PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

CoAprovel 150 mg/12,5 mg tablety.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 150 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlórtiazidu.

Pomocná látka zo známym účinkom:
Každá tableta obsahuje 26,65 mg laktózy (ako monohydrát laktózy).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.
Broskyňové, bikonvexné, oválne, s vytlačeným srdcom na jednej strane a číslom 2775 na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba esenciálnej hypertenzie.

Táto fixná kombinácia dávok je indikovaná u dospelých pacientov, ktorých krvný tlak nie je adekvátne kontrolovaný samotným irbesartanom alebo hydrochlórtiazidom (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

CoAprovel sa užíva jedenkrát denne s jedlom, alebo bez jedla.

Môže sa odporučiť titrácia dávky jednotlivých zložiek (t.j. irbesartanu a hydrochlórtiazidu).

Keď je to klinicky vhodné, možno zvážiť priamu zmenu z monoterapie na fixnú kombináciu:
- CoAprovel 150 mg/12,5 mg sa môže podávať pacientom, ktorých krvný tlak nie je adekvátne kontrolovaný samotným hydrochlórtiazidom alebo irbesartanom 150 mg;
- CoAprovel 300 mg/12,5 mg sa môže podávať pacientom nedostatočne kontrolovaným irbesartanom 300 mg alebo CoAprovelom 150 mg/12,5 mg.
- CoAprovel 300 mg/25 mg sa môže podávať pacientom nedostatočne kontrolovaným CoAprovelom 300 mg/12,5 mg.

Neodporúčajú sa vyššie dávky ako 300 mg irbesartanu / 25 mg hydrochlórtiazidu jedenkrát denne.
V prípade potreby sa môže CoAprovel podávať spolu s inými antihypertenzívnymi liekmi (pozri časti 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Kvôli obsahu hydrochlórtiazidu sa CoAprovel neodporúča podávať pacientom s ťažkou obličkovou dysfunkciou (klírens kreatinínu < 30 ml/min). U tejto skupiny pacientov sa uprednostňujú slučkové

diuretiká pred tiazidovými. U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávkovania ak je klírens kreatinínu obličkami ≥ 30 ml/min (pozri časti 4.3 a 4.4).

Porucha funkcie pečene

CoAprovel nie je indikovaný u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene. U pacientov s poruchou funkcie pečene sa tiazidy musia používať opatrne. U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávkovania CoAprovelu (pozri časť 4.3).

Starší pacienti

Starším pacientom nie je potrebné upravovať dávku CoAprovelu.

Pediatrická populácia

CoAprovel sa neodporúča používať u pediatrickej populácie, pretože bezpečnosť a účinnosť nebola stanovená. Nie sú dostupné žiadne údaje.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivá alebo ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 alebo na iné sulfónamidové deriváty (hydrochlórtiazid je sulfónamidový derivát)
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4.a 4.6)
- Ťažká porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min)
- Refraktérna hypokaliémia, hyperkalciémia
- Ťažká porucha funkcie pečene, biliárna cirhóza a cholestáza
- Súbežné používanie CoAprovelu s liekmi obsahujúcimi aliskiren je kontraindikované u pacientov s diabetes mellitus alebo poruchou funkcie obličiek (glomerulárna filtrácia (GFR) < 60 ml/min/1,73 m^2) (pozri časti 4.5 a 5.1).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hypotenzia - pacienti s depléciou objemu: pri používaní CoAprovelu sa zriedkavo vyskytla symptomatická hypotenzia u pacientov s hypertenziou bez ďalších rizikových faktorov hypotenzie. Symptomatická hypotenzia sa môže vyskytnúť u pacientov s depléciou objemu a/alebo sodíka pri intenzívnej diuretickej liečbe, reštrikcii solí v rámci diétnej liečby, pri hnačke alebo vracaní. Tieto stavy musia byť upravené pred začatím liečby CoAprovelom.

Stenóza renálnej artérie - Renovaskulárna hypertenzia: zvýšené riziko ťažkej hypotenzie a renálnej insuficiencie hrozí u pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie solitárne funkčnej obličky, ak sú liečení inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu alebo antagonistami receptorov pre angiotenzín-II. Hoci horeuvedené tvrdenie nie je dokumentované v súvislosti s CoAprovelom, dá sa predpokladať podobný účinok.

Porucha funkcie obličiek a transplantácia obličiek: ak sa CoAprovel používa u pacientov s poškodenou renálnou funkciou, odporúča sa pravidelné monitorovanie hladín draslíka, kreatinínu a kyseliny močovej v sére. Nie sú skúsenosti s podávaním CoAprovelu u pacientov po nedávnej transplantácii obličky. CoAprovel sa nesmie používať u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) (pozri časť 4.3). Pri podávaní tiazidových diuretík pacientom s poruchou funkcie obličiek sa môže vyskytnúť azotémia. U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávkovania, ak je klírens kreatinínu ≥ 30 ml/min. Avšak u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu ≥ 30 ml/min ale < 60 ml/min) sa táto fixná kombinácia dávok musí podávať opatrne.

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS): preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1). Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak.
Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Porucha funkcie pečene: u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo s progresívnym ochorením pečene sa musia tiazidy používať opatrne, pretože aj malá zmena v rovnováhe telesných tekutín a elektrolytov môže vyústiť do hepatálnej kómy. Nie sú klinické skúsenosti s používaním CoAprovelu u pacientov s poruchou funkcie pečene.

Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne, obštruktívna hypertrofická kardiomyopatia: tak, ako pri podávaní iných vazodilatancií, u pacientov s aortálnou alebo mitrálnou stenózou, alebo obštruktívnou hypertrofickou kardiomyopatiou, je potrebná zvláštna opatrnosť.

Primárny aldosteronizmus: pacienti s primárnym aldosteronizmom všeobecne neodpovedajú na antihypertenzívne lieky pôsobiace cez inhibíciu renín-angiotenzínového systému. Preto sa neodporúča používať CoAprovel.

Účinky na metabolizmus a endokrinný systém: liečba tiazidmi môže narušiť toleranciu glukózy. Počas liečby tiazidmi sa môže manifestovať latentný diabetes mellitus. Irbesartan môže najmä u diabetických pacientov vyvolať hypoglykémiu. U pacientov liečených inzulínom alebo antidiabetikami sa má zvážiť vhodné monitorovanie glukózy v krvi; v prípade potreby sa môže vyžadovať úprava dávky inzulínu alebo antidiabetík (pozri časť 4.5).

Liečba tiazidovými diuretikami je spojená so zvýšením hladín cholesterolu a triglyceridov. Pri dávke 12,5 mg, ktorú CoAprovel obsahuje, však tento účinok nebol hlásený alebo bol len minimálny.
U niektorých pacientov, ktorým sa podávajú tiazidy sa môže vyskytnúť hyperurikémia alebo sa môže manifestovať dna.

Nerovnováha elektrolytov: u všetkých pacientov s diuretickou liečbou sa musia vo vhodných pravidelných intervaloch vyšetriť hladiny elektrolytov v sére.

Tiazidy, vrátane hydrochlórtiazidu, môžu spôsobiť nerovnováhu telesných tekutín alebo elektrolytov (hypokaliémiu, hyponatriémiu a hypochloremickú alkalózu). Varujúce príznaky nerovnováhy tekutín a elektrolytov sú sucho v ústach, smäd, slabosť, letargia, ospalosť, nepokoj, svalová bolesť alebo kŕče, svalová únava, hypotenzia, oligúria, tachykardia a gastrointestinálne poruchy ako nauzea alebo vracanie.

Pri používaní tiazidových diuretík môže vzniknúť hypokaliémia, súčasná liečba irbesartanom však môže znížiť diuretikami indukovanú hypokaliémiu. Riziko hypokaliémie je najvyššie u pacientov s cirhózou pečene, u pacientov s nadmernou diurézou, u pacientov s neadekvátnym perorálnym príjmom elektrolytov a u pacientov so súčasnou liečbou kortikosteroidmi alebo ACTH. Naopak, vzhľadom na to, že zložkou CoAprovelu je irbesartan, hyperkaliémia sa môže vyskytnúť hlavne pri poruche funkcie obličiek a/alebo pri srdcovom zlyhaní a diabetes mellitus. U rizikových pacientov sa odporúča adekvátne monitorovanie draslíka v sére. CoAprovel sa musí obzvlášť opatrne podávať pri súčasnej liečbe draslík šetriacimi diuretikami, pri náhradách draslíka alebo pri soľných náhradách obsahujúcich draslík (pozri časť 4.5).

Neexistujú dôkazy o tom, že by irbesartan mohol znížiť diuretikami indukovanú hyponatriémiu alebo jej predísť. Nedostatok chloridov je väčšinou mierny a zvyčajne nevyžaduje liečbu.

Tiazidy môžu znížiť vylučovanie vápnika močom a tým môžu spôsobiť prechodné a mierne zvýšenie vápnika v sére bez prítomnej poruchy metabolizmu vápnika. Výrazná hyperkalciémia môže svedčiť o latentnej hyperparatyreóze. Pred vykonaním testov funkcie prištítnych teliesok musí byť liečba tiazidmi prerušená.

Dokázalo sa, že tiazidy zvyšujú exkréciu horčíka močom, čo môže spôsobiť hypomagneziémiu.

Intestinálny angioedém:
U pacientov liečených antagonistami receptorov angiotenzínu II [vrátane CoAprovelu] bol hlásený intestinálny angioedém (pozri časť 4.8). U týchto pacientov sa vyskytla bolesť brucha, nauzea, vracanie a hnačka. Príznaky ustúpili po vysadení antagonistov receptorov angiotenzínu II. Ak je diagnostikovaný intestinálny angioedém, liečba CoAprovelom sa má prerušiť a má sa začať primerané sledovanie pacienta až do úplného vymiznutia príznakov.

Lítium: neodporúča sa kombinácia lítia s CoAprovelom (pozri časť 4.5).

Antidopingový test: hydrochlórtiazid obsiahnutý v tomto lieku by mohol spôsobiť pozitívne analytické výsledky v antidopingovom teste.

Všeobecne: u pacientov, ktorých cievny tonus a renálne funkcie závisia predovšetkým od aktivity renín-angiotenzín-aldosterónového systému (napr. pacienti s ťažkým kongestívnym zlyhaním srdca alebo základným renálnym ochorením, vrátane stenózy renálnej artérie), liečba inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu alebo antagonistami receptorov angiotenzínu-II, ktoré pôsobia na tento systém, bola spojená s akútnou hypotenziou, azotémiou, oligúriou alebo zriedkavo s akútnym renálnym zlyhaním (pozri časť 4.5). Tak, ako pri iných antihypertenzívach, prudký pokles krvného tlaku u pacientov s ischemickou kardiopatiou alebo ischemickým kardiovaskulárnym ochorením, môže viesť k infarktu myokardu alebo k náhlej cievnej mozgovej príhode.

U pacientov s alebo bez anamnézy alergie alebo bronchiálnej astmy môžu nastať reakcie z precitlivenosti na hydrochlórtiazid, väčšia pravdepodobnosť je však u pacientov s anamnézou.

Pri používaní tiazidových diuretík bolo hlásené zhoršenie alebo aktivácia systémového lupus erythematosus.

Prípady fotosenzitívnych reakcií sa vyskytli po tiazidových diuretikách (pozri časť 4.8). Ak sa fotosenzitivita vyskytne počas liečby, odporúča sa ukončiť liečbu. Ak je opakované podanie diuretika nevyhnutné, odporúča sa chrániť exponovanú oblasť pred slnkom alebo umelým UVA.

Gravidita: antagonisty receptora angiotenzínu-II (AIIRAs) sa nemajú začať podávať počas gravidity. Pokiaľ nie je pokračovanie liečby AIIRA nevyhnutné, u pacientok plánujúcich graviditu sa má zmeniť liečba na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má preukázaný profil bezpečnosti na použitie počas gravidity. Ak sa gravidita potvrdí, liečba AIIRAs sa má okamžite ukončiť a ak je vhodné, začať alternatívnu liečbu (pozri časti 4.3 a 4.6).

Choroidálna efúzia, akútna myopia a sekundárny akútny glaukóm s uzavretým uhlom: liečivá sulfónamidy alebo liečivá deriváty sulfónamidov môžu spôsobiť idiosynkratickú reakciu vedúcu k choroidálnej efúzii s poruchou zorného poľa, prechodnej myopii a akútnemu glaukómu s uzavretým uhlom. Hoci je hydrochlórtiazid sulfónamid, doposiaľ sa po hydrochlórtiazide hlásili iba ojedinelé prípady akútneho glaukómu s uzavretým uhlom. Symptómy zahŕňajú akútny nástup zníženej ostrosti zraku alebo bolesť očí a typicky sa objavujú v priebehu hodín až týždňov po začatí užívania liečiva. Neliečený akútny glaukóm s uzavretým uhlom môže viesť k trvalej strate zraku. Primárna liečba je ukončiť užívanie liečiva tak rýchlo, ako je to možné. Ak vnútroočný tlak nie je kontrolovateľný, možno zvážiť potrebu rýchlej lekárskej alebo chirurgickej liečby. Rizikové faktory rozvoja akútneho glaukómu s uzavretým uhlom môžu zahŕňať alergiu na sulfónamidy alebo penicilín v anamnéze (pozri časť 4.8).

Pomocné látky:

CoAprovel 150 mg/12,5 mg tablety obsahujú laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

CoAprovel 150 mg/12,5 mg tablety obsahujú sodík. Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Nemelanómová rakovina kože
V dvoch epidemiologických štúdiách vychádzajúcich z dánskeho národného onkologického registra (Danish National Cancer Registry) sa pozorovalo zvýšené riziko nemelanómovej rakoviny kože (non-melanoma skin cancer, NMSC) [bazocelulárneho karcinómu (basal cell carcinoma, BCC) a skvamocelulárneho karcinómu (squamous cell carcinoma, SCC)] pri zvyšujúcej sa expozícii kumulatívnej dávke hydrochlórtiazidu (hydrochlorothiazide, HCTZ). Možným mechanizmom pre vznik NMSC môžu byť fotosenzibilizačné účinky HCTZ.
Pacientov užívajúcich HCTZ je potrebné informovať o riziku NMSC a odporučiť im, aby si pravidelne kontrolovali kožu kvôli možnému vzniku akýchkoľvek nových lézií a aby urýchlene nahlásili akékoľvek podozrivé kožné lézie. Pacientom je potrebné odporučiť možné preventívne opatrenia, ako je obmedzené vystavovanie sa slnečnému svetlu a UV lúčom a aby v prípade vystavenia sa slnečnému žiareniu používali primeranú ochranu s cieľom minimalizovať riziko kožnej rakoviny. Podozrivé kožné lézie je potrebné urýchlene vyšetriť, potenciálne aj histologickým vyšetrením biopsií. Použitie HCTZ bude možno potrebné prehodnotiť aj v prípade pacientov, u ktorých sa v minulosti vyskytla NMSC (pozri tiež časť 4.8).

Akútna respiračná toxicita
Po užití hydrochlórtiazidu boli hlásené veľmi zriedkavé závažné prípady akútnej respiračnej toxicity vrátane syndrómu akútnej respiračnej tiesne (acute respiratory distress syndrome, ARDS). Pľúcny edém sa zvyčajne rozvinie do niekoľkých minút až hodín po užití hydrochlórtiazidu. K počiatočným príznakom patria dýchavičnosť, horúčka, zhoršenie funkcie pľúc a hypotenzia. Ak existuje podozrenie na diagnózu ARDS, CoAprovel sa má vysadiť a má sa poskytnúť vhodná liečba. Hydrochlórtiazid sa nemá podávať pacientom, u ktorých sa v minulosti vyskytol ARDS po užití hydrochlórtiazidu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Iné antihypertenzíva: antihypertenzívny účinok CoAprovelu sa môže zvýšiť pri súčasnom používaní iných antihypertenzív. Irbesartan a hydrochlórtiazid (pri dávkach do 300 mg irbesartanu/25 mg hydrochlórtiazidu) boli bezpečne podávané s inými antihypertenzívami ako sú blokátory vápnikových kanálov a betablokátory. Predchádzajúca liečba vysokými dávkami diuretík môže viesť k objemovej deplécii a riziku hypotenzie na začiatku liečby irbesartanom s alebo bez tiazidových diuretík ak pred tým nebola urobená korekcia objemovej deplécie (pozri časť 4.4).

Lieky obsahujúce aliskiren alebo inhibítory ACE: údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa spája s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako sú hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek), v porovnaní s použitím látky ovplyvňujúcej RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Lítium: pri súbežnom podávaní lítia s inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu bolo zistené reverzibilné zvýšenie koncentrácie a toxicity lítia v sére. Podobné účinky irbesartanu boli doteraz veľmi zriedkavo hlásené. Navyše, tiazidy znižujú renálny klírens lítia, takže sa pri užívaní CoAprovelu môže zvýšiť riziko toxicity lítia. Preto sa kombinácia lítia a CoAprovelu neodporúča (pozri časť 4.4). Ak je kombinácia nevyhnutná, odporúča sa starostlivé monitorovanie hladiny lítia v sére.

Lieky ovplyvňujúce hladinu draslíka: kálium-deplečný účinok hydrochlórtiazidu je zoslabený draslík šetriacim účinkom irbesartanu. Avšak, tento účinok hydrochlórtiazidu na hladinu draslíka v sére môže byť zosilnený inými liekmi spojenými so stratou draslíka a hypokaliémiou (napr. iné draslík šetriace diuretiká, laxatíva, amfotericín, karbenoxolon, sodná soľ penicilínu G). Naopak, na základe skúseností s používaním iných liekov tlmiacich renín angiotenzínový systém, súbežné podávanie draslík

šetriacich diuretík, náhrad draslíka, soľných náhrad obsahujúcich draslík alebo iných liekov, ktoré môžu zvyšovať hladinu draslíka v sére (napr. sodná soľ heparínu) môže viesť k zvýšenej hladiny draslíka v sére. U rizikových pacientov sa odporúča adekvátne monitorovanie sérového draslíka (pozri časť 4.4).

Lieky ovplyvnené zmenami hladiny draslíka v sére: pravidelné monitorovanie hladiny draslíka v sére sa odporúča ak sa CoAprovel podáva s liekmi, ktorých účinok je ovplyvnený zmenami hladiny draslíka v sére (napríklad digitálisové glykozidy, antiarytmiká).

Nesteroidové protizápalové lieky: ak sa antagonisty angiotenzínu-II zároveň podávajú s nesteroidovými protizápalovými liekmi (napr. selektívne COX-2 inhibítory, kyselina acetylosalicylová (> 3 g/deň) a neselektívne NSAIDs) môže dôjsť k oslabeniu antihypertenzívneho účinku.

Ako u ACE inhibítorov, sprievodné podávanie antagonistov angiotenzínu-II a NSAIDs môže viesť k zvýšeniu rizika zhoršených renálnych funkcií, zahrňujúcich možné akútne renálne zlyhanie a zvýšenie sérového draslíka najmä u pacientov so slabou pre-existujúcou renálnou funkciou. Kombinácia sa musí podávať opatrne najmä v pokročilom veku. Pacienti musia byť adekvátne hydratovaní a musí sa zvážiť pravidelné monitorovanie renálnych funkcií po zahájení sprievodnej terapie.

Repaglinid: irbesartan má potenciál inhibovať OATP1B1. V klinickej štúdii bolo uvedené, že irbesartan zvýšil C_{max} a AUC repaglinidu (substrát OATP1B1) 1,8-násobne a 1,3-násobne v uvedenom poradí, keď sa podával 1 hodinu pred repaglinidom. V ďalšej štúdii nebola hlásená žiadna relevantná farmakokinetická interakcia pri súbežnom podávaní týchto dvoch liekov. Preto sa môže vyžadovať úprava dávky antidiabetickej liečby, akou je repaglinid (pozri časť 4.4).

Ďalšie informácie o interakciách irbesartanu: v klinických štúdiách nie je ovplyvnená farmakokinetika irbesartanu hydrochlórtiazidom. Irbesartan je prevažne metabolizovaný CYP2C9 a v menšom rozsahu glukuronidáciou. Neboli pozorované signifikantné farmakokinetické alebo farmakodynamické interakcie, keď sa irbesartan podával s warfarínom metabolizovaným CYP2C9. Účinky induktorov CYP2C9, ako je rifampicín, na farmakokinetiku irbesartanu neboli vyhodnotené. Farmakokinetika digoxínu nebola súčasným podávaním irbesartanu zmenená.

Ďalšie informácie o liekových interakciách hydrochlórtiazidu: k interakcii s tiazidovými diuretikami môže dôjsť, ak sa súčasne užívajú nasledujúce lieky:

Alkohol: môže dôjsť k potenciovaniu ortostatickej hypotenzie;

Antidiabetické lieky (perorálne antidiabetiká a inzulín): môže byť potrebná úprava dávkovania antidiabetík (pozri časť 4.4);

Cholestyramín a kolestipolová živica: v prítomnosti živicových iónomeničov je narušená absorbcia hydrochlórtiazidu. CoAprovel sa má podávať najmenej jednu hodinu pred alebo štyri hodiny po užití týchto liekov;

Kortikosteroidy, ACTH: môže sa zvýšiť deplécia elektrolytov, hlavne hypokaliémia;

Digitálisové glykozidy: tiazidmi indukovaná hypokaliémia alebo hypomagneziémia prispieva ku vzniku digitálisom indukovanej srdcovej arytmie (pozri časť 4.4);

Nesteroidové protizápalové lieky: užívanie nesteroidových protizápalových liekov môže u niektorých pacientov znižovať diuretický, natriuretický a antihypertenzný účinok tiazidových diuretík;

Presorické amíny (napríklad noradrenalín): účinok môže byť znížený, ale nie natoľko, aby ich použitie bolo vylúčené;

Nedepolarizujúce relaxanciá kostrového svalstva (napr. tubokurarín): účinok nedepolarizujúcich relaxancií môže byť potenciovaný hydrochlórtiazidom;

Lieky proti dne: môže byť potrebná úprava dávkovania liekov proti dne, pretože hydrochlórtiazid môže zvýšiť hladinu kyseliny močovej v sére. Môže byť potrebné zvýšenie dávkovania probenecidu alebo sulfinpyrazónu. Súčasné podávanie tiazidových diuretík môže zvýšiť výskyt reakcií z precitlivenosti na alopurinol;

Soli vápnika: tiazidové diuretiká môžu zvýšiť hladinu vápnika v sére, pretože znižujú jeho exkréciu. Ak sa musia predpísať náhrady vápnika alebo lieky šetriace vápnik (napríklad liečba vitamínom D), musí sa monitorovať hladina vápnika v sére a dávkovanie vápnika sa musí primerane upraviť;

Karbamazepín: súbežné používanie karbamazepínu a hydrochlórtiazidu je spojené s rizikom symptomatickej hyponatrémie. Počas súbežného používania sa majú monitorovať elektrolyty. Ak je možné, má byť použitý iná skupina diuretík;

Iné interakcie: pôsobením tiazidov môže byť zvýšený hyperglykemický účinok betablokátorov a diazoxidov. Anticholínergiká (napríklad atropín, beperidén) môžu zvýšiť biologickú dostupnosť diuretík tiazidového typu znížením gastrointestinálnej motility a rýchlosti žalúdočného vyprázdňovania. Tiazidy môžu zvýšiť riziko nežiaducich účinkov spôsobených amantadínom. Tiazidy môžu znížiť exkréciu cytotoxických liekov obličkami (napríklad cyklofosfamid, metotrexát) a potenciovať ich myelosupresívny účinok.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Antagonisty receptora angiotenzínu-II (AIIRAs)

Použitie AIIRAs sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Použitie AIIRAs je v druhom a treťom trimestri gravidity kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.4).

Epidemiologický dôkaz týkajúci sa rizika teratogenicity po expozícii ACE inhibítormi počas prvého trimestra gravidity nie je presvedčivý, avšak malé zvýšenie rizika nie je možné vylúčiť. Kým nie sú známe kontrolované epidemiologické údaje týkajúce sa rizika Inhibítorov Receptora Angiotenzínu-II (AIIRAs), podobné riziká môžu existovať pre celú skupinu liekov. Pokiaľ je liečba AIIRA nevyhnutná, u pacientok plánujúcich graviditu sa má zmeniť liečba na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má preukázaný profil bezpečnosti na použitie počas gravidity. Ak sa gravidita potvrdí, liečba AIIRAs sa má okamžite ukončiť a ak je vhodné, začať alternatívnu liečbu.

Je známe, že vystavenie sa liečbe AIIRA počas druhého a tretieho trimestra gravidity indukuje humánnu fetotoxicitu (znížená renálna funkcia, oligohydramnión, retardácia lebečnej osifikácie) a neonatálnu toxicitu (renálne zlyhanie, hypotenzia, hyperkaliémia). (Pozri časť 5.3).

Odporúča sa sonografická kontrola renálnej funkcie a lebky, ak sa AIIRAs podávajú od druhého trimestra gravidity.

Dojčatá matiek užívajúcich AIIRAs sa majú dôsledne monitorovať na hypotenziu (pozri časti 4.3 a 4.4).

Hydrochlórtiazid

Skúsenosti s hydrochlórtiazidom počas tehotenstva sú obmedzené, predovšetkým počas prvého trimestra. Štúdie na zvieratách sú nedostatočné. Hydrochlórtiazid prechádza placentou. Vychádzajúc z farmakologického mechanizmu účinku hydrochlórtiazidu, jeho použitie počas druhého a tretieho trimestra môže oslabiť fetoplacentárnu perfúziu a môže spôsobiť fetálne a neonatálne účinky ako je žltačka, poruchu elektrolytovej rovnováhy a trombocytopéniu.

Hydrochlórtiazid sa nemá používať na gestačný edém, gestačnú hypertenziu alebo preeklampsiu kvôli riziku zníženia objemu plazmy a hypoperfúzie placenty bez prospešného prínosu na priebeh ochorenia.

Hydrochlórtiazid sa nemá používať na esenciálnu hypertenziu u tehotných žien s výnimkou zriedkavej situácie, keď nie je možné použiť inú liečbu.

Vzhľadom na to, že CoAprovel obsahuje hydrochlórtiazid, neodporúča sa užívať ho v prvom trimestri gravidity. Pred plánovanou graviditou sa musí prejsť na vhodnú alternatívnu liečbu.

Dojčenie

Antagonisty receptora angiotenzínu-II (AIIRAs)

Pretože nie sú dostupné informácie týkajúce sa použitia CoAprovelu počas dojčenia, CoAprovel sa neodporúča používať a vhodnejšie je zvoliť alternatívnu liečbu s lepšie dokázaným bezpečnostným profilom počas dojčenia, obzvlášť počas dojčenia novorodencov alebo predčasne narodených detí.

Nie je známe, či sa irbesartan alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka.
Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u potkanov preukázali vylučovanie irbesartanu alebo jeho metabolitov do mlieka (pre podrobné informácie pozri 5.3).

Hydrochlórtiazid

Hydrochlórtiazid sa vylučuje do ľudského mlieka v malom množstve. Tiazidy vo vysokých dávkach spôsobujú intenzívnu diurézu, ktorá môže zastaviť produkciu mlieka. Použitie CoAprovelu počas laktácie sa neodporúča. Ak sa CoAprovel používa počas laktácie, dávky majú byť čo najnižšie.

Fertilita

Irbesartan nemal vplyv na fertilitu liečených potkanov a ich potomkov až do dávky navodzujúcej prvé príznaky parentálnej toxicity (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Vzhľadom na jeho farmakodynamické vlastnosti je nepravdepodobné, že by CoAprovel mohol ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vedení vozidiel alebo obsluhe strojov treba vziať do úvahy, že počas liečby hypertenzie sa občas môžu vyskytnúť závraty a únava.

4.8 Nežiaduce účinky

Kombinácia irbesartanu/hydrochlórtiazidu
Z 898 hypertenzných pacientov, ktorí užívali rozdielne dávky irbesartanu/hydrochlórtiazidu (rozpätie: 37,5 mg/6,25 mg až 300 mg/25 mg) v placebom kontrolovaných skúšaniach, 29,5% z nich hlásilo nežiaduce reakcie. Najčastejšími hlásenými nežiaducimi reakciami boli závrat (5,6%), únava (4,9%), nauzea/vracanie (1,8%) a abnormálne močenie (1,4%). Okrem toho, bolo v štúdiách často hlásené aj zvýšenie močovinového dusíka v krvi (BUN-blood urea nitrogen 2,3%), kreatínkinázy (1,7%) a kreatinínu (1,1%).

Tabuľka 1 zahŕňa nežiaduce reakcie zo spontánnych hlásení pozorované v placebom kontrolovaných skúšaniach.

Frekvencia výskytu nežiaducich reakcií uvedených nižšie je definovaná použitím nasledovnej konvencie: veľmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100); zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000); veľmi zriedkavé (< 1/10 000). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie v placebom kontrolovaných skúšaniach a spontánne hlásenia		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia:	Časté:	zvýšenie močoviny (BUN) v krvi, kreatinínu a kreatínkinázy
	Menej časté:	zníženie draslíka a sodíka v sére
Poruchy srdca a srdcovej činnosti:	Menej časté:	synkopa, hypotenzia, tachykardia, edém
Poruchy nervového systému:	Časté:	závrat
	Menej časté:	ortostatický závrat
	Neznáme:	bolesť hlavy
Poruchy ucha a labyrintu:	Neznáme:	tinnitus
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:	Neznáme:	kašeľ
Poruchy gastrointestinálneho traktu:	Časté:	nauzea/vracanie
	Menej časté:	hnačka
	Neznáme:	dyspepsia, porucha chuti
Poruchy obličiek a močových ciest:	Časté:	abnormálne močenie
	Neznáme:	poškodenie funkcie obličiek vrátane ojedinelých prípadov zlyhania obličiek u rizikových pacientov (pozri časť 4.4)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:	Menej časté:	opuch končatín
	Neznáme:	artralgia, myalgia
Poruchy metabolizmu a výživy:	Neznáme:	hyperkaliémia
Poruchy ciev:	Neznáme:	sčervenanie
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:	Časté:	únava
Poruchy imunitného systému:	Neznáme:	prípady hypersenzitívnych reakcií ako je angioedém, vyrážka, urtikária
Poruchy pečene a žlčových ciest:	Menej časté:	žltačka
	Neznáme:	hepatitída, abnormálna funkcia pečene
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov:	Menej časté:	sexuálna dysfunkcia, zmeny libida

Ďalšie informácie o jednotlivých zložkách: okrem vyššie uvedených nežiaducich reakcií pre kombinovaný produkt môžu sa vyskytnúť iné nežiaduce reakcie v minulosti hlásené pri jednej zo zložiek CoAprovelu. Tabuľka 2 a 3 nižšie poukazuje na nežiaduce reakcie hlásené pri jednotlivých zložkách CoAprovelu.

Tabuľka 2: Nežiaduce reakcie hlásené pri použití samotného **irbesartanu**		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:	Menej časté:	bolesť na hrudníku
Poruchy krvi a lymfatického systému:	Neznáme:	anémia, trombocytopénia
Poruchy imunitného systému:	Neznáme:	anafylaktická reakcia vrátane anafylaktického šoku
Poruchy metabolizmu a výživy:	Neznáme:	hypoglykémia
Poruchy gastrointestinálneho traktu:	Zriedkavé:	intestinálny angioedém

Tabuľka 3: Nežiaduce reakcie hlásené pri používaní samotného **hydrochlórtiazidu**		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia:	Neznáme:	elektrolytová nerovnováha (vrátane hypokaliémie a hyponatriémie, pozri časť 4.4), hyperurikémia, glykozúria, hyperglykémia, zvýšenie cholesterolu a triglyceridov

Poruchy srdca a srdcovej činnosti:	Neznáme:	srdcové arytmie
Poruchy krvi a lymfatického systému:	Neznáme:	aplastická anémia, depresia kostnej drene, neutropénia/agranulocytóza, hemolytická anémia, leukopénia, trombocytopénia
Poruchy nervového systému:	Neznáme:	vertigo, parestézia, závrat, nepokoj
Poruchy oka:	Neznáme:	prechodné rozmazané videnie, xantopsia, akútna myopia a sekundárny akútny glaukóm s uzavretým uhlom, choroidálna efúzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:	Veľmi zriedkavé: Neznáme:	syndróm akútnej respiračnej tiesne (ARDS) (pozri časť 4.4) ťažkosti s dýchaním (vrátane pneumonitídy a pľúcneho edému)
Poruchy gastrointestinálneho traktu:	Neznáme:	pankreatitída, anorexia, hnačka, zápcha, dráždenie žalúdka, sialadenitída, strata chuti do jedla
Poruchy obličiek a močových ciest:	Neznáme:	intersticiálna nefritída, renálna dysfunkcia
Poruchy kože a podkožného tkaniva:	Neznáme:	anafylaktické reakcie, toxická epidermálna nekrolýza, nekrotizujúca angiitída (vaskulitída, kožná vaskulitída), reakcie podobné kožnému lupus erythematosus, reaktivácia kožného lupus erythematosus, fotosenzitívne reakcie, vyrážka, urtikária
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:	Neznáme:	slabosť, svalový kŕč
Poruchy ciev:	Neznáme:	posturálna hypotenzia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:	Neznáme:	horúčka
Poruchy pečene a žlčových ciest:	Neznáme:	žltačka (intrahepatálna cholestatická žltačka)
Psychické poruchy:	Neznáme:	depresia, poruchy spánku
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy):	Neznáme:	nemelanómová rakovina kože (bazocelulárny karcinóm a skvamocelulárny karcinóm)

Nemelanómová rakovina kože: Na základe dostupných údajov z epidemiologických štúdií sa pozorovala súvislosť medzi HCTZ a NMSC v závislosti od kumulatívnej dávky (pozri tiež časti 4.4 a 5.1).

Nežiaduce účinky hydrochlórtiazidu závislé od dávky (najmä elektrolytové poruchy) sa môžu zvýšiť počas titrácie hydrochlórtiazidu.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Nie sú dostupné osobitné informácie o liečbe predávkovania CoAprovelom. Pacient musí byť pozorne sledovaný, liečba musí byť symptomatická a podporná. Manažment závisí od času užitia a od

závažnosti symptómov. Navrhované opatrenia zahŕňajú indukciu emézy a/alebo gastrickú laváž. Pri liečbe predávkovania môže byť prospešné podanie aktívneho uhlia. Často sa musia monitorovať elektrolyty a kreatinín v sére. Ak sa vyskytne hypotenzia, pacient musí ležať na chrbte a dostávať rýchlu náhradu objemu tekutín a solí.

Najpravdepodobnejším prejavom predávkovania irbesartanom je hypotenzia a tachykardia, môže sa vyskytnúť aj bradykardia.

Predávkovanie hydrochlórtiazidom je spojené s depléciou elektolytov (hypokaliémia, hypochloriémia, hyponatriémia) a dehydratáciou spôsobenou nadmerným močením. Najbežnejšími znakmi a príznakmi predávkovania sú nauzea a somnolencia. Hypokaliémia môže spôsobiť svalové kŕče a/alebo zvýrazniť srdcovú arytmiu najmä pri súčasnom používaní digitálisových glykozidov alebo niektorých antiarytmických liekov.

Irbesartan nie je možné odstrániť hemodialýzou. Stupeň odstránenia hydrochlórtiazidu hemodialýzou nebol stanovený.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonisty angiotenzínu-II, kombinácie
ATC kód C09DA04.

Mechanizmus účinku

CoAprovel je kombináciou antagonistu receptora angiotenzínu-II, irbesartanu, a tiazidového diuretika, hydrochlórtiazidu. Kombinácia týchto látok má aditívny antihypertenzívny účinok, znižuje krvný tlak výraznejšie ako pri užívaní oboch zložiek samostatne.

Irbesartan je silný, perorálne aktívny selektívny antagonista receptora angiotenzínu-II (AT1 podtyp). Predpokladá sa, že blokuje všetky účinky angiotenzínu-II sprostredkované AT1 receptorom, bez ohľadu na zdroj alebo cestu syntézy angiotenzínu-II. Selektívny antagonizmus receptorov angiotenzínu-II (AT1) vedie k zvýšeniu hladiny renínu a angiotenzínu-II v plazme a k zníženiu koncentrácie aldosterónu v plazme. Pri odporúčaných dávkach samotného irbesartanu nie sú významne ovplyvnené sérové hladiny draslíka u pacientov bez rizika elektrolytovej nerovnováhy (pozri časť 4.4 a 4.5). Irbesartan neinhibuje ACE (kinináza-II), enzým tvoriaci angiotenzín-II a degradujúci bradykinín na inaktívne metabolity. Irbesartan pre svoj účinok nevyžaduje metabolickú aktiváciu.

Hydrochlórtiazid je tiazidové diuretikum. Mechanizmus antihypertenzívneho účinku tiazidových diuretík nie je úplne známy. Tiazidy ovplyvňujú mechanizmus renálnej tubulárnej reabsorbcie elektrolytov priamym zvýšením vylučovania sodíka a chloridov v približne rovnakom množstve. Diuretický účinok hydrochlórtiazidu znižuje plazmatický objem, zvyšuje plazmatickú renínovú aktivitu, zvyšuje sekréciu aldosterónu s následným zvýšením vylučovania draslíka a bikarbonátov do moču a znížením draslíka v sére. Súčasné podávanie irbesartanu má pravdepodobne prostredníctvom blokády renín-angiotenzín-aldosterónového systému tendenciu zvrátiť straty draslíka spôsobené týmito diuretikami. S hydrochlórtiazidom sa diuréza objaví po 2 hodinách a vrchol účinku sa objaví asi po 4 hodinách pričom účinok pretrváva približne 6-12 hodín.

Kombinácia hydrochlórtiazidu a irbesartanu v ich terapeutickom rozsahu dávok spôsobuje od dávky závislé aditívne zníženie krvného tlaku. Pridanie 12,5 mg hydrochlórtiazidu k 300 mg irbesartanu jedenkrát denne, u pacientov s neadekvátne kontrolovaným tlakom krvi samostatne podávaným irbesartanom 300 mg, spôsobuje ďalšie zníženie diastolického tlaku krvi v porovnaní s placebom v najnižšom bode účinku (24 hodín po podaní) o 6,1 mmHg. V porovnaní s placebom, kombinácia

300 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlórtiazidu spôsobuje všeobecne systolicko/diastolické zníženie do 13,6/11,5 mmHg.

Limitované klinické údaje (7 z 22 pacientov) naznačili, že pacienti nekontrolovaní kombináciou 300 mg/12,5 mg môžu reagovať po vytitrovaní dávky na 300 mg/25 mg. U týchto pacientov bol pozorovaný zvýšený hypotenzný účinok u oboch systolického krvného tlaku (SBP) a diastolického krvného tlaku (DBP) (13,3 a 8,3 mmHg).

V porovnaní s placebom, dávka 150 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlórtiazidu podávaná jedenkrát denne pacientom s miernou až stredne ťažkou hypertenziou, spôsobuje zníženie systolického/diastolického krvného tlaku v najnižšom bode účinku (24 hodín po podaní dávky) o 12,9/6,9 mmHg. Vrchol účinku sa dosiahne 3-6 hodín po užití. Pri ambulantnom monitorovaní krvného tlaku sa podávaním kombinácie irbesartanu 150 mg s hydrochlórtiazidom 12,5 mg jedenkrát denne dosiahlo konzistentné zníženie krvného tlaku v priebehu 24 hodín s priemernou systolicko/diastolickou redukciou o 15,8/10,0 mmHg v porovnaní s placebom. Pomer účinku v najnižšom bode k vrcholovému účinku CoAprovelu 150 mg/12,5 mg bol 100% pri ambulantnom monitorovaní krvného tlaku. Pomer účinku v najnižšom bode k vrcholovému účinku pri meraní tlaku manžetou počas návštevy pacienta v ambulancii bol 68% pre CoAprovel 150 mg/12,5 mg a 76% CoAprovel 300 mg/12,5 mg. 24 hodinový účinok bol pozorovaný bez výrazného zníženia krvného tlaku v čase vrcholu účinku a s bezpečným a účinným znížením tlaku krvi v priebehu jednodňového dávkovacieho intervalu.

U pacientov s neadekvátne kontrolovaným tlakom krvi podávaním 25 mg samotného hydrochlórtiazidu, pridanie irbesartanu spôsobuje v porovnaní s placebom ďalšie zníženie systolicko/diastolického tlaku o 11,1/7,2 mmHg.

Zníženie krvného tlaku irbesartanom v kombinácii s hydrochlórtiazidom je zjavné už po prvej dávke a výrazné do 1-2 týždňov po začiatku liečby, s maximálnym účinkom po 6-8 týždňov. V dlhotrvajúcich nadväzujúcich štúdiách bol účinok irbesartanu/hydrochlórtiazidu udržiavaný počas jedného roka. Rebound hypertenzia sa ani pri irbesartane ani pri hydrochlórtiazide nevyskytla, hoci u CoAprovelu nebola špecificky študovaná.

Účinok kombinácie irbesartanu a hydrochlórtiazidu na morbiditu a mortalitu nebol študovaný. Epidemiologické štúdie ukázali, že dlhodobá liečba s hydrochlórtiazidom znižuje riziko kardiovaskulárnej morbidity a mortality.

Účinnosť CoAprovelu nie je ovplyvnená vekom alebo pohlavím. Tak ako v prípade iných liekov s účinkom na renín-angiotenzínový systém, hypertenzívni pacienti čiernej pleti majú pozoruhodne nižšiu odozvu na monoterapiu irbesartanom Ak sa irbesartan podáva súčasne s nízkou dávkou hydrochlórtiazidu (napríklad 12,5 mg denne) je antihypertenzívny účinok u pacientov čiernej pleti rovnaký ako u ostatných pacientov.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť a bezpečnosť CoAprovelu v iniciálnej liečbe závažnej hypertenzie (definovaná ako SeDBP ≥ 110 mmHg) boli hodnotené v multricentrickej, randomizovanej, dvojito-zaslepenej, aktívne-kontrolovanej, 8-týždňovej štúdii s paralelnou vetvou. Všetkých 697 pacientov bolo randomizovaných v pomere 2:1, jednotlivo buď na irbesartan/hydrochlórtiazid 150 mg/12,5 mg alebo na irbesartan 150 mg a systematicky titrovaných (pred určením odpovede na nižšiu dávku) po jednom týždni na irbesartan/hydrochlórtiazid 300 mg/25 mg alebo na irbesartan 300 mg.

Štúdia zahŕňala 58% mužov. Priemerný vek pacientov bol 52,5 rokov, 13% bolo ≥ 65 ročných a 2% bolo ≥ 75 ročných. Dvanásť percent (12%) bolo diabetických pacientov, 34% bolo hyperlipidemických a najčastejšie sa vyskytujúcim kardiovaskulárnym ochorením bola stabilná angina pectoris u 3,5% zúčastnených.

Primárnym cieľom tejto štúdie bolo porovnanie percenta pacientov, u ktorých SeDPB bol kontrolovaný (SeDBP < 90 mmHg) v 5. týždni liečby. Štyridsaťsedem percent (47,2%) pacientov užívajúcich kombináciu dosiahlo SeDBP < 90 mmHg v porovnaní s 33,2% pacientov užívajúcich irbesartan (p = 0,0005). Priemerný základný krvný tlak bol približne 172/113 mmHg v každej liečenej skupine a zníženia SeSBP/SeDBP po piatich týždňoch boli jednotlivo 30,8/24,0 mmHg a 21,1/19,3 mmHg pre irbesartan/hydrochlórtiazid a irbesartan (p < 0,0001).

Druhy a výskyt nežiaducich účinkov u pacientov liečených kombináciou boli podobné profilu nežiaducich účinkov ako u pacientov s monoterapiou. Počas 8-týždňového liečebného obdobia neboli zaznamenané prípady synkopy v žiadnej liečebnej skupine. Hypotenzia sa vyskytla u 0,6% a 0% pacientov a u 2,8% a 3,1% pacientov sa vyskytla únava ako nežiaduce účinky jednotlivo v skupinách s kombinovanou liečbou a monoterapiou.

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Dve rozsiahle randomizované, kontrolované klinické skúšania (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) skúmali použitie kombinácie inhibítora ACE a blokátora receptorov angiotenzínu II. Skúšanie ONTARGET sa vykonalo u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou.

Tieto skúšania neukázali významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, zatiaľ čo v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie. Vzhľadom na podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II.

Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa preto nemajú používať súbežne u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Skúšanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bolo navrhnuté na otestovanie prínosu pridania aliskirenu k štandardnej liečbe inhibítorom ACE alebo blokátorom receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bolo predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirenu bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placeba a v skupine aliskirenu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placeba.

Nemelanómová rakovina kože:
Na základe dostupných údajov z epidemiologických štúdií sa pozorovala súvislosť medzi HCTZ a NMSC v závislosti od kumulatívnej dávky. Jedna štúdia zahŕňala populáciu, v ktorej sa vyskytlo 71 533 prípadov BCC a 8 629 prípadov SCC, čo zodpovedalo 1 430 833 a 172 462 kontrolám populácie. Používanie vysokých dávok HCTZ (≥ 50 000 mg kumulatívne) súviselo s upravenou OR 1,29 (95 % IS: 1,23 – 1,35) pre BCC a 3,98 (95 % IS: 3,68 – 4,31) pre SCC. V prípade BCC aj SCC sa pozoroval zjavný vzťah medzi odpoveďou a kumulatívnou dávkou. V ďalšej štúdii sa preukázala možná súvislosť medzi rakovinou pier (SCC) a vystavením HCTZ: 633 prípadov rakoviny pier zodpovedalo 63 067 kontrolám populácie s použitím stratégie vzorkovania riziko-súbor. Preukázal sa vzťah odpovede a kumulatívnej dávky s upravenou OR 2,1 (95 % IS: 1,7 –2,6), ktorá sa zvýšila na OR 3,9 (3,0 – 4,9) pre používanie vysokých dávok (~ 25 000 mg) a OR 7,7 (5,7 – 10,5) pre najvyššiu kumulatívnu dávku (~ 100 000 mg) (pozri aj časť 4.4).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Súbežné užívanie hydrochlórtiazidu a irbesartanu nemá účinok na farmakokinetiku ani jedného z liečiv.

Absorpcia

Irbesartan a hydrochlórtiazid sú perorálne aktívne látky a k svojej aktivite nevyžadujú biotransformáciu. Po perorálnom užití CoAprovelu je absolútna perorálna biologická dostupnosť 60-80% pre irbesartan a 50-80% pre hydrochlórtiazid. Potrava neovplyvňuje biologickú dostupnosť CoAprovelu. Maximálna plazmatická koncentrácia sa po perorálnom podaní dosiahne po 1,5-2 hodinách pre irbesartan a po 1-2,5 hodinách pre hydrochlórtiazid.

Distribúcia

Väzba irbesartanu na bielkoviny plazmy je približne 96% s nepatrnou väzbou na krvné elementy. Distribučný objem irbesartanu je 53-93 litrov. 68% hydrochlórtiazidu je viazaných na bielkoviny plazmy a jeho zdanlivý distribučný objem je 0,83-1,14 l/kg.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika irbesartanu je v dávkovacom intervale 10 až 600 mg lineárna a úmerná dávke. Pozorovalo sa menšie ako proporcionálne zvýšenie perorálnej absorpcie v dávke nad 600 mg; mechanizmus je neznámy. Celkový telesný a renálny klírens je 157-176 a 3,0-3,5 ml/min. Polčas terminálnej eliminácie irbesartanu je 11-15 hodín. Rovnovážny stav plazmatickej koncentrácie sa dosiahne do 3 dní po začatí dávkovacieho režimu raz denne. Po opakovanom dávkovaní raz denne sa pozoruje limitovaná plazmatická akumulácia irbesartanu (< 20%). V štúdii bola zistená u žien s hypertenziou o niečo vyššia plazmatická koncentrácia irbesartanu. V polčase a v akumulácii irbesartanu však rozdiel nebol. U žien nie je potrebná úprava dávkovania. Hodnoty AUC a C_{max} boli tiež o niečo vyššie u starších jedincov (≥ 65 rokov), v porovnaní s mladými (18-40 rokov). Polčas terminálnej eliminácie sa významne nezmenil. U starších pacientov nie je úprava dávkovania potrebná. Priemerný plazmatický polčas hydrochlórtiazidu sa pohybuje od 5-15 hodín.

Biotransformácia

Po perorálnom alebo intravenóznom podaní irbesartanu značeného ^{14}C, 80-85% cirkulujúcej plazmatickej rádioaktivity možno pripísať nezmenenému irbesartanu. Irbesartan sa metabolizuje v pečeni oxidáciou a konjugáciou s kyselinou glukurónovou. Hlavným cirkulujúcim metabolitom je irbesartanglukuronid (približne 6%). *In vitro* štúdie ukázali, že irbesartan je primárne oxidovaný enzýmom CYP2C9 cytochrómu P450; izoenzým CYP3A4 má nevýznamný účinok.

Eliminácia

Irbesartan a jeho metabolity sú eliminované žlčou aj obličkami. Po perorálnom alebo intravenóznom podaní irbesartanu značeného ^{14}C sa asi 20% rádioaktivity našlo v moči a zvyšok v stolici. Menej ako 2% dávky sú vylučované močom ako nezmenený irbesartan. Hydrochlórtiazid nie je metabolizovaný, ale je rýchlo vylúčený obličkami. Najmenej 61% perorálnej dávky je eliminovaných v nezmenenej forme do 24 hodín. Hydrochlórtiazid prechádza cez placentu, nie však cez hematoencefalickú bariéru a je vylučovaný do materského mlieka.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo u pacientov podstupujúcich hemodialýzu, nie sú farmakokinetické parametre irbesartanu významne zmenené. Irbesartan sa nedá odstrániť hemodialýzou. U pacientov s klírens kreatinínu < 20 ml/min, sa eliminačný polčas hydrochlórtiazidu predlžuje na 21 hodín.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou až stredne ťažkou cirhózou nie sú farmakokinetické parametre irbesartanu významne zmenené. Neuskutočnili sa štúdie s pacientmi s ťažkou poruchou funkcie pečene.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Irbesartan/hydrochlórtiazid

Výsledky štúdií na potkanoch a makakoch trvajúcich až do 6 mesiacov preukázali, že podávanie kombinácie nezvýšilo žiadnu z hlásených toxicít jednotlivých zložiek, ani nevyvolalo žiadne nové toxicity. Okrem toho sa nepozorovali ani žiadne toxikologické synergické účinky.

Pri kombinácii irbesartan/hydrochlórtiazid sa nedokázala mutagenita ani klastogenita. Potenciál karcinogenity irbesartanu a hydrochlórtiazidu v kombinácii nebol v štúdiách na zvieratách hodnotený.

Účinky kombinácie irbesartanu/hydrochlórtiazidu na fertilitu sa v štúdiách na zvieratách nehodnotili. U potkanov, ktorým sa podával irbesartan a hydrochlórtiazid v kombinácii v dávkach, ktoré vyvolali toxicitu u matky, sa nepozorovali žiadne teratogénne účinky.

Irbesartan

V predklinických štúdiách bezpečnosti spôsobili vysoké dávky irbesartanu zníženie parametrov červených krviniek. Veľmi vysoké dávky spôsobili u potkanov a makakov degeneratívne zmeny v obličkách (ako sú intersticiálna nefritída, dilatácia tubulov, bazofília tubulov, zvýšené plazmatické koncentrácie urey a kreatinínu), ktoré sa považujú za sekundárne k hypotenzným účinkom irbesartanu a viedli k zníženiu renálnej perfúzie. Okrem toho irbesartan vyvolal hyperpláziu/hypertrofiu juxtaglomerulárnych buniek. Tento nález sa považoval za výsledok farmakologického účinku irbesartanu s malým klinickým významom.

Nie sú dôkazy o mutagenite, klastogenite ani karcinogenite.

Fertilita a reprodukčná funkcia neboli ovplyvnené v štúdiách na samcoch a samiciach potkanov. Štúdie na zvieratách s irbesartanom preukázali prechodné toxické účinky (zvýšená kavitácia obličkovej panvičky, hydroureter alebo subkutánny edém) u plodov potkanov, ktoré po narodení ustúpili. U králikov sa pozoroval abortus alebo skorá resorpcia plodu vrátane mortality pri dávkach spôsobujúcich významnú toxicitu u matky. U potkanov ani králikov sa nepozorovali žiadne teratogénne účinky. Štúdie na zvieratách ukazujú, že rádioaktívne označený irbesartan je zistený u plodov potkanov a králikov. Irbesartan sa vylučuje do materského mlieka potkanov.

Hydrochlórtiazid

U niektorých experimentálnych modelov sa pozoroval nejednoznačný dôkaz genotoxického alebo karcinogénneho účinku.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Mikrokryštalická celulóza
Sodná soľ kroskarmelózy
Monohydrát laktózy
Stearát horečnatý
Koloidný hydratovaný oxid kremičitý
Predželatínovaný kukuričný škrob
Červený a žltý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Škatuľa obsahujúca 14 tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.
Škatuľa obsahujúca 28 tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.
Škatuľa obsahujúca 56 tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.
Škatuľa obsahujúca 98 tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.
Škatuľa obsahujúca 56 x 1 tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch s perforáciou, umožňujúce oddelenie jednotlivej dávky.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne pokyny na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francúzsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15. október 1998
Dátum posledného predĺženia registrácie: 01. október 2008

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu/

1. NÁZOV LIEKU

CoAprovel 300 mg/12,5 mg tablety.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 300 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlórtiazidu.

Pomocná látka zo známym účinkom:
Každá tableta obsahuje 65,8 mg laktózy (ako monohydrát laktózy).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.
Broskyňové, bikonvexné, oválne, s vytlačeným srdcom na jednej strane a číslom 2776 na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba esenciálnej hypertenzie.

Táto fixná kombinácia dávok je indikovaná u dospelých pacientov, ktorých krvný tlak nie je adekvátne kontrolovaný samotným irbesartanom alebo hydrochlórtiazidom (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

CoAprovel sa užíva jedenkrát denne s jedlom, alebo bez jedla.

Môže sa odporučiť titrácia dávky jednotlivých zložiek (t.j. irbesartanu a hydrochlórtiazidu).

Keď je to klinicky vhodné, možno zvážiť priamu zmenu z monoterapie na fixnú kombináciu:
- CoAprovel 150 mg/12,5 mg sa môže podávať pacientom, ktorých krvný tlak nie je adekvátne kontrolovaný samotným hydrochlórtiazidom alebo irbesartanom 150 mg;
- CoAprovel 300 mg/12,5 mg sa môže podávať pacientom nedostatočne kontrolovaným irbesartanom 300 mg alebo CoAprovelom 150 mg/12,5 mg.
- CoAprovel 300 mg/25 mg sa môže podávať pacientom nedostatočne kontrolovaným CoAprovelom 300 mg/12,5 mg.

Neodporúčajú sa vyššie dávky ako 300 mg irbesartanu / 25 mg hydrochlórtiazidu jedenkrát denne.
V prípade potreby sa môže CoAprovel podávať spolu s inými antihypertenzívnymi liekmi (pozri časti 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Kvôli obsahu hydrochlórtiazidu sa CoAprovel neodporúča podávať pacientom s ťažkou obličkovou dysfunkciou (klírens kreatinínu < 30 ml/min). U tejto skupiny pacientov sa uprednostňujú slučkové

diuretiká pred tiazidovými. U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávkovania ak je klírens kreatinínu obličkami ≥ 30 ml/min (pozri časti 4.3 a 4.4).

Porucha funkcie pečene

CoAprovel nie je indikovaný u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene. U pacientov s poruchou funkcie pečene sa tiazidy musia používať opatrne. U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávkovania CoAprovelu (pozri časť 4.3).

Starší pacienti

Starším pacientom nie je potrebné upravovať dávku CoAprovelu.

Pediatrická populácia

CoAprovel sa neodporúča používať u pediatrickej populácie, pretože bezpečnosť a účinnosť nebola stanovená. Nie sú dostupné žiadne údaje.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivá alebo ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 alebo na iné sulfónamidové deriváty (hydrochlórtiazid je sulfónamidový derivát)
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4.a 4.6)
- Ťažká porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min)
- Refraktérna hypokaliémia, hyperkalciémia
- Ťažká porucha funkcie pečene, biliárna cirhóza a cholestáza
- Súbežné používanie CoAprovelu s liekmi obsahujúcimi aliskiren je kontraindikované u pacientov s diabetes mellitus alebo poruchou funkcie obličiek (glomerulárna filtrácia (GFR) < 60 ml/min/1,73 m^2) (pozri časti 4.5 a 5.1).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hypotenzia - pacienti s depléciou objemu: pri používaní CoAprovelu sa zriedkavo vyskytla symptomatická hypotenzia u pacientov s hypertenziou bez ďalších rizikových faktorov hypotenzie. Symptomatická hypotenzia sa môže vyskytnúť u pacientov s depléciou objemu a/alebo sodíka pri intenzívnej diuretickej liečbe, reštrikcii solí v rámci diétnej liečby, pri hnačke alebo vracaní. Tieto stavy musia byť upravené pred začatím liečby CoAprovelom.

Stenóza renálnej artérie - Renovaskulárna hypertenzia: zvýšené riziko ťažkej hypotenzie a renálnej insuficiencie hrozí u pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie solitárne funkčnej obličky, ak sú liečení inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu alebo antagonistami receptorov pre angiotenzín-II. Hoci horeuvedené tvrdenie nie je dokumentované v súvislosti s CoAprovelom, dá sa predpokladať podobný účinok.

Porucha funkcie obličiek a transplantácia obličiek: ak sa CoAprovel používa u pacientov s poškodenou renálnou funkciou, odporúča sa pravidelné monitorovanie hladín draslíka, kreatinínu a kyseliny močovej v sére. Nie sú skúsenosti s podávaním CoAprovelu u pacientov po nedávnej transplantácii obličky. CoAprovel sa nesmie používať u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) (pozri časť 4.3). Pri podávaní tiazidových diuretík pacientom s poruchou funkcie obličiek sa môže vyskytnúť azotémia. U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávkovania, ak je klírens kreatinínu ≥ 30 ml/min. Avšak u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu ≥ 30 ml/min ale < 60 ml/min) sa táto fixná kombinácia dávok musí podávať opatrne.

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS): preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1). Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak.
Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Porucha funkcie pečene: u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo s progresívnym ochorením pečene sa musia tiazidy používať opatrne, pretože aj malá zmena v rovnováhe telesných tekutín a elektrolytov môže vyústiť do hepatálnej kómy. Nie sú klinické skúsenosti s používaním CoAprovelu u pacientov s poruchou funkcie pečene.

Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne, obštruktívna hypertrofická kardiomyopatia: tak, ako pri podávaní iných vazodilatancií, u pacientov s aortálnou alebo mitrálnou stenózou, alebo obštruktívnou hypertrofickou kardiomyopatiou, je potrebná zvláštna opatrnosť.

Primárny aldosteronizmus: pacienti s primárnym aldosteronizmom všeobecne neodpovedajú na antihypertenzívne lieky pôsobiace cez inhibíciu renín-angiotenzínového systému. Preto sa neodporúča používať CoAprovel.

Účinky na metabolizmus a endokrinný systém: liečba tiazidmi môže narušiť toleranciu glukózy. Počas liečby tiazidmi sa môže manifestovať latentný diabetes mellitus. Irbesartan môže najmä u diabetických pacientov vyvolať hypoglykémiu. U pacientov liečených inzulínom alebo antidiabetikami sa má zvážiť vhodné monitorovanie glukózy v krvi; v prípade potreby sa môže vyžadovať úprava dávky inzulínu alebo antidiabetík (pozri časť 4.5).

Liečba tiazidovými diuretikami je spojená so zvýšením hladín cholesterolu a triglyceridov. Pri dávke 12,5 mg, ktorú CoAprovel obsahuje, však tento účinok nebol hlásený alebo bol len minimálny.
U niektorých pacientov, ktorým sa podávajú tiazidy sa môže vyskytnúť hyperurikémia alebo sa môže manifestovať dna.

Nerovnováha elektrolytov: u všetkých pacientov s diuretickou liečbou sa musia vo vhodných pravidelných intervaloch vyšetriť hladiny elektrolytov v sére.
Tiazidy, vrátane hydrochlórtiazidu, môžu spôsobiť nerovnováhu telesných tekutín alebo elektrolytov (hypokaliémiu, hyponatriémiu a hypochloremickú alkalózu). Varujúce príznaky nerovnováhy tekutín a elektrolytov sú sucho v ústach, smäd, slabosť, letargia, ospalosť, nepokoj, svalová bolesť alebo kŕče, svalová únava, hypotenzia, oligúria, tachykardia a gastrointestinálne poruchy ako nauzea alebo vracanie.

Pri používaní tiazidových diuretík môže vzniknúť hypokaliémia, súčasná liečba irbesartanom však môže znížiť diuretikami indukovanú hypokaliémiu. Riziko hypokaliémie je najvyššie u pacientov s cirhózou pečene, u pacientov s nadmernou diurézou, u pacientov s neadekvátnym perorálnym príjmom elektrolytov a u pacientov so súčasnou liečbou kortikosteroidmi alebo ACTH. Naopak, vzhľadom na to, že zložkou CoAprovelu je irbesartan, hyperkaliémia sa môže vyskytnúť hlavne pri poruche funkcie obličiek a/alebo pri srdcovom zlyhaní a diabetes mellitus. U rizikových pacientov sa odporúča adekvátne monitorovanie draslíka v sére. CoAprovel sa musí obzvlášť opatrne podávať pri súčasnej liečbe draslík šetriacimi diuretikami, pri náhradách draslíka alebo pri soľných náhradách obsahujúcich draslík (pozri časť 4.5).

Neexistujú dôkazy o tom, že by irbesartan mohol znížiť diuretikami indukovanú hyponatriémiu alebo jej predísť. Nedostatok chloridov je väčšinou mierny a zvyčajne nevyžaduje liečbu.

Tiazidy môžu znížiť vylučovanie vápnika močom a tým môžu spôsobiť prechodné a mierne zvýšenie vápnika v sére bez prítomnej poruchy metabolizmu vápnika. Výrazná hyperkalciémia môže svedčiť o latentnej hyperparatyreóze. Pred vykonaním testov funkcie prištítnych teliesok musí byť liečba tiazidmi prerušená.
Dokázalo sa, že tiazidy zvyšujú exkréciu horčíka močom, čo môže spôsobiť hypomagneziémiu.

Intestinálny angioedém:
U pacientov liečených antagonistami receptorov angiotenzínu II [vrátane CoAprovelu] bol hlásený intestinálny angioedém (pozri časť 4.8). U týchto pacientov sa vyskytla bolesť brucha, nauzea, vracanie a hnačka. Príznaky ustúpili po vysadení antagonistov receptorov angiotenzínu II. Ak je diagnostikovaný intestinálny angioedém, liečba CoAprovelom sa má prerušiť a má sa začať primerané sledovanie pacienta až do úplného vymiznutia príznakov.

Lítium: neodporúča sa kombinácia lítia s CoAprovelom (pozri časť 4.5).

Antidopingový test: hydrochlórtiazid obsiahnutý v tomto lieku by mohol spôsobiť pozitívne analytické výsledky v antidopingovom teste.

Všeobecne: u pacientov, ktorých cievny tonus a renálne funkcie závisia predovšetkým od aktivity renín-angiotenzín-aldosterónového systému (napr. pacienti s ťažkým kongestívnym zlyhaním srdca alebo základným renálnym ochorením, vrátane stenózy renálnej artérie), liečba inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu alebo antagonistami receptorov angiotenzínu-II, ktoré pôsobia na tento systém, bola spojená s akútnou hypotenziou, azotémiou, oligúriou alebo zriedkavo s akútnym renálnym zlyhaním (pozri časť 4.5). Tak, ako pri iných antihypertenzívach, prudký pokles krvného tlaku u pacientov s ischemickou kardiopatiou alebo ischemickým kardiovaskulárnym ochorením, môže viesť k infarktu myokardu alebo k náhlej cievnej mozgovej príhode.

U pacientov s alebo bez anamnézy alergie alebo bronchiálnej astmy môžu nastať reakcie z precitlivenosti na hydrochlórtiazid, väčšia pravdepodobnosť je však u pacientov s anamnézou.

Pri používaní tiazidových diuretík bolo hlásené zhoršenie alebo aktivácia systémového lupus erythematosus.

Prípady fotosenzitívnych reakcií sa vyskytli po tiazidových diuretikách (pozri časť 4.8). Ak sa fotosenzitivita vyskytne počas liečby, odporúča sa ukončiť liečbu. Ak je opakované podanie diuretika nevyhnutné, odporúča sa chrániť exponovanú oblasť pred slnkom alebo umelým UVA.

Gravidita: antagonisty receptora angiotenzínu-II (AIIRAs) sa nemajú začať podávať počas gravidity. Pokiaľ nie je pokračovanie liečby AIIRA nevyhnutné, u pacientok plánujúcich graviditu sa má zmeniť liečba na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má preukázaný profil bezpečnosti na použitie počas gravidity. Ak sa gravidita potvrdí, liečba AIIRAs sa má okamžite ukončiť a ak je vhodné, začať alternatívnu liečbu (pozri časti 4.3 a 4.6).

Choroidálna efúzia, akútna myopia a sekundárny akútny glaukóm s uzavretým uhlom: liečivá sulfónamidy alebo liečivá deriváty sulfónamidov môžu spôsobiť idiosynkratickú reakciu vedúcu k choroidálnej efúzii s poruchou zorného poľa, prechodnej myopii a akútnemu glaukómu s uzavretým uhlom. Hoci je hydrochlórtiazid sulfónamid, doposiaľ sa po hydrochlórtiazide hlásili iba ojedinelé prípady akútneho glaukómu s uzavretým uhlom. Symptómy zahŕňajú akútny nástup zníženej ostrosti zraku alebo bolesť očí a typicky sa objavujú v priebehu hodín až týždňov po začatí užívania liečiva. Neliečený akútny glaukóm s uzavretým uhlom môže viesť k trvalej strate zraku. Primárna liečba je ukončiť užívanie liečiva tak rýchlo, ako je to možné. Ak vnútroočný tlak nie je kontrolovateľný, možno zvážiť potrebu rýchlej lekárskej alebo chirurgickej liečby. Rizikové faktory rozvoja akútneho glaukómu s uzavretým uhlom môžu zahŕňať alergiu na sulfónamidy alebo penicilín v anamnéze (pozri časť 4.8).

Pomocné látky:

CoAprovel 300 mg/12,5 mg tablety obsahujú laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

CoAprovel 300 mg/12,5 mg tablety obsahujú sodík. Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Nemelanómová rakovina kože
V dvoch epidemiologických štúdiách vychádzajúcich z dánskeho národného onkologického registra (Danish National Cancer Registry) sa pozorovalo zvýšené riziko nemelanómovej rakoviny kože (non-melanoma skin cancer, NMSC) [bazocelulárneho karcinómu (basal cell carcinoma, BCC) a skvamocelulárneho karcinómu (squamous cell carcinoma, SCC)] pri zvyšujúcej sa expozícii kumulatívnej dávke hydrochlórtiazidu (hydrochlorothiazide, HCTZ). Možným mechanizmom pre vznik NMSC môžu byť fotosenzibilizačné účinky HCTZ.
Pacientov užívajúcich HCTZ je potrebné informovať o riziku NMSC a odporučiť im, aby si pravidelne kontrolovali kožu kvôli možnému vzniku akýchkoľvek nových lézií a aby urýchlene nahlásili akékoľvek podozrivé kožné lézie. Pacientom je potrebné odporučiť možné preventívne opatrenia, ako je obmedzené vystavovanie sa slnečnému svetlu a UV lúčom a aby v prípade vystavenia sa slnečnému žiareniu používali primeranú ochranu s cieľom minimalizovať riziko kožnej rakoviny. Podozrivé kožné lézie je potrebné urýchlene vyšetriť, potenciálne aj histologickým vyšetrením biopsií. Použitie HCTZ bude možno potrebné prehodnotiť aj v prípade pacientov, u ktorých sa v minulosti vyskytla NMSC (pozri tiež časť 4.8).

Akútna respiračná toxicita
Po užití hydrochlórtiazidu boli hlásené veľmi zriedkavé závažné prípady akútnej respiračnej toxicity vrátane syndrómu akútnej respiračnej tiesne (acute respiratory distress syndrome, ARDS). Pľúcny edém sa zvyčajne rozvinie do niekoľkých minút až hodín po užití hydrochlórtiazidu. K počiatočným príznakom patria dýchavičnosť, horúčka, zhoršenie funkcie pľúc a hypotenzia. Ak existuje podozrenie na diagnózu ARDS, CoAprovel sa má vysadiť a má sa poskytnúť vhodná liečba. Hydrochlórtiazid sa nemá podávať pacientom, u ktorých sa v minulosti vyskytol ARDS po užití hydrochlórtiazidu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Iné antihypertenzíva: antihypertenzívny účinok CoAprovelu sa môže zvýšiť pri súčasnom používaní iných antihypertenzív. Irbesartan a hydrochlórtiazid (pri dávkach do 300 mg irbesartanu/25 mg hydrochlórtiazidu) boli bezpečne podávané s inými antihypertenzívami ako sú blokátory vápnikových kanálov a betablokátory. Predchádzajúca liečba vysokými dávkami diuretík môže viesť k objemovej deplécii a riziku hypotenzie na začiatku liečby irbesartanom s alebo bez tiazidových diuretík ak pred tým nebola urobená korekcia objemovej deplécie (pozri časť 4.4).

Lieky obsahujúce aliskiren alebo inhibítory ACE: údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa spája s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako sú hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek), v porovnaní s použitím látky ovplyvňujúcej RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Lítium: pri súbežnom podávaní lítia s inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu bolo zistené reverzibilné zvýšenie koncentrácie a toxicity lítia v sére. Podobné účinky irbesartanu boli doteraz veľmi zriedkavo hlásené. Navyše, tiazidy znižujú renálny klírens lítia, takže sa pri užívaní CoAprovelu môže zvýšiť riziko toxicity lítia. Preto sa kombinácia lítia a CoAprovelu neodporúča (pozri časť 4.4). Ak je kombinácia nevyhnutná, odporúča sa starostlivé monitorovanie hladiny lítia v sére.

Lieky ovplyvňujúce hladinu draslíka: kálium-deplečný účinok hydrochlórtiazidu je zoslabený draslík šetriacim účinkom irbesartanu. Avšak, tento účinok hydrochlórtiazidu na hladinu draslíka v sére môže byť zosilnený inými liekmi spojenými so stratou draslíka a hypokaliémiou (napr. iné draslík šetriace diuretiká, laxatíva, amfotericín, karbenoxolon, sodná soľ penicilínu G). Naopak, na základe skúseností s používaním iných liekov tlmiacich renín angiotenzínový systém, súbežné podávanie draslík

šetriacich diuretík, náhrad draslíka, soľných náhrad obsahujúcich draslík alebo iných liekov, ktoré môžu zvyšovať hladinu draslíka v sére (napr. sodná soľ heparínu) môže viesť k zvýšenej hladiny draslíka v sére. U rizikových pacientov sa odporúča adekvátne monitorovanie sérového draslíka (pozri časť 4.4).

Lieky ovplyvnené zmenami hladiny draslíka v sére: pravidelné monitorovanie hladiny draslíka v sére sa odporúča ak sa CoAprovel podáva s liekmi, ktorých účinok je ovplyvnený zmenami hladiny draslíka v sére (napríklad digitálisové glykozidy, antiarytmiká).

Nesteroidové protizápalové lieky: ak sa antagonisty angiotenzínu-II zároveň podávajú s nesteroidovými protizápalovými liekmi (napr. selektívne COX-2 inhibítory, kyselina acetylosalicylová (> 3 g/deň) a neselektívne NSAIDs) môže dôjsť k oslabeniu antihypertenzívneho účinku.

Ako u ACE inhibítorov, sprievodné podávanie antagonistov angiotenzínu-II a NSAIDs môže viesť k zvýšeniu rizika zhoršených renálnych funkcií, zahrňujúcich možné akútne renálne zlyhanie a zvýšenie sérového draslíka najmä u pacientov so slabou pre-existujúcou renálnou funkciou. Kombinácia sa musí podávať opatrne najmä v pokročilom veku. Pacienti musia byť adekvátne hydratovaní a musí sa zvážiť pravidelné monitorovanie renálnych funkcií po zahájení sprievodnej terapie.

Repaglinid: irbesartan má potenciál inhibovať OATP1B1. V klinickej štúdii bolo uvedené, že irbesartan zvýšil C_{max} a AUC repaglinidu (substrát OATP1B1) 1,8-násobne a 1,3-násobne v uvedenom poradí, keď sa podával 1 hodinu pred repaglinidom. V ďalšej štúdii nebola hlásená žiadna relevantná farmakokinetická interakcia pri súbežnom podávaní týchto dvoch liekov. Preto sa môže vyžadovať úprava dávky antidiabetickej liečby, akou je repaglinid (pozri časť 4.4).

Ďalšie informácie o interakciách irbesartanu: v klinických štúdiách nie je ovplyvnená farmakokinetika irbesartanu hydrochlórtiazidom. Irbesartan je prevažne metabolizovaný CYP2C9 a v menšom rozsahu glukuronidáciou. Neboli pozorované signifikantné farmakokinetické alebo farmakodynamické interakcie, keď sa irbesartan podával s warfarínom metabolizovaným CYP2C9. Účinky induktorov CYP2C9, ako je rifampicín, na farmakokinetiku irbesartanu neboli vyhodnotené. Farmakokinetika digoxínu nebola súčasným podávaním irbesartanu zmenená.

Ďalšie informácie o liekových interakciách hydrochlórtiazidu: k interakcii s tiazidovými diuretikami môže dôjsť, ak sa súčasne užívajú nasledujúce lieky:

Alkohol: môže dôjsť k potenciovaniu ortostatickej hypotenzie;

Antidiabetické lieky (perorálne antidiabetiká a inzulín): môže byť potrebná úprava dávkovania antidiabetík (pozri časť 4.4);

Cholestyramín a kolestipolová živica: v prítomnosti živicových iónomeničov je narušená absorbcia hydrochlórtiazidu. CoAprovel sa má podávať najmenej jednu hodinu pred alebo štyri hodiny po užití týchto liekov;

Kortikosteroidy, ACTH: môže sa zvýšiť deplécia elektrolytov, hlavne hypokaliémia;

Digitálisové glykozidy: tiazidmi indukovaná hypokaliémia alebo hypomagneziémia prispieva ku vzniku digitálisom indukovanej srdcovej arytmie (pozri časť 4.4);

Nesteroidové protizápalové lieky: užívanie nesteroidových protizápalových liekov môže u niektorých pacientov znižovať diuretický, natriuretický a antihypertenzný účinok tiazidových diuretík;

Presorické amíny (napríklad noradrenalín): účinok môže byť znížený, ale nie natoľko, aby ich použitie bolo vylúčené;

Nedepolarizujúce relaxanciá kostrového svalstva (napr. tubokurarín): účinok nedepolarizujúcich relaxancií môže byť potenciovaný hydrochlórtiazidom;

Lieky proti dne: môže byť potrebná úprava dávkovania liekov proti dne, pretože hydrochlórtiazid môže zvýšiť hladinu kyseliny močovej v sére. Môže byť potrebné zvýšenie dávkovania probenecidu alebo sulfinpyrazónu. Súčasné podávanie tiazidových diuretík môže zvýšiť výskyt reakcií z precitlivenosti na alopurinol;

Soli vápnika: tiazidové diuretiká môžu zvýšiť hladinu vápnika v sére, pretože znižujú jeho exkréciu. Ak sa musia predpísať náhrady vápnika alebo lieky šetriace vápnik (napríklad liečba vitamínom D), musí sa monitorovať hladina vápnika v sére a dávkovanie vápnika sa musí primerane upraviť;

Karbamazepín: súbežné používanie karbamazepínu a hydrochlórtiazidu je spojené s rizikom symptomatickej hyponatrémie. Počas súbežného používania sa majú monitorovať elektrolyty. Ak je možné, má byť použitý iná skupina diuretík;

Iné interakcie: pôsobením tiazidov môže byť zvýšený hyperglykemický účinok betablokátorov a diazoxidov. Anticholínergiká (napríklad atropín, beperidén) môžu zvýšiť biologickú dostupnosť diuretík tiazidového typu znížením gastrointestinálnej motility a rýchlosti žalúdočného vyprázdňovania. Tiazidy môžu zvýšiť riziko nežiaducich účinkov spôsobených amantadínom. Tiazidy môžu znížiť exkréciu cytotoxických liekov obličkami (napríklad cyklofosfamid, metotrexát) a potenciovať ich myelosupresívny účinok.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Antagonisty receptora angiotenzínu-II (AIIRAs)

Použitie AIIRAs sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Použitie AIIRAs je v druhom a treťom trimestri gravidity kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.4).

Epidemiologický dôkaz týkajúci sa rizika teratogenicity po expozícii ACE inhibítormi počas prvého trimestra gravidity nie je presvedčivý, avšak malé zvýšenie rizika nie je možné vylúčiť. Kým nie sú známe kontrolované epidemiologické údaje týkajúce sa rizika Inhibítorov Receptora Angiotenzínu-II (AIIRAs), podobné riziká môžu existovať pre celú skupinu liekov. Pokiaľ je liečba AIIRA nevyhnutná, u pacientok plánujúcich graviditu sa má zmeniť liečba na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má preukázaný profil bezpečnosti na použitie počas gravidity. Ak sa gravidita potvrdí, liečba AIIRAs sa má okamžite ukončiť a ak je vhodné, začať alternatívnu liečbu.

Je známe, že vystavenie sa liečbe AIIRA počas druhého a tretieho trimestra gravidity indukuje humánnu fetotoxicitu (znížená renálna funkcia, oligohydramnión, retardácia lebečnej osifikácie) a neonatálnu toxicitu (renálne zlyhanie, hypotenzia, hyperkaliémia). (Pozri časť 5.3).

Odporúča sa sonografická kontrola renálnej funkcie a lebky, ak sa AIIRAs podávajú od druhého trimestra gravidity.

Dojčatá matiek užívajúcich AIIRAs sa majú dôsledne monitorovať na hypotenziu (pozri časti 4.3 a 4.4).

Hydrochlórtiazid

Skúsenosti s hydrochlórtiazidom počas tehotenstva sú obmedzené, predovšetkým počas prvého trimestra. Štúdie na zvieratách sú nedostatočné. Hydrochlórtiazid prechádza placentou. Vychádzajúc z farmakologického mechanizmu účinku hydrochlórtiazidu, jeho použitie počas druhého a tretieho trimestra môže oslabiť fetoplacentárnu perfúziu a môže spôsobiť fetálne a neonatálne účinky ako je žltačka, poruchu elektrolytovej rovnováhy a trombocytopéniu.

Hydrochlórtiazid sa nemá používať na gestačný edém, gestačnú hypertenziu alebo preeklampsiu kvôli riziku zníženia objemu plazmy a hypoperfúzie placenty bez prospešného prínosu na priebeh ochorenia.

Hydrochlórtiazid sa nemá používať na esenciálnu hypertenziu u tehotných žien s výnimkou zriedkavej situácie, keď nie je možné použiť inú liečbu.

Vzhľadom na to, že CoAprovel obsahuje hydrochlórtiazid, neodporúča sa užívať ho v prvom trimestri gravidity. Pred plánovanou graviditou sa musí prejsť na vhodnú alternatívnu liečbu.

Dojčenie

Antagonisty receptora angiotenzínu-II (AIIRAs)

Pretože nie sú dostupné informácie týkajúce sa použitia CoAprovelu počas dojčenia, CoAprovel sa neodporúča používať a vhodnejšie je zvoliť alternatívnu liečbu s lepšie dokázaným bezpečnostným profilom počas dojčenia, obzvlášť počas dojčenia novorodencov alebo predčasne narodených detí.

Nie je známe, či sa irbesartan alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka.
Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u potkanov preukázali vylučovanie irbesartanu alebo jeho metabolitov do mlieka (pre podrobné informácie pozri 5.3).

Hydrochlórtiazid

Hydrochlórtiazid sa vylučuje do ľudského mlieka v malom množstve. Tiazidy vo vysokých dávkach spôsobujú intenzívnu diurézu, ktorá môže zastaviť produkciu mlieka. Použitie CoAprovelu počas laktácie sa neodporúča. Ak sa CoAprovel používa počas laktácie, dávky majú byť čo najnižšie.

Fertilita

Irbesartan nemal vplyv na fertilitu liečených potkanov a ich potomkov až do dávky navodzujúcej prvé príznaky parentálnej toxicity (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Vzhľadom na jeho farmakodynamické vlastnosti je nepravdepodobné, že by CoAprovel mohol ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vedení vozidiel alebo obsluhe strojov treba vziať do úvahy, že počas liečby hypertenzie sa občas môžu vyskytnúť závraty a únava.

4.8 Nežiaduce účinky

Kombinácia irbesartanu/hydrochlórtiazidu

Z 898 hypertenzných pacientov, ktorí užívali rozdielne dávky irbesartanu/hydrochlórtiazidu (rozpätie: 37,5 mg/6,25 mg až 300 mg/25 mg) v placebom kontrolovaných skúšaniach, 29,5% z nich hlásilo nežiaduce reakcie. Najčastejšími hlásenými nežiaducimi reakciami boli závrat (5,6%), únava (4,9%), nauzea/vracanie (1,8%) a abnormálne močenie (1,4%). Okrem toho, bolo v štúdiách často hlásené aj zvýšenie močovinového dusíka v krvi (BUN-blood urea nitrogen 2,3%), kreatínkinázy (1,7%) a kreatinínu (1,1%).

Tabuľka 1 zahŕňa nežiaduce reakcie zo spontánnych hlásení pozorované v placebom kontrolovaných skúšaniach.

Frekvencia výskytu nežiaducich reakcií uvedených nižšie je definovaná použitím nasledovnej konvencie: veľmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100); zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000); veľmi zriedkavé (< 1/10 000). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie v placebom kontrolovaných skúšaniach a spontánne hlásenia		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia:	Časté:	zvýšenie močoviny (BUN) v krvi, kreatinínu a kreatínkinázy
	Menej časté:	zníženie draslíka a sodíka v sére
Poruchy srdca a srdcovej činnosti:	Menej časté:	synkopa, hypotenzia, tachykardia, edém
Poruchy nervového systému:	Časté:	závrat
	Menej časté:	ortostatický závrat
	Neznáme:	bolesť hlavy
Poruchy ucha a labyrintu:	Neznáme:	tinnitus
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:	Neznáme:	kašeľ
Poruchy gastrointestinálneho traktu:	Časté:	nauzea/vracanie
	Menej časté:	hnačka
	Neznáme:	dyspepsia, porucha chuti
Poruchy obličiek a močových ciest:	Časté:	abnormálne močenie
	Neznáme:	poškodenie funkcie obličiek vrátane ojedinelých prípadov zlyhania obličiek u rizikových pacientov (pozri časť 4.4)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:	Menej časté:	opuch končatín
	Neznáme:	artralgia, myalgia
Poruchy metabolizmu a výživy:	Neznáme:	hyperkaliémia
Poruchy ciev:	Neznáme:	sčervenanie
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:	Časté:	únava
Poruchy imunitného systému:	Neznáme:	prípady hypersenzitívnych reakcií ako je angioedém, vyrážka, urtikária
Poruchy pečene a žlčových ciest:	Menej časté:	žltačka
	Neznáme:	hepatitída, abnormálna funkcia pečene
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov:	Menej časté:	sexuálna dysfunkcia, zmeny libida

Ďalšie informácie o jednotlivých zložkách**:** okrem vyššie uvedených nežiaducich reakcií pre kombinovaný produkt môžu sa vyskytnúť iné nežiaduce reakcie v minulosti hlásené pri jednej zo zložiek CoAprovelu. Tabuľka 2 a 3 nižšie poukazuje na nežiaduce reakcie hlásené pri jednotlivých zložkách CoAprovelu.

Tabuľka 2: Nežiaduce reakcie hlásené pri použití samotného **irbesartanu**		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:	Menej časté:	bolesť na hrudníku
Poruchy krvi a lymfatického systému:	Neznáme:	anémia, trombocytopénia
Poruchy imunitného systému:	Neznáme:	anafylaktická reakcia vrátane anafylaktického šoku
Poruchy metabolizmu a výživy:	Neznáme:	hypoglykémia
Poruchy gastrointestinálneho traktu:	Zriedkavé:	intestinálny angioedém

Tabuľka 3: Nežiaduce reakcie hlásené pri používaní samotného **hydrochlórtiazidu**		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia:	Neznáme:	elektrolytová nerovnováha (vrátane hypokaliémie a hyponatriémie, pozri časť 4.4), hyperurikémia, glykozúria, hyperglykémia, zvýšenie cholesterolu a triglyceridov

Poruchy srdca a srdcovej činnosti:	Neznáme:	srdcové arytmie
Poruchy krvi a lymfatického systému:	Neznáme:	aplastická anémia, depresia kostnej drene, neutropénia/agranulocytóza, hemolytická anémia, leukopénia, trombocytopénia
Poruchy nervového systému:	Neznáme:	vertigo, parestézia, závrat, nepokoj
Poruchy oka:	Neznáme	prechodné rozmazané videnie, xantopsia, akútna myopia a sekundárny akútny glaukóm s uzavretým uhlom, choroidálna efúzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:	Veľmi zriedkavé: Neznáme:	syndróm akútnej respiračnej tiesne (ARDS) (pozri časť 4.4) ťažkosti s dýchaním (vrátane pneumonitídy a pľúcneho edému)
Poruchy gastrointestinálneho traktu:	Neznáme:	pankreatitída, anorexia, hnačka, zápcha, dráždenie žalúdka, sialadenitída, strata chuti do jedla
Poruchy obličiek a močových ciest:	Neznáme:	intersticiálna nefritída, renálna dysfunkcia
Poruchy kože a podkožného tkaniva:	Neznáme:	anafylaktické reakcie, toxická epidermálna nekrolýza, nekrotizujúca angiitída (vaskulitída, kožná vaskulitída), reakcie podobné kožnému lupus erythematosus, reaktivácia kožného lupus erythematosus, fotosenzitívne reakcie, vyrážka, urtikária
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:	Neznáme:	slabosť, svalový kŕč
Poruchy ciev:	Neznáme:	posturálna hypotenzia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:	Neznáme:	horúčka
Poruchy pečene a žlčových ciest:	Neznáme:	žltačka (intrahepatálna cholestatická žltačka)
Psychické poruchy:	Neznáme:	depresia, poruchy spánku
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy):	Neznáme:	nemelanómová rakovina kože (bazocelulárny karcinóm a skvamocelulárny karcinóm)

Nemelanómová rakovina kože: Na základe dostupných údajov z epidemiologických štúdií sa pozorovala súvislosť medzi HCTZ a NMSC v závislosti od kumulatívnej dávky (pozri tiež časti 4.4 a 5.1).

Nežiaduce účinky hydrochlórtiazidu závislé od dávky (najmä elektrolytové poruchy) sa môžu zvýšiť počas titrácie hydrochlórtiazidu.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Nie sú dostupné osobitné informácie o liečbe predávkovania CoAprovelom. Pacient musí byť pozorne sledovaný, liečba musí byť symptomatická a podporná. Manažment závisí od času užitia a od

závažnosti symptómov. Navrhované opatrenia zahŕňajú indukciu emézy a/alebo gastrickú laváž. Pri liečbe predávkovania môže byť prospešné podanie aktívneho uhlia. Často sa musia monitorovať elektrolyty a kreatinín v sére. Ak sa vyskytne hypotenzia, pacient musí ležať na chrbte a dostávať rýchlu náhradu objemu tekutín a solí.

Najpravdepodobnejším prejavom predávkovania irbesartanom je hypotenzia a tachykardia, môže sa vyskytnúť aj bradykardia.

Predávkovanie hydrochlórtiazidom je spojené s depléciou elektolytov (hypokaliémia, hypochloriémia, hyponatriémia) a dehydratáciou spôsobenou nadmerným močením. Najbežnejšími znakmi a príznakmi predávkovania sú nauzea a somnolencia. Hypokaliémia môže spôsobiť svalové kŕče a/alebo zvýrazniť srdcovú arytmiu najmä pri súčasnom používaní digitálisových glykozidov alebo niektorých antiarytmických liekov.

Irbesartan nie je možné odstrániť hemodialýzou. Stupeň odstránenia hydrochlórtiazidu hemodialýzou nebol stanovený.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonisty angiotenzínu-II, kombinácie
ATC kód C09DA04.

Mechanizmus účinku

CoAprovel je kombináciou antagonistu receptora angiotenzínu-II, irbesartanu, a tiazidového diuretika, hydrochlórtiazidu. Kombinácia týchto látok má aditívny antihypertenzívny účinok, znižuje krvný tlak výraznejšie ako pri užívaní oboch zložiek samostatne.

Irbesartan je silný, perorálne aktívny selektívny antagonista receptora angiotenzínu-II (AT1 podtyp). Predpokladá sa, že blokuje všetky účinky angiotenzínu-II sprostredkované AT1 receptorom, bez ohľadu na zdroj alebo cestu syntézy angiotenzínu-II. Selektívny antagonizmus receptorov angiotenzínu-II (AT1) vedie k zvýšeniu hladiny renínu a angiotenzínu-II v plazme a k zníženiu koncentrácie aldosterónu v plazme. Pri odporúčaných dávkach samotného irbesartanu nie sú významne ovplyvnené sérové hladiny draslíka u pacientov bez rizika elektrolytovej nerovnováhy (pozri časť 4.4 a 4.5). Irbesartan neinhibuje ACE (kinináza-II), enzým tvoriaci angiotenzín-II a degradujúci bradykinín na inaktívne metabolity. Irbesartan pre svoj účinok nevyžaduje metabolickú aktiváciu.

Hydrochlórtiazid je tiazidové diuretikum. Mechanizmus antihypertenzívneho účinku tiazidových diuretík nie je úplne známy. Tiazidy ovplyvňujú mechanizmus renálnej tubulárnej reabsorbcie elektrolytov priamym zvýšením vylučovania sodíka a chloridov v približne rovnakom množstve. Diuretický účinok hydrochlórtiazidu znižuje plazmatický objem, zvyšuje plazmatickú renínovú aktivitu, zvyšuje sekréciu aldosterónu s následným zvýšením vylučovania draslíka a bikarbonátov do moču a znížením draslíka v sére. Súčasné podávanie irbesartanu má pravdepodobne prostredníctvom blokády renín-angiotenzín-aldosterónového systému tendenciu zvrátiť straty draslíka spôsobené týmito diuretikami. S hydrochlórtiazidom sa diuréza objaví po 2 hodinách a vrchol účinku sa objaví asi po 4 hodinách pričom účinok pretrváva približne 6-12 hodín.

Kombinácia hydrochlórtiazidu a irbesartanu v ich terapeutickom rozsahu dávok spôsobuje od dávky závislé aditívne zníženie krvného tlaku. Pridanie 12,5 mg hydrochlórtiazidu k 300 mg irbesartanu jedenkrát denne, u pacientov s neadekvátne kontrolovaným tlakom krvi samostatne podávaným irbesartanom 300 mg, spôsobuje ďalšie zníženie diastolického tlaku krvi v porovnaní s placebom v najnižšom bode účinku (24 hodín po podaní) o 6,1 mmHg. V porovnaní s placebom, kombinácia

300 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlórtiazidu spôsobuje všeobecne systolicko/diastolické zníženie do 13,6/11,5 mmHg.

Limitované klinické údaje (7 z 22 pacientov) naznačili, že pacienti nekontrolovaní kombináciou 300 mg/12,5 mg môžu reagovať po vytitrovaní dávky na 300 mg/25 mg. U týchto pacientov bol pozorovaný zvýšený hypotenzný účinok u oboch systolického krvného tlaku (SBP) a diastolického krvného tlaku (DBP) (13,3 a 8,3 mmHg).

V porovnaní s placebom, dávka 150 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlórtiazidu podávaná jedenkrát denne pacientom s miernou až stredne ťažkou hypertenziou, spôsobuje zníženie systolického/diastolického krvného tlaku v najnižšom bode účinku (24 hodín po podaní dávky) o 12,9/6,9 mmHg. Vrchol účinku sa dosiahne 3-6 hodín po užití. Pri ambulantnom monitorovaní krvného tlaku sa podávaním kombinácie irbesartanu 150 mg s hydrochlórtiazidom 12,5 mg jedenkrát denne dosiahlo konzistentné zníženie krvného tlaku v priebehu 24 hodín s priemernou systolicko/diastolickou redukciou o 15,8/10,0 mmHg v porovnaní s placebom. Pomer účinku v najnižšom bode k vrcholovému účinku CoAprovelu 150 mg/12,5 mg bol 100% pri ambulantnom monitorovaní krvného tlaku. Pomer účinku v najnižšom bode k vrcholovému účinku pri meraní tlaku manžetou počas návštevy pacienta v ambulancii bol 68% pre CoAprovel 150 mg/12,5 mg a 76% CoAprovel 300 mg/12,5 mg. 24 hodinový účinok bol pozorovaný bez výrazného zníženia krvného tlaku v čase vrcholu účinku a s bezpečným a účinným znížením tlaku krvi v priebehu jednodňového dávkovacieho intervalu.

U pacientov s neadekvátne kontrolovaným tlakom krvi podávaním 25 mg samotného hydrochlórtiazidu, pridanie irbesartanu spôsobuje v porovnaní s placebom ďalšie zníženie systolicko/diastolického tlaku o 11,1/7,2 mmHg.

Zníženie krvného tlaku irbesartanom v kombinácii s hydrochlórtiazidom je zjavné už po prvej dávke a výrazné do 1-2 týždňov po začiatku liečby, s maximálnym účinkom po 6-8 týždňov. V dlhotrvajúcich nadväzujúcich štúdiách bol účinok irbesartanu/hydrochlórtiazidu udržiavaný počas jedného roka. Rebound hypertenzia sa ani pri irbesartane ani pri hydrochlórtiazide nevyskytla, hoci u CoAprovelu nebola špecificky študovaná.

Účinok kombinácie irbesartanu a hydrochlórtiazidu na morbiditu a mortalitu nebol študovaný. Epidemiologické štúdie ukázali, že dlhodobá liečba s hydrochlórtiazidom znižuje riziko kardiovaskulárnej morbidity a mortality.

Účinnosť CoAprovelu nie je ovplyvnená vekom alebo pohlavím. Tak ako v prípade iných liekov s účinkom na renín-angiotenzínový systém, hypertenzívni pacienti čiernej pleti majú pozoruhodne nižšiu odozvu na monoterapiu irbesartanom Ak sa irbesartan podáva súčasne s nízkou dávkou hydrochlórtiazidu (napríklad 12,5 mg denne) je antihypertenzívny účinok u pacientov čiernej pleti rovnaký ako u ostatných pacientov.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť a bezpečnosť CoAprovelu v iniciálnej liečbe závažnej hypertenzie (definovaná ako SeDBP ≥ 110 mmHg) boli hodnotené v multricentrickej, randomizovanej, dvojito-zaslepenej, aktívne-kontrolovanej, 8-týždňovej štúdii s paralelnou vetvou. Všetkých 697 pacientov bolo randomizovaných v pomere 2:1, jednotlivo buď na irbesartan/hydrochlórtiazid 150 mg/12,5 mg alebo na irbesartan 150 mg a systematicky titrovaných (pred určením odpovede na nižšiu dávku) po jednom týždni na irbesartan/hydrochlórtiazid 300 mg/25 mg alebo na irbesartan 300 mg.

Štúdia zahŕňala 58% mužov. Priemerný vek pacientov bol 52,5 rokov, 13% bolo ≥ 65 ročných a 2% bolo ≥ 75 ročných. Dvanásť percent (12%) bolo diabetických pacientov, 34% bolo hyperlipidemických a najčastejšie sa vyskytujúcim kardiovaskulárnym ochorením bola stabilná angina pectoris u 3,5% zúčastnených.

Primárnym cieľom tejto štúdie bolo porovnanie percenta pacientov, u ktorých SeDPB bol kontrolovaný (SeDBP < 90 mmHg) v 5. týždni liečby. Štyridsaťsedem percent (47,2%) pacientov užívajúcich kombináciu dosiahlo SeDBP < 90 mmHg v porovnaní s 33,2% pacientov užívajúcich irbesartan (p = 0,0005). Priemerný základný krvný tlak bol približne 172/113 mmHg v každej liečenej skupine a zníženia SeSBP/SeDBP po piatich týždňoch boli jednotlivo 30,8/24,0 mmHg a 21,1/19,3 mmHg pre irbesartan/hydrochlórtiazid a irbesartan (p < 0,0001).

Druhy a výskyt nežiaducich účinkov u pacientov liečených kombináciou boli podobné profilu nežiaducich účinkov ako u pacientov s monoterapiou. Počas 8-týždňového liečebného obdobia neboli zaznamenané prípady synkopy v žiadnej liečebnej skupine. Hypotenzia sa vyskytla u 0,6% a 0% pacientov a u 2,8% a 3,1% pacientov sa vyskytla únava ako nežiaduce účinky jednotlivo v skupinách s kombinovanou liečbou a monoterapiou.

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Dve rozsiahle randomizované, kontrolované klinické skúšania (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) skúmali použitie kombinácie inhibítora ACE a blokátora receptorov angiotenzínu II. Skúšanie ONTARGET sa vykonalo u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou.

Tieto skúšania neukázali významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, zatiaľ čo v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie. Vzhľadom na podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II.

Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa preto nemajú používať súbežne u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Skúšanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bolo navrhnuté na otestovanie prínosu pridania aliskirenu k štandardnej liečbe inhibítorom ACE alebo blokátorom receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bolo predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirenu bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placeba a v skupine aliskirenu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placeba.

Nemelanómová rakovina kože:
Na základe dostupných údajov z epidemiologických štúdií sa pozorovala súvislosť medzi HCTZ a NMSC v závislosti od kumulatívnej dávky. Jedna štúdia zahŕňala populáciu, v ktorej sa vyskytlo 71 533 prípadov BCC a 8 629 prípadov SCC, čo zodpovedalo 1 430 833 a 172 462 kontrolám populácie. Používanie vysokých dávok HCTZ (≥ 50 000 mg kumulatívne) súviselo s upravenou OR 1,29 (95 % IS: 1,23 – 1,35) pre BCC a 3,98 (95 % IS: 3,68 – 4,31) pre SCC. V prípade BCC aj SCC sa pozoroval zjavný vzťah medzi odpoveďou a kumulatívnou dávkou. V ďalšej štúdii sa preukázala možná súvislosť medzi rakovinou pier (SCC) a vystavením HCTZ: 633 prípadov rakoviny pier zodpovedalo 63 067 kontrolám populácie s použitím stratégie vzorkovania riziko-súbor. Preukázal sa vzťah odpovede a kumulatívnej dávky s upravenou OR 2,1 (95 % IS: 1,7 –2,6), ktorá sa zvýšila na OR 3,9 (3,0 – 4,9) pre používanie vysokých dávok (~ 25 000 mg) a OR 7,7 (5,7 – 10,5) pre najvyššiu kumulatívnu dávku (~ 100 000 mg) (pozri aj časť 4.4).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Súbežné užívanie hydrochlórtiazidu a irbesartanu nemá účinok na farmakokinetiku ani jedného z liečiv.

Absorpcia

Irbesartan a hydrochlórtiazid sú perorálne aktívne látky a k svojej aktivite nevyžadujú biotransformáciu. Po perorálnom užití CoAprovelu je absolútna perorálna biologická dostupnosť 60-80% pre irbesartan a 50-80% pre hydrochlórtiazid. Potrava neovplyvňuje biologickú dostupnosť CoAprovelu. Maximálna plazmatická koncentrácia sa po perorálnom podaní dosiahne po 1,5-2 hodinách pre irbesartan a po 1-2,5 hodinách pre hydrochlórtiazid.

Distribúcia

Väzba irbesartanu na bielkoviny plazmy je približne 96% s nepatrnou väzbou na krvné elementy. Distribučný objem irbesartanu je 53-93 litrov. 68% hydrochlórtiazidu je viazaných na bielkoviny plazmy a jeho zdanlivý distribučný objem je 0,83-1,14 l/kg.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika irbesartanu je v dávkovacom intervale 10 až 600 mg lineárna a úmerná dávke. Pozorovalo sa menšie ako proporcionálne zvýšenie perorálnej absorpcie v dávke nad 600 mg; mechanizmus je neznámy. Celkový telesný a renálny klírens je 157-176 a 3,0-3,5 ml/min. Polčas terminálnej eliminácie irbesartanu je 11-15 hodín. Rovnovážny stav plazmatickej koncentrácie sa dosiahne do 3 dní po začatí dávkovacieho režimu raz denne. Po opakovanom dávkovaní raz denne sa pozoruje limitovaná plazmatická akumulácia irbesartanu (< 20%). V štúdii bola zistená u žien s hypertenziou o niečo vyššia plazmatická koncentrácia irbesartanu. V polčase a v akumulácii irbesartanu však rozdiel nebol. U žien nie je potrebná úprava dávkovania. Hodnoty AUC a C_{max} boli tiež o niečo vyššie u starších jedincov (≥ 65 rokov), v porovnaní s mladými (18-40 rokov). Polčas terminálnej eliminácie sa významne nezmenil. U starších pacientov nie je úprava dávkovania potrebná. Priemerný plazmatický polčas hydrochlórtiazidu sa pohybuje od 5-15 hodín.

Biotransformácia

Po perorálnom alebo intravenóznom podaní irbesartanu značeného ^{14}C, 80-85% cirkulujúcej plazmatickej rádioaktivity možno pripísať nezmenenému irbesartanu. Irbesartan sa metabolizuje v pečeni oxidáciou a konjugáciou s kyselinou glukurónovou. Hlavným cirkulujúcim metabolitom je irbesartanglukuronid (približne 6%). *In vitro* štúdie ukázali, že irbesartan je primárne oxidovaný enzýmom CYP2C9 cytochrómu P450; izoenzým CYP3A4 má nevýznamný účinok.

Eliminácia

Irbesartan a jeho metabolity sú eliminované žlčou aj obličkami. Po perorálnom alebo intravenóznom podaní irbesartanu značeného ^{14}C sa asi 20% rádioaktivity našlo v moči a zvyšok v stolici. Menej ako 2% dávky sú vylučované močom ako nezmenený irbesartan. Hydrochlórtiazid nie je metabolizovaný, ale je rýchlo vylúčený obličkami. Najmenej 61% perorálnej dávky je eliminovaných v nezmenenej forme do 24 hodín. Hydrochlórtiazid prechádza cez placentu, nie však cez hematoencefalickú bariéru a je vylučovaný do materského mlieka.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo u pacientov podstupujúcich hemodialýzu, nie sú farmakokinetické parametre irbesartanu významne zmenené. Irbesartan sa nedá odstrániť hemodialýzou. U pacientov s klírens kreatinínu < 20 ml/min, sa eliminačný polčas hydrochlórtiazidu predlžuje na 21 hodín.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou až stredne ťažkou cirhózou nie sú farmakokinetické parametre irbesartanu významne zmenené. Neuskutočnili sa štúdie s pacientmi s ťažkou poruchou funkcie pečene.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Irbesartan/hydrochlórtiazid

Výsledky štúdií na potkanoch a makakoch trvajúcich až do 6 mesiacov preukázali, že podávanie kombinácie nezvýšilo žiadnu z hlásených toxicít jednotlivých zložiek, ani nevyvolalo žiadne nové toxicity. Okrem toho sa nepozorovali ani žiadne toxikologické synergické účinky.

Pri kombinácii irbesartan/hydrochlórtiazid sa nedokázala mutagenita ani klastogenita. Potenciál karcinogenity irbesartanu a hydrochlórtiazidu v kombinácii nebol v štúdiách na zvieratách hodnotený.

Účinky kombinácie irbesartanu/hydrochlórtiazidu na fertilitu sa v štúdiách na zvieratách nehodnotili. U potkanov, ktorým sa podával irbesartan a hydrochlórtiazid v kombinácii v dávkach, ktoré vyvolali toxicitu u matky, sa nepozorovali žiadne teratogénne účinky.

Irbesartan

V predklinických štúdiách bezpečnosti spôsobili vysoké dávky irbesartanu zníženie parametrov červených krviniek. Veľmi vysoké dávky spôsobili u potkanov a makakov degeneratívne zmeny v obličkách (ako sú intersticiálna nefritída, dilatácia tubulov, bazofília tubulov, zvýšené plazmatické koncentrácie urey a kreatinínu), ktoré sa považujú za sekundárne k hypotenzným účinkom irbesartanu a viedli k zníženiu renálnej perfúzie. Okrem toho irbesartan vyvolal hyperpláziu/hypertrofiu juxtaglomerulárnych buniek. Tento nález sa považoval za výsledok farmakologického účinku irbesartanu s malým klinickým významom.

Nie sú dôkazy o mutagenite, klastogenite ani karcinogenite.

Fertilita a reprodukčná funkcia neboli ovplyvnené v štúdiách na samcoch a samiciach potkanov. Štúdie na zvieratách s irbesartanom preukázali prechodné toxické účinky (zvýšená kavitácia obličkovej panvičky, hydroureter alebo subkutánny edém) u plodov potkanov, ktoré po narodení ustúpili. U králikov sa pozoroval abortus alebo skorá resorpcia plodu vrátane mortality pri dávkach spôsobujúcich významnú toxicitu u matky. U potkanov ani králikov sa nepozorovali žiadne teratogénne účinky. Štúdie na zvieratách ukazujú, že rádioaktívne označený irbesartan je zistený u plodov potkanov a králikov. Irbesartan sa vylučuje do materského mlieka potkanov.

Hydrochlórtiazid

U niektorých experimentálnych modelov sa pozoroval nejednoznačný dôkaz genotoxického alebo karcinogénneho účinku.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Mikrokryštalická celulóza
Sodná soľ kroskarmelózy
Monohydrát laktózy
Stearát horečnatý
Koloidný hydratovaný oxid kremičitý
Predželatínovaný kukuričný škrob

Červený a žltý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Škatuľa obsahujúca 14 tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.
Škatuľa obsahujúca 28 tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.
Škatuľa obsahujúca 56 tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.
Škatuľa obsahujúca 98 tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.
Škatuľa obsahujúca 56 x 1 tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch s perforáciou, umožňujúce oddelenie jednotlivej dávky.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne pokyny na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francúzsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15. október 1998
Dátum posledného predĺženia registrácie: 01. október 2008

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu/

1. NÁZOV LIEKU

CoAprovel 150 mg/12,5 mg filmom obalené tablety.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlórtiazidu.

Pomocná látka zo známym účinkom:
Každá filmom obalená tableta obsahuje 38,5 mg laktózy (ako monohydrát laktózy).

Úplný zoznam pomocných látok; pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.
Broskyňové, bikonvexné, oválne, s vytlačeným srdcom na jednej strane a číslom 2875 na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba esenciálnej hypertenzie.

Táto fixná kombinácia dávok je indikovaná u dospelých pacientov, ktorých krvný tlak nie je adekvátne kontrolovaný samotným irbesartanom alebo hydrochlórtiazidom (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

CoAprovel sa užíva jedenkrát denne s jedlom, alebo bez jedla.

Môže sa odporučiť titrácia dávky jednotlivých zložiek (t.j. irbesartanu a hydrochlórtiazidu).

Keď je to klinicky vhodné, možno zvážiť priamu zmenu z monoterapie na fixnú kombináciu:
- CoAprovel 150 mg/12,5 mg sa môže podávať pacientom, ktorých krvný tlak nie je adekvátne kontrolovaný samotným hydrochlórtiazidom alebo irbesartanom 150 mg;
- CoAprovel 300 mg/12,5 mg sa môže podávať pacientom nedostatočne kontrolovaným irbesartanom 300 mg alebo CoAprovelom 150 mg/12,5 mg.
- CoAprovel 300 mg/25 mg sa môže podávať pacientom nedostatočne kontrolovaným CoAprovelom 300 mg/12,5 mg.

Neodporúčajú sa vyššie dávky ako 300 mg irbesartanu/ 25 mg hydrochlórtiazidu raz denne.
V prípade potreby sa môže CoAprovel podávať spolu s inými antihypertenzívnymi liekmi (pozri časti 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Kvôli obsahu hydrochlórtiazidu sa CoAprovel neodporúča podávať pacientom s ťažkou obličkovou dysfunkciou (klírens kreatinínu < 30 ml/min). U tejto skupiny pacientov sa uprednostňujú slučkové

diuretiká pred tiazidovými. U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávkovania ak je klírens kreatinínu obličkami ≥ 30 ml/min (pozri časti 4.3 a 4.4).

Porucha funkcie pečene

CoAprovel nie je indikovaný u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene. U pacientov s poruchou funkcie pečene sa tiazidy musia používať opatrne. U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávkovania CoAprovelu (pozri časť 4.3).

Starší pacienti

Starším pacientom nie je potrebné upravovať dávku CoAprovelu.

Pediatrická populácia

CoAprovel sa neodporúča používať u pediatrickej populácie, pretože bezpečnosť a účinnosť nebola stanovená. Nie sú dostupné žiadne údaje.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivá a ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených vi časti 6.1 alebo na iné sulfónamidové deriváty (hydrochlórtiazid je sulfónamidový derivát)
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časť 4.6)
- Ťažká porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min)
- Refraktérna hypokaliémia, hyperkalciémia
- Ťažká porucha funkcie pečene, biliárna cirhóza a cholestáza
- Súbežné používanie CoAprovelu s liekmi obsahujúcimi aliskiren je kontraindikované u pacientov s diabetes mellitus alebo poruchou funkcie obličiek (glomerulárna filtrácia (GFR) < 60 ml/min/1,73 m^2) (pozri časti 4.5 a 5.1).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hypotenzia - pacienti s depléciou objemu: pri používaní CoAprovelu sa zriedkavo vyskytla symptomatická hypotenzia u pacientov s hypertenziou bez ďalších rizikových faktorov hypotenzie. Symptomatická hypotenzia sa môže vyskytnúť u pacientov s depléciou objemu a/alebo sodíka pri intenzívnej diuretickej liečbe, reštrikcii solí v rámci diétnej liečby, pri hnačke alebo vracaní. Tieto stavy musia byť upravené pred začatím liečby CoAprovelom.

Stenóza renálnej artérie - Renovaskulárna hypertenzia: zvýšené riziko ťažkej hypotenzie a renálnej insuficiencie hrozí u pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie solitárne funkčnej obličky, ak sú liečení inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu alebo antagonistami receptorov pre angiotenzín-II. Hoci horeuvedené tvrdenie nie je dokumentované v súvislosti s CoAprovelom, dá sa predpokladať podobný účinok.

Porucha funkcie obličiek a transplantácia obličiek: ak sa CoAprovel používa u pacientov s poškodenou renálnou funkciou, odporúča sa pravidelné monitorovanie hladín draslíka, kreatinínu a kyseliny močovej v sére. Nie sú skúsenosti s podávaním CoAprovelu u pacientov po nedávnej transplantácii obličky. CoAprovel sa nesmie používať u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) (pozri časť 4.3). Pri podávaní tiazidových diuretík pacientom s poruchou funkcie obličiek sa môže vyskytnúť azotémia. U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávkovania, ak je klírens kreatinínu ≥ 30 ml/min. Avšak u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu ≥ 30 ml/min ale < 60 ml/min) sa táto fixná kombinácia dávok musí podávať opatrne.

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS): preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1). Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak.
Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Porucha funkcie pečene: u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo s progresívnym ochorením pečene sa musia tiazidy používať opatrne, pretože aj malá zmena v rovnováhe telesných tekutín a elektrolytov môže vyústiť do hepatálnej kómy. Nie sú klinické skúsenosti s používaním CoAprovelu u pacientov s poruchou funkcie pečene.

Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne, obštruktívna hypertrofická kardiomyopatia: tak, ako pri podávaní iných vazodilatancií, u pacientov s aortálnou alebo mitrálnou stenózou, alebo obštruktívnou hypertrofickou kardiomyopatiou, je potrebná zvláštna opatrnosť.

Primárny aldosteronizmus: pacienti s primárnym aldosteronizmom všeobecne neodpovedajú na antihypertenzívne lieky pôsobiace cez inhibíciu renín-angiotenzínového systému. Preto sa neodporúča používať CoAprovel.

Účinky na metabolizmus a endokrinný systém: liečba tiazidmi môže narušiť toleranciu glukózy. Počas liečby tiazidmi sa môže manifestovať latentný diabetes mellitus. Irbesartan môže najmä u diabetických pacientov vyvolať hypoglykémiu. U pacientov liečených inzulínom alebo antidiabetikami sa má zvážiť vhodné monitorovanie glukózy v krvi; v prípade potreby sa môže vyžadovať úprava dávky inzulínu alebo antidiabetík (pozri časť 4.5).

Liečba tiazidovými diuretikami je spojená so zvýšením hladín cholesterolu a triglyceridov. Pri dávke 12,5 mg, ktorú CoAprovel obsahuje, však tento účinok nebol hlásený alebo bol len minimálny.
U niektorých pacientov, ktorým sa podávajú tiazidy sa môže vyskytnúť hyperurikémia alebo sa môže manifestovať dna.

Nerovnováha elektrolytov: u všetkých pacientov s diuretickou liečbou sa musia vo vhodných pravidelných intervaloch vyšetriť hladiny elektrolytov v sére.

Tiazidy, vrátane hydrochlórtiazidu, môžu spôsobiť nerovnováhu telesných tekutín alebo elektrolytov (hypokaliémiu, hyponatriémiu a hypochloremickú alkalózu). Varujúce príznaky nerovnováhy tekutín a elektrolytov sú sucho v ústach, smäd, slabosť, letargia, ospalosť, nepokoj, svalová bolesť alebo kŕče, svalová únava, hypotenzia, oligúria, tachykardia a gastrointestinálne poruchy ako nauzea alebo vracanie.

Pri používaní tiazidových diuretík môže vzniknúť hypokaliémia, súčasná liečba irbesartanom však môže znížiť diuretikami indukovanú hypokaliémiu. Riziko hypokaliémie je najvyššie u pacientov s cirhózou pečene, u pacientov s nadmernou diurézou, u pacientov s neadekvátnym perorálnym príjmom elektrolytov a u pacientov so súčasnou liečbou kortikosteroidmi alebo ACTH. Naopak, vzhľadom na to, že zložkou CoAprovelu je irbesartan, hyperkaliémia sa môže vyskytnúť hlavne pri poruche funkcie obličiek a/alebo pri srdcovom zlyhaní a diabetes mellitus. U rizikových pacientov sa odporúča adekvátne monitorovanie draslíka v sére. CoAprovel sa musí obzvlášť opatrne podávať pri súčasnej liečbe draslík šetriacimi diuretikami, pri náhradách draslíka alebo pri soľných náhradách obsahujúcich draslík (pozri časť 4.5).

Neexistujú dôkazy o tom, že by irbesartan mohol znížiť diuretikami indukovanú hyponatriémiu alebo jej predísť. Nedostatok chloridov je väčšinou mierny a zvyčajne nevyžaduje liečbu.

Tiazidy môžu znížiť vylučovanie vápnika močom a tým môžu spôsobiť prechodné a mierne zvýšenie vápnika v sére bez prítomnej poruchy metabolizmu vápnika. Výrazná hyperkalciémia môže svedčiť o latentnej hyperparatyreóze. Pred vykonaním testov funkcie prištítnych teliesok musí byť liečba tiazidmi prerušená.
Dokázalo sa, že tiazidy zvyšujú exkréciu horčíka močom, čo môže spôsobiť hypomagneziémiu.

Intestinálny angioedém:
U pacientov liečených antagonistami receptorov angiotenzínu II [vrátane CoAprovelu] bol hlásený intestinálny angioedém (pozri časť 4.8). U týchto pacientov sa vyskytla bolesť brucha, nauzea, vracanie a hnačka. Príznaky ustúpili po vysadení antagonistov receptorov angiotenzínu II. Ak je diagnostikovaný intestinálny angioedém, liečba CoAprovelom sa má prerušiť a má sa začať primerané sledovanie pacienta až do úplného vymiznutia príznakov.

Lítium: neodporúča sa kombinácia lítia s CoAprovelom (pozri časť 4.5).

Antidopingový test: hydrochlórtiazid obsiahnutý v tomto lieku by mohol spôsobiť pozitívne analytické výsledky v antidopingovom teste.

Všeobecne: u pacientov, ktorých cievny tonus a renálne funkcie závisia predovšetkým od aktivity renín-angiotenzín-aldosterónového systému (napr. pacienti s ťažkým kongestívnym zlyhaním srdca alebo základným renálnym ochorením, vrátane stenózy renálnej artérie), liečba inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu alebo antagonistami receptorov angiotenzínu-II, ktoré pôsobia na tento systém, bola spojená s akútnou hypotenziou, azotémiou, oligúriou alebo zriedkavo s akútnym renálnym zlyhaním (pozri časť 4.5). Tak, ako pri iných antihypertenzívach, prudký pokles krvného tlaku u pacientov s ischemickou kardiopatiou alebo ischemickým kardiovaskulárnym ochorením, môže viesť k infarktu myokardu alebo k náhlej cievnej mozgovej príhode.

U pacientov s alebo bez anamnézy alergie alebo bronchiálnej astmy môžu nastať reakcie z precitlivenosti na hydrochlórtiazid, väčšia pravdepodobnosť je však u pacientov s anamnézou.

Pri používaní tiazidových diuretík bolo hlásené zhoršenie alebo aktivácia systémového lupus erythematosus.

Prípady fotosenzitívnych reakcií sa vyskytli po tiazidových diuretikách (pozri časť 4.8). Ak sa fotosenzitivita vyskytne počas liečby, odporúča sa ukončiť liečbu. Ak je opakované podanie diuretika nevyhnutné, odporúča sa chrániť exponovanú oblasť pred slnkom alebo umelým UVA.

Gravidita: antagonisty receptora angiotenzínu-II (AIIRAs) sa nemajú začať podávať počas gravidity. Pokiaľ nie je pokračovanie liečby AIIRA nevyhnutné, u pacientok plánujúcich graviditu sa má zmeniť liečba na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má preukázaný profil bezpečnosti na použitie počas gravidity. Ak sa gravidita potvrdí, liečba AIIRAs má okamžite ukončiť a ak je vhodné, začať alternatívnu liečbu (pozri časti 4.3 a 4.6).

Choroidálna efúzia, akútna myopia a sekundárny akútny glaukóm s uzavretým uhlom: liečivá sulfónamidy alebo liečivá deriváty sulfónamidov môžu spôsobiť idiosynkratickú reakciu vedúcu k choroidálnej efúzii s poruchou zorného poľa, prechodnej myopii a akútnemu glaukómu s uzavretým uhlom. Hoci je hydrochlórtiazid sulfónamid, doposiaľ sa po hydrochlórtiazide hlásili iba ojedinelé prípady akútneho glaukómu s uzavretým uhlom. Symptómy zahŕňajú akútny nástup zníženej ostrosti zraku alebo bolesť očí a typicky sa objavujú v priebehu hodín až týždňov po začatí užívania liečiva. Neliečený akútny glaukóm s uzavretým uhlom môže viesť k trvalej strate zraku. Primárna liečba je ukončiť užívanie liečiva tak rýchlo, ako je to možné. Ak vnútroočný tlak nie je kontrolovateľný, možno zvážiť potrebu rýchlej lekárskej alebo chirurgickej liečby. Rizikové faktory rozvoja akútneho glaukómu s uzavretým uhlom môžu zahŕňať alergiu na sulfónamidy alebo penicilín v anamnéze (pozri časť 4.8).

Pomocné látky:

CoAprovel 150 mg/12,5 mg filmom obalené tablety obsahujú laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

CoAprovel 150 mg/12,5 mg filmom obalené tablety obsahujú sodík. Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Nemelanómová rakovina kože
V dvoch epidemiologických štúdiách vychádzajúcich z dánskeho národného onkologického registra (Danish National Cancer Registry) sa pozorovalo zvýšené riziko nemelanómovej rakoviny kože (non-melanoma skin cancer, NMSC) [bazocelulárneho karcinómu (basal cell carcinoma, BCC) a skvamocelulárneho karcinómu (squamous cell carcinoma, SCC)] pri zvyšujúcej sa expozícii kumulatívnej dávke hydrochlórtiazidu (hydrochlorothiazide, HCTZ). Možným mechanizmom pre vznik NMSC môžu byť fotosenzibilizačné účinky HCTZ.
Pacientov užívajúcich HCTZ je potrebné informovať o riziku NMSC a odporučiť im, aby si pravidelne kontrolovali kožu kvôli možnému vzniku akýchkoľvek nových lézií a aby urýchlene nahlásili akékoľvek podozrivé kožné lézie. Pacientom je potrebné odporučiť možné preventívne opatrenia, ako je obmedzené vystavovanie sa slnečnému svetlu a UV lúčom a aby v prípade vystavenia sa slnečnému žiareniu používali primeranú ochranu s cieľom minimalizovať riziko kožnej rakoviny. Podozrivé kožné lézie je potrebné urýchlene vyšetriť, potenciálne aj histologickým vyšetrením biopsií. Použitie HCTZ bude možno potrebné prehodnotiť aj v prípade pacientov, u ktorých sa v minulosti vyskytla NMSC (pozri tiež časť 4.8).

Akútna respiračná toxicita
Po užití hydrochlórtiazidu boli hlásené veľmi zriedkavé závažné prípady akútnej respiračnej toxicity vrátane syndrómu akútnej respiračnej tiesne (acute respiratory distress syndrome, ARDS). Pľúcny edém sa zvyčajne rozvinie do niekoľkých minút až hodín po užití hydrochlórtiazidu. K počiatočným príznakom patria dýchavičnosť, horúčka, zhoršenie funkcie pľúc a hypotenzia. Ak existuje podozrenie na diagnózu ARDS, CoAprovel sa má vysadiť a má sa poskytnúť vhodná liečba. Hydrochlórtiazid sa nemá podávať pacientom, u ktorých sa v minulosti vyskytol ARDS po užití hydrochlórtiazidu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Iné antihypertenzíva: antihypertenzívny účinok CoAprovelu sa môže zvýšiť pri súčasnom používaní iných antihypertenzív. Irbesartan a hydrochlórtiazid (pri dávkach do 300 mg irbesartanu/25 mg hydrochlórtiazidu) boli bezpečne podávané s inými antihypertenzívami ako sú blokátory vápnikových kanálov a betablokátory. Predchádzajúca liečba vysokými dávkami diuretík môže viesť k objemovej deplécii a riziku hypotenzie na začiatku liečby irbesartanom s alebo bez tiazidových diuretík ak pred tým nebola urobená korekcia objemovej deplécie (pozri 4.4).

Lieky obsahujúce aliskiren alebo inhibítory ACE: údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa spája s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako sú hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek), v porovnaní s použitím látky ovplyvňujúcej RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Lítium: pri súbežnom podávaní lítia s inými inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu bolo zistené reverzibilné zvýšenie koncentrácie a toxicity lítia v sére. Podobné účinky irbesartanu boli doteraz veľmi zriedkavo hlásené. Naviac, tiazidy znižujú renálny klírens lítia, takže sa pri užívaní CoAprovelu môže zvýšiť riziko toxicity lítia. Preto sa kombinácia lítia a CoAprovelu neodporúča (pozri časť 4.4). Ak je kombinácia nevyhnutná, odporúča sa starostlivé monitorovanie hladiny lítia v sére.

Lieky ovplyvňujúce hladinu draslíka: kálium-deplečný účinok hydrochlórtiazidu je zoslabený draslík šetriacim účinkom irbesartanu. Avšak, tento účinok hydrochlórtiazidu na hladinu draslíka v sére môže byť zosilnený inými liekmi spojenými so stratou draslíka a hypokaliémiu (napríklad iné draslík šetriace diuretiká, laxatíva, amfotericín, karbenoxolón, sodná soľ penicilínu G). Naopak, na základe

skúsenosti s používaním iných liekov tlmiacich renín-angiotenzínový systém, súbežné podávanie draslík šetriacich diuretík, náhrad draslíka, soľných náhrad obsahujúcich draslík alebo iných liekov, ktoré môžu zvýšiť hladinu draslíka v sére (napríklad sodná soľ heparínu) môže viesť k zvýšenej hladine draslíka v sére. U rizikových pacientov sa odporúča adekvátne monitorovanie sérového draslíka (pozri časť 4.4).

Lieky ovplyvnené zmenami hladiny draslíka v sére: pravidelné monitorovanie hladiny draslíka v sére sa odporúča ak sa CoAprovel podáva s liekmi, ktorých účinok je ovplyvnený zmenami hladiny draslíka v sére (napríklad digitálisové glykozidy, antiarytmiká).

Nesteroidové protizápalové lieky: ak sa antagonisty angiotenzínu-II zároveň podávajú s nesteroidovými protizápalovými liekmi (napr. selektívne COX-2 inhibítory, kyselina acetylosalicylová (> 3 g/deň) a neselektívne NSAIDs) môže dôjsť k oslabeniu antihypertenzívneho účinku.

Ako u ACE inhibítorov, sprievodné podávanie antagonistov angiotenzínu-II a NSAIDs môže viesť k zvýšeniu rizika zhoršených renálnych funkcií, zahrňujúcich možné akútne renálne zlyhanie a zvýšenie sérového draslíka najmä u pacientov so slabou pre-existujúcou renálnou funkciou. Kombinácia sa musí podávať opatrne najmä v pokročilom veku. Pacienti musia byť adekvátne hydratovaní a musí sa zvážiť pravidelné monitorovanie renálnych funkcií po zahájení sprievodnej terapie.

Repaglinid: irbesartan má potenciál inhibovať OATP1B1. V klinickej štúdii bolo uvedené, že irbesartan zvýšil C_{max} a AUC repaglinidu (substrát OATP1B1) 1,8-násobne a 1,3-násobne v uvedenom poradí, keď sa podával 1 hodinu pred repaglinidom. V ďalšej štúdii nebola hlásená žiadna relevantná farmakokinetická interakcia pri súbežnom podávaní týchto dvoch liekov. Preto sa môže vyžadovať úprava dávky antidiabetickej liečby, akou je repaglinid (pozri časť 4.4).

Ďalšie informácie o interakciách irbesartanu: v klinických štúdiách nie je ovplyvnená farmakokinetika irbesartanu hydrochlórtiazidom. Irbesartan je prevažne metabolizovaný CYP2C9 a v menšom rozsahu glukuronidáciou. Neboli pozorované signifikantné farmakokinetické alebo farmakodynamické interakcie, keď sa irbesartan podával s warfarínom metabolizovaným CYP2C9. Účinky induktorov CYP2C9, ako je rifampicín, na farmakokinetiku irbesartanu neboli vyhodnotené. Farmakokinetika digoxínu nebola súčasným podávaním irbesartanu zmenená.

Ďalšie informácie o liekových interakciách hydrochlórtiazidu: k interakcii s tiazidovými diuretikami môže dôjsť, ak sa súčasne užívajú nasledujúce lieky:

Alkohol: môže dôjsť k potenciovaniu ortostatickej hypotenzie;

Antidiabetické lieky (perorálne antidiabetiká a inzulín): môže byť potrebná úprava dávkovania antidiabetík (pozri časť 4.4);

Cholestyramín a kolestipolová živica: v prítomnosti živicových iónomeničov je narušená absorpcia hydrochlórtiazidu. CoAprovel sa má podávať najmenej jednu hodinu pred alebo štyri hodiny po užití týchto liekov;

Kortikosteroidy, ACTH: môže sa zvýšiť deplécia elektrolytov, hlavne hypokaliémia;

Digitálisové glykozidy: tiazidmi indukovaná hypokaliémia alebo hypomagneziémia prispieva ku vzniku digitálisom indukovanej srdcovej arytmie (pozri časť 4.4);

Nesteroidové protizápalové lieky: užívanie nesteroidových protizápalových liekov môže u niektorých pacientov znižovať diuretický, natriuretický a antihypertenzný účinok tiazidových diuretík;

Presorické amíny (napríklad. noradrenalín): účinok môže byť znížený ale nie natoľko, aby ich použitie bolo vylúčené;

Nedepolarizujúce relaxanciá kostrového svalstva (napr. tubokurarín): účinok nedepolarizujúcich relaxancií môže byť potenciovaný hydrochlórtiazidom;

Lieky proti dne: môže byť potrebná úprava dávkovania liekov proti dne, pretože hydrochlórtiazid môže zvýšiť hladinu kyseliny močovej v sére. Môže byť potrebné zvýšenie dávkovania probenecidu alebo sulfinpyrazónu. Súčasné podávanie tiazidových diuretík môže zvýšiť výskyt reakcií z precitlivenosti na alopurinol;

Soli vápnika: tiazidové diuretiká môžu zvýšiť hladinu vápnika v sére, pretože znižujú jeho exkréciu. Ak sa musia predpísať náhrady vápnika alebo lieky šetriace vápnik (napríklad liečba vitamínom D), musí sa monitorovať hladina vápnika v sére a dávkovanie vápnika sa musí primerane upraviť;

Karbamazepín: súbežné používanie karbamazepínu a hydrochlórtiazidu je spojené s rizikom symptomatickej hyponatrémie. Počas súbežného používania sa majú monitorovať elektrolyty. Ak je možné, má byť použitý iná skupina diuretík;

Iné interakcie: pôsobením tiazidov môže byť zvýšený hyperglykemický účinok betablokátorov a diazoxidov. Anticholínergiká (napríklad atropín, beperidén) môžu zvýšiť biologickú dostupnosť diuretík tiazidového typu znížením gastrointestinálnej motility a rýchlosti žalúdočného vyprázdňovania. Tiazidy môžu zvýšiť riziko nežiaducich účinkov spôsobených amantadínom. Tiazidy môžu znížiť exkréciu cytotoxických liekov obličkami (napr. cyklofosfamid, metotrexát) a potenciovať ich myelosupresívny účinok.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Antagonisty receptora angiotenzínu-II (AIIRAs)

Použite AIIRAs sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Použitie AIIRAs je v druhom a treťom trimestri gravidity kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.4).

Epidemiologický dôkaz týkajúci sa rizika teratogenicity po expozícii ACE inhibítormi počas prvého trimestra gravidity nie je presvedčivý, avšak malé zvýšenie rizika nie je možné vylúčiť. Kým nie sú známe kontrolované epidemiologické údaje týkajúce sa rizika Inhibítorov Receptora Angiotenzínu-II (AIIRAs), podobné riziká môžu existovať pre celú skupinu liekov. Pokiaľ je liečba AIIRA nevyhnutná, u pacientok plánujúcich graviditu sa má zmeniť liečba na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má preukázaný profil bezpečnosti na použitie počas gravidity. Ak sa gravidita potvrdí, liečba AIIRAs sa má okamžite ukončiť a ak je vhodné, začať alternatívnu liečbu.

Je známe, že vystavenie sa liečbe AIIRA počas druhého a tretieho trimestra gravidity indukuje humánnu fetotoxicitu (znížená renálna funkcia, oligohydramnión, retardácia lebečnej osifikácie) a neonatálnu toxicitu (renálne zlyhanie, hypotenzia, hyperkaliémia). (Pozri časť 5.3).

Odporúča sa sonografická kontrola renálnej funkcie a lebky, ak sa AIIRAs podávajú od druhého trimestra gravidity.

Dojčatá matiek užívajúcich AIIRAs sa majú dôsledne monitorovať na hypotenziu (pozri časti 4.3 a 4.4).

Hydrochlórtiazid

Skúsenosti s hydrochlórtiazidom počas tehotenstva sú obmedzené, predovšetkým počas prvého trimestra. Štúdie na zvieratách sú nedostatočné. Hydrochlórtiazid prechádza placentou. Vychádzajúc z farmakologického mechanizmu účinku hydrochlórtiazidu, jeho použitie počas druhého a tretieho

trimestra môže oslabiť fetoplacentárnu perfúziu a môže spôsobiť fetálne a neonatálne účinky ako je žltačka, poruchu elektrolytovej rovnováhy a trombocytopéniu.

Hydrochlórtiazid sa nemá používať na gestačný edém, gestačnú hypertenziu alebo preeklampsiu kvôli riziku zníženia objemu plazmy a hypoperfúzie placenty bez prospešného prínosu na priebeh ochorenia.

Hydrochlórtiazid sa nemá používať na esenciálnu hypertenziu u tehotných žien s výnimkou zriedkavej situácie, keď nie je možné použiť inú liečbu.

Vzhľadom na to, že CoAprovel obsahuje hydrochlórtiazid, neodporúča sa užívať ho v prvom trimestri gravidity. Pred plánovanou graviditou sa musí prejsť na vhodnú alternatívnu liečbu.

Dojčenie

Antagonisty receptora angiotenzínu-II (AIIRAs)

Pretože nie sú dostupné informácie týkajúce sa použitia CoAprovelu počas dojčenia, CoAprovel sa neodporúča používať a vhodnejšie je zvoliť alternatívnu liečbu s lepšie dokázaným bezpečnostným profilom počas dojčenia, obzvlášť počas dojčenia novorodencov alebo predčasne narodených detí.

Nie je známe, či sa irbesartan alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka.
Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u potkanov preukázali vylučovanie irbesartanu alebo jeho metabolitov do mlieka (pre podrobné informácie pozri 5.3).

Hydrochlórtiazid

Hydrochlórtiazid sa vylučuje do ľudského mlieka v malom množstve. Tiazidy vo vysokých dávkach spôsobujú intenzívnu diurézu, ktorá môže zastaviť produkciu mlieka. Použitie CoAprovelu počas laktácie sa neodporúča. Ak sa CoAprovel používa počas laktácie, dávky majú byť čo najnižšie.

Fertilita

Irbesartan nemal vplyv na fertilitu liečených potkanov a ich potomkov až do dávky navodzujúcej prvé príznaky parentálnej toxicity (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Vzhľadom na jeho farmakodynamické vlastnosti je nepravdepodobné, že by CoAprovel mohol ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vedení vozidiel alebo obsluhe strojov treba vziať do úvahy, že počas liečby hypertenzie sa občas môžu vyskytnúť závraty a únava.

4.8 Nežiaduce účinky

Kombinácia irbesartanu/hydrochlórtiazidu

Z 898 hypertenzných pacientov, ktorí užívali rozdielne dávky irbesartanu/hydrochlórtiazidu (rozpätie: 37,5 mg/6,25 mg až 300 mg/25 mg) v placebom kontrolovaných skúšaniach, 29,5% z nich hlásilo nežiaduce reakcie. Najčastejšími hlásenými nežiaducimi reakciami boli závrat (5,6%), únava (4,9%), nauzea/vracanie (1,8%) a abnormálne močenie (1,4%). Okrem toho, bolo v štúdiách často hlásené aj zvýšenie močovinového dusíka v krvi (BUN-blood urea nitrogen 2,3%), kreatínkinázy (1,7%) a kreatinínu (1,1%).

Tabuľka 1 zahŕňa nežiaduce reakcie zo spontánnych hlásení pozorované v placebom kontrolovaných skúšaniach.

Frekvencia výskytu nežiaducich reakcií uvedených nižšie je definovaná použitím nasledovnej konvencie: veľmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100);

zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000); veľmi zriedkavé (< 1/10 000).V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie v placebom kontrolovaných skúšaniach a spontánne hlásenia		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia:	Časté:	zvýšenie močoviny (BUN) v krvi, kreatinínu a kreatínkinázy
	Menej časté:	zníženie draslíka a sodíka v sére
Poruchy srdca a srdcovej činnosti:	Menej časté:	synkopa, hypotenzia, tachykardia, edém
Poruchy nervového systému:	Časté:	závrat
	Menej časté:	ortostatický závrat
	Neznáme:	bolesť hlavy
Poruchy ucha a labyrintu:	Neznáme:	tinnitus
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:	Neznáme:	kašeľ
Poruchy gastrointestinálneho traktu:	Časté:	nauzea/vracanie
	Menej časté:	hnačka
	Neznáme:	dyspepsia, porucha chuti
Poruchy obličiek a močových ciest:	Časté:	abnormálne močenie
	Neznáme:	poškodenie funkcie obličiek vrátane ojedinelých prípadov zlyhania obličiek u rizikových pacientov (pozri časť 4.4)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:	Menej časté:	opuch končatín
	Neznáme:	artralgia, myalgia
Poruchy metabolizmu a výživy:	Neznáme:	hyperkaliémia
Poruchy ciev:	Neznáme:	sčervenanie
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:	Časté:	únava
Poruchy imunitného systému:	Neznáme:	prípady hypersenzitívnych reakcií ako je angioedém, vyrážka, urtikária
Poruchy pečene a žlčových ciest:	Menej časté:	žltačka
	Neznáme:	hepatitída, abnormálna funkcia pečene
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov:	Menej časté:	sexuálna dysfunkcia, zmeny libida

Ďalšie informácie o jednotlivých zložkách**:** okrem vyššie uvedených nežiaducich reakcií pre kombinovaný produkt môžu sa vyskytnúť iné nežiaduce reakcie v minulosti hlásené pri jednej zo zložiek CoAprovelu. Tabuľka 2 a 3 nižšie poukazuje na nežiaduce reakcie hlásené pri jednotlivých zložkách CoAprovelu.

Tabuľka 2: Nežiaduce reakcie hlásené pri použití samotného **irbesartanu**		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:	Menej časté:	bolesť na hrudníku
Poruchy krvi a lymfatického systému:	Neznáme:	anémia, trombocytopénia
Poruchy imunitného systému:	Neznáme:	anafylaktická reakcia vrátane anafylaktického šoku
Poruchy metabolizmu a výživy:	Neznáme:	hypoglykémia
Poruchy gastrointestinálneho traktu:	Zriedkavé:	intestinálny angioedém

Tabuľka 3: Nežiaduce reakcie hlásené pri používaní samotného **hydrochlórtiazidu**		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia:	Neznáme:	elektrolytová nerovnováha (vrátane hypokaliémie a hyponatriémie, pozri časť 4.4), hyperurikémia, glykozúria,

		hyperglykémia, zvýšenie cholesterolu a triglyceridov
Poruchy srdca a srdcovej činnosti:	Neznáme:	srdcové arytmie
Poruchy krvi a lymfatického systému:	Neznáme:	aplastická anémia, depresia kostnej drene, neutropénia/agranulocytóza, hemolytická anémia, leukopénia, trombocytopénia
Poruchy nervového systému:	Neznáme:	vertigo, parestézia, závrat, nepokoj
Poruchy oka:	Neznáme:	prechodné rozmazané videnie, xantopsia, akútna myopia a sekundárny akútny glaukóm s uzavretým uhlom, choroidálna efúzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:	Veľmi zriedkavé: Neznáme:	syndróm akútnej respiračnej tiesne (ARDS) (pozri časť 4.4) ťažkosti s dýchaním (vrátane pneumonitídy a pľúcneho edému)
Poruchy gastrointestinálneho traktu:	Neznáme:	pankreatitída, anorexia, hnačka, zápcha, dráždenie žalúdka, sialadenitída, strata chuti do jedla
Poruchy obličiek a močových ciest:	Neznáme:	intersticiálna nefritída, renálna dysfunkcia
Poruchy kože a podkožného tkaniva:	Neznáme:	anafylaktické reakcie, toxická epidermálna nekrolýza, nekrotizujúca angiitída (vaskulitída, kožná vaskulitída), reakcie podobné kožnému lupus erythematosus, reaktivácia kožného lupus erythematosus, fotosenzitívne reakcie, vyrážka, urtikária
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:	Neznáme:	slabosť, svalový kŕč
Poruchy ciev:	Neznáme:	posturálna hypotenzia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:	Neznáme:	horúčka
Poruchy pečene a žlčových ciest:	Neznáme:	žltačka (intrahepatálna cholestatická žltačka)
Psychické poruchy:	Neznáme:	depresia, poruchy spánku
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy):	Neznáme:	nemelanómová rakovina kože (bazocelulárny karcinóm a skvamocelulárny karcinóm)

Nemelanómová rakovina kože: Na základe dostupných údajov z epidemiologických štúdií sa pozorovala súvislosť medzi HCTZ a NMSC v závislosti od kumulatívnej dávky (pozri tiež časti 4.4 a 5.1).

Nežiaduce účinky hydrochlórtiazidu závislé od dávky (najmä elektrolytové poruchy) sa môžu zvýšiť počas titrácie hydrochlórtiazidu.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Nie sú dostupné osobitné informácie o liečbe predávkovania CoAprovelom. Pacient musí byť pozorne sledovaný, liečba musí byť symptomatická a podporná. Manažment závisí od času užitia a od závažnosti symptómov. Navrhované opatrenia zahŕňajú indukciu emézy a/alebo gastrickú laváž. Pri liečbe predávkovania môže byť prospešné podanie aktívneho uhlia. Často sa musia monitorovať elektrolyty a kreatinín v sére. Ak sa vyskytne hypotenzia, pacient musí ležať na chrbte a dostávať rýchlu náhradu objemu tekutín a solí.

Najpravdepodobnejším prejavom predávkovania irbesartanom je hypotenzia a tachykardia, môže sa vyskytnúť aj bradykardia.

Predávkovanie hydrochlórtiazidom je spojené s depléciou elektolytov (hypokaliémia, hypochloriémia, hyponatriémia) a dehydratáciou spôsobenou nadmerným močením. Najbežnejšími znakmi a príznakmi predávkovania sú nauzea a somnolencia. Hypokaliémia môže spôsobiť svalové kŕče a/alebo zvýrazniť srdcovú arytmiu najmä pri súčasnom používaní digitálisových glykozidov alebo niektorých antiarytmických liekov.

Irbesartan nie je možné odstrániť hemodialýzou. Stupeň odstránenia hydrochlórtiazidu hemodialýzou nebol stanovený.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonisty angiotenzínu-II, kombinácie
ATC kód C09DA04.

Mechanizmus účinku

CoAprovel je kombináciou antagonistu receptora angiotenzínu-II, irbesartanu, a tiazidového diuretika, hydrochlórtiazidu. Kombinácia týchto látok má aditívny antihypertenzívny účinok, znižuje krvný tlak výraznejšie ako pri užívaní oboch zložiek samostatne.

Irbesartan je silný, perorálne aktívny selektívny antagonista receptora angiotenzínu-II (AT1 podtyp). Predpokladá sa, že blokuje všetky účinky angiotenzínu-II sprostredkované AT1 receptorom, bez ohľadu na zdroj alebo cestu syntézy angiotenzínu-II. Selektívny antagonizmus receptorov angiotenzínu-II (AT1) vedie k zvýšeniu hladiny renínu a angiotenzínu-II v plazme a k zníženiu koncentrácie aldosterónu v plazme. Pri odporúčaných dávkach samotného irbesartanu nie sú významne ovplyvnené sérové hladiny draslíka u pacientov bez rizika elektrolytovej nerovnováhy (pozri časti 4.4 a 4.5). Irbesartan neinhibuje ACE (kinináza-II), enzým tvoriaci angiotenzín-II a degradujúci bradykinín na inaktívne metabolity. Irbesartan pre svoj účinok nevyžaduje metabolickú aktiváciu.

Hydrochlórtiazid je tiazidové diuretikum. Mechanizmus antihypertenzívneho účinku tiazidových diuretík nie je úplne známy. Tiazidy ovplyvňujú mechanizmus renálnej tubulárnej reabsorbcie elektrolytov priamym zvýšením vylučovania sodíka a chloridov v približne rovnakom množstve. Diuretický účinok hydrochlórtiazidu znižuje plazmatický objem, zvyšuje plazmatickú renínovú aktivitu, zvyšuje sekréciu aldosterónu s následným zvýšením vylučovania draslíka a bikarbonátov do moču a znížením draslíka v sére. Súčasné podávanie irbesartanu má pravdepodobne prostredníctvom blokády renín-angiotenzín-aldosterónového systému tendenciu zvrátiť straty draslíka spôsobené týmito diuretikami. S hydrochlórtiazidom sa diuréza objaví po 2 hodinách a vrchol účinku sa objaví asi po 4 hodinách pričom účinok pretrváva približne 6-12 hodín.

Kombinácia hydrochlórtiazidu a irbesartanu v ich terapeutickom rozsahu dávok spôsobuje od dávky závislé aditívne zníženie krvného tlaku. Pridanie 12,5 mg hydrochlórtiazidu k 300 mg irbesartanu

jedenkrát denne, u pacientov s neadekvátne kontrolovaným tlakom krvi samostatne podávaným irbesartanom 300 mg, spôsobuje ďalšie zníženie diastolického tlaku krvi v porovnaní s placebom v najnižšom bode účinku (24 hodín po podaní) o 6,1 mmHg. V porovnaní s placebom, kombinácia 300 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlórtiazidu spôsobuje všeobecne systolicko/diastolické zníženie do 13,6/11,5 mmHg.

Limitované klinické údaje (7 z 22 pacientov) naznačili, že pacienti nekontrolovaní kombináciou 300 mg/12,5 mg môžu reagovať po vytitrovaní dávky na 300 mg/25 mg. U týchto pacientov bol pozorovaný zvýšený hypotenzný účinok u oboch systolického krvného tlaku (SBP) a diastolického krvného tlaku (DBP) (13,3 a 8,3 mmHg).

V porovnaní s placebom, dávka 150 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlórtiazidu podávaná jedenkrát denne pacientom s miernou až stredne ťažkou hypertenziou, spôsobuje zníženie systolického/diastolického krvného tlaku v najnižšom bode účinku (24 hodín po podaní dávky) o 12,9/6,9 mmHg. Vrchol účinku sa dosiahne 3-6 hodín po užití. Pri ambulantnom monitorovaní krvného tlaku sa podávaním kombinácie irbesartanu 150 mg s hydrochlórtiazidom 12,5 mg jedenkrát denne dosiahlo konzistentné zníženie krvného tlaku v priebehu 24 hodín s priemernou systolicko/diastolickou redukciou o 15,8/10,0 mmHg v porovnaní s placebom. Pomer účinku v najnižšom bode k vrcholovému účinku CoAprovelu 150 mg/12,5 mg bol 100% pri ambulantnom monitorovaní krvného tlaku. Pomer účinku v najnižšom bode k vrcholovému účinku pri meraní tlaku manžetou počas návštevy pacienta v ambulancii bol 68% pre CoAprovel 150 mg/12,5 mg a 76% CoAprovel 300 mg/12,5 mg. 24 hodinový účinok bol pozorovaný bez výrazného zníženia krvného tlaku v čase vrcholu účinku a s bezpečným a účinným znížením tlaku krvi v priebehu jednodňového dávkovacieho intervalu.

U pacientov s neadekvátne kontrolovaným tlakom krvi podávaním 25 mg samotného hydrochlórtiazidu, pridanie irbesartanu spôsobuje v porovnaní s placebom ďalšie zníženie systolicko/diastolického tlaku o 11,1/7,2 mmHg.

Zníženie krvného tlaku irbesartanom v kombinácii s hydrochlórtiazidom je zjavné už po prvej dávke a výrazné do 1-2 týždňov po začiatku liečby, s maximálnym účinkom po 6-8 týždňov. V dlhotrvajúcich nadväzujúcich štúdiách bol účinok irbesartanu/hydrochlórtiazidu udržiavaný počas jedného roka. Rebound hypertenzia sa ani pri irbesartane ani pri hydrochlórtiazide nevyskytla, hoci u CoAprovelu nebola špecificky študovaná.

Účinok kombinácie irbesartanu a hydrochlórtiazidu na morbiditu a mortalitu nebol študovaný. Epidemiologické štúdie ukázali, že dlhodobá liečba s hydrochlórtiazidom znižuje riziko kardiovaskulárnej morbidity a mortality.

Účinnosť CoAprovelu nie je ovplyvnená vekom alebo pohlavím. Tak ako v prípade iných liekov s účinkom na renín-angiotenzínový systém, hypertenzívni pacienti čiernej pleti majú pozoruhodne nižšiu odozvu na monoterapiu irbesartanom. Ak sa irbesartan podáva súčasne s nízkou dávkou hydrochlórtiazidu (napríklad 12,5 mg denne) je antihypertenzívny účinok u pacientov čiernej pleti rovnaký ako u ostatných pacientov.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť a bezpečnosť CoAprovelu v iniciálnej liečbe závažnej hypertenzie (definovaná ako SeDBP ≥ 110 mmHg) boli hodnotené v multricentrickej, randomizovanej, dvojito-zaslepenej, aktívne-kontrolovanej, 8-týždňovej štúdii s paralelnou vetvou. Všetkých 697 pacientov bolo randomizovaných v pomere 2:1, jednotlivo buď na irbesartan/hydrochlórtiazid 150 mg/12,5 mg alebo na irbesartan 150 mg a systematicky titrovaných (pred určením odpovede na nižšiu dávku) po jednom týždni na irbesartan/hydrochlórtiazid 300 mg/25 mg alebo na irbesartan 300 mg.

Štúdia zahŕňala 58% mužov. Priemerný vek pacientov bol 52,5 rokov, 13% bolo ≥ 65 ročných a 2% bolo ≥ 75 ročných. Dvanásť percent (12%) bolo diabetických pacientov, 34% bolo

hyperlipidemických a najčastejšie sa vyskytujúcim kardiovaskulárnym ochorením bola stabilná angina pectoris u 3,5% zúčastnených.

Primárnym cieľom tejto štúdie bolo porovnanie percenta pacientov, u ktorých SeDPB bol kontrolovaný (SeDBP < 90 mmHg) v 5. týždni liečby. Štyridsaťsedem percent (47,2%) pacientov užívajúcich kombináciu dosiahlo SeDBP < 90 mmHg v porovnaní s 33,2% pacientov užívajúcich irbesartan (p = 0,0005). Priemerný základný krvný tlak bol približne 172/113 mmHg v každej liečenej skupine a zníženia SeSBP/SeDBP po piatich týždňoch boli jednotlivo 30,8/24,0 mmHg a 21,1/19,3 mmHg pre irbesartan/hydrochlórtiazid a irbesartan (p < 0,0001).

Druhy a výskyt nežiaducich účinkov u pacientov liečených kombináciou boli podobné profilu nežiaducich účinkov ako u pacientov s monoterapiou. Počas 8-týždňového liečebného obdobia neboli zaznamenané prípady synkopy v žiadnej liečebnej skupine. Hypotenzia sa vyskytla u 0,6% a 0% pacientov a u 2,8% a 3,1% pacientov sa vyskytla únava ako nežiaduce účinky jednotlivo v skupinách s kombinovanou liečbou a monoterapiou.

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Dve rozsiahle randomizované, kontrolované klinické skúšania (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) skúmali použitie kombinácie inhibítora ACE a blokátora receptorov angiotenzínu II. Skúšanie ONTARGET sa vykonalo u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou.

Tieto skúšania neukázali významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, zatiaľ čo v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie. Vzhľadom na podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II.

Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa preto nemajú používať súbežne u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Skúšanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bolo navrhnuté na otestovanie prínosu pridania aliskirenu k štandardnej liečbe inhibítorom ACE alebo blokátorom receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bolo predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirenu bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placeba a v skupine aliskirenu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placeba.

Nemelanómová rakovina kože:
Na základe dostupných údajov z epidemiologických štúdií sa pozorovala súvislosť medzi HCTZ a NMSC v závislosti od kumulatívnej dávky. Jedna štúdia zahŕňala populáciu, v ktorej sa vyskytlo 71 533 prípadov BCC a 8 629 prípadov SCC, čo zodpovedalo 1 430 833 a 172 462 kontrolám populácie. Používanie vysokých dávok HCTZ (≥ 50 000 mg kumulatívne) súviselo s upravenou OR 1,29 (95 % IS: 1,23 – 1,35) pre BCC a 3,98 (95 % IS: 3,68 – 4,31) pre SCC. V prípade BCC aj SCC sa pozoroval zjavný vzťah medzi odpoveďou a kumulatívnou dávkou. V ďalšej štúdii sa preukázala možná súvislosť medzi rakovinou pier (SCC) a vystavením HCTZ: 633 prípadov rakoviny pier zodpovedalo 63 067 kontrolám populácie s použitím stratégie vzorkovania riziko-súbor. Preukázal sa vzťah odpovede a kumulatívnej dávky s upravenou OR 2,1 (95 % IS: 1,7 –2,6), ktorá sa zvýšila na OR 3,9 (3,0 – 4,9) pre používanie vysokých dávok (~ 25 000 mg) a OR 7,7 (5,7 – 10,5) pre najvyššiu kumulatívnu dávku (~ 100 000 mg) (pozri aj časť 4.4).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Súbežné užívanie hydrochlórtiazidu a irbesartanu nemá účinok na farmakokinetiku ani jedného z liečiv.

Absorpcia

Irbesartan a hydrochlórtiazid sú perorálne aktívne látky a k svojej aktivite nevyžadujú biotransformáciu. Po perorálnom užití CoAprovelu je absolútna perorálna biologická dostupnosť 60-80% pre irbesartan a 50-80% pre hydrochlórtiazid. Potrava neovplyvňuje biologickú dostupnosť CoAprovelu. Maximálna plazmatická koncentrácia sa po perorálnom podaní dosiahne po 1,5-2 hodinách pre irbesartan a po 1-2,5 hodinách pre hydrochlórtiazid.

Distribúcia

Väzba irbesartanu na bielkoviny plazmy je približne 96% s nepatrnou väzbou na krvné elementy. Distribučný objem irbesartanu je 53-93 litrov. 68% hydrochlórtiazidu je viazaných na bielkoviny plazmy a jeho zdanlivý distribučný objem je 0,83-1,14 l/kg.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika irbesartanu je v dávkovacom intervale 10 až 600 mg lineárna a úmerná dávke. Pozorovalo sa menšie ako proporcionálne zvýšenie perorálnej absorpcie v dávke nad 600 mg; mechanizmus je neznámy. Celkový telesný a renálny klírens je 157-176 a 3,0-3,5 ml/min. Polčas terminálnej eliminácie irbesartanu je 11-15 hodín. Rovnovážny stav plazmatickej koncentrácie sa dosiahne do 3 dní po začatí dávkovacieho režimu raz denne. Po opakovanom dávkovaní raz denne sa pozoruje limitovaná plazmatická akumulácia irbesartanu (< 20%). V štúdii bola zistená u žien s hypertenziou o niečo vyššia plazmatická koncentrácia irbesartanu. V polčase a v akumulácii irbesartanu však rozdiel nebol. U žien nie je potrebná úprava dávkovania. Hodnoty AUC a C_{max} boli tiež o niečo vyššie u starších jedincov (≥ 65 rokov), v porovnaní s mladými (18-40 rokov). Polčas terminálnej eliminácie sa významne nezmenil. U starších pacientov nie je úprava dávkovania potrebná. Priemerný plazmatický polčas hydrochlórtiazidu sa pohybuje od 5-15 hodín.

Biotransformácia

Po perorálnom alebo intravenóznom podaní irbesartanu značeného ^{14}C, 80-85% cirkulujúcej plazmatickej rádioaktivity možno pripísať nezmenenému irbesartanu. Irbesartan sa metabolizuje v pečeni oxidáciou a konjugáciou s kyselinou glukurónovou. Hlavným cirkulujúcim metabolitom je irbesartanglukuronid (približne 6%). *In vitro* štúdie ukázali, že irbesartan je primárne oxidovaný enzýmom CYP2C9 cytochrómu P450; izoenzým CYP3A4 má nevýznamný účinok.

Eliminácia

Irbesartan a jeho metabolity sú eliminované žlčou aj obličkami. Po perorálnom alebo intravenóznom podaní irbesartanu značeného ^{14}C sa asi 20% rádioaktivity našlo v moči a zvyšok v stolici. Menej ako 2% dávky sú vylučované močom ako nezmenený irbesartan. Hydrochlórtiazid nie je metabolizovaný, ale je rýchlo vylúčený obličkami. Najmenej 61% perorálnej dávky je eliminovaných v nezmenenej forme do 24 hodín. Hydrochlórtiazid prechádza cez placentu, nie však cez hematoencefalickú bariéru a je vylučovaný do materského mlieka.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo u pacientov podstupujúcich hemodialýzu, nie sú farmakokinetické parametre irbesartanu významne zmenené. Irbesartan sa nedá odstrániť hemodialýzou. U pacientov s klírens kreatinínu < 20 ml/min, sa eliminačný polčas hydrochlórtiazidu predlžuje na 21 hodín.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou až stredne ťažkou cirhózou nie sú farmakokinetické parametre irbesartanu významne zmenené. Neuskutočnili sa štúdie s pacientmi s ťažkou poruchou funkcie pečene.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Irbesartan/hydrochlórtiazid

Výsledky štúdií na potkanoch a makakoch trvajúcich až do 6 mesiacov preukázali, že podávanie kombinácie nezvýšilo žiadnu z hlásených toxicít jednotlivých zložiek, ani nevyvolalo žiadne nové toxicity. Okrem toho sa nepozorovali ani žiadne toxikologické synergické účinky.

Pri kombinácii irbesartan/hydrochlórtiazid sa nedokázala mutagenita ani klastogenita. Potenciál karcinogenity irbesartanu a hydrochlórtiazidu v kombinácii nebol v štúdiách na zvieratách hodnotený.

Účinky kombinácie irbesartanu/hydrochlórtiazidu na fertilitu sa v štúdiách na zvieratách nehodnotili. U potkanov, ktorým sa podával irbesartan a hydrochlórtiazid v kombinácii v dávkach, ktoré vyvolali toxicitu u matky, sa nepozorovali žiadne teratogénne účinky.

Irbesartan

V predklinických štúdiách bezpečnosti spôsobili vysoké dávky irbesartanu zníženie parametrov červených krviniek. Veľmi vysoké dávky spôsobili u potkanov a makakov degeneratívne zmeny v obličkách (ako sú intersticiálna nefritída, dilatácia tubulov, bazofília tubulov, zvýšené plazmatické koncentrácie urey a kreatinínu), ktoré sa považujú za sekundárne k hypotenzným účinkom irbesartanu a viedli k zníženiu renálnej perfúzie. Okrem toho irbesartan vyvolal hyperpláziu/hypertrofiu juxtaglomerulárnych buniek. Tento nález sa považoval za výsledok farmakologického účinku irbesartanu s malým klinickým významom.

Nie sú dôkazy o mutagenite, klastogenite ani karcinogenite.

Fertilita a reprodukčná funkcia neboli ovplyvnené v štúdiách na samcoch a samiciach potkanov. Štúdie na zvieratách s irbesartanom preukázali prechodné toxické účinky (zvýšená kavitácia obličkovej panvičky, hydroureter alebo subkutánny edém) u plodov potkanov, ktoré po narodení ustúpili. U králikov sa pozoroval abortus alebo skorá resorpcia plodu vrátane mortality pri dávkach spôsobujúcich významnú toxicitu u matky. U potkanov ani králikov sa nepozorovali žiadne teratogénne účinky. Štúdie na zvieratách ukazujú, že rádioaktívne označený irbesartan je zistený u plodov potkanov a králikov. Irbesartan sa vylučuje do materského mlieka potkanov.

Hydrochlórtiazid

U niektorých experimentálnych modelov sa pozoroval nejednoznačný dôkaz genotoxického alebo karcinogénneho účinku.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:
Monohydrát laktózy
Mikrokryštalická celulóza
Sodná soľ kroskarmelózy
Hypromelóza
Oxid kremičitý
Stearát horečnatý

Filmotvorný povlak:
Monohydrát laktózy
Hypromelóza
Oxid titaničitý
Makrogol 3000
Červený a žltý oxid železitý
Karnaubský vosk.

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Škatuľa obsahujúca 14 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.
Škatuľa obsahujúca 28 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.
Škatuľa obsahujúca 30 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.
Škatuľa obsahujúca 56 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.
Škatuľa obsahujúca 84 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.
Škatuľa obsahujúca 90 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.
Škatuľa obsahujúca 98 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.
Škatuľa obsahujúca 56 x 1 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch s perforáciou umožňujúce oddelenie jednotlivej dávky.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne pokyny na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francúzsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĺŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15. október 1998
Dátum posledného predĺženia registrácie: 01. október 2008

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu/

1. NÁZOV LIEKU

CoAprovel 300 mg/12,5 mg filmom obalené tablety.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 300 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlórtiazidu.

Pomocná látka zo známym účinkom:
Každá filmom obalená tableta obsahuje 89,5 mg laktózy (ako monohydrát laktózy).

Úplný zoznam pomocných látok; pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.
Broskyňové, bikonvexné, oválne, s vytlačeným srdcom na jednej strane a číslom 2876 na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba esenciálnej hypertenzie.

Táto fixná kombinácia dávok je indikovaná u dospelých pacientov, ktorých krvný tlak nie je adekvátne kontrolovaný samotným irbesartanom alebo hydrochlórtiazidom (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

CoAprovel sa užíva jedenkrát denne s jedlom, alebo bez jedla.

Môže sa odporučiť titrácia dávky jednotlivých zložiek (t.j. irbesartanu a hydrochlórtiazidu).

Keď je to klinicky vhodné, možno zvážiť priamu zmenu z monoterapie na fixnú kombináciu:
- CoAprovel 150 mg/12,5 mg sa môže podávať pacientom, ktorých krvný tlak nie je adekvátne kontrolovaný samotným hydrochlórtiazidom alebo irbesartanom 150 mg;
- CoAprovel 300 mg/12,5 mg sa môže podávať pacientom nedostatočne kontrolovaným irbesartanom 300 mg alebo CoAprovelom 150 mg/12,5 mg.
- CoAprovel 300 mg/25 mg sa môže podávať pacientom nedostatočne kontrolovaným CoAprovelom 300 mg/12,5 mg.

Neodporúčajú sa vyššie dávky ako 300 mg irbesartanu/ 25 mg hydrochlórtiazidu raz denne.
V prípade potreby sa môže CoAprovel podávať spolu s inými antihypertenzívnymi liekmi (pozri časti 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Kvôli obsahu hydrochlórtiazidu sa CoAprovel neodporúča podávať pacientom s ťažkou obličkovou dysfunkciou (klírens kreatinínu < 30 ml/min). U tejto skupiny pacientov sa uprednostňujú slučkové

diuretiká pred tiazidovými. U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávkovania ak je klírens kreatinínu obličkami ≥ 30 ml/min (pozri časti 4.3 a 4.4).

Porucha funkcie pečene

CoAprovel nie je indikovaný u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene. U pacientov s poruchou funkcie pečene sa tiazidy musia používať opatrne. U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávkovania CoAprovelu (pozri časť 4.3).

Starší pacienti

Starším pacientom nie je potrebné upravovať dávku CoAprovelu.

Pediatrická populácia

CoAprovel sa neodporúča používať u pediatrickej populácie, pretože bezpečnosť a účinnosť nebola stanovená. Nie sú dostupné žiadne údaje.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivá a ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených vi časti 6.1 alebo na iné sulfónamidové deriváty (hydrochlórtiazid je sulfónamidový derivát)
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časť 4.6)
- Ťažká porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min)
- Refraktérna hypokaliémia, hyperkalciémia
- Ťažká porucha funkcie pečene, biliárna cirhóza a cholestáza
- Súbežné používanie CoAprovelu s liekmi obsahujúcimi aliskiren je kontraindikované u pacientov s diabetes mellitus alebo poruchou funkcie obličiek (glomerulárna filtrácia (GFR) < 60 ml/min/1,73 m^2) (pozri časti 4.5 a 5.1).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hypotenzia - pacienti s depléciou objemu: pri používaní CoAprovelu sa zriedkavo vyskytla symptomatická hypotenzia u pacientov s hypertenziou bez ďalších rizikových faktorov hypotenzie. Symptomatická hypotenzia sa môže vyskytnúť u pacientov s depléciou objemu a/alebo sodíka pri intenzívnej diuretickej liečbe, reštrikcii solí v rámci diétnej liečby, pri hnačke alebo vracaní. Tieto stavy musia byť upravené pred začatím liečby CoAprovelom.

Stenóza renálnej artérie - Renovaskulárna hypertenzia: zvýšené riziko ťažkej hypotenzie a renálnej insuficiencie hrozí u pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie solitárne funkčnej obličky, ak sú liečení inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu alebo antagonistami receptorov pre angiotenzín-II. Hoci horeuvedené tvrdenie nie je dokumentované v súvislosti s CoAprovelom, dá sa predpokladať podobný účinok.

Porucha funkcie obličiek a transplantácia obličiek: ak sa CoAprovel používa u pacientov s poškodenou renálnou funkciou, odporúča sa pravidelné monitorovanie hladín draslíka, kreatinínu a kyseliny močovej v sére. Nie sú skúsenosti s podávaním CoAprovelu u pacientov po nedávnej transplantácii obličky. CoAprovel sa nesmie používať u pacientov s ťažkouporuchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) (pozri časť 4.3). Pri podávaní tiazidových diuretík pacientom s poruchou funkcie obličiek sa môže vyskytnúť azotémia. U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávkovania, ak je klírens kreatinínu ≥ 30 ml/min. Avšak u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu ≥ 30 ml/min ale < 60 ml/min) sa táto fixná kombinácia dávok musí podávať opatrne.

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS): preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1). Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak.
Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Porucha funkcie pečene: u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo s progresívnym ochorením pečene sa musia tiazidy používať opatrne, pretože aj malá zmena v rovnováhe telesných tekutín a elektrolytov môže vyústiť do hepatálnej kómy. Nie sú klinické skúsenosti s používaním CoAprovelu u pacientov s poruchou funkcie pečene.

Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne, obštruktívna hypertrofická kardiomyopatia: tak, ako pri podávaní iných vazodilatancií, u pacientov s aortálnou alebo mitrálnou stenózou, alebo obštruktívnou hypertrofickou kardiomyopatiou, je potrebná zvláštna opatrnosť.

Primárny aldosteronizmus: pacienti s primárnym aldosteronizmom všeobecne neodpovedajú na antihypertenzívne lieky pôsobiace cez inhibíciu renín-angiotenzínového systému. Preto sa neodporúča používať CoAprovel.

Účinky na metabolizmus a endokrinný systém: liečba tiazidmi môže narušiť toleranciu glukózy. Počas liečby tiazidmi sa môže manifestovať latentný diabetes mellitus. Irbesartan môže najmä u diabetických pacientov vyvolať hypoglykémiu. U pacientov liečených inzulínom alebo antidiabetikami sa má zvážiť vhodné monitorovanie glukózy v krvi; v prípade potreby sa môže vyžadovať úprava dávky inzulínu alebo antidiabetík (pozri časť 4.5).

Liečba tiazidovými diuretikami je spojená so zvýšením hladín cholesterolu a triglyceridov. Pri dávke 12,5 mg, ktorú CoAprovel obsahuje, však tento účinok nebol hlásený alebo bol len minimálny.
U niektorých pacientov, ktorým sa podávajú tiazidy sa môže vyskytnúť hyperurikémia alebo sa môže manifestovať dna.

Nerovnováha elektrolytov: u všetkých pacientov s diuretickou liečbou sa musia vo vhodných pravidelných intervaloch vyšetriť hladiny elektrolytov v sére.

Tiazidy, vrátane hydrochlórtiazidu, môžu spôsobiť nerovnováhu telesných tekutín alebo elektrolytov (hypokaliémiu, hyponatriémiu a hypochloremickú alkalózu). Varujúce príznaky nerovnováhy tekutín a elektrolytov sú sucho v ústach, smäd, slabosť, letargia, ospalosť, nepokoj, svalová bolesť alebo kŕče, svalová únava, hypotenzia, oligúria, tachykardia a gastrointestinálne poruchy ako nauzea alebo vracanie.

Pri používaní tiazidových diuretík môže vzniknúť hypokaliémia, súčasná liečba irbesartanom však môže znížiť diuretikami indukovanú hypokaliémiu. Riziko hypokaliémie je najvyššie u pacientov s cirhózou pečene, u pacientov s nadmernou diurézou, u pacientov s neadekvátnym perorálnym príjmom elektrolytov a u pacientov so súčasnou liečbou kortikosteroidmi alebo ACTH. Naopak, vzhľadom na to, že zložkou CoAprovelu je irbesartan, hyperkaliémia sa môže vyskytnúť hlavne pri poruche funkcie obličiek a/alebo pri srdcovom zlyhaní a diabetes mellitus. U rizikových pacientov sa odporúča adekvátne monitorovanie draslíka v sére. CoAprovel sa musí obzvlášť opatrne podávať pri súčasnej liečbe draslík šetriacimi diuretikami, pri náhradách draslíka alebo pri soľných náhradách obsahujúcich draslík (pozri časť 4.5).

Neexistujú dôkazy o tom, že by irbesartan mohol znížiť diuretikami indukovanú hyponatriémiu alebo jej predísť. Nedostatok chloridov je väčšinou mierny a zvyčajne nevyžaduje liečbu.

Tiazidy môžu znížiť vylučovanie vápnika močom a tým môžu spôsobiť prechodné a mierne zvýšenie vápnika v sére bez prítomnej poruchy metabolizmu vápnika. Výrazná hyperkalciémia môže svedčiť o latentnej hyperparatyreóze. Pred vykonaním testov funkcie prištítnych teliesok musí byť liečba tiazidmi prerušená.

Dokázalo sa, že tiazidy zvyšujú exkréciu horčíka močom, čo môže spôsobiť hypomagneziémiu.

Intestinálny angioedém:
U pacientov liečených antagonistami receptorov angiotenzínu II [vrátane CoAprovelu] bol hlásený intestinálny angioedém (pozri časť 4.8). U týchto pacientov sa vyskytla bolesť brucha, nauzea, vracanie a hnačka. Príznaky ustúpili po vysadení antagonistov receptorov angiotenzínu II. Ak je diagnostikovaný intestinálny angioedém, liečba CoAprovelom sa má prerušiť a má sa začať primerané sledovanie pacienta až do úplného vymiznutia príznakov.

Lítium: neodporúča sa kombinácia lítia s CoAprovelom (pozri časť 4.5).

Antidopingový test: hydrochlórtiazid obsiahnutý v tomto lieku by mohol spôsobiť pozitívne analytické výsledky v antidopingovom teste.

Všeobecne: u pacientov, ktorých cievny tonus a renálne funkcie závisia predovšetkým od aktivity renín-angiotenzín-aldosterónového systému (napr. pacienti s ťažkým kongestívnym zlyhaním srdca alebo základným renálnym ochorením, vrátane stenózy renálnej artérie), liečba inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu alebo antagonistami receptorov angiotenzínu-II, ktoré pôsobia na tento systém, bola spojená s akútnou hypotenziou, azotémiou, oligúriou alebo zriedkavo s akútnym renálnym zlyhaním (pozri časť 4.5). Tak, ako pri iných antihypertenzívach, prudký pokles krvného tlaku u pacientov s ischemickou kardiopatiou alebo ischemickým kardiovaskulárnym ochorením, môže viesť k infarktu myokardu alebo k náhlej cievnej mozgovej príhode.

U pacientov s alebo bez anamnézy alergie alebo bronchiálnej astmy môžu nastať reakcie z precitlivenosti na hydrochlórtiazid, väčšia pravdepodobnosť je však u pacientov s anamnézou.

Pri používaní tiazidových diuretík bolo hlásené zhoršenie alebo aktivácia systémového lupus erythematosus.
Prípady fotosenzitívnych reakcií sa vyskytli po tiazidových diuretikách (pozri časť 4.8). Ak sa fotosenzitivita vyskytne počas liečby, odporúča sa ukončiť liečbu. Ak je opakované podanie diuretika nevyhnutné, odporúča sa chrániť exponovanú oblasť pred slnkom alebo umelým UVA.

Gravidita: antagonisty receptora angiotenzínu-II (AIIRAs) sa nemajú začať podávať počas gravidity. Pokiaľ nie je pokračovanie liečby AIIRA nevyhnutné, u pacientok plánujúcich graviditu sa má zmeniť liečba na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má preukázaný profil bezpečnosti na použitie počas gravidity. Ak sa gravidita potvrdí, liečba AIIRAs má okamžite ukončiť a ak je vhodné, začať alternatívnu liečbu (pozri časti 4.3 a 4.6).

Choroidálna efúzia, akútna myopia a sekundárny akútny glaukóm s uzavretým uhlom: liečivá sulfónamidy alebo liečivá deriváty sulfónamidov môžu spôsobiť idiosynkratickú reakciu vedúcu k choroidálnej efúzii s poruchou zorného poľa, prechodnej myopii a akútnemu glaukómu s uzavretým uhlom. Hoci je hydrochlórtiazid sulfónamid, doposiaľ sa po hydrochlórtiazide hlásili iba ojedinelé prípady akútneho glaukómu s uzavretým uhlom. Symptómy zahŕňajú akútny nástup zníženej ostrosti zraku alebo bolesť očí a typicky sa objavujú v priebehu hodín až týždňov po začatí užívania liečiva. Neliečený akútny glaukóm s uzavretým uhlom môže viesť k trvalej strate zraku. Primárna liečba je ukončiť užívanie liečiva tak rýchlo, ako je to možné. Ak vnútroočný tlak nie je kontrolovateľný, možno zvážiť potrebu rýchlej lekárskej alebo chirurgickej liečby. Rizikové faktory rozvoja akútneho glaukómu s uzavretým uhlom môžu zahŕňať alergiu na sulfónamidy alebo penicilín v anamnéze (pozri časť 4.8).

Pomocné látky:

CoAprovel 300 mg/12,5 mg filmom obalené tablety obsahujú laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

CoAprovel 300 mg/12,5 mg filmom obalené tablety obsahujú sodík. Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Nemelanómová rakovina kože
V dvoch epidemiologických štúdiách vychádzajúcich z dánskeho národného onkologického registra (Danish National Cancer Registry) sa pozorovalo zvýšené riziko nemelanómovej rakoviny kože (non-melanoma skin cancer, NMSC) [bazocelulárneho karcinómu (basal cell carcinoma, BCC) a skvamocelulárneho karcinómu (squamous cell carcinoma, SCC)] pri zvyšujúcej sa expozícii kumulatívnej dávke hydrochlórtiazidu (hydrochlorothiazide, HCTZ). Možným mechanizmom pre vznik NMSC môžu byť fotosenzibilizačné účinky HCTZ.
Pacientov užívajúcich HCTZ je potrebné informovať o riziku NMSC a odporučiť im, aby si pravidelne kontrolovali kožu kvôli možnému vzniku akýchkoľvek nových lézií a aby urýchlene nahlásili akékoľvek podozrivé kožné lézie. Pacientom je potrebné odporučiť možné preventívne opatrenia, ako je obmedzené vystavovanie sa slnečnému svetlu a UV lúčom a aby v prípade vystavenia sa slnečnému žiareniu používali primeranú ochranu s cieľom minimalizovať riziko kožnej rakoviny. Podozrivé kožné lézie je potrebné urýchlene vyšetriť, potenciálne aj histologickým vyšetrením biopsií. Použitie HCTZ bude možno potrebné prehodnotiť aj v prípade pacientov, u ktorých sa v minulosti vyskytla NMSC (pozri tiež časť 4.8).

Akútna respiračná toxicita
Po užití hydrochlórtiazidu boli hlásené veľmi zriedkavé závažné prípady akútnej respiračnej toxicity vrátane syndrómu akútnej respiračnej tiesne (acute respiratory distress syndrome, ARDS). Pľúcny edém sa zvyčajne rozvinie do niekoľkých minút až hodín po užití hydrochlórtiazidu. K počiatočným príznakom patria dýchavičnosť, horúčka, zhoršenie funkcie pľúc a hypotenzia. Ak existuje podozrenie na diagnózu ARDS, CoAprovel sa má vysadiť a má sa poskytnúť vhodná liečba. Hydrochlórtiazid sa nemá podávať pacientom, u ktorých sa v minulosti vyskytol ARDS po užití hydrochlórtiazidu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Iné antihypertenzíva: antihypertenzívny účinok CoAprovelu sa môže zvýšiť pri súčasnom používaní iných antihypertenzív. Irbesartan a hydrochlórtiazid (pri dávkach do 300 mg irbesartanu/25 mg hydrochlórtiazidu) boli bezpečne podávané s inými antihypertenzívami ako sú blokátory vápnikových kanálov a betablokátory. Predchádzajúca liečba vysokými dávkami diuretík môže viesť k objemovej deplécii a riziku hypotenzie na začiatku liečby irbesartanom s alebo bez tiazidových diuretík ak pred tým nebola urobená korekcia objemovej deplécie (pozri 4.4).

Lieky obsahujúce aliskiren alebo inhibítory ACE: údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa spája s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako sú hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek), v porovnaní s použitím látky ovplyvňujúcej RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Lítium: pri súbežnom podávaní lítia s inými inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu bolo zistené reverzibilné zvýšenie koncentrácie a toxicity lítia v sére. Podobné účinky irbesartanu boli doteraz veľmi zriedkavo hlásené. Naviac, tiazidy znižujú renálny klírens lítia, takže sa pri užívaní CoAprovelu môže zvýšiť riziko toxicity lítia. Preto sa kombinácia lítia a CoAprovelu neodporúča (pozri časť 4.4). Ak je kombinácia nevyhnutná, odporúča sa starostlivé monitorovanie hladiny lítia v sére.

Lieky ovplyvňujúce hladinu draslíka: kálium-deplečný účinok hydrochlórtiazidu je zoslabený draslík šetriacim účinkom irbesartanu. Avšak, tento účinok hydrochlórtiazidu na hladinu draslíka v sére môže byť zosilnený inými liekmi spojenými so stratou draslíka a hypokaliémiu (napríklad iné draslík šetriace diuretiká, laxatíva, amfotericín, karbenoxolón, sodná soľ penicilínu G). Naopak, na základe

skúsenosti s používaním iných liekov tlmiacich renín-angiotenzínový systém, súbežné podávanie draslík šetriacich diuretík, náhrad draslíka, soľných náhrad obsahujúcich draslík alebo iných liekov, ktoré môžu zvýšiť hladinu draslíka v sére (napríklad sodná soľ heparínu) môže viesť k zvýšenej hladine draslíka v sére. U rizikových pacientov sa odporúča adekvátne monitorovanie sérového draslíka (pozri časť 4.4).

Lieky ovplyvnené zmenami hladiny draslíka v sére: pravidelné monitorovanie hladiny draslíka v sére sa odporúča ak sa CoAprovel podáva s liekmi, ktorých účinok je ovplyvnený zmenami hladiny draslíka v sére (napríklad digitálisové glykozidy, antiarytmiká).

Nesteroidové protizápalové lieky: ak sa antagonisty angiotenzínu-II zároveň podávajú s nesteroidovými protizápalovými liekmi (napr. selektívne COX-2 inhibítory, kyselina acetylosalicylová (> 3 g/deň) a neselektívne NSAIDs) môže dôjsť k oslabeniu antihypertenzívneho účinku.

Ako u ACE inhibítorov, sprievodné podávanie antagonistov angiotenzínu-II a NSAIDs môže viesť k zvýšeniu rizika zhoršených renálnych funkcií, zahrňujúcich možné akútne renálne zlyhanie a zvýšenie sérového draslíka najmä u pacientov so slabou pre-existujúcou renálnou funkciou. Kombinácia sa musí podávať opatrne najmä v pokročilom veku. Pacienti musia byť adekvátne hydratovaní a musí sa zvážiť pravidelné monitorovanie renálnych funkcií po zahájení sprievodnej terapie.

Repaglinid: irbesartan má potenciál inhibovať OATP1B1. V klinickej štúdii bolo uvedené, že irbesartan zvýšil C_{max} a AUC repaglinidu (substrát OATP1B1) 1,8-násobne a 1,3-násobne v uvedenom poradí, keď sa podával 1 hodinu pred repaglinidom. V ďalšej štúdii nebola hlásená žiadna relevantná farmakokinetická interakcia pri súbežnom podávaní týchto dvoch liekov. Preto sa môže vyžadovať úprava dávky antidiabetickej liečby, akou je repaglinid (pozri časť 4.4).

Ďalšie informácie o interakciách irbesartanu: v klinických štúdiách nie je ovplyvnená farmakokinetika irbesartanu hydrochlórtiazidom. Irbesartan je prevažne metabolizovaný CYP2C9 a v menšom rozsahu glukuronidáciou. Neboli pozorované signifikantné farmakokinetické alebo farmakodynamické interakcie, keď sa irbesartan podával s warfarínom metabolizovaným CYP2C9. Účinky induktorov CYP2C9, ako je rifampicín, na farmakokinetiku irbesartanu neboli vyhodnotené. Farmakokinetika digoxínu nebola súčasným podávaním irbesartanu zmenená.

Ďalšie informácie o liekových interakciách hydrochlórtiazidu: k interakcii s tiazidovými diuretikami môže dôjsť, ak sa súčasne užívajú nasledujúce lieky:

Alkohol: môže dôjsť k potenciovaniu ortostatickej hypotenzie;

Antidiabetické lieky (perorálne antidiabetiká a inzulín): môže byť potrebná úprava dávkovania antidiabetík (pozri časť 4.4);

Cholestyramín a kolestipolová živica: v prítomnosti živicových iónomeničov je narušená absorpcia hydrochlórtiazidu. CoAprovel sa má podávať najmenej jednu hodinu pred alebo štyri hodiny po užití týchto liekov;

Kortikosteroidy, ACTH: môže sa zvýšiť deplécia elektrolytov, hlavne hypokaliémia;

Digitálisové glykozidy: tiazidmi indukovaná hypokaliémia alebo hypomagneziémia prispieva ku vzniku digitálisom indukovanej srdcovej arytmie (pozri časť 4.4);

Nesteroidové protizápalové lieky: užívanie nesteroidových protizápalových liekov môže u niektorých pacientov znižovať diuretický, natriuretický a antihypertenzný účinok tiazidových diuretík;

Presorické amíny (napríklad. noradrenalín): účinok môže byť znížený ale nie natoľko, aby ich použitie bolo vylúčené;

Nedepolarizujúce relaxanciá kostrového svalstva (napr. tubokurarín): účinok nedepolarizujúcich relaxancií môže byť potenciovaný hydrochlórtiazidom;

Lieky proti dne: môže byť potrebná úprava dávkovania liekov proti dne, pretože hydrochlórtiazid môže zvýšiť hladinu kyseliny močovej v sére. Môže byť potrebné zvýšenie dávkovania probenecidu alebo sulfinpyrazónu. Súčasné podávanie tiazidových diuretík môže zvýšiť výskyt reakcií z precitlivenosti na alopurinol;

Soli vápnika: tiazidové diuretiká môžu zvýšiť hladinu vápnika v sére, pretože znižujú jeho exkréciu. Ak sa musia predpísať náhrady vápnika alebo lieky šetriace vápnik (napríklad liečba vitamínom D), musí sa monitorovať hladina vápnika v sére a dávkovanie vápnika sa musí primerane upraviť;

Karbamazepín: súbežné používanie karbamazepínu a hydrochlórtiazidu je spojené s rizikom symptomatickej hyponatrémie. Počas súbežného používania sa majú monitorovať elektrolyty. Ak je možné, má byť použitý iná skupina diuretík;

Iné interakcie: pôsobením tiazidov môže byť zvýšený hyperglykemický účinok betablokátorov a diazoxidov. Anticholínergiká (napríklad atropín, beperidén) môžu zvýšiť biologickú dostupnosť diuretík tiazidového typu znížením gastrointestinálnej motility a rýchlosti žalúdočného vyprázdňovania. Tiazidy môžu zvýšiť riziko nežiaducich účinkov spôsobených amantadínom. Tiazidy môžu znížiť exkréciu cytotoxických liekov obličkami (napr. cyklofosfamid, metotrexát) a potenciovať ich myelosupresívny účinok.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Antagonisty receptora angiotenzínu-II (AIIRAs)

Použite AIIRAs sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Použitie AIIRAs je v druhom a treťom trimestri gravidity kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.4).

Epidemiologický dôkaz týkajúci sa rizika teratogenicity po expozícii ACE inhibítormi počas prvého trimestra gravidity nie je presvedčivý, avšak malé zvýšenie rizika nie je možné vylúčiť. Kým nie sú známe kontrolované epidemiologické údaje týkajúce sa rizika Inhibítorov Receptora Angiotenzínu-II (AIIRAs), podobné riziká môžu existovať pre celú skupinu liekov. Pokiaľ je liečba AIIRA nevyhnutná, u pacientok plánujúcich graviditu sa má zmeniť liečba na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má preukázaný profil bezpečnosti na použitie počas gravidity. Ak sa gravidita potvrdí, liečba AIIRAs sa má okamžite ukončiť a ak je vhodné, začať alternatívnu liečbu.

Je známe, že vystavenie sa liečbe AIIRA počas druhého a tretieho trimestra gravidity indukuje humánnu fetotoxicitu (znížená renálna funkcia, oligohydramnión, retardácia lebečnej osifikácie) a neonatálnu toxicitu (renálne zlyhanie, hypotenzia, hyperkaliémia). (Pozri časť 5.3).

Odporúča sa sonografická kontrola renálnej funkcie a lebky, ak sa AIIRAs podávajú od druhého trimestra gravidity.

Dojčatá matiek užívajúcich AIIRAs sa majú dôsledne monitorovať na hypotenziu (pozri časti 4.3 a 4.4).

Hydrochlórtiazid

Skúsenosti s hydrochlórtiazidom počas tehotenstva sú obmedzené, predovšetkým počas prvého trimestra. Štúdie na zvieratách sú nedostatočné. Hydrochlórtiazid prechádza placentou. Vychádzajúc z farmakologického mechanizmu účinku hydrochlórtiazidu, jeho použitie počas druhého a tretieho

trimestra môže oslabiť fetoplacentárnu perfúziu a môže spôsobiť fetálne a neonatálne účinky ako je žltačka, poruchu elektrolytovej rovnováhy a trombocytopéniu.

Hydrochlórtiazid sa nemá používať na gestačný edém, gestačnú hypertenziu alebo preeklampsiu kvôli riziku zníženia objemu plazmy a hypoperfúzie placenty bez prospešného prínosu na priebeh ochorenia.

Hydrochlórtiazid sa nemá používať na esenciálnu hypertenziu u tehotných žien s výnimkou zriedkavej situácie, keď nie je možné použiť inú liečbu.

Vzhľadom na to, že CoAprovel obsahuje hydrochlórtiazid, neodporúča sa užívať ho v prvom trimestri gravidity. Pred plánovanou graviditou sa musí prejsť na vhodnú alternatívnu liečbu.

Dojčenie

Antagonisty receptora angiotenzínu-II (AIIRAs)

Pretože nie sú dostupné informácie týkajúce sa použitia CoAprovelu počas dojčenia, CoAprovel sa neodporúča používať a vhodnejšie je zvoliť alternatívnu liečbu s lepšie dokázaným bezpečnostným profilom počas dojčenia, obzvlášť počas dojčenia novorodencov alebo predčasne narodených detí.

Nie je známe, či sa irbesartan alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka.
Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u potkanov preukázali vylučovanie irbesartanu alebo jeho metabolitov do mlieka (pre podrobné informácie pozri 5.3).

Hydrochlórtiazid

Hydrochlórtiazid sa vylučuje do ľudského mlieka v malom množstve. Tiazidy vo vysokých dávkach spôsobujú intenzívnu diurézu, ktorá môže zastaviť produkciu mlieka. Použitie CoAprovelu počas laktácie sa neodporúča. Ak sa CoAprovel používa počas laktácie, dávky majú byť čo najnižšie.

Fertilita

Irbesartan nemal vplyv na fertilitu liečených potkanov a ich potomkov až do dávky navodzujúcej prvé príznaky parentálnej toxicity (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Vzhľadom na jeho farmakodynamické vlastnosti je nepravdepodobné, že by CoAprovel mohol ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vedení vozidiel alebo obsluhe strojov treba vziať do úvahy, že počas liečby hypertenzie sa občas môžu vyskytnúť závraty a únava.

4.8 Nežiaduce účinky

Kombinácia irbesartanu/hydrochlórtiazidu

Z 898 hypertenzných pacientov, ktorí užívali rozdielne dávky irbesartanu/hydrochlórtiazidu (rozpätie: 37,5 mg/6,25 mg až 300 mg/25 mg) v placebom kontrolovaných skúšaniach, 29,5% z nich hlásilo nežiaduce reakcie. Najčastejšími hlásenými nežiaducimi reakciami boli závrat (5,6%), únava (4,9%), nauzea/vracanie (1,8%) a abnormálne močenie (1,4%). Okrem toho, bolo v štúdiách často hlásené aj zvýšenie močovinového dusíka v krvi (BUN-blood urea nitrogen 2,3%), kreatínkinázy (1,7%) a kreatinínu (1,1%).

Tabuľka 1 zahŕňa nežiaduce reakcie zo spontánnych hlásení pozorované v placebom kontrolovaných skúšaniach.

Frekvencia výskytu nežiaducich reakcií uvedených nižšie je definovaná použitím nasledovnej konvencie: veľmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100);

zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000); veľmi zriedkavé (< 1/10 000).V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie v placebom kontrolovaných skúšaniach a spontánne hlásenia		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia:	Časté:	zvýšenie močoviny (BUN) v krvi, kreatinínu a kreatínkinázy
	Menej časté:	zníženie draslíka a sodíka v sére
Poruchy srdca a srdcovej činnosti:	Menej časté:	synkopa, hypotenzia, tachykardia, edém
Poruchy nervového systému:	Časté:	závrat
	Menej časté:	ortostatický závrat
	Neznáme:	bolesť hlavy
Poruchy ucha a labyrintu:	Neznáme:	tinnitus
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:	Neznáme:	kašeľ
Poruchy gastrointestinálneho traktu:	Časté:	nauzea/vracanie
	Menej časté:	hnačka
	Neznáme:	dyspepsia, porucha chuti
Poruchy obličiek a močových ciest:	Časté:	abnormálne močenie
	Neznáme:	poškodenie funkcie obličiek vrátane ojedinelých prípadov zlyhania obličiek u rizikových pacientov (pozri časť 4.4)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:	Menej časté:	opuch končatín
	Neznáme:	artralgia, myalgia
Poruchy metabolizmu a výživy:	Neznáme:	hyperkaliémia
Poruchy ciev:	Neznáme:	sčervenanie
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:	Časté:	únava
Poruchy imunitného systému:	Neznáme:	prípady hypersenzitívnych reakcií ako je angioedém, vyrážka, urtikária
Poruchy pečene a žlčových ciest:	Menej časté:	žltačka
	Neznáme:	hepatitída, abnormálna funkcia pečene
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov:	Menej časté:	sexuálna dysfunkcia, zmeny libida

Ďalšie informácie o jednotlivých zložkách**:** okrem vyššie uvedených nežiaducich reakcií pre kombinovaný produkt môžu sa vyskytnúť iné nežiaduce reakcie v minulosti hlásené pri jednej zo zložiek CoAprovelu. Tabuľka 2 a 3 nižšie poukazuje na nežiaduce reakcie hlásené pri jednotlivých zložkách CoAprovelu.

Tabuľka 2: Nežiaduce reakcie hlásené pri použití samotného **irbesartanu**		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:	Menej časté:	bolesť na hrudníku
Poruchy krvi a lymfatického systému:	Neznáme:	anémia, trombocytopénia
Poruchy imunitného systému:	Neznáme:	anafylaktická reakcia vrátane anafylaktického šoku
Poruchy metabolizmu a výživy:	Neznáme:	hypoglykémia
Poruchy gastrointestinálneho traktu:	Zriedkavé:	intestinálny angioedém

Tabuľka 3: Nežiaduce reakcie hlásené pri používaní samotného **hydrochlórtiazidu**		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia:	Neznáme:	elektrolytová nerovnováha (vrátane hypokaliémie a hyponatriémie, pozri časť 4.4), hyperurikémia, glykozúria,

		hyperglykémia, zvýšenie cholesterolu a triglyceridov
Poruchy srdca a srdcovej činnosti:	Neznáme:	srdcové arytmie
Poruchy krvi a lymfatického systému:	Neznáme:	aplastická anémia, depresia kostnej drene, neutropénia/agranulocytóza, hemolytická anémia, leukopénia, trombocytopénia
Poruchy nervového systému:	Neznáme:	vertigo, parestézia, závrat, nepokoj
Poruchy oka:	Neznáme:	prechodné rozmazané videnie, xantopsia, akútna myopia a sekundárny akútny glaukóm s uzavretým uhlom, choroidálna efúzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:	Veľmi zriedkavé: Neznáme:	syndróm akútnej respiračnej tiesne (ARDS) (pozri časť 4.4) ťažkosti s dýchaním (vrátane pneumonitídy a pľúcneho edému)
Poruchy gastrointestinálneho traktu:	Neznáme:	pankreatitída, anorexia, hnačka, zápcha, dráždenie žalúdka, sialadenitída, strata chuti do jedla
Poruchy obličiek a močových ciest:	Neznáme:	intersticiálna nefritída, renálna dysfunkcia
Poruchy kože a podkožného tkaniva:	Neznáme:	anafylaktické reakcie, toxická epidermálna nekrolýza, nekrotizujúca angiitída (vaskulitída, kožná vaskulitída), reakcie podobné kožnému lupus erythematosus, reaktivácia kožného lupus erythematosus, fotosenzitívne reakcie, vyrážka, urtikária
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:	Neznáme:	slabosť, svalový kŕč
Poruchy ciev:	Neznáme:	posturálna hypotenzia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:	Neznáme:	horúčka
Poruchy pečene a žlčových ciest:	Neznáme:	žltačka (intrahepatálna cholestatická žltačka)
Psychické poruchy:	Neznáme:	depresia, poruchy spánku
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy):	Neznáme:	nemelanómová rakovina kože (bazocelulárny karcinóm a skvamocelulárny karcinóm)

Nemelanómová rakovina kože: Na základe dostupných údajov z epidemiologických štúdií sa pozorovala súvislosť medzi HCTZ a NMSC v závislosti od kumulatívnej dávky (pozri tiež časti 4.4 a 5.1).

Nežiaduce účinky hydrochlórtiazidu závislé od dávky (najmä elektrolytové poruchy) sa môžu zvýšiť počas titrácie hydrochlórtiazidu.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Nie sú dostupné osobitné informácie o liečbe predávkovania CoAprovelom. Pacient musí byť pozorne sledovaný, liečba musí byť symptomatická a podporná. Manažment závisí od času užitia a od závažnosti symptómov. Navrhované opatrenia zahŕňajú indukciu emézy a/alebo gastrickú laváž. Pri liečbe predávkovania môže byť prospešné podanie aktívneho uhlia. Často sa musia monitorovať elektrolyty a kreatinín v sére. Ak sa vyskytne hypotenzia, pacient musí ležať na chrbte a dostávať rýchlu náhradu objemu tekutín a solí.

Najpravdepodobnejším prejavom predávkovania irbesartanom je hypotenzia a tachykardia, môže sa vyskytnúť aj bradykardia.

Predávkovanie hydrochlórtiazidom je spojené s depléciou elektolytov (hypokaliémia, hypochloriémia, hyponatriémia) a dehydratáciou spôsobenou nadmerným močením. Najbežnejšími znakmi a príznakmi predávkovania sú nauzea a somnolencia. Hypokaliémia môže spôsobiť svalové kŕče a/alebo zvýrazniť srdcovú arytmiu najmä pri súčasnom používaní digitálisových glykozidov alebo niektorých antiarytmických liekov.

Irbesartan nie je možné odstrániť hemodialýzou. Stupeň odstránenia hydrochlórtiazidu hemodialýzou nebol stanovený.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonisty angiotenzínu-II, kombinácie
ATC kód C09DA04.

Mechanizmus účinku

CoAprovel je kombináciou antagonistu receptora angiotenzínu-II, irbesartanu, a tiazidového diuretika, hydrochlórtiazidu. Kombinácia týchto látok má aditívny antihypertenzívny účinok, znižuje krvný tlak výraznejšie ako pri užívaní oboch zložiek samostatne.

Irbesartan je silný, perorálne aktívny selektívny antagonista receptora angiotenzínu-II (AT1 podtyp). Predpokladá sa, že blokuje všetky účinky angiotenzínu-II sprostredkované AT1 receptorom, bez ohľadu na zdroj alebo cestu syntézy angiotenzínu-II. Selektívny antagonizmus receptorov angiotenzínu-II (AT1) vedie k zvýšeniu hladiny renínu a angiotenzínu-II v plazme a k zníženiu koncentrácie aldosterónu v plazme. Pri odporúčaných dávkach samotného irbesartanu nie sú významne ovplyvnené sérové hladiny draslíka u pacientov bez rizika elektrolytovej nerovnováhy (pozri časti 4.4 a 4.5). Irbesartan neinhibuje ACE (kinináza-II), enzým tvoriaci angiotenzín-II a degradujúci bradykinín na inaktívne metabolity. Irbesartan pre svoj účinok nevyžaduje metabolickú aktiváciu.

Hydrochlórtiazid je tiazidové diuretikum. Mechanizmus antihypertenzívneho účinku tiazidových diuretík nie je úplne známy. Tiazidy ovplyvňujú mechanizmus renálnej tubulárnej reabsorbcie elektrolytov priamym zvýšením vylučovania sodíka a chloridov v približne rovnakom množstve. Diuretický účinok hydrochlórtiazidu znižuje plazmatický objem, zvyšuje plazmatickú renínovú aktivitu, zvyšuje sekréciu aldosterónu s následným zvýšením vylučovania draslíka a bikarbonátov do moču a znížením draslíka v sére. Súčasné podávanie irbesartanu má pravdepodobne prostredníctvom blokády renín-angiotenzín-aldosterónového systému tendenciu zvrátiť straty draslíka spôsobené týmito diuretikami. S hydrochlórtiazidom sa diuréza objaví po 2 hodinách a vrchol účinku sa objaví asi po 4 hodinách pričom účinok pretrváva približne 6-12 hodín.

Kombinácia hydrochlórtiazidu a irbesartanu v ich terapeutickom rozsahu dávok spôsobuje od dávky závislé aditívne zníženie krvného tlaku. Pridanie 12,5 mg hydrochlórtiazidu k 300 mg irbesartanu

jedenkrát denne, u pacientov s neadekvátne kontrolovaným tlakom krvi samostatne podávaným irbesartanom 300 mg, spôsobuje ďalšie zníženie diastolického tlaku krvi v porovnaní s placebom v najnižšom bode účinku (24 hodín po podaní) o 6,1 mmHg. V porovnaní s placebom, kombinácia 300 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlórtiazidu spôsobuje všeobecne systolicko/diastolické zníženie do 13,6/11,5 mmHg.

Limitované klinické údaje (7 z 22 pacientov) naznačili, že pacienti nekontrolovaní kombináciou 300 mg/12,5 mg môžu reagovať po vytitrovaní dávky na 300 mg/25 mg. U týchto pacientov bol pozorovaný zvýšený hypotenzný účinok u oboch systolického krvného tlaku (SBP) a diastolického krvného tlaku (DBP) (13,3 a 8,3 mmHg).

V porovnaní s placebom, dávka 150 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlórtiazidu podávaná jedenkrát denne pacientom s miernou až stredne ťažkou hypertenziou, spôsobuje zníženie systolického/diastolického krvného tlaku v najnižšom bode účinku (24 hodín po podaní dávky) o 12,9/6,9 mmHg. Vrchol účinku sa dosiahne 3-6 hodín po užití. Pri ambulantnom monitorovaní krvného tlaku sa podávaním kombinácie irbesartanu 150 mg s hydrochlórtiazidom 12,5 mg jedenkrát denne dosiahlo konzistentné zníženie krvného tlaku v priebehu 24 hodín s priemernou systolicko/diastolickou redukciou o 15,8/10,0 mmHg v porovnaní s placebom. Pomer účinku v najnižšom bode k vrcholovému účinku CoAprovelu 150 mg/12,5 mg bol 100% pri ambulantnom monitorovaní krvného tlaku. Pomer účinku v najnižšom bode k vrcholovému účinku pri meraní tlaku manžetou počas návštevy pacienta v ambulancii bol 68% pre CoAprovel 150 mg/12,5 mg a 76% CoAprovel 300 mg/12,5 mg. 24 hodinový účinok bol pozorovaný bez výrazného zníženia krvného tlaku v čase vrcholu účinku a s bezpečným a účinným znížením tlaku krvi v priebehu jednodňového dávkovacieho intervalu.

U pacientov s neadekvátne kontrolovaným tlakom krvi podávaním 25 mg samotného hydrochlórtiazidu, pridanie irbesartanu spôsobuje v porovnaní s placebom ďalšie zníženie systolicko/diastolického tlaku o 11,1/7,2 mmHg.

Zníženie krvného tlaku irbesartanom v kombinácii s hydrochlórtiazidom je zjavné už po prvej dávke a výrazné do 1-2 týždňov po začiatku liečby, s maximálnym účinkom po 6-8 týždňov. V dlhotrvajúcich nadväzujúcich štúdiách bol účinok irbesartanu/hydrochlórtiazidu udržiavaný počas jedného roka. Rebound hypertenzia sa ani pri irbesartane ani pri hydrochlórtiazide nevyskytla, hoci u CoAprovelu nebola špecificky študovaná.

Účinok kombinácie irbesartanu a hydrochlórtiazidu na morbiditu a mortalitu nebol študovaný. Epidemiologické štúdie ukázali, že dlhodobá liečba s hydrochlórtiazidom znižuje riziko kardiovaskulárnej morbidity a mortality.

Účinnosť CoAprovelu nie je ovplyvnená vekom alebo pohlavím. Tak ako v prípade iných liekov s účinkom na renín-angiotenzínový systém, hypertenzívni pacienti čiernej pleti majú pozoruhodne nižšiu odozvu na monoterapiu irbesartanom. Ak sa irbesartan podáva súčasne s nízkou dávkou hydrochlórtiazidu (napríklad 12,5 mg denne) je antihypertenzívny účinok u pacientov čiernej pleti rovnaký ako u ostatných pacientov.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť a bezpečnosť CoAprovelu v iniciálnej liečbe závažnej hypertenzie (definovaná ako SeDBP ≥ 110 mmHg) boli hodnotené v multricentrickej, randomizovanej, dvojito-zaslepenej, aktívne-kontrolovanej, 8-týždňovej štúdii s paralelnou vetvou. Všetkých 697 pacientov bolo randomizovaných v pomere 2:1, jednotlivo buď na irbesartan/hydrochlórtiazid 150 mg/12,5 mg alebo na irbesartan 150 mg a systematicky titrovaných (pred určením odpovede na nižšiu dávku) po jednom týždni na irbesartan/hydrochlórtiazid 300 mg/25 mg alebo na irbesartan 300 mg.

Štúdia zahŕňala 58% mužov. Priemerný vek pacientov bol 52,5 rokov, 13% bolo ≥ 65 ročných a 2% bolo ≥ 75 ročných. Dvanásť percent (12%) bolo diabetických pacientov, 34% bolo

hyperlipidemických a najčastejšie sa vyskytujúcim kardiovaskulárnym ochorením bola stabilná angina pectoris u 3,5% zúčastnených.

Primárnym cieľom tejto štúdie bolo porovnanie percenta pacientov, u ktorých SeDPB bol kontrolovaný (SeDBP < 90 mmHg) v 5. týždni liečby. Štyridsaťsedem percent (47,2%) pacientov užívajúcich kombináciu dosiahlo SeDBP < 90 mmHg v porovnaní s 33,2% pacientov užívajúcich irbesartan (p = 0,0005). Priemerný základný krvný tlak bol približne 172/113 mmHg v každej liečenej skupine a zníženia SeSBP/SeDBP po piatich týždňoch boli jednotlivo 30,8/24,0 mmHg a 21,1/19,3 mmHg pre irbesartan/hydrochlórtiazid a irbesartan (p < 0,0001).

Druhy a výskyt nežiaducich účinkov u pacientov liečených kombináciou boli podobné profilu nežiaducich účinkov ako u pacientov s monoterapiou. Počas 8-týždňového liečebného obdobia neboli zaznamenané prípady synkopy v žiadnej liečebnej skupine. Hypotenzia sa vyskytla u 0,6% a 0% pacientov a u 2,8% a 3,1% pacientov sa vyskytla únava ako nežiaduce účinky jednotlivo v skupinách s kombinovanou liečbou a monoterapiou.

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Dve rozsiahle randomizované, kontrolované klinické skúšania (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) skúmali použitie kombinácie inhibítora ACE a blokátora receptorov angiotenzínu II. Skúšanie ONTARGET sa vykonalo u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou.

Tieto skúšania neukázali významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, zatiaľ čo v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie. Vzhľadom na podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II.

Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa preto nemajú používať súbežne u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Skúšanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bolo navrhnuté na otestovanie prínosu pridania aliskirenu k štandardnej liečbe inhibítorom ACE alebo blokátorom receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bolo predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirenu bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placeba a v skupine aliskirenu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placeba.

Nemelanómová rakovina kože:
Na základe dostupných údajov z epidemiologických štúdií sa pozorovala súvislosť medzi HCTZ a NMSC v závislosti od kumulatívnej dávky. Jedna štúdia zahŕňala populáciu, v ktorej sa vyskytlo 71 533 prípadov BCC a 8 629 prípadov SCC, čo zodpovedalo 1 430 833 a 172 462 kontrolám populácie. Používanie vysokých dávok HCTZ (≥ 50 000 mg kumulatívne) súviselo s upravenou OR 1,29 (95 % IS: 1,23 – 1,35) pre BCC a 3,98 (95 % IS: 3,68 – 4,31) pre SCC. V prípade BCC aj SCC sa pozoroval zjavný vzťah medzi odpoveďou a kumulatívnou dávkou. V ďalšej štúdii sa preukázala možná súvislosť medzi rakovinou pier (SCC) a vystavením HCTZ: 633 prípadov rakoviny pier zodpovedalo 63 067 kontrolám populácie s použitím stratégie vzorkovania riziko-súbor. Preukázal sa vzťah odpovede a kumulatívnej dávky s upravenou OR 2,1 (95 % IS: 1,7 –2,6), ktorá sa zvýšila na OR 3,9 (3,0 – 4,9) pre používanie vysokých dávok (~ 25 000 mg) a OR 7,7 (5,7 – 10,5) pre najvyššiu kumulatívnu dávku (~ 100 000 mg) (pozri aj časť 4.4).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Súbežné užívanie hydrochlórtiazidu a irbesartanu nemá účinok na farmakokinetiku ani jedného z liečiv.

Absorpcia

Irbesartan a hydrochlórtiazid sú perorálne aktívne látky a k svojej aktivite nevyžadujú biotransformáciu. Po perorálnom užití CoAprovelu je absolútna perorálna biologická dostupnosť 60-80% pre irbesartan a 50-80% pre hydrochlórtiazid. Potrava neovplyvňuje biologickú dostupnosť CoAprovelu. Maximálna plazmatická koncentrácia sa po perorálnom podaní dosiahne po 1,5-2 hodinách pre irbesartan a po 1-2,5 hodinách pre hydrochlórtiazid.

Distribúcia

Väzba irbesartanu na bielkoviny plazmy je približne 96% s nepatrnou väzbou na krvné elementy. Distribučný objem irbesartanu je 53-93 litrov. 68% hydrochlórtiazidu je viazaných na bielkoviny plazmy a jeho zdanlivý distribučný objem je 0,83-1,14 l/kg.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika irbesartanu je v dávkovacom intervale 10 až 600 mg lineárna a úmerná dávke. Pozorovalo sa menšie ako proporcionálne zvýšenie perorálnej absorpcie v dávke nad 600 mg; mechanizmus je neznámy. Celkový telesný a renálny klírens je 157-176 a 3,0-3,5 ml/min. Polčas terminálnej eliminácie irbesartanu je 11-15 hodín. Rovnovážny stav plazmatickej koncentrácie sa dosiahne do 3 dní po začatí dávkovacieho režimu raz denne. Po opakovanom dávkovaní raz denne sa pozoruje limitovaná plazmatická akumulácia irbesartanu (< 20%). V štúdii bola zistená u žien s hypertenziou o niečo vyššia plazmatická koncentrácia irbesartanu. V polčase a v akumulácii irbesartanu však rozdiel nebol. U žien nie je potrebná úprava dávkovania. Hodnoty AUC a C_{max} boli tiež o niečo vyššie u starších jedincov (≥ 65 rokov), v porovnaní s mladými (18-40 rokov). Polčas terminálnej eliminácie sa významne nezmenil. U starších pacientov nie je úprava dávkovania potrebná. Priemerný plazmatický polčas hydrochlórtiazidu sa pohybuje od 5-15 hodín.

Biotransformácia

Po perorálnom alebo intravenóznom podaní irbesartanu značeného ^{14}C, 80-85% cirkulujúcej plazmatickej rádioaktivity možno pripísať nezmenenému irbesartanu. Irbesartan sa metabolizuje v pečeni oxidáciou a konjugáciou s kyselinou glukurónovou. Hlavným cirkulujúcim metabolitom je irbesartanglukuronid (približne 6%). *In vitro* štúdie ukázali, že irbesartan je primárne oxidovaný enzýmom CYP2C9 cytochrómu P450; izoenzým CYP3A4 má nevýznamný účinok.

Eliminácia

Irbesartan a jeho metabolity sú eliminované žlčou aj obličkami. Po perorálnom alebo intravenóznom podaní irbesartanu značeného ^{14}C sa asi 20% rádioaktivity našlo v moči a zvyšok v stolici. Menej ako 2% dávky sú vylučované močom ako nezmenený irbesartan. Hydrochlórtiazid nie je metabolizovaný, ale je rýchlo vylúčený obličkami. Najmenej 61% perorálnej dávky je eliminovaných v nezmenenej forme do 24 hodín. Hydrochlórtiazid prechádza cez placentu, nie však cez hematoencefalickú bariéru a je vylučovaný do materského mlieka.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo u pacientov podstupujúcich hemodialýzu, nie sú farmakokinetické parametre irbesartanu významne zmenené. Irbesartan sa nedá odstrániť hemodialýzou. U pacientov s klírens kreatinínu < 20 ml/min, sa eliminačný polčas hydrochlórtiazidu predlžuje na 21 hodín.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou až stredne ťažkou cirhózou nie sú farmakokinetické parametre irbesartanu významne zmenené. Neuskutočnili sa štúdie s pacientmi s ťažkou poruchou funkcie pečene.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Irbesartan/hydrochlórtiazid

Výsledky štúdií na potkanoch a makakoch trvajúcich až do 6 mesiacov preukázali, že podávanie kombinácie nezvýšilo žiadnu z hlásených toxicít jednotlivých zložiek, ani nevyvolalo žiadne nové toxicity. Okrem toho sa nepozorovali ani žiadne toxikologické synergické účinky.

Pri kombinácii irbesartan/hydrochlórtiazid sa nedokázala mutagenita ani klastogenita. Potenciál karcinogenity irbesartanu a hydrochlórtiazidu v kombinácii nebol v štúdiách na zvieratách hodnotený.

Účinky kombinácie irbesartanu/hydrochlórtiazidu na fertilitu sa v štúdiách na zvieratách nehodnotili. U potkanov, ktorým sa podával irbesartan a hydrochlórtiazid v kombinácii v dávkach, ktoré vyvolali toxicitu u matky, sa nepozorovali žiadne teratogénne účinky.

Irbesartan

V predklinických štúdiách bezpečnosti spôsobili vysoké dávky irbesartanu zníženie parametrov červených krviniek. Veľmi vysoké dávky spôsobili u potkanov a makakov degeneratívne zmeny v obličkách (ako sú intersticiálna nefritída, dilatácia tubulov, bazofília tubulov, zvýšené plazmatické koncentrácie urey a kreatinínu), ktoré sa považujú za sekundárne k hypotenzným účinkom irbesartanu a viedli k zníženiu renálnej perfúzie. Okrem toho irbesartan vyvolal hyperpláziu/hypertrofiu juxtaglomerulárnych buniek. Tento nález sa považoval za výsledok farmakologického účinku irbesartanu s malým klinickým významom.

Nie sú dôkazy o mutagenite, klastogenite ani karcinogenite.

Fertilita a reprodukčná funkcia neboli ovplyvnené v štúdiách na samcoch a samiciach potkanov. Štúdie na zvieratách s irbesartanom preukázali prechodné toxické účinky (zvýšená kavitácia obličkovej panvičky, hydroureter alebo subkutánny edém) u plodov potkanov, ktoré po narodení ustúpili. U králikov sa pozoroval abortus alebo skorá resorpcia plodu vrátane mortality pri dávkach spôsobujúcich významnú toxicitu u matky. U potkanov ani králikov sa nepozorovali žiadne teratogénne účinky. Štúdie na zvieratách ukazujú, že rádioaktívne označený irbesartan je zistený u plodov potkanov a králikov. Irbesartan sa vylučuje do materského mlieka potkanov.

Hydrochlórtiazid

U niektorých experimentálnych modelov sa pozoroval nejednoznačný dôkaz genotoxického alebo karcinogénneho účinku.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:
Monohydrát laktózy
Mikrokryštalická celulóza
Sodná soľ kroskarmelózy
Hypromelóza
Oxid kremičitý
Stearát horečnatý

Filmotvorný povlak:
Monohydrát laktózy
Hypromelóza
Oxid titaničitý
Makrogol 3000
Červený a žltý oxid železitý
Karnaubský vosk.

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Škatuľa obsahujúca 14 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.
Škatuľa obsahujúca 28 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.
Škatuľa obsahujúca 30 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.
Škatuľa obsahujúca 56 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.
Škatuľa obsahujúca 84 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.
Škatuľa obsahujúca 90 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.
Škatuľa obsahujúca 98 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.
Škatuľa obsahujúca 56 x 1 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch s perforáciou umožňujúce oddelenie jednotlivej dávky.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne pokyny na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francúzsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĺŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15. október 1998
Dátum posledného predĺženia registrácie: 01. október 2008

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry http://www.ema.europa.eu/

1. NÁZOV LIEKU

CoAprovel 300 mg/25 mg filmom obalené tablety.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 300 mg irbesartanu a 25 mg hydrochlórtiazidu.

Pomocná látka zo známym účinkom:
Každá filmom obalená tableta obsahuje 53,3 mg laktózy (ako monohydrát laktózy).

Úplný zoznam pomocných látok; pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.
Ružové, bikonvexné, oválne, s vytlačeným srdcom na jednej strane a číslom 2788 na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba esenciálnej hypertenzie.

Táto fixná kombinácia dávok je indikovaná u dospelých pacientov, ktorých krvný tlak nie je adekvátne kontrolovaný samotným irbesartanom alebo hydrochlórtiazidom (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

CoAprovel sa užíva jedenkrát denne s jedlom, alebo bez jedla.

Môže sa odporučiť titrácia dávky jednotlivých zložiek (t.j. irbesartanu a hydrochlórtiazidu).

Keď je to klinicky vhodné, možno zvážiť priamu zmenu z monoterapie na fixnú kombináciu:
- CoAprovel 150 mg/12,5 mg sa môže podávať pacientom, ktorých krvný tlak nie je adekvátne kontrolovaný samotným hydrochlórtiazidom alebo irbesartanom 150 mg;
- CoAprovel 300 mg/12,5 mg sa môže podávať pacientom nedostatočne kontrolovaným irbesartanom 300 mg alebo CoAprovelom 150 mg/12,5 mg.
- CoAprovel 300 mg/25 mg sa môže podávať pacientom nedostatočne kontrolovaným CoAprovelom 300 mg/12,5 mg.

Neodporúčajú sa vyššie dávky ako 300 mg irbesartanu/ 25 mg hydrochlórtiazidu raz denne.
V prípade potreby sa môže CoAprovel podávať spolu s inými antihypertenzívnymi liekmi (pozri časti 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Kvôli obsahu hydrochlórtiazidu sa CoAprovel neodporúča podávať pacientom s ťažkou obličkovou dysfunkciou (klírens kreatinínu < 30 ml/min). U tejto skupiny pacientov sa uprednostňujú slučkové

diuretiká pred tiazidovými. U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávkovania ak je klírens kreatinínu obličkami ≥ 30 ml/min (pozri časti 4.3 a 4.4).

Porucha funkcie pečene

CoAprovel nie je indikovaný u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene. U pacientov s poruchou funkcie pečene sa tiazidy musia používať opatrne. U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávkovania CoAprovelu (pozri časť 4.3).

Starší pacienti

Starším pacientom nie je potrebné upravovať dávku CoAprovelu.

Pediatrická populácia

CoAprovel sa neodporúča používať u pediatrickej populácie, pretože bezpečnosť a účinnosť nebola stanovená. Nie sú dostupné žiadne údaje.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivá a ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených vi časti 6.1 alebo na iné sulfónamidové deriváty (hydrochlórtiazid je sulfónamidový derivát)
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časť 4.6)
- Ťažká porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min)
- Refraktérna hypokaliémia, hyperkalciémia
- Ťažká porucha funkcie pečene, biliárna cirhóza a cholestáza
- Súbežné používanie CoAprovelu s liekmi obsahujúcimi aliskiren je kontraindikované u pacientov s diabetes mellitus alebo poruchou funkcie obličiek (glomerulárna filtrácia (GFR) < 60 ml/min/1,73 m^2) (pozri časti 4.5 a 5.1).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hypotenzia - pacienti s depléciou objemu: pri používaní CoAprovelu sa zriedkavo vyskytla symptomatická hypotenzia u pacientov s hypertenziou bez ďalších rizikových faktorov hypotenzie. Symptomatická hypotenzia sa môže vyskytnúť u pacientov s depléciou objemu a/alebo sodíka pri intenzívnej diuretickej liečbe, reštrikcii solí v rámci diétnej liečby, pri hnačke alebo vracaní. Tieto stavy musia byť upravené pred začatím liečby CoAprovelom.

Stenóza renálnej artérie - Renovaskulárna hypertenzia: zvýšené riziko ťažkej hypotenzie a renálnej insuficiencie hrozí u pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie solitárne funkčnej obličky, ak sú liečení inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu alebo antagonistami receptorov pre angiotenzín-II. Hoci horeuvedené tvrdenie nie je dokumentované v súvislosti s CoAprovelom, dá sa predpokladať podobný účinok.

Porucha funkcie obličiek a transplantácia obličiek: ak sa CoAprovel používa u pacientov s poškodenou renálnou funkciou, odporúča sa pravidelné monitorovanie hladín draslíka, kreatinínu a kyseliny močovej v sére. Nie sú skúsenosti s podávaním CoAprovelu u pacientov po nedávnej transplantácii obličky. CoAprovel sa nesmie používať u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) (pozri časť 4.3). Pri podávaní tiazidových diuretík pacientom s poruchou funkcie obličiek sa môže vyskytnúť azotémia. U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávkovania, ak je klírens kreatinínu ≥ 30 ml/min. Avšak u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu ≥ 30 ml/min ale < 60 ml/min) sa táto fixná kombinácia dávok musí podávať opatrne.

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS): preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1). Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak.
Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Porucha funkcie pečene: u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo s progresívnym ochorením pečene sa musia tiazidy používať opatrne, pretože aj malá zmena v rovnováhe telesných tekutín a elektrolytov môže vyústiť do hepatálnej kómy. Nie sú klinické skúsenosti s používaním CoAprovelu u pacientov s poruchou funkcie pečene.

Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne, obštruktívna hypertrofická kardiomyopatia: tak, ako pri podávaní iných vazodilatancií, u pacientov s aortálnou alebo mitrálnou stenózou, alebo obštruktívnou hypertrofickou kardiomyopatiou, je potrebná zvláštna opatrnosť.

Primárny aldosteronizmus: pacienti s primárnym aldosteronizmom všeobecne neodpovedajú na antihypertenzívne lieky pôsobiace cez inhibíciu renín-angiotenzínového systému. Preto sa neodporúča používať CoAprovel.

Účinky na metabolizmus a endokrinný systém: liečba tiazidmi môže narušiť toleranciu glukózy. Počas liečby tiazidmi sa môže manifestovať latentný diabetes mellitus. Irbesartan môže najmä u diabetických pacientov vyvolať hypoglykémiu. U pacientov liečených inzulínom alebo antidiabetikami sa má zvážiť vhodné monitorovanie glukózy v krvi; v prípade potreby sa môže vyžadovať úprava dávky inzulínu alebo antidiabetík (pozri časť 4.5).

Liečba tiazidovými diuretikami je spojená so zvýšením hladín cholesterolu a triglyceridov. Pri dávke 12,5 mg, ktorú CoAprovel obsahuje, však tento účinok nebol hlásený alebo bol len minimálny.
U niektorých pacientov, ktorým sa podávajú tiazidy sa môže vyskytnúť hyperurikémia alebo sa môže manifestovať dna.

Nerovnováha elektrolytov: u všetkých pacientov s diuretickou liečbou sa musia vo vhodných pravidelných intervaloch vyšetriť hladiny elektrolytov v sére.

Tiazidy, vrátane hydrochlórtiazidu, môžu spôsobiť nerovnováhu telesných tekutín alebo elektrolytov (hypokaliémiu, hyponatriémiu a hypochloremickú alkalózu). Varujúce príznaky nerovnováhy tekutín a elektrolytov sú sucho v ústach, smäd, slabosť, letargia, ospalosť, nepokoj, svalová bolesť alebo kŕče, svalová únava, hypotenzia, oligúria, tachykardia a gastrointestinálne poruchy ako nauzea alebo vracanie.

Pri používaní tiazidových diuretík môže vzniknúť hypokaliémia, súčasná liečba irbesartanom však môže znížiť diuretikami indukovanú hypokaliémiu. Riziko hypokaliémie je najvyššie u pacientov s cirhózou pečene, u pacientov s nadmernou diurézou, u pacientov s neadekvátnym perorálnym príjmom elektrolytov a u pacientov so súčasnou liečbou kortikosteroidmi alebo ACTH. Naopak, vzhľadom na to, že zložkou CoAprovelu je irbesartan, hyperkaliémia sa môže vyskytnúť hlavne pri poruche funkcie obličiek a/alebo pri srdcovom zlyhaní a diabetes mellitus. U rizikových pacientov sa odporúča adekvátne monitorovanie draslíka v sére. CoAprovel sa musí obzvlášť opatrne podávať pri súčasnej liečbe draslík šetriacimi diuretikami, pri náhradách draslíka alebo pri soľných náhradách obsahujúcich draslík (pozri časť 4.5).

Neexistujú dôkazy o tom, že by irbesartan mohol znížiť diuretikami indukovanú hyponatriémiu alebo jej predísť. Nedostatok chloridov je väčšinou mierny a zvyčajne nevyžaduje liečbu.

Tiazidy môžu znížiť vylučovanie vápnika močom a tým môžu spôsobiť prechodné a mierne zvýšenie vápnika v sére bez prítomnej poruchy metabolizmu vápnika. Výrazná hyperkalciémia môže svedčiť o latentnej hyperparatyreóze. Pred vykonaním testov funkcie prištítnych teliesok musí byť liečba tiazidmi prerušená.

Dokázalo sa, že tiazidy zvyšujú exkréciu horčíka močom, čo môže spôsobiť hypomagneziémiu.

Intestinálny angioedém:
U pacientov liečených antagonistami receptorov angiotenzínu II [vrátane CoAprovelu] bol hlásený intestinálny angioedém (pozri časť 4.8). U týchto pacientov sa vyskytla bolesť brucha, nauzea, vracanie a hnačka. Príznaky ustúpili po vysadení antagonistov receptorov angiotenzínu II. Ak je diagnostikovaný intestinálny angioedém, liečba CoAprovelom sa má prerušiť a má sa začať primerané sledovanie pacienta až do úplného vymiznutia príznakov.

Lítium: neodporúča sa kombinácia lítia s CoAprovelom (pozri časť 4.5).

Antidopingový test: hydrochlórtiazid obsiahnutý v tomto lieku by mohol spôsobiť pozitívne analytické výsledky v antidopingovom teste.

Všeobecne: u pacientov, ktorých cievny tonus a renálne funkcie závisia predovšetkým od aktivity renín-angiotenzín-aldosterónového systému (napr. pacienti s ťažkým kongestívnym zlyhaním srdca alebo základným renálnym ochorením, vrátane stenózy renálnej artérie), liečba inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu alebo antagonistami receptorov angiotenzínu-II, ktoré pôsobia na tento systém, bola spojená s akútnou hypotenziou, azotémiou, oligúriou alebo zriedkavo s akútnym renálnym zlyhaním (pozri časť 4.5). Tak, ako pri iných antihypertenzívach, prudký pokles krvného tlaku u pacientov s ischemickou kardiopatiou alebo ischemickým kardiovaskulárnym ochorením, môže viesť k infarktu myokardu alebo k náhlej cievnej mozgovej príhode.

U pacientov s alebo bez anamnézy alergie alebo bronchiálnej astmy môžu nastať reakcie z precitlivenosti na hydrochlórtiazid, väčšia pravdepodobnosť je však u pacientov s anamnézou.

Pri používaní tiazidových diuretík bolo hlásené zhoršenie alebo aktivácia systémového lupus erythematosus.

Prípady fotosenzitívnych reakcií sa vyskytli po tiazidových diuretikách (pozri časť 4.8). Ak sa fotosenzitivita vyskytne počas liečby, odporúča sa ukončiť liečbu. Ak je opakované podanie diuretika nevyhnutné, odporúča sa chrániť exponovanú oblasť pred slnkom alebo umelým UVA.

Gravidita: antagonisty receptora angiotenzínu-II (AIIRAs) sa nemajú začať podávať počas gravidity. Pokiaľ nie je pokračovanie liečby AIIRA nevyhnutné, u pacientok plánujúcich graviditu sa má zmeniť liečba na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má preukázaný profil bezpečnosti na použitie počas gravidity. Ak sa gravidita potvrdí, liečba AIIRAs má okamžite ukončiť a ak je vhodné, začať alternatívnu liečbu (pozri časti 4.3 a 4.6).

Choroidálna efúzia, akútna myopia a sekundárny akútny glaukóm s uzavretým uhlom: liečivá sulfónamidy alebo liečivá deriváty sulfónamidov môžu spôsobiť idiosynkratickú reakciu vedúcu k choroidálnej efúzii s poruchou zorného poľa, prechodnej myopii a akútnemu glaukómu s uzavretým uhlom. Hoci je hydrochlórtiazid sulfónamid, doposiaľ sa po hydrochlórtiazide hlásili iba ojedinelé prípady akútneho glaukómu s uzavretým uhlom. Symptómy zahŕňajú akútny nástup zníženej ostrosti zraku alebo bolesť očí a typicky sa objavujú v priebehu hodín až týždňov po začatí užívania liečiva. Neliečený akútny glaukóm s uzavretým uhlom môže viesť k trvalej strate zraku. Primárna liečba je ukončiť užívanie liečiva tak rýchlo, ako je to možné. Ak vnútroočný tlak nie je kontrolovateľný, možno zvážiť potrebu rýchlej lekárskej alebo chirurgickej liečby. Rizikové faktory rozvoja akútneho glaukómu s uzavretým uhlom môžu zahŕňať alergiu na sulfónamidy alebo penicilín v anamnéze (pozri časť 4.8).

Pomocné látky:

CoAprovel 300 mg/25 mg filmom obalené tablety obsahujú laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

CoAprovel 300 mg/25 mg filmom obalené tablety obsahujú sodík. Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Nemelanómová rakovina kože
V dvoch epidemiologických štúdiách vychádzajúcich z dánskeho národného onkologického registra (Danish National Cancer Registry) sa pozorovalo zvýšené riziko nemelanómovej rakoviny kože (non-melanoma skin cancer, NMSC) [bazocelulárneho karcinómu (basal cell carcinoma, BCC) a skvamocelulárneho karcinómu (squamous cell carcinoma, SCC)] pri zvyšujúcej sa expozícii kumulatívnej dávke hydrochlórtiazidu (hydrochlorothiazide, HCTZ). Možným mechanizmom pre vznik NMSC môžu byť fotosenzibilizačné účinky HCTZ.
Pacientov užívajúcich HCTZ je potrebné informovať o riziku NMSC a odporučiť im, aby si pravidelne kontrolovali kožu kvôli možnému vzniku akýchkoľvek nových lézií a aby urýchlene nahlásili akékoľvek podozrivé kožné lézie. Pacientom je potrebné odporučiť možné preventívne opatrenia, ako je obmedzené vystavovanie sa slnečnému svetlu a UV lúčom a aby v prípade vystavenia sa slnečnému žiareniu používali primeranú ochranu s cieľom minimalizovať riziko kožnej rakoviny. Podozrivé kožné lézie je potrebné urýchlene vyšetriť, potenciálne aj histologickým vyšetrením biopsií. Použitie HCTZ bude možno potrebné prehodnotiť aj v prípade pacientov, u ktorých sa v minulosti vyskytla NMSC (pozri tiež časť 4.8).

Akútna respiračná toxicita
Po užití hydrochlórtiazidu boli hlásené veľmi zriedkavé závažné prípady akútnej respiračnej toxicity vrátane syndrómu akútnej respiračnej tiesne (acute respiratory distress syndrome, ARDS). Pľúcny edém sa zvyčajne rozvinie do niekoľkých minút až hodín po užití hydrochlórtiazidu. K počiatočným príznakom patria dýchavičnosť, horúčka, zhoršenie funkcie pľúc a hypotenzia. Ak existuje podozrenie na diagnózu ARDS, CoAprovel sa má vysadiť a má sa poskytnúť vhodná liečba. Hydrochlórtiazid sa nemá podávať pacientom, u ktorých sa v minulosti vyskytol ARDS po užití hydrochlórtiazidu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Iné antihypertenzíva: antihypertenzívny účinok CoAprovelu sa môže zvýšiť pri súčasnom používaní iných antihypertenzív. Irbesartan a hydrochlórtiazid (pri dávkach do 300 mg irbesartanu/25 mg hydrochlórtiazidu) boli bezpečne podávané s inými antihypertenzívami ako sú blokátory vápnikových kanálov a betablokátory. Predchádzajúca liečba vysokými dávkami diuretík môže viesť k objemovej deplécii a riziku hypotenzie na začiatku liečby irbesartanom s alebo bez tiazidových diuretík ak pred tým nebola urobená korekcia objemovej deplécie (pozri 4.4).

Lieky obsahujúce aliskiren alebo inhibítory ACE: údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa spája s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako sú hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek), v porovnaní s použitím látky ovplyvňujúcej RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Lítium: pri súbežnom podávaní lítia s inými inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu bolo zistené reverzibilné zvýšenie koncentrácie a toxicity lítia v sére. Podobné účinky irbesartanu boli doteraz veľmi zriedkavo hlásené. Naviac, tiazidy znižujú renálny klírens lítia, takže sa pri užívaní CoAprovelu môže zvýšiť riziko toxicity lítia. Preto sa kombinácia lítia a CoAprovelu neodporúča (pozri časť 4.4). Ak je kombinácia nevyhnutná, odporúča sa starostlivé monitorovanie hladiny lítia v sére.

Lieky ovplyvňujúce hladinu draslíka: kálium-deplečný účinok hydrochlórtiazidu je zoslabený draslík šetriacim účinkom irbesartanu. Avšak, tento účinok hydrochlórtiazidu na hladinu draslíka v sére môže byť zosilnený inými liekmi spojenými so stratou draslíka a hypokaliémiu (napríklad iné draslík šetriace diuretiká, laxatíva, amfotericín, karbenoxolón, sodná soľ penicilínu G). Naopak, na základe

skúsenosti s používaním iných liekov tlmiacich renín-angiotenzínový systém, súbežné podávanie draslík šetriacich diuretík, náhrad draslíka, soľných náhrad obsahujúcich draslík alebo iných liekov, ktoré môžu zvýšiť hladinu draslíka v sére (napríklad sodná soľ heparínu) môže viesť k zvýšenej hladine draslíka v sére. U rizikových pacientov sa odporúča adekvátne monitorovanie sérového draslíka (pozri časť 4.4).

Lieky ovplyvnené zmenami hladiny draslíka v sére: pravidelné monitorovanie hladiny draslíka v sére sa odporúča ak sa CoAprovel podáva s liekmi, ktorých účinok je ovplyvnený zmenami hladiny draslíka v sére (napríklad digitálisové glykozidy, antiarytmiká).

Nesteroidové protizápalové lieky: ak sa antagonisty angiotenzínu-II zároveň podávajú s nesteroidovými protizápalovými liekmi (napr. selektívne COX-2 inhibítory, kyselina acetylosalicylová (> 3 g/deň) a neselektívne NSAIDs) môže dôjsť k oslabeniu antihypertenzívneho účinku.

Ako u ACE inhibítorov, sprievodné podávanie antagonistov angiotenzínu-II a NSAIDs môže viesť k zvýšeniu rizika zhoršených renálnych funkcií, zahrňujúcich možné akútne renálne zlyhanie a zvýšenie sérového draslíka najmä u pacientov so slabou pre-existujúcou renálnou funkciou. Kombinácia sa musí podávať opatrne najmä v pokročilom veku. Pacienti musia byť adekvátne hydratovaní a musí sa zvážiť pravidelné monitorovanie renálnych funkcií po zahájení sprievodnej terapie.

Repaglinid: irbesartan má potenciál inhibovať OATP1B1. V klinickej štúdii bolo uvedené, že irbesartan zvýšil C_{max} a AUC repaglinidu (substrát OATP1B1) 1,8-násobne a 1,3-násobne v uvedenom poradí, keď sa podával 1 hodinu pred repaglinidom. V ďalšej štúdii nebola hlásená žiadna relevantná farmakokinetická interakcia pri súbežnom podávaní týchto dvoch liekov. Preto sa môže vyžadovať úprava dávky antidiabetickej liečby, akou je repaglinid (pozri časť 4.4).

Ďalšie informácie o interakciách irbesartanu: v klinických štúdiách nie je ovplyvnená farmakokinetika irbesartanu hydrochlórtiazidom. Irbesartan je prevažne metabolizovaný CYP2C9 a v menšom rozsahu glukuronidáciou. Neboli pozorované signifikantné farmakokinetické alebo farmakodynamické interakcie, keď sa irbesartan podával s warfarínom metabolizovaným CYP2C9. Účinky induktorov CYP2C9, ako je rifampicín, na farmakokinetiku irbesartanu neboli vyhodnotené. Farmakokinetika digoxínu nebola súčasným podávaním irbesartanu zmenená.

Ďalšie informácie o liekových interakciách hydrochlórtiazidu: k interakcii s tiazidovými diuretikami môže dôjsť, ak sa súčasne užívajú nasledujúce lieky:

Alkohol: môže dôjsť k potenciovaniu ortostatickej hypotenzie;

Antidiabetické lieky (perorálne antidiabetiká a inzulín): môže byť potrebná úprava dávkovania antidiabetík (pozri časť 4.4);

Cholestyramín a kolestipolová živica: v prítomnosti živicových iónomeničov je narušená absorpcia hydrochlórtiazidu. CoAprovel sa má podávať najmenej jednu hodinu pred alebo štyri hodiny po užití týchto liekov;

Kortikosteroidy, ACTH: môže sa zvýšiť deplécia elektrolytov, hlavne hypokaliémia;

Digitálisové glykozidy: tiazidmi indukovaná hypokaliémia alebo hypomagneziémia prispieva ku vzniku digitálisom indukovanej srdcovej arytmie (pozri časť 4.4);

Nesteroidové protizápalové lieky: užívanie nesteroidových protizápalových liekov môže u niektorých pacientov znižovať diuretický, natriuretický a antihypertenzný účinok tiazidových diuretík;

Presorické amíny (napríklad. noradrenalín): účinok môže byť znížený ale nie natoľko, aby ich použitie bolo vylúčené;

Nedepolarizujúce relaxanciá kostrového svalstva (napr. tubokurarín): účinok nedepolarizujúcich relaxancií môže byť potenciovaný hydrochlórtiazidom;

Lieky proti dne: môže byť potrebná úprava dávkovania liekov proti dne, pretože hydrochlórtiazid môže zvýšiť hladinu kyseliny močovej v sére. Môže byť potrebné zvýšenie dávkovania probenecidu alebo sulfinpyrazónu. Súčasné podávanie tiazidových diuretík môže zvýšiť výskyt reakcií z precitlivenosti na alopurinol;

Soli vápnika: tiazidové diuretiká môžu zvýšiť hladinu vápnika v sére, pretože znižujú jeho exkréciu. Ak sa musia predpísať náhrady vápnika alebo lieky šetriace vápnik (napríklad liečba vitamínom D), musí sa monitorovať hladina vápnika v sére a dávkovanie vápnika sa musí primerane upraviť;

Karbamazepín: súbežné používanie karbamazepínu a hydrochlórtiazidu je spojené s rizikom symptomatickej hyponatrémie. Počas súbežného používania sa majú monitorovať elektrolyty. Ak je možné, má byť použitý iná skupina diuretík;

Iné interakcie: pôsobením tiazidov môže byť zvýšený hyperglykemický účinok betablokátorov a diazoxidov. Anticholínergiká (napríklad atropín, beperidén) môžu zvýšiť biologickú dostupnosť diuretík tiazidového typu znížením gastrointestinálnej motility a rýchlosti žalúdočného vyprázdňovania. Tiazidy môžu zvýšiť riziko nežiaducich účinkov spôsobených amantadínom. Tiazidy môžu znížiť exkréciu cytotoxických liekov obličkami (napr. cyklofosfamid, metotrexát) a potenciovať ich myelosupresívny účinok.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Antagonisty receptora angiotenzínu-II (AIIRAs)

Použite AIIRAs sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Použitie AIIRAs je v druhom a treťom trimestri gravidity kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.4).

Epidemiologický dôkaz týkajúci sa rizika teratogenicity po expozícii ACE inhibítormi počas prvého trimestra gravidity nie je presvedčivý, avšak malé zvýšenie rizika nie je možné vylúčiť. Kým nie sú známe kontrolované epidemiologické údaje týkajúce sa rizika Inhibítorov Receptora Angiotenzínu-II (AIIRAs), podobné riziká môžu existovať pre celú skupinu liekov. Pokiaľ je liečba AIIRA nevyhnutná, u pacientok plánujúcich graviditu sa má zmeniť liečba na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má preukázaný profil bezpečnosti na použitie počas gravidity. Ak sa gravidita potvrdí, liečba AIIRAs sa má okamžite ukončiť a ak je vhodné, začať alternatívnu liečbu.

Je známe, že vystavenie sa liečbe AIIRA počas druhého a tretieho trimestra gravidity indukuje humánnu fetotoxicitu (znížená renálna funkcia, oligohydramnión, retardácia lebečnej osifikácie) a neonatálnu toxicitu (renálne zlyhanie, hypotenzia, hyperkaliémia). (Pozri časť 5.3).

Odporúča sa sonografická kontrola renálnej funkcie a lebky, ak sa AIIRAs podávajú od druhého trimestra gravidity.

Dojčatá matiek užívajúcich AIIRAs sa majú dôsledne monitorovať na hypotenziu (pozri časti 4.3 a 4.4).

Hydrochlórtiazid

Skúsenosti s hydrochlórtiazidom počas tehotenstva sú obmedzené, predovšetkým počas prvého trimestra. Štúdie na zvieratách sú nedostatočné. Hydrochlórtiazid prechádza placentou. Vychádzajúc z farmakologického mechanizmu účinku hydrochlórtiazidu, jeho použitie počas druhého a tretieho

trimestra môže oslabiť fetoplacentárnu perfúziu a môže spôsobiť fetálne a neonatálne účinky ako je žltačka, poruchu elektrolytovej rovnováhy a trombocytopéniu.

Hydrochlórtiazid sa nemá používať na gestačný edém, gestačnú hypertenziu alebo preeklampsiu kvôli riziku zníženia objemu plazmy a hypoperfúzie placenty bez prospešného prínosu na priebeh ochorenia.

Hydrochlórtiazid sa nemá používať na esenciálnu hypertenziu u tehotných žien s výnimkou zriedkavej situácie, keď nie je možné použiť inú liečbu.

Vzhľadom na to, že CoAprovel obsahuje hydrochlórtiazid, neodporúča sa užívať ho v prvom trimestri gravidity. Pred plánovanou graviditou sa musí prejsť na vhodnú alternatívnu liečbu.

Dojčenie

Antagonisty receptora angiotenzínu-II (AIIRAs)

Pretože nie sú dostupné informácie týkajúce sa použitia CoAprovelu počas dojčenia, CoAprovel sa neodporúča používať a vhodnejšie je zvoliť alternatívnu liečbu s lepšie dokázaným bezpečnostným profilom počas dojčenia, obzvlášť počas dojčenia novorodencov alebo predčasne narodených detí.

Nie je známe, či sa irbesartan alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka.
Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u potkanov preukázali vylučovanie irbesartanu alebo jeho metabolitov do mlieka (pre podrobné informácie pozri 5.3).

Hydrochlórtiazid

Hydrochlórtiazid sa vylučuje do ľudského mlieka v malom množstve. Tiazidy vo vysokých dávkach spôsobujú intenzívnu diurézu, ktorá môže zastaviť produkciu mlieka. Použitie CoAprovelu počas laktácie sa neodporúča. Ak sa CoAprovel používa počas laktácie, dávky majú byť čo najnižšie.

Fertilita

Irbesartan nemal vplyv na fertilitu liečených potkanov a ich potomkov až do dávky navodzujúcej prvé príznaky parentálnej toxicity (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Vzhľadom na jeho farmakodynamické vlastnosti je nepravdepodobné, že by CoAprovel mohol ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vedení vozidiel alebo obsluhe strojov treba vziať do úvahy, že počas liečby hypertenzie sa občas môžu vyskytnúť závraty a únava.

4.8 Nežiaduce účinky

Kombinácia irbesartanu/hydrochlórtiazidu

Z 898 hypertenzných pacientov, ktorí užívali rozdielne dávky irbesartanu/hydrochlórtiazidu (rozpätie: 37,5 mg/6,25 mg až 300 mg/25 mg) v placebom kontrolovaných skúšaniach, 29,5% z nich hlásilo nežiaduce reakcie. Najčastejšími hlásenými nežiaducimi reakciami boli závrat (5,6%), únava (4,9%), nauzea/vracanie (1,8%) a abnormálne močenie (1,4%). Okrem toho, bolo v štúdiách často hlásené aj zvýšenie močovinového dusíka v krvi (BUN-blood urea nitrogen 2,3%), kreatínkinázy (1,7%) a kreatinínu (1,1%).

Tabuľka 1 zahŕňa nežiaduce reakcie zo spontánnych hlásení pozorované v placebom kontrolovaných skúšaniach.

Frekvencia výskytu nežiaducich reakcií uvedených nižšie je definovaná použitím nasledovnej konvencie: veľmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100);

zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000); veľmi zriedkavé (< 1/10 000).V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie v placebom kontrolovaných skúšaniach a spontánne hlásenia		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia:	Časté:	zvýšenie močoviny (BUN) v krvi, kreatinínu a kreatínkinázy
	Menej časté:	zníženie draslíka a sodíka v sére
Poruchy srdca a srdcovej činnosti:	Menej časté:	synkopa, hypotenzia, tachykardia, edém
Poruchy nervového systému:	Časté:	závrat
	Menej časté:	ortostatický závrat
	Neznáme:	bolesť hlavy
Poruchy ucha a labyrintu:	Neznáme:	tinnitus
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:	Neznáme:	kašeľ
Poruchy gastrointestinálneho traktu:	Časté:	nauzea/vracanie
	Menej časté:	hnačka
	Neznáme:	dyspepsia, porucha chuti
Poruchy obličiek a močových ciest:	Časté:	abnormálne močenie
	Neznáme:	poškodenie funkcie obličiek vrátane ojedinelých prípadov zlyhania obličiek u rizikových pacientov (pozri časť 4.4)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:	Menej časté:	opuch končatín
	Neznáme:	artralgia, myalgia
Poruchy metabolizmu a výživy:	Neznáme:	hyperkaliémia
Poruchy ciev:	Neznáme:	sčervenanie
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:	Časté:	únava
Poruchy imunitného systému:	Neznáme:	prípady hypersenzitívnych reakcií ako je angioedém, vyrážka, urtikária
Poruchy pečene a žlčových ciest:	Menej časté:	žltačka
	Neznáme:	hepatitída, abnormálna funkcia pečene
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov:	Menej časté:	sexuálna dysfunkcia, zmeny libida

Ďalšie informácie o jednotlivých zložkách**:** okrem vyššie uvedených nežiaducich reakcií pre kombinovaný produkt môžu sa vyskytnúť iné nežiaduce reakcie v minulosti hlásené pri jednej zo zložiek CoAprovelu. Tabuľka 2 a 3 nižšie poukazuje na nežiaduce reakcie hlásené pri jednotlivých zložkách CoAprovelu.

Tabuľka 2: Nežiaduce reakcie hlásené pri použití samotného **irbesartanu**		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:	Menej časté:	bolesť na hrudníku
Poruchy krvi a lymfatického systému:	Neznáme:	anémia, trombocytopénia
Poruchy imunitného systému:	Neznáme:	anafylaktická reakcia vrátane anafylaktického šoku
Poruchy metabolizmu a výživy:	Neznáme:	hypoglykémia
Poruchy gastrointestinálneho traktu:	Zriedkavé:	intestinálny angioedém

Tabuľka 3: Nežiaduce reakcie hlásené pri používaní samotného **hydrochlórtiazidu**		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia:	Neznáme:	elektrolytová nerovnováha (vrátane hypokaliémie a hyponatriémie, pozri časť 4.4), hyperurikémia, glykozúria,

		hyperglykémia, zvýšenie cholesterolu a triglyceridov
Poruchy srdca a srdcovej činnosti:	Neznáme:	srdcové arytmie
Poruchy krvi a lymfatického systému:	Neznáme:	aplastická anémia, depresia kostnej drene, neutropénia/agranulocytóza, hemolytická anémia, leukopénia, trombocytopénia
Poruchy nervového systému:	Neznáme:	vertigo, parestézia, závrat, nepokoj
Poruchy oka:	Neznáme:	prechodné rozmazané videnie, xantopsia, akútna myopia a sekundárny akútny glaukóm s uzavretým uhlom, choroidálna efúzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:	Veľmi zriedkavé: Neznáme:	 syndróm akútnej respiračnej tiesne (ARDS) (pozri časť 4.4) ťažkosti s dýchaním (vrátane pneumonitídy a pľúcneho edému)
Poruchy gastrointestinálneho traktu:	Neznáme:	pankreatitída, anorexia, hnačka, zápcha, dráždenie žalúdka, sialadenitída, strata chuti do jedla
Poruchy obličiek a močových ciest:	Neznáme:	intersticiálna nefritída, renálna dysfunkcia
Poruchy kože a podkožného tkaniva:	Neznáme:	anafylaktické reakcie, toxická epidermálna nekrolýza, nekrotizujúca angiitída (vaskulitída, kožná vaskulitída), reakcie podobné kožnému lupus erythematosus, reaktivácia kožného lupus erythematosus, fotosenzitívne reakcie, vyrážka, urtikária
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:	Neznáme:	slabosť, svalový kŕč
Poruchy ciev:	Neznáme:	posturálna hypotenzia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:	Neznáme:	horúčka
Poruchy pečene a žlčových ciest:	Neznáme:	žltačka (intrahepatálna cholestatická žltačka)
Psychické poruchy:	Neznáme:	depresia, poruchy spánku
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy):	Neznáme:	nemelanómová rakovina kože (bazocelulárny karcinóm a skvamocelulárny karcinóm)

Nemelanómová rakovina kože: Na základe dostupných údajov z epidemiologických štúdií sa pozorovala súvislosť medzi HCTZ a NMSC v závislosti od kumulatívnej dávky (pozri tiež časti 4.4 a 5.1).

Nežiaduce účinky hydrochlórtiazidu závislé od dávky (najmä elektrolytové poruchy) sa môžu zvýšiť počas titrácie hydrochlórtiazidu.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie
Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Nie sú dostupné osobitné informácie o liečbe predávkovania CoAprovelom. Pacient musí byť pozorne sledovaný, liečba musí byť symptomatická a podporná. Manažment závisí od času užitia a od závažnosti symptómov. Navrhované opatrenia zahŕňajú indukciu emézy a/alebo gastrickú laváž. Pri liečbe predávkovania môže byť prospešné podanie aktívneho uhlia. Často sa musia monitorovať elektrolyty a kreatinín v sére. Ak sa vyskytne hypotenzia, pacient musí ležať na chrbte a dostávať rýchlu náhradu objemu tekutín a solí.

Najpravdepodobnejším prejavom predávkovania irbesartanom je hypotenzia a tachykardia, môže sa vyskytnúť aj bradykardia.

Predávkovanie hydrochlórtiazidom je spojené s depléciou elektolytov (hypokaliémia, hypochloriémia, hyponatriémia) a dehydratáciou spôsobenou nadmerným močením. Najbežnejšími znakmi a príznakmi predávkovania sú nauzea a somnolencia. Hypokaliémia môže spôsobiť svalové kŕče a/alebo zvýrazniť srdcovú arytmiu najmä pri súčasnom používaní digitálisových glykozidov alebo niektorých antiarytmických liekov.

Irbesartan nie je možné odstrániť hemodialýzou. Stupeň odstránenia hydrochlórtiazidu hemodialýzou nebol stanovený.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonisty angiotenzínu-II, kombinácie
ATC kód C09DA04.

Mechanizmus účinku

CoAprovel je kombináciou antagonistu receptora angiotenzínu-II, irbesartanu, a tiazidového diuretika, hydrochlórtiazidu. Kombinácia týchto látok má aditívny antihypertenzívny účinok, znižuje krvný tlak výraznejšie ako pri užívaní oboch zložiek samostatne.

Irbesartan je silný, perorálne aktívny selektívny antagonista receptora angiotenzínu-II (AT1 podtyp). Predpokladá sa, že blokuje všetky účinky angiotenzínu-II sprostredkované AT1 receptorom, bez ohľadu na zdroj alebo cestu syntézy angiotenzínu-II. Selektívny antagonizmus receptorov angiotenzínu-II (AT1) vedie k zvýšeniu hladiny renínu a angiotenzínu-II v plazme a k zníženiu koncentrácie aldosterónu v plazme. Pri odporúčaných dávkach samotného irbesartanu nie sú významne ovplyvnené sérové hladiny draslíka u pacientov bez rizika elektrolytovej nerovnováhy (pozri časti 4.4 a 4.5). Irbesartan neinhibuje ACE (kinináza-II), enzým tvoriaci angiotenzín-II a degradujúci bradykinín na inaktívne metabolity. Irbesartan pre svoj účinok nevyžaduje metabolickú aktiváciu.

Hydrochlórtiazid je tiazidové diuretikum. Mechanizmus antihypertenzívneho účinku tiazidových diuretík nie je úplne známy. Tiazidy ovplyvňujú mechanizmus renálnej tubulárnej reabsorbcie elektrolytov priamym zvýšením vylučovania sodíka a chloridov v približne rovnakom množstve. Diuretický účinok hydrochlórtiazidu znižuje plazmatický objem, zvyšuje plazmatickú renínovú aktivitu, zvyšuje sekréciu aldosterónu s následným zvýšením vylučovania draslíka a bikarbonátov do moču a znížením draslíka v sére. Súčasné podávanie irbesartanu má pravdepodobne prostredníctvom blokády renín-angiotenzín-aldosterónového systému tendenciu zvrátiť straty draslíka spôsobené týmito diuretikami. S hydrochlórtiazidom sa diuréza objaví po 2 hodinách a vrchol účinku sa objaví asi po 4 hodinách pričom účinok pretrváva približne 6-12 hodín.

Kombinácia hydrochlórtiazidu a irbesartanu v ich terapeutickom rozsahu dávok spôsobuje od dávky závislé aditívne zníženie krvného tlaku. Pridanie 12,5 mg hydrochlórtiazidu k 300 mg irbesartanu

jedenkrát denne, u pacientov s neadekvátne kontrolovaným tlakom krvi samostatne podávaným irbesartanom 300 mg, spôsobuje ďalšie zníženie diastolického tlaku krvi v porovnaní s placebom v najnižšom bode účinku (24 hodín po podaní) o 6,1 mmHg. V porovnaní s placebom, kombinácia 300 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlórtiazidu spôsobuje všeobecne systolicko/diastolické zníženie do 13,6/11,5 mmHg.

Limitované klinické údaje (7 z 22 pacientov) naznačili, že pacienti nekontrolovaní kombináciou 300 mg/12,5 mg môžu reagovať po vytitrovaní dávky na 300 mg/25 mg. U týchto pacientov bol pozorovaný zvýšený hypotenzný účinok u oboch systolického krvného tlaku (SBP) a diastolického krvného tlaku (DBP) (13,3 a 8,3 mmHg).

V porovnaní s placebom, dávka 150 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlórtiazidu podávaná jedenkrát denne pacientom s miernou až stredne ťažkou hypertenziou, spôsobuje zníženie systolického/diastolického krvného tlaku v najnižšom bode účinku (24 hodín po podaní dávky) o 12,9/6,9 mmHg. Vrchol účinku sa dosiahne 3-6 hodín po užití. Pri ambulantnom monitorovaní krvného tlaku sa podávaním kombinácie irbesartanu 150 mg s hydrochlórtiazidom 12,5 mg jedenkrát denne dosiahlo konzistentné zníženie krvného tlaku v priebehu 24 hodín s priemernou systolicko/diastolickou redukciou o 15,8/10,0 mmHg v porovnaní s placebom. Pomer účinku v najnižšom bode k vrcholovému účinku CoAprovelu 150 mg/12,5 mg bol 100% pri ambulantnom monitorovaní krvného tlaku. Pomer účinku v najnižšom bode k vrcholovému účinku pri meraní tlaku manžetou počas návštevy pacienta v ambulancii bol 68% pre CoAprovel 150 mg/12,5 mg a 76% CoAprovel 300 mg/12,5 mg. 24 hodinový účinok bol pozorovaný bez výrazného zníženia krvného tlaku v čase vrcholu účinku a s bezpečným a účinným znížením tlaku krvi v priebehu jednodňového dávkovacieho intervalu.

U pacientov s neadekvátne kontrolovaným tlakom krvi podávaním 25 mg samotného hydrochlórtiazidu, pridanie irbesartanu spôsobuje v porovnaní s placebom ďalšie zníženie systolicko/diastolického tlaku o 11,1/7,2 mmHg.

Zníženie krvného tlaku irbesartanom v kombinácii s hydrochlórtiazidom je zjavné už po prvej dávke a výrazné do 1-2 týždňov po začiatku liečby, s maximálnym účinkom po 6-8 týždňov. V dlhotrvajúcich nadväzujúcich štúdiách bol účinok irbesartanu/hydrochlórtiazidu udržiavaný počas jedného roka. Rebound hypertenzia sa ani pri irbesartane ani pri hydrochlórtiazide nevyskytla, hoci u CoAprovelu nebola špecificky študovaná.

Účinok kombinácie irbesartanu a hydrochlórtiazidu na morbiditu a mortalitu nebol študovaný. Epidemiologické štúdie ukázali, že dlhodobá liečba s hydrochlórtiazidom znižuje riziko kardiovaskulárnej morbidity a mortality.

Účinnosť CoAprovelu nie je ovplyvnená vekom alebo pohlavím. Tak ako v prípade iných liekov s účinkom na renín-angiotenzínový systém, hypertenzívni pacienti čiernej pleti majú pozoruhodne nižšiu odozvu na monoterapiu irbesartanom. Ak sa irbesartan podáva súčasne s nízkou dávkou hydrochlórtiazidu (napríklad 12,5 mg denne) je antihypertenzívny účinok u pacientov čiernej pleti rovnaký ako u ostatných pacientov.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť a bezpečnosť CoAprovelu v iniciálnej liečbe závažnej hypertenzie (definovaná ako SeDBP ≥ 110 mmHg) boli hodnotené v multricentrickej, randomizovanej, dvojito-zaslepenej, aktívne-kontrolovanej, 8-týždňovej štúdii s paralelnou vetvou. Všetkých 697 pacientov bolo randomizovaných v pomere 2:1, jednotlivo buď na irbesartan/hydrochlórtiazid 150 mg/12,5 mg alebo na irbesartan 150 mg a systematicky titrovaných (pred určením odpovede na nižšiu dávku) po jednom týždni na irbesartan/hydrochlórtiazid 300 mg/25 mg alebo na irbesartan 300 mg.

Štúdia zahŕňala 58% mužov. Priemerný vek pacientov bol 52,5 rokov, 13% bolo ≥ 65 ročných a 2% bolo ≥ 75 ročných. Dvanásť percent (12%) bolo diabetických pacientov, 34% bolo

hyperlipidemických a najčastejšie sa vyskytujúcim kardiovaskulárnym ochorením bola stabilná angina pectoris u 3,5% zúčastnených.

Primárnym cieľom tejto štúdie bolo porovnanie percenta pacientov, u ktorých SeDPB bol kontrolovaný (SeDBP < 90 mmHg) v 5. týždni liečby. Štyridsaťsedem percent (47,2%) pacientov užívajúcich kombináciu dosiahlo SeDBP < 90 mmHg v porovnaní s 33,2% pacientov užívajúcich irbesartan (p = 0,0005). Priemerný základný krvný tlak bol približne 172/113 mmHg v každej liečenej skupine a zníženia SeSBP/SeDBP po piatich týždňoch boli jednotlivo 30,8/24,0 mmHg a 21,1/19,3 mmHg pre irbesartan/hydrochlórtiazid a irbesartan (p < 0,0001).

Druhy a výskyt nežiaducich účinkov u pacientov liečených kombináciou boli podobné profilu nežiaducich účinkov ako u pacientov s monoterapiou. Počas 8-týždňového liečebného obdobia neboli zaznamenané prípady synkopy v žiadnej liečebnej skupine. Hypotenzia sa vyskytla u 0,6% a 0% pacientov a u 2,8% a 3,1% pacientov sa vyskytla únava ako nežiaduce účinky jednotlivo v skupinách s kombinovanou liečbou a monoterapiou.

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Dve rozsiahle randomizované, kontrolované klinické skúšania (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) skúmali použitie kombinácie inhibítora ACE a blokátora receptorov angiotenzínu II. Skúšanie ONTARGET sa vykonalo u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou.

Tieto skúšania neukázali významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, zatiaľ čo v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie. Vzhľadom na podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II.
Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa preto nemajú používať súbežne u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Skúšanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bolo navrhnuté na otestovanie prínosu pridania aliskirenu k štandardnej liečbe inhibítorom ACE alebo blokátorom receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bolo predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirenu bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placeba a v skupine aliskirenu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placeba.

Nemelanómová rakovina kože:
Na základe dostupných údajov z epidemiologických štúdií sa pozorovala súvislosť medzi HCTZ a NMSC v závislosti od kumulatívnej dávky. Jedna štúdia zahŕňala populáciu, v ktorej sa vyskytlo 71 533 prípadov BCC a 8 629 prípadov SCC, čo zodpovedalo 1 430 833 a 172 462 kontrolám populácie. Používanie vysokých dávok HCTZ (≥ 50 000 mg kumulatívne) súviselo s upravenou OR 1,29 (95 % IS: 1,23 – 1,35) pre BCC a 3,98 (95 % IS: 3,68 – 4,31) pre SCC. V prípade BCC aj SCC sa pozoroval zjavný vzťah medzi odpoveďou a kumulatívnou dávkou. V ďalšej štúdii sa preukázala možná súvislosť medzi rakovinou pier (SCC) a vystavením HCTZ: 633 prípadov rakoviny pier zodpovedalo 63 067 kontrolám populácie s použitím stratégie vzorkovania riziko-súbor. Preukázal sa vzťah odpovede a kumulatívnej dávky s upravenou OR 2,1 (95 % IS: 1,7 –2,6), ktorá sa zvýšila na OR 3,9 (3,0 – 4,9) pre používanie vysokých dávok (~ 25 000 mg) a OR 7,7 (5,7 – 10,5) pre najvyššiu kumulatívnu dávku (~ 100 000 mg) (pozri aj časť 4.4).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Súbežné užívanie hydrochlórtiazidu a irbesartanu nemá účinok na farmakokinetiku ani jedného z liečiv.

Absorpcia

Irbesartan a hydrochlórtiazid sú perorálne aktívne látky a k svojej aktivite nevyžadujú biotransformáciu. Po perorálnom užití CoAprovelu je absolútna perorálna biologická dostupnosť 60-80% pre irbesartan a 50-80% pre hydrochlórtiazid. Potrava neovplyvňuje biologickú dostupnosť CoAprovelu. Maximálna plazmatická koncentrácia sa po perorálnom podaní dosiahne po 1,5-2 hodinách pre irbesartan a po 1-2,5 hodinách pre hydrochlórtiazid.

Distribúcia

Väzba irbesartanu na bielkoviny plazmy je približne 96% s nepatrnou väzbou na krvné elementy. Distribučný objem irbesartanu je 53-93 litrov. 68% hydrochlórtiazidu je viazaných na bielkoviny plazmy a jeho zdanlivý distribučný objem je 0,83-1,14 l/kg.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika irbesartanu je v dávkovacom intervale 10 až 600 mg lineárna a úmerná dávke. Pozorovalo sa menšie ako proporcionálne zvýšenie perorálnej absorpcie v dávke nad 600 mg; mechanizmus je neznámy. Celkový telesný a renálny klírens je 157-176 a 3,0-3,5 ml/min. Polčas terminálnej eliminácie irbesartanu je 11-15 hodín. Rovnovážny stav plazmatickej koncentrácie sa dosiahne do 3 dní po začatí dávkovacieho režimu raz denne. Po opakovanom dávkovaní raz denne sa pozoruje limitovaná plazmatická akumulácia irbesartanu (< 20%). V štúdii bola zistená u žien s hypertenziou o niečo vyššia plazmatická koncentrácia irbesartanu. V polčase a v akumulácii irbesartanu však rozdiel nebol. U žien nie je potrebná úprava dávkovania. Hodnoty AUC a C_{max} boli tiež o niečo vyššie u starších jedincov (≥ 65 rokov), v porovnaní s mladými (18-40 rokov). Polčas terminálnej eliminácie sa významne nezmenil. U starších pacientov nie je úprava dávkovania potrebná. Priemerný plazmatický polčas hydrochlórtiazidu sa pohybuje od 5-15 hodín.

Biotransformácia

Po perorálnom alebo intravenóznom podaní irbesartanu značeného ^{14}C, 80-85% cirkulujúcej plazmatickej rádioaktivity možno pripísať nezmenenému irbesartanu. Irbesartan sa metabolizuje v pečeni oxidáciou a konjugáciou s kyselinou glukurónovou. Hlavným cirkulujúcim metabolitom je irbesartanglukuronid (približne 6%). *In vitro* štúdie ukázali, že irbesartan je primárne oxidovaný enzýmom CYP2C9 cytochrómu P450; izoenzým CYP3A4 má nevýznamný účinok. Irbesartan a jeho metabolity sú eliminované žlčou aj obličkami. Po perorálnom alebo intravenóznom podaní irbesartanu značeného ^{14}C sa asi 20% rádioaktivity našlo v moči a zvyšok v stolici. Menej ako 2% dávky sú vylučované močom ako nezmenený irbesartan. Hydrochlórtiazid nie je metabolizovaný, ale je rýchlo vylúčený obličkami. Najmenej 61% perorálnej dávky je eliminovaných v nezmenenej forme do 24 hodín. Hydrochlórtiazid prechádza cez placentu, nie však cez hematoencefalickú bariéru a je vylučovaný do materského mlieka.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo u pacientov podstupujúcich hemodialýzu, nie sú farmakokinetické parametre irbesartanu významne zmenené. Irbesartan sa nedá odstrániť hemodialýzou. U pacientov s klírens kreatinínu < 20 ml/min, sa eliminačný polčas hydrochlórtiazidu predlžuje na 21 hodín.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou až stredne ťažkou cirhózou nie sú farmakokinetické parametre irbesartanu významne zmenené. Neuskutočnili sa štúdie s pacientmi s ťažkou poruchou funkcie pečene.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Irbesartan/hydrochlórtiazid

Výsledky štúdií na potkanoch a makakoch trvajúcich až do 6 mesiacov preukázali, že podávanie kombinácie nezvýšilo žiadnu z hlásených toxicít jednotlivých zložiek, ani nevyvolalo žiadne nové toxicity. Okrem toho sa nepozorovali ani žiadne toxikologické synergické účinky.

Pri kombinácii irbesartan/hydrochlórtiazid sa nedokázala mutagenita ani klastogenita. Potenciál karcinogenity irbesartanu a hydrochlórtiazidu v kombinácii nebol v štúdiách na zvieratách hodnotený.

Účinky kombinácie irbesartanu/hydrochlórtiazidu na fertilitu sa v štúdiách na zvieratách nehodnotili. U potkanov, ktorým sa podával irbesartan a hydrochlórtiazid v kombinácii v dávkach, ktoré vyvolali toxicitu u matky, sa nepozorovali žiadne teratogénne účinky.

Irbesartan

V predklinických štúdiách bezpečnosti spôsobili vysoké dávky irbesartanu zníženie parametrov červených krviniek. Veľmi vysoké dávky spôsobili u potkanov a makakov degeneratívne zmeny v obličkách (ako sú intersticiálna nefritída, dilatácia tubulov, bazofília tubulov, zvýšené plazmatické koncentrácie urey a kreatinínu), ktoré sa považujú za sekundárne k hypotenzným účinkom irbesartanu a viedli k zníženiu renálnej perfúzie. Okrem toho irbesartan vyvolal hyperpláziu/hypertrofiu juxtaglomerulárnych buniek. Tento nález sa považoval za výsledok farmakologického účinku irbesartanu s malým klinickým významom.

Nie sú dôkazy o mutagenite, klastogenite ani karcinogenite.

Fertilita a reprodukčná funkcia neboli ovplyvnené v štúdiách na samcoch a samiciach potkanov. Štúdie na zvieratách s irbesartanom preukázali prechodné toxické účinky (zvýšená kavitácia obličkovej panvičky, hydroureter alebo subkutánny edém) u plodov potkanov, ktoré po narodení ustúpili. U králikov sa pozoroval abortus alebo skorá resorpcia plodu vrátane mortality pri dávkach spôsobujúcich významnú toxicitu u matky. U potkanov ani králikov sa nepozorovali žiadne teratogénne účinky. Štúdie na zvieratách ukazujú, že rádioaktívne označený irbesartan je zistený u plodov potkanov a králikov. Irbesartan sa vylučuje do materského mlieka potkanov.

Hydrochlórtiazid

U niektorých experimentálnych modelov sa pozoroval nejednoznačný dôkaz genotoxického alebo karcinogénneho účinku.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:
Monohydrát laktózy
Mikrokryštalická celulóza
Sodná soľ kroskarmelózy
Predželatinovaný škrob
Oxid kremičitý
Stearát horečnatý
Červený a žltý oxid železitý

Filmotvorný povlak:
Monohydrát laktózy
Hypromelóza
Oxid titaničitý
Makrogol 3350
Červený a čierny oxid železitý
Karnaubský vosk.

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Škatuľa obsahujúca 14 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.
Škatuľa obsahujúca 28 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.
Škatuľa obsahujúca 30 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.
Škatuľa obsahujúca 56 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.
Škatuľa obsahujúca 84 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.
Škatuľa obsahujúca 90 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.
Škatuľa obsahujúca 98 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.
Škatuľa obsahujúca 56 x 1 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch s perforáciou umožňujúce oddelenie jednotlivej dávky.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne pokyny na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francúzsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15. október 1998
Dátum posledného predĺženia registrácie: 01. október 2008

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu/

PRÍLOHA II

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

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

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (Risk Management Plan, RMP)**

Neaplikovateľné.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA PAPIEROVÁ SKLADAČKA

1. NÁZOV LIEKU

CoAprovel 150 mg/12,5 mg tablety
irbesartan/hydrochlórtiazid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje: irbesartan 150 mg a hydrochlórtiazid 12,5 mg

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: tiež obsahuje monohydrát laktózy. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

14 tabliet
28 tabliet
56 tabliet
56 x 1 tabliet
98 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na vnútorné použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francúzsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

CoAprovel 150 mg/12,5 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

1. NÁZOV LIEKU

CoAprovel 150 mg/12,5 mg tablety
irbesartan/hydrochlórtiazid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sanofi Winthrop Industrie

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

14-28-56-98 tabliet:
Pon
Ut
Str
Št
Pia
So
Ne

56 x 1 tabliet:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA PAPIEROVÁ SKLADAČKA

1. NÁZOV LIEKU

CoAprovel 300 mg/12,5 mg tablety
irbesartan/hydrochlórtiazid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje: irbesartan 300 mg a hydrochlórtiazid 12,5 mg

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: tiež obsahuje monohydrát laktózy. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

14 tabliet
28 tabliet
56 tabliet
56 x 1 tabliet
98 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na vnútorné použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francúzsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

CoAprovel 300 mg/12,5 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

1. NÁZOV LIEKU

CoAprovel 300 mg/12,5 mg tablety
irbesartan/hydrochlórtiazid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sanofi Winthrop Industrie

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

14-28-56-98 tabliet:
Pon
Ut
Str
Št
Pia
So
Ne

56 x 1 tabliet:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA PAPIEROVÁ SKLADAČKA

1. NÁZOV LIEKU

CoAprovel 150 mg/12,5 mg filmom obalené tablety
irbesartan/hydrochlórtiazid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje: irbesartan 150 mg a hydrochlórtiazid 12,5 mg

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: tiež obsahuje monohydrát laktózy. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

14 tabliet
28 tabliet
30 tabliet
56 tabliet
56 x 1 tabliet
84 tabliet
90 tabliet
98 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na vnútorné použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francúzsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

CoAprovel 150 mg/12,5 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

1. NÁZOV LIEKU

CoAprovel 150 mg/12,5 mg tablety
irbesartan/hydrochlórtiazid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sanofi Winthrop Industrie

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INE

14 - 28 - 56 - 84 - 98 tabliet:
Pon
Ut
Str
Št
Pia
So
Ne

30 - 56 x 1 - 90 tabliet:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA PAPIEROVÁ SKLADAČKA

1. NÁZOV LIEKU

CoAprovel 300 mg/12,5 mg filmom obalené tablety
irbesartan/hydrochlórtiazid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje: irbesartan 300 mg a hydrochlórtiazid 12,5 mg

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: tiež obsahuje monohydrát laktózy. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

14 tabliet
28 tabliet
30 tabliet
56 tabliet
56 x 1 tabliet
84 tabliet
90 tabliet
98 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na vnútorné použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francúzsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

CoAprovel 300 mg/12,5 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

1. NÁZOV LIEKU

CoAprovel 300 mg/12,5 mg tablety
irbesartan/hydrochlórtiazid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sanofi Winthrop Industrie

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INE

14 - 28 - 56 - 84 - 98 tabliet:
Pon
Ut
Str
Št
Pia
So
Ne

30 - 56 x 1 - 90 tabliet:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA PAPIEROVÁ SKLADAČKA

1. NÁZOV LIEKU

CoAprovel 300 mg/25 mg filmom obalené tablety
irbesartan/hydrochlórtiazid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje: irbesartan 300 mg a hydrochlórtiazid 25 mg

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: tiež obsahuje monohydrát laktózy. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

14 tabliet
28 tabliet
30 tabliet
56 tabliet
56 x 1 tabliet
84 tabliet
90 tabliet
98 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na vnútorné použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francúzsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

CoAprovel 300 mg/25 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

1. NÁZOV LIEKU

CoAprovel 300 mg/25 mg tablety
irbesartan/hydrochlórtiazid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sanofi Winthrop Industrie

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INE

14 - 28 - 56 - 84 - 98 tabliet:
Pon
Ut
Str
Št
Pia
So
Ne

30 - 56 x 1 - 90 tabliet:

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa
CoAprovel 150 mg/12,5 mg tablety
irbesartan/hydrochlórtiazid

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.
- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je CoAprovel a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete CoAprovel
3. Ako užívať CoAprovel
4. Možné vedľajšie účinky
5 Ako uchovávať CoAprovel
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je CoAprovel a na čo sa používa

CoAprovel je kombinácia dvoch liečiv, irbesartanu a hydrochlórtiazidu.
Irbesartan patrí do skupiny liekov známych ako antagonisty receptorov angiotenzínu-II. Angiotenzín-II je látka produkovaná v organizme, ktorá sa viaže na receptory v krvných cievach a tým spôsobí ich zúženie. Výsledkom je zvýšenie krvného tlaku. Irbesartan zabraňuje naviazaniu angiotenzínu-II na tieto receptory, čím spôsobí rozšírenie krvných ciev a zníženie krvného tlaku.
Hydrochlórtiazid je jedným zo skupiny liečiv (nazývaných tiazidové diuretiká), ktoré spôsobujú zvýšené vylučovanie moču, a tým spôsobuje zníženie krvného tlaku.
Tieto dve účinné zložky CoAprovelu pôsobia spolu na zníženie krvného tlaku účinnejšie, než keby boli podávané samostatne.

CoAprovel sa používa na liečbu vysokého krvného tlaku (esenciálnej hypertenzie), ak liečba irbesartanom alebo hydrochlórtiazidom podávanými samostatne neposkytuje adekvátnu kontrolu vášho krvného tlaku.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete CoAprovel

Neužívajte CoAprovel
- ak ste **alergický** na irbesartan alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6)
- ak ste **alergický** (precitlivený) na hydrochlórtiazid alebo na iné lieky zo skupiny sulfonamidových derivátov
- ak ste **tehotná viac ako 3 mesiace.** (Je lepšie vyhnúť sa používaniu CoAprovelu na začiatku tehotenstva – pozri časť tehotenstvo)
- ak máte **závažné problémy s pečeňou** alebo **obličkami**
- ak máte **ťažkosti s močením**
- ak váš lekár zistí, že máte **pretrvávajúce vysoké hladiny vápnika alebo nízke hladiny draslíka v krvi**
- ak máte **cukrovku** alebo **poruchu funkcie obličiek** a užívate liek na zníženie krvného tlaku obsahujúci aliskiren

Upozornenia a opatrenia
Predtým, ako začnete užívať CoAprovel, obráťte sa na svojho lekára, **ak sa vás týka nasledovné**:
- ak **nadmerne vraciate alebo máte hnačku**
- ak máte **obličkové ťažkosti** alebo máte **transplantovanú obličku**
- ak máte **srdcové ťažkosti**
- ak máte **problémy s pečeňou**
- ak máte **cukrovku**
- ak máte **nízku hladinu cukru v krvi** (príznaky môžu zahŕňať potenie, slabosť, hlad, závrat, triašku, bolesť hlavy, sčervenanie alebo bledosť pokožky, stratu citlivosti, rýchle búšenie srdca), najmä ak sa liečite na cukrovku.
- ak máte **lupus erythematosus** (tiež známy ako lupus alebo SLE)
- ak trpíte na **primárny aldosteronizmus** (stav súvisiaci s vysokou tvorbou hormónu aldosterónu, ktorý spôsobuje zadržiavanie sodíka, následne so zvýšením krvného tlaku)
- ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov, ktoré sa používajú na liečbu vysokého tlaku krvi:
  - inhibítor ACE (napríklad enalapril, lizinopril, ramipril), najmä ak máte problémy s obličkami súvisiace s cukrovkou
  - aliskiren
- ak ste mali **rakovinu kože alebo sa u vás** počas liečby **objavil neočakávaný nález na koži**. Liečba hydrochlórtiazidom, najmä dlhodobé používanie vysokých dávok, môže zvýšiť riziko vzniku niektorých druhov rakoviny kože a rakoviny pier (nemelanómová rakovina kože). Počas užívania CoAprovelu si chráňte kožu pred slnečným žiarením a UV lúčmi.
- ak ste v minulosti mali problémy s dýchaním alebo s pľúcami (vrátane zápalu alebo tekutiny v pľúcach) po užití hydrochlórtiazidu. Ak sa u vás po užití CoAprovelu vyskytne akákoľvek závažná dýchavičnosť alebo ťažkosti s dýchaním, ihneď vyhľadajte lekársku pomoc.

Lekár vám môže pravidelne kontrolovať funkciu obličiek, krvný tlak a množstvo elektrolytov (napríklad draslíka) v krvi.

Ak sa u vás po užití lieku CoAprovel vyskytne bolesť brucha, nevoľnosť, vracanie alebo hnačka, obráťte sa na svojho lekára. O ďalšej liečbe rozhodne váš lekár. Svojvoľne neprerušujte liečbu CoAprovelom.

Pozri tiež informácie v časti „Neužívajte CoAprovel“.

Povedzte vášmu lekárovi, ak si myslíte, že ste (alebo môžete byť) tehotná. CoAprovel sa neodporúča používať na začiatku tehotenstva a nesmie sa používať, ak ste tehotná viac ako 3 mesiace, pretože môže zapríčiniť závažné poškodenie vášho dieťaťa, ak sa používa počas tohto obdobia (pozri časť tehotenstvo).

Musíte tiež informovať svojho lekára:
- ak držíte **diétu s nízkym obsahom soli**
- ak máte prejavy ako **nadmerný smäd, sucho v ústach, celková slabosť, ospalosť, svalové bolesti alebo kŕče, nauzea, zvracanie** alebo **nadmerne zrýchlený pulz**, ktoré môžu signalizovať nadmerný účinok hydrochlórtiazidu (obsiahnutého v CoAproveli)
- ak máte skúsenosť so zvýšenou **citlivosťou kože na slnko** s príznakmi spálenia (ako sú začervenanie, svrbenie, opuch, pľuzgier) vyskytujúcou sa častejšie ako zvyčajne
- ak **idete na operáciu** (chirurgický zákrok) alebo **dostávate anestetiká**
- ak sa vám **zhorší zrak alebo máte bolesť v jednom alebo v oboch vašich očiach** počas užívania CoAprovelu. Môžu to byť príznaky nahromadenia tekutiny vo vrstve oka obsahujúcej cievy (choroidálna efúzia) alebo zvýšenia tlaku v oku (glaukóm) a môžu nastať počas niekoľkých hodín alebo do jedného týždňa od použitia CoAprovelu. Ak sa neliečia, môže to viesť k trvalej strate zraku. Ak ste v minulosti mali alergiu na penicilín alebo sulfónamid, môžete byť vystavený vyššiemu riziku, že sa u vás prejavia. Liečbu CoAprovelom musíte ukončiť a okamžite vyhľadať lekársku pomoc.

Hydrochlórtiazid obsiahnutý v tomto lieku môže spôsobiť pozitívne výsledky v antidopingovom teste.

Deti a dospievajúci
CoAprovel sa nemá podávať deťom a dospievajúcim (do 18 rokov).

Iné lieky a CoAprovel
Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Diuretiká ako je hydrochlórtiazid obsiahnutý v CoAproveli majú účinok na iné lieky. Preparáty obsahujúce lítium sa nesmú užívať s CoAprovelom bez prísneho lekárskeho dozoru.

Lekár vám možno bude musieť zmeniť dávku a/alebo urobiť iné opatrenia:
Ak užívate inhibítor ACE alebo aliskiren (pozri tiež informácie v častiach "Neužívajte CoAprovel" a „Upozornenia a opatrenia").

Môžete potrebovať skontrolovať krv, ak užívate:
- draslíkové doplnky
- soľné náhrady obsahujúce draslík
- draslík šetriace lieky alebo iné diuretiká (tablety na odvodnenie)
- niektoré laxatíva (preháňadlá)
- lieky na liečbu dny
- liečebné náhrady vitamínu D
- lieky na kontrolu srdcového rytmu
- lieky na liečbu cukrovky (perorálne lieky ako repaglinid alebo inzulín)
- karbamazepín (liek na liečbu epilepsie).

Ak užívate iné lieky na zníženie krvného tlaku, steroidy, lieky na liečbu rakoviny, lieky proti bolesti, lieky na liečbu artritídy alebo cholestyramín a kolestipolovú živicu na zníženie cholesterolu v krvi, je taktiež dôležité povedať to vášmu lekárovi.

CoAprovel a jedlo, nápoje
CoAprovel sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Ak požívate alkohol počas liečby týmto liekom, môžete mať vzhľadom na hydrochlórtiazid obsiahnutý v CoAprovele zvýšený pocit závratu pri vstávaní, hlavne, keď sa postavíte zo sediacej polohy.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť
Tehotenstvo
Povedzte vášmu lekárovi, ak si myslíte, že ste (alebo môžete byť) tehotná. Váš lekár vám poradí, aby ste prestali užívať CoAprovel predtým ako otehotniete alebo hneď ako sa dozviete, že ste tehotná a poradí vám aký liek máte užívať namiesto CoAprovelu. CoAprovel sa neodporúča užívať na začiatku tehotenstva a nesmie sa používať, keď ste tehotná viac ako 3 mesiace, pretože môže zapríčiniť závažné poškodenie vášho dieťaťa, ak sa používa po 3. mesiaci tehotenstva.

Dojčenie
Povedzte vášmu lekárovi, že dojčíte alebo plánujete začať dojčiť. CoAprovel sa neodporúča užívať u dojčiacich matiek a váš lekár vám zvolí inú liečbu, ak chcete dojčiť, obzvlášť ak je vaše dieťa novorodenec alebo predčasne narodené dieťa.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov
CoAprovel má nepravdepodobný účinok na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Avšak, príležitostne sa počas liečby vysokého krvného tlaku môže objaviť závrat alebo únava. Ak sa u vás prejavia tieto ťažkosti, povedzte to vášmu lekárovi skôr, ako začnete viesť vozidlo alebo používať stroje.

CoAprovel obsahuje laktózu. Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry (napr. laktózu), kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

CoAprovel obsahuje sodík. Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať CoAprovel

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Dávkovanie
Odporúčaná dávka CoAprovelu je jedna alebo dve tablety denne. CoAprovel vám lekár zvyčajne predpíše, ak vaša predchádzajúca liečba dostatočne neznížila váš krvný tlak. Lekár vám dá pokyny ako uskutočniť prechod z predchádzajúcej liečby na liečbu CoAprovelom.

Spôsob podávania
CoAprovel sa používa **perorálne (ústami)**. Tablety sa majú prehltnúť a zapiť dostatočným množstvom tekutiny (napr. pohárom vody). CoAprovel môžete užiť s jedlom alebo bez jedla. Snažte sa užívať vašu dennú dávku každý deň v rovnakom čase. Je dôležité, aby ste pokračovali v užívaní CoAprovelu, kým váš lekár nerozhodne inak.

Maximálne zníženie krvného tlaku by malo byť dosiahnuté za 6-8 týždňov po začatí liečby.

Ak užijete viac CoAprovelu, ako máte
Ak ste náhodou užili príliš veľa tabliet, ihneď kontaktujte vášho lekára.

Deti nesmú používať CoAprovel
CoAprovel nesmú používať deti do 18 rokov. Ak nejaké tablety prehltlo dieťa, ihneď kontaktujte lekára.

Ak zabudnete užiť CoAprovel
Ak ste náhodou vynechali dennú dávku, nasledujúcu dávku užite ako zvyčajne. Neužívajte dvojitú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Niektoré z týchto účinkov môžu byť vážne a môžu vyžadovať lekársku starostlivosť.

Vyskytli sa zriedkavé prípady alergických kožných reakcií (vyrážka, žihľavka), ako aj lokalizovaný opuch tváre, pier a/alebo jazyka u pacientov užívajúcich irbesartan.
Ak máte nejaký z hore uvedených príznakov alebo máte dýchavičnosť, **prestaňte používať CoAprovel a ihneď kontaktujte svojho lekára.**

Frekvencia výskytu vedľajších účinkov uvedených nižšie je definovaná nasledovným spôsobom:
Časté: môžu sa vyskytnúť až u 1 z 10 ľudí
Menej časté: môžu sa vyskytnúť až u 1 zo 100 ľudí

Vedľajšie účinky hlásené v klinických štúdiách u pacientov liečených CoAprovelom boli:

Časté vedľajšie účinky (môžu sa vyskytnúť až u 1 z 10 ľudí)
- nauzea/zvracanie
- abnormálne močenie
- únava a závrat (vrátane vstávania z ležiacej alebo sediacej polohy)

- krvné testy môžu ukázať zvýšenie hladín enzýmov, ktoré ovplyvňujú funkciu svalov a srdca (kreatínkináza) alebo zvýšenie hladín látok, ktoré ovplyvňujú funkciu obličiek (močovina v krvi, kreatinín).

Ak vám ktorýkoľvek z týchto vedľajších účinkov spôsobuje problém, povedzte to svojmu lekárovi.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu sa vyskytnúť až u 1 zo 100 ľudí)
- hnačka
- nízky krvný tlak
- mdloba
- rýchle búšenia srdca
- červenanie sa
- opuchy
- poruchy sexuálnej funkcie (problémy so sexuálnou výkonnosťou)
- krvné testy môžu ukázať zníženie hladín draslíka a sodíka vo vašej krvi.

Ak vám ktorýkoľvek z týchto vedľajších účinkov spôsobuje problém, povedzte to svojmu lekárovi.

Vedľajšie účinky hlásené od uvedenia lieku CoAprovel na trh
Niektoré nežiaduce účinky boli hlásené od uvedenia CoAprovelu na trh. Nežiaduce účinky ktorých frekvencia nie je známa sú: bolesť hlavy, zvonenie v ušiach, kašeľ, porucha chuti, ťažkosti s trávením, bolesť kĺbov a svalov, poruchy funkcie pečene a zhoršená funkcia obličiek, zvýšená hladina draslíka vo vašej krvi a alergické reakcie ako sú vyrážky, žihľavka, opuchnutie tváre, pier, úst alebo hrdla. Boli hlásené aj menej časté prípady žltačky (zožltnutie kože a/alebo očných bielok).

Podobne ako pri iných kombináciách dvoch liečiv, nemožno vylúčiť vedľajšie účinky, ktoré sú spojené s každým z nich.

Vedľajšie účinky súvisiace s užívaním irbesartanu samostatne
Okrem hore uvedených vedľajších účinkov boli hlásené aj bolesť na hrudníku, závažná alergická reakcia (anafylaktický šok), znížený počet červených krviniek (anémia - príznaky môžu zahŕňať únavu, bolesť hlavy, dýchavičnosť pri cvičení, závrat a bledosť), zníženie počtu krvných doštičiek (krvné bunky nevyhnutné na zrážanie krvi) a nízka hladina cukru v krvi.

Zriedkavé (môžu sa vyskytnúť až u 1 z 1 000 ľudí): intestinálny angioedém: opuch v čreve prejavujúci sa príznakmi, ako je bolesť brucha, nevoľnosť, vracanie a hnačka.

Vedľajšie účinky súvisiace s užívaním hydrochlórtiazidu samostatne
Strata chuti do jedla; podráždenie žalúdka; žalúdočné kŕče; zápcha; žltačka (žltnutie kože a/alebo očného bielka); zápal pankreasu charakterizovaný silnou bolesťou v hornej časti žalúdka často s nevoľnosťou a vracaním; poruchy spánku; depresia; rozmazané videnie; nedostatok bielych krvných buniek, ktorý môže často spôsobiť infekcie, horúčku; zníženie počtu krvných doštičiek (krvné bunky nevyhnutné na zrážanie krvi), zníženie počtu červených krvných buniek (anémia) charakterizované únavnosťou, bolesťou hlavy; dýchavičnosťou počas cvičenia, závratom a bledosťou kože, ochorenie obličiek; pľúcne problémy vrátane pneumónie a tvorby tekutiny v pľúcach; zvýšená citlivosť kože na slnko; zápal krvných ciev; ochorenie kože charakterizované olupovaním kože na celom tele; kožný lupus erythematosus prejavujúci sa vyrážkou vyskytujúcou sa na tvári, krku a temene hlavy; alergické reakcie; slabosť a kŕče svalov; zmenený srdcový tep; znížený krvný tlak pri zmene polohy; opuch slinných žliaz; vysoká hladina cukru v krvi; cukor v moči; zvýšenie niektorých tukov v krvi; vysoká hladina kyseliny močovej v krvi, ktorá môže spôsobiť dnu.

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (môžu sa vyskytnúť u menej ako 1 z 10 000 ľudí): akútna respiračná tieseň (prejavy zahŕňajú závažnú dýchavičnosť, horúčku, slabosť a zmätenosť).

Neznáme (častosť výskytu sa nedá odhadnúť z dostupných údajov): rakovina kože a rakovina pier (nemelanómová rakovina kože), zhoršenie zraku alebo bolesť oka v dôsledku vysokého tlaku (možné

prejavy nahromadenia tekutiny vo vrstve oka obsahujúcej cievy (choroidálna efúzia) alebo akútneho glaukómu s uzavretým uhlom).

Je známe, že nežiaduce účinky spojené s hydrochlórtiazidom sa môžu zvyšovať vyššími dávkami hydrochlórtiazidu.

Hlásenie vedľajších účinkov
Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať CoAprovel

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na škatuli a blistri po EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo CoAprovel obsahuje
- Liečivá sú irbesartan a hydrochlórtiazid. Každá tableta CoAprovelu 150 mg/12,5 mg obsahuje 150 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlórtiazidu.
- Ďalšie zložky sú mikrokryštalická celulóza, sodná soľ kroskarmelózy, monohydrát laktózy, stearát horečnatý, koloidný hydratovaný oxid kremičitý, predželatinovaný kukuričný škrob, červený a žltý oxid železitý (E172). Pozri časť 2 „CoAprovel obsahuje laktózu“.

Ako vyzerá CoAprovel a obsah balenia
CoAprovel 150 mg/12,5 mg tablety sú broskyňové, bikonvexné, oválneho tvaru s vytlačeným srdcom na jednej strane a číslom 2775 na druhej strane.

CoAprovel 150 mg/12,5 mg tablety sú dodávané v blistrovom balení obsahujúcom 14, 28, 56 alebo 98 tabliet. Balenie 56 x 1 tableta umožňujúce oddelenie jednotlivej dávky je dostupné pre zásobenie nemocníc.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii
Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francúzsko

Výrobca
SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1, rue de la Vierge
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex - Francúzsko

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37100 Tours - Francúzsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika
Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark
Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

España
sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France
Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország
sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel.: +36 1 505 0050

Malta
Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Nederland
Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge
sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich
sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska
Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal
Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: 800.536389

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd..
Τηλ: +357 22 741741

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

România
Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige
Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu/.

Písomná informácia pre používateľa
CoAprovel 300 mg/12,5 mg tablety
irbesartan/hydrochlórtiazid

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.
- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je CoAprovel a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete CoAprovel
3. Ako užívať CoAprovel
4. Možné vedľajšie účinky
5 Ako uchovávať CoAprovel
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je CoAprovel a na čo sa používa

CoAprovel je kombinácia dvoch liečiv, irbesartanu a hydrochlórtiazidu.
Irbesartan patrí do skupiny liekov známych ako antagonisty receptorov angiotenzínu-II. Angiotenzín-II je látka produkovaná v organizme, ktorá sa viaže na receptory v krvných cievach a tým spôsobí ich zúženie. Výsledkom je zvýšenie krvného tlaku. Irbesartan zabraňuje naviazaniu angiotenzínu-II na tieto receptory, čím spôsobí rozšírenie krvných ciev a zníženie krvného tlaku.
Hydrochlórtiazid je jedným zo skupiny liečiv (nazývaných tiazidové diuretiká), ktoré spôsobujú zvýšené vylučovanie moču, a tým spôsobuje zníženie krvného tlaku.
Tieto dve účinné zložky CoAprovelu pôsobia spolu na zníženie krvného tlaku účinnejšie, než keby boli podávané samostatne.

CoAprovel sa používa na liečbu vysokého krvného tlaku (esenciálnej hypertenzie), ak liečba irbesartanom alebo hydrochlórtiazidom podávanými samostatne neposkytuje adekvátnu kontrolu vášho krvného tlaku.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete CoAprovel

Neužívajte CoAprovel
- ak ste **alergický** na irbesartan alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6)
- ak ste **alergický** (precitlivený) na hydrochlórtiazid alebo na iné lieky zo skupiny sulfonamidových derivátov
- ak ste **tehotná viac ako 3 mesiace.** (Je lepšie vyhnúť sa používaniu CoAprovelu na začiatku tehotenstva – pozri časť tehotenstvo)
- ak máte **závažné problémy s pečeňou** alebo **obličkami**
- ak máte **ťažkosti s močením**
- ak váš lekár zistí, že máte **pretrvávajúce vysoké hladiny vápnika alebo nízke hladiny draslíka v krvi**
- ak máte **cukrovku** alebo **poruchu funkcie obličiek** a užívate liek na zníženie krvného tlaku obsahujúci aliskiren

Upozornenia a opatrenia
Predtým, ako začnete užívať CoAprovel, obráťte sa na svojho lekára, **ak sa vás týka nasledovné**:
- ak **nadmerne vraciate alebo máte hnačku**
- ak máte **obličkové ťažkosti** alebo máte **transplantovanú obličku**
- ak máte **srdcové ťažkosti**
- ak máte **problémy s pečeňou**
- ak máte **cukrovku**
- ak máte **nízku hladinu cukru v krvi** (príznaky môžu zahŕňať potenie, slabosť, hlad, závrat, triašku, bolesť hlavy, sčervenanie alebo bledosť pokožky, stratu citlivosti, rýchle búšenie srdca), najmä ak sa liečite na cukrovku.
- ak máte **lupus erythematosus** (tiež známy ako lupus alebo SLE)
- ak trpíte na **primárny aldosteronizmus** (stav súvisiaci s vysokou tvorbou hormónu aldosterónu, ktorý spôsobuje zadržiavanie sodíka, následne so zvýšením krvného tlaku)
- ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov, ktoré sa používajú na liečbu vysokého tlaku krvi:
  - inhibítor ACE (napríklad enalapril, lizinopril, ramipril), najmä ak máte problémy s obličkami súvisiace s cukrovkou
  - aliskiren
- ak ste mali **rakovinu kože alebo sa u vás** počas liečby **objavil neočakávaný nález na koži**. Liečba hydrochlórtiazidom, najmä dlhodobé používanie vysokých dávok, môže zvýšiť riziko vzniku niektorých druhov rakoviny kože a rakoviny pier (nemelanómová rakovina kože). Počas užívania CoAprovelu si chráňte kožu pred slnečným žiarením a UV lúčmi.
- ak ste v minulosti mali problémy s dýchaním alebo s pľúcami (vrátane zápalu alebo tekutiny v pľúcach) po užití hydrochlórtiazidu. Ak sa u vás po užití CoAprovelu vyskytne akákoľvek závažná dýchavičnosť alebo ťažkosti s dýchaním, ihneď vyhľadajte lekársku pomoc.

Lekár vám môže pravidelne kontrolovať funkciu obličiek, krvný tlak a množstvo elektrolytov (napríklad draslíka) v krvi.

Ak sa u vás po užití lieku CoAprovel vyskytne bolesť brucha, nevoľnosť, vracanie alebo hnačka, obráťte sa na svojho lekára. O ďalšej liečbe rozhodne váš lekár. Svojvoľne neprerušujte liečbu CoAprovelom.

Pozri tiež informácie v časti „Neužívajte CoAprovel“.

Povedzte vášmu lekárovi, ak si myslíte, že ste (alebo môžete byť) tehotná. CoAprovel sa neodporúča používať na začiatku tehotenstva a nesmie sa používať, ak ste tehotná viac ako 3 mesiace, pretože môže zapríčiniť závažné poškodenie vášho dieťaťa, ak sa používa počas tohto obdobia (pozri časť tehotenstvo).

Musíte tiež informovať svojho lekára:
- ak držíte **diétu s nízkym obsahom soli**
- ak máte prejavy ako **nadmerný smäd, sucho v ústach, celková slabosť, ospalosť, svalové bolesti alebo kŕče, nauzea, zvracanie** alebo **nadmerne zrýchlený pulz**, ktoré môžu signalizovať nadmerný účinok hydrochlórtiazidu (obsiahnutého v CoAproveli)
- ak máte skúsenosť so zvýšenou **citlivosťou kože na slnko** s príznakmi spálenia (ako sú začervenanie, svrbenie, opuch, pľuzgier) vyskytujúcou sa častejšie ako zvyčajne
- ak **idete na operáciu** (chirurgický zákrok) alebo **dostávate anestetiká**
- ak sa vám **zhorší zrak alebo máte bolesť v jednom alebo v oboch vašich očiach** počas užívania CoAprovelu. Môžu to byť príznaky nahromadenia tekutiny vo vrstve oka obsahujúcej cievy (choroidálna efúzia) alebo zvýšenia tlaku v oku (glaukóm) a môžu nastať počas niekoľkých hodín alebo do jedného týždňa od použitia CoAprovelu. Ak sa neliečia, môže to viesť k trvalej strate zraku. Ak ste v minulosti mali alergiu na penicilín alebo sulfónamid, môžete byť vystavený vyššiemu riziku, že sa u vás prejavia. Liečbu CoAprovelom musíte ukončiť a okamžite vyhľadať lekársku pomoc.

Hydrochlórtiazid obsiahnutý v tomto lieku môže spôsobiť pozitívne výsledky v antidopingovom teste.

Deti a dospievajúci
CoAprovel sa nemá podávať deťom a dospievajúcim (do 18 rokov).

Iné lieky a CoAprovel
Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Diuretiká ako je hydrochlórtiazid obsiahnutý v CoAproveli majú účinok na iné lieky. Preparáty obsahujúce lítium sa nesmú užívať s CoAprovelom bez prísneho lekárskeho dozoru.

Lekár vám možno bude musieť zmeniť dávku a/alebo urobiť iné opatrenia:
Ak užívate inhibítor ACE alebo aliskiren (pozri tiež informácie v častiach "Neužívajte CoAprovel" a „Upozornenia a opatrenia").

Môžete potrebovať skontrolovať krv, ak užívate:
- draslíkové doplnky
- soľné náhrady obsahujúce draslík
- draslík šetriace lieky alebo iné diuretiká (tablety na odvodnenie)
- niektoré laxatíva (preháňadlá)
- lieky na liečbu dny
- liečebné náhrady vitamínu D
- lieky na kontrolu srdcového rytmu
- lieky na liečbu cukrovky (perorálne lieky ako repaglinid alebo inzulín)
- karbamazepín (liek na liečbu epilepsie).

Ak užívate iné lieky na zníženie krvného tlaku, steroidy, lieky na liečbu rakoviny, lieky proti bolesti, lieky na liečbu artritídy alebo cholestyramín a kolestipolovú živicu na zníženie cholesterolu v krvi, je taktiež dôležité povedať to vášmu lekárovi.

CoAprovel a jedlo, nápoje
CoAprovel sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Ak požívate alkohol počas liečby týmto liekom, môžete mať vzhľadom na hydrochlórtiazid obsiahnutý v CoAprovele zvýšený pocit závratu pri vstávaní, hlavne, keď sa postavíte zo sediacej polohy.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť
Tehotenstvo
Povedzte vášmu lekárovi, ak si myslíte, že ste (alebo môžete byť) tehotná. Váš lekár vám poradí, aby ste prestali užívať CoAprovel predtým ako otehotniete alebo hneď ako sa dozviete, že ste tehotná a poradí vám aký liek máte užívať namiesto CoAprovelu. CoAprovel sa neodporúča užívať na začiatku tehotenstva a nesmie sa používať, keď ste tehotná viac ako 3 mesiace, pretože môže zapríčiniť závažné poškodenie vášho dieťaťa, ak sa používa po 3. mesiaci tehotenstva.

Dojčenie
Povedzte vášmu lekárovi, že dojčíte alebo plánujete začať dojčiť. CoAprovel sa neodporúča užívať u dojčiacich matiek a váš lekár vám zvolí inú liečbu, ak chcete dojčiť, obzvlášť ak je vaše dieťa novorodenec alebo predčasne narodené dieťa.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov
CoAprovel má nepravdepodobný účinok na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Avšak, príležitostne sa počas liečby vysokého krvného tlaku môže objaviť závrat alebo únava. Ak sa u vás prejavia tieto ťažkosti, povedzte to vášmu lekárovi skôr, ako začnete viesť vozidlo alebo používať stroje.

CoAprovel obsahuje laktózu. Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry (napr. laktózu), kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

CoAprovel obsahuje sodík. Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať CoAprovel

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Dávkovanie
Odporúčaná dávka CoAprovelu je jedna tableta denne. CoAprovel vám lekár zvyčajne predpíše, ak vaša predchádzajúca liečba dostatočne neznížila váš krvný tlak. Lekár vám dá pokyny ako uskutočniť prechod z predchádzajúcej liečby na liečbu CoAprovelom.

Spôsob podávania
CoAprovel sa používa **perorálne (ústami)**. Tablety sa majú prehltnúť a zapiť dostatočným množstvom tekutiny (napr. pohárom vody). CoAprovel môžete užiť s jedlom alebo bez jedla. Snažte sa užívať vašu dennú dávku každý deň v rovnakom čase. Je dôležité, aby ste pokračovali v užívaní CoAprovelu, kým váš lekár nerozhodne inak.

Maximálne zníženie krvného tlaku by malo byť dosiahnuté za 6-8 týždňov po začatí liečby.

Ak užijete viac CoAprovelu, ako máte
Ak ste náhodou užili príliš veľa tabliet, ihneď kontaktujte vášho lekára.

Deti nesmú používať CoAprovel
CoAprovel nesmú používať deti do 18 rokov. Ak nejaké tablety prehltlo dieťa, ihneď kontaktujte lekára.

Ak zabudnete užiť CoAprovel
Ak ste náhodou vynechali dennú dávku, nasledujúcu dávku užite ako zvyčajne. Neužívajte dvojitú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Niektoré z týchto účinkov môžu byť vážne a môžu vyžadovať lekársku starostlivosť.

Vyskytli sa zriedkavé prípady alergických kožných reakcií (vyrážka, žihľavka), ako aj lokalizovaný opuch tváre, pier a/alebo jazyka u pacientov užívajúcich irbesartan. Ak máte nejaký z hore uvedených príznakov alebo máte dýchavičnosť, **prestaňte používať CoAprovel a ihneď kontaktujte svojho lekára.**

Frekvencia výskytu vedľajších účinkov uvedených nižšie je definovaná nasledovným spôsobom:
Časté: môžu sa vyskytnúť až u 1 z 10 ľudí
Menej časté: môžu sa vyskytnúť až u 1 zo 100 ľudí

Vedľajšie účinky hlásené v klinických štúdiách u pacientov liečených CoAprovelom boli:

Časté vedľajšie účinky (môžu sa vyskytnúť až u 1 z 10 ľudí)
- nauzea/zvracanie
- abnormálne močenie
- únava a závrat (vrátane vstávania z ležiacej alebo sediacej polohy)

- krvné testy môžu ukázať zvýšenie hladín enzýmov, ktoré ovplyvňujú funkciu svalov a srdca (kreatínkináza) alebo zvýšenie hladín látok, ktoré ovplyvňujú funkciu obličiek (močovina v krvi, kreatinín).

Ak vám ktorýkoľvek z týchto vedľajších účinkov spôsobuje problém, povedzte to svojmu lekárovi.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu sa vyskytnúť až u 1 zo 100 ľudí)
- hnačka
- nízky krvný tlak
- mdloba
- rýchle búšenia srdca
- červenanie sa
- opuchy
- poruchy sexuálnej funkcie (problémy so sexuálnou výkonnosťou)
- krvné testy môžu ukázať zníženie hladín draslíka a sodíka vo vašej krvi.

Ak vám ktorýkoľvek z týchto vedľajších účinkov spôsobuje problém, povedzte to svojmu lekárovi.

Vedľajšie účinky hlásené od uvedenia lieku CoAprovel na trh
Niektoré nežiaduce účinky boli hlásené od uvedenia CoAprovelu na trh. Nežiaduce účinky ktorých frekvencia nie je známa sú: bolesť hlavy, zvonenie v ušiach, kašeľ, porucha chuti, ťažkosti s trávením, bolesť kĺbov a svalov, poruchy funkcie pečene a zhoršená funkcia obličiek, zvýšená hladina draslíka vo vašej krvi a alergické reakcie ako sú vyrážky, žihľavka, opuchnutie tváre, pier, úst alebo hrdla. Boli hlásené aj menej časté prípady žltačky (zožltnutie kože a/alebo očných bielok).

Podobne ako pri iných kombináciách dvoch liečiv, nemožno vylúčiť vedľajšie účinky, ktoré sú spojené s každým z nich.

Vedľajšie účinky súvisiace s užívaním irbesartanu samostatne
Okrem hore uvedených vedľajších účinkov boli hlásené aj bolesť na hrudníku, závažná alergická reakcia (anafylaktický šok), znížený počet červených krviniek (anémia - príznaky môžu zahŕňať únavu, bolesť hlavy, dýchavičnosť pri cvičení, závrat a bledosť), zníženie počtu krvných doštičiek (krvné bunky nevyhnutné na zrážanie krvi) a nízka hladina cukru v krvi.

Zriedkavé (môžu sa vyskytnúť až u 1 z 1 000 ľudí): intestinálny angioedém: opuch v čreve prejavujúci sa príznakmi, ako je bolesť brucha, nevoľnosť, vracanie a hnačka.

Vedľajšie účinky súvisiace s užívaním hydrochlórtiazidu samostatne
Strata chuti do jedla; podráždenie žalúdka; žalúdočné kŕče; zápcha; žltačka (žltnutie kože a/alebo očného bielka); zápal pankreasu charakterizovaný silnou bolesťou v hornej časti žalúdka často s nevoľnosťou a vracaním; poruchy spánku; depresia; rozmazané videnie; nedostatok bielych krvných buniek, ktorý môže často spôsobiť infekcie, horúčku; zníženie počtu krvných doštičiek (krvné bunky nevyhnutné na zrážanie krvi), zníženie počtu červených krvných buniek (anémia) charakterizované únavnosťou, bolesťou hlavy; dýchavičnosťou počas cvičenia, závratom a bledosťou kože, ochorenie obličiek; pľúcne problémy vrátane pneumónie a tvorby tekutiny v pľúcach; zvýšená citlivosť kože na slnko; zápal krvných ciev; ochorenie kože charakterizované olupovaním kože na celom tele; kožný lupus erythematosus prejavujúci sa vyrážkou vyskytujúcou sa na tvári, krku a temene hlavy; alergické reakcie; slabosť a kŕče svalov; zmenený srdcový tep; znížený krvný tlak pri zmene polohy; opuch slinných žliaz; vysoká hladina cukru v krvi; cukor v moči; zvýšenie niektorých tukov v krvi; vysoká hladina kyseliny močovej v krvi, ktorá môže spôsobiť dnu.

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (môžu sa vyskytnúť u menej ako 1 z 10 000 ľudí): akútna respiračná tieseň (prejavy zahŕňajú závažnú dýchavičnosť, horúčku, slabosť a zmätenosť).

Neznáme (častosť výskytu sa nedá odhadnúť z dostupných údajov): rakovina kože a rakovina pier (nemelanómová rakovina kože), zhoršenie zraku alebo bolesť oka v dôsledku vysokého tlaku (možné

prejavy nahromadenia tekutiny vo vrstve oka obsahujúcej cievy (choroidálna efúzia) alebo akútneho glaukómu s uzavretým uhlom).

Je známe, že nežiaduce účinky spojené s hydrochlórtiazidom sa môžu zvyšovať vyššími dávkami hydrochlórtiazidu.

Hlásenie vedľajších účinkov
Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať CoAprovel

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na škatuli a blistri po EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo CoAprovel obsahuje
- Liečivá sú irbesartan a hydrochlórtiazid. Každá tableta CoAprovelu 300 mg/12,5 mg obsahuje 300 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlórtiazidu.
- Ďalšie zložky sú mikrokryštalická celulóza, sodná soľ kroskarmelózy, monohydrát laktózy, stearát horečnatý, koloidný hydratovaný oxid kremičitý, predželatinovaný kukuričný škrob, červený a žltý oxid železitý (E172). Pozri časť 2 „CoAprovel obsahuje laktózu“.

Ako vyzerá CoAprovel a obsah balenia
CoAprovel 300 mg/12,5 mg tablety sú broskyňové, bikonvexné, oválneho tvaru s vytlačeným srdcom na jednej strane a číslom 2776 na druhej strane.

CoAprovel 300 mg/12,5 mg tablety sú dodávané v blistrovom balení obsahujúcom 14, 28, 56 alebo 98 tabliet. Balenie 56 x 1 tableta umožňujúce oddelenie jednotlivej dávky je dostupné pre zásobenie nemocníc.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii
Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francúzsko

Výrobca
SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1, rue de la Vierge
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex - Francúzsko

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37100 Tours - Francúzsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika
Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark
Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

España
sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France
Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország
sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel.: +36 1 505 0050

Malta
Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Nederland
Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge
sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich
sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska
Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal
Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: 800.536389

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

România
Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige
Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu/.

Písomná informácia pre používateľa
CoAprovel 150 mg/12,5 mg filmom obalené tablety
irbesartan/hydrochlórtiazid

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.
- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je CoAprovel a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete CoAprovel
3. Ako užívať CoAprovel
4. Možné vedľajšie účinky
5 Ako uchovávať CoAprovel
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je CoAprovel a na čo sa používa

CoAprovel je kombinácia dvoch liečiv, irbesartanu a hydrochlórtiazidu.
Irbesartan patrí do skupiny liekov známych ako antagonisty receptorov angiotenzínu-II. Angiotenzín-II je látka produkovaná v organizme, ktorá sa viaže na receptory v krvných cievach a tým spôsobí ich zúženie. Výsledkom je zvýšenie krvného tlaku. Irbesartan zabraňuje naviazaniu angiotenzínu-II na tieto receptory, čím spôsobí rozšírenie krvných ciev a zníženie krvného tlaku.
Hydrochlórtiazid je jedným zo skupiny liečiv (nazývaných tiazidové diuretiká), ktoré spôsobujú zvýšené vylučovanie moču, a tým spôsobuje zníženie krvného tlaku.
Tieto dve účinné zložky CoAprovelu pôsobia spolu na zníženie krvného tlaku účinnejšie, než keby boli podávané samostatne.

CoAprovel sa používa na liečbu vysokého krvného tlaku (esenciálnej hypertenzie), ak liečba irbesartanom alebo hydrochlórtiazidom podávanými samostatne neposkytuje adekvátnu kontrolu vášho krvného tlaku.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete CoAprovel

Neužívajte CoAprovel
- ak ste **alergický** na irbesartan alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6)
- ak ste **alergický** na hydrochlórtiazid alebo na iné lieky zo skupiny sulfonamidových derivátov
- ak ste **tehotná viac ako 3 mesiace.** (Je lepšie vyhnúť sa používaniu CoAprovelu na začiatku tehotenstva – pozri časť tehotenstvo)
- ak máte **závažné problémy s pečeňou** alebo **obličkami**
- ak máte **ťažkosti s močením**
- ak váš lekár zistí, že máte **pretrvávajúce vysoké hladiny vápnika alebo nízke hladiny draslíka v krvi**
- ak máte **cukrovku** alebo **poruchu funkcie obličiek** a užívate liek na zníženie krvného tlaku obsahujúci aliskiren

Upozornenia a opatrenia
Predtým, ako začnete užívať CoAprovel, obráťte sa na svojho lekára**, ak sa vás týka nasledovné**:

- ak **nadmerne vraciate alebo máte hnačku**
- ak máte **obličkové ťažkosti alebo máte transplantovanú obličku**
- ak máte **srdcové ťažkosti**
- ak máte **problémy s pečeňou**
- ak máte **cukrovku**
- ak máte **nízku hladinu cukru v krvi** (príznaky môžu zahŕňať potenie, slabosť, hlad, závrat, triašku, bolesť hlavy, sčervenanie alebo bledosť pokožky, stratu citlivosti, rýchle búšenie srdca), najmä ak sa liečite na cukrovku.
- ak máte **lupus erythematosus** (tiež známy ako lupus alebo SLE)
- ak trpíte na **primárny aldosteronizmus** (stav súvisiaci s vysokou tvorbou hormónu aldosterónu, ktorý spôsobuje zadržiavanie sodíka, následne so zvýšením krvného tlaku)
- ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov, ktoré sa používajú na liečbu vysokého tlaku krvi:
  - inhibítor ACE (napríklad enalapril, lizinopril, ramipril), najmä ak máte problémy s obličkami súvisiace s cukrovkou
  - aliskiren
- ak ste mali **rakovinu kože alebo sa u vás** počas liečby **objavil neočakávaný nález na koži**. Liečba hydrochlórtiazidom, najmä dlhodobé používanie vysokých dávok, môže zvýšiť riziko vzniku niektorých druhov rakoviny kože a rakoviny pier (nemelanómová rakovina kože). Počas užívania CoAprovelu si chráňte kožu pred slnečným žiarením a UV lúčmi.
- ak ste v minulosti mali problémy s dýchaním alebo s pľúcami (vrátane zápalu alebo tekutiny v pľúcach) po užití hydrochlórtiazidu. Ak sa u vás po užití CoAprovelu vyskytne akákoľvek závažná dýchavičnosť alebo ťažkosti s dýchaním, ihneď vyhľadajte lekársku pomoc.

Lekár vám môže pravidelne kontrolovať funkciu obličiek, krvný tlak a množstvo elektrolytov (napríklad draslíka) v krvi.

Ak sa u vás po užití lieku CoAprovel vyskytne bolesť brucha, nevoľnosť, vracanie alebo hnačka, obráťte sa na svojho lekára. O ďalšej liečbe rozhodne váš lekár. Svojvoľne neprerušujte liečbu CoAprovelom.

Pozri tiež informácie v časti „Neužívajte CoAprovel“.

Povedzte vášmu lekárovi, ak si myslíte, že ste (alebo môžete byť) tehotná. CoAprovel sa neodporúča používať na začiatku tehotenstva a nesmie sa používať, ak ste tehotná viac ako 3 mesiace, pretože môže zapríčiniť závažné poškodenie vášho dieťaťa, ak sa používa počas tohto obdobia (pozri časť tehotenstvo).

Musíte tiež informovať svojho lekára:
- ak držíte **diétu s nízkym obsahom soli**
- ak máte prejavy ako **nadmerný smäd, sucho v ústach, celková slabosť, ospalosť, svalové bolesti alebo kŕče, nauzea, vracanie** alebo **nadmerne zrýchlený pulz**, ktoré môžu signalizovať nadmerný účinok hydrochlórtiazidu (obsiahnutého v CoAproveli)
- ak máte skúsenosť so zvýšenou **citlivosťou kože na slnko** s príznakmi spálenia (ako sú začervenanie, svrbenie, opuch, pľuzgier) vyskytujúcou sa častejšie ako zvyčajne
- ak **idete na operáciu** (chirurgický zákrok) alebo **dostávate anestetiká**
- ak sa vám **zhorší zrak alebo máte bolesť v jednom alebo v oboch vašich očiach** počas užívania CoAprovelu. Môžu to byť príznaky nahromadenia tekutiny vo vrstve oka obsahujúcej cievy (choroidálna efúzia) alebo zvýšenia tlaku v oku (glaukóm) a môžu nastať počas niekoľkých hodín alebo do jedného týždňa od použitia CoAprovelu. Ak sa neliečia, môže to viesť k trvalej strate zraku. Ak ste v minulosti mali alergiu na penicilín alebo sulfónamid, môžete byť vystavený vyššiemu riziku, že sa u vás prejavia. Liečbu CoAprovelom musíte ukončiť a okamžite vyhľadať lekársku pomoc.

Hydrochlórtiazid obsiahnutý v tomto lieku môže spôsobiť pozitívne výsledky v antidopingovom teste.

Deti a dospievajúci
CoAprovel sa nemá podávať deťom a dospievajúcim (do 18 rokov).

Iné lieky a CoAprovel
Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Diuretiká ako je hydrochlórtiazid obsiahnutý v CoAproveli majú účinok na iné lieky. Preparáty obsahujúce lítium sa nesmú užívať s CoAprovelom bez prísneho lekárskeho dozoru.

Lekár vám možno bude musieť zmeniť dávku a/alebo urobiť iné opatrenia:
Ak užívate inhibítor ACE alebo aliskiren (pozri tiež informácie v častiach "Neužívajte CoAprovel" a „Upozornenia a opatrenia").

Môžete potrebovať skontrolovať krv, ak užívate:
- draslíkové doplnky
- soľné náhrady obsahujúce draslík
- draslík šetriace lieky alebo iné diuretiká (tablety na odvodnenie)
- niektoré laxatíva (preháňadlá)
- lieky na liečbu dny
- liečebné náhrady vitamínu D
- lieky na kontrolu srdcového rytmu
- lieky na liečbu cukrovky (perorálne lieky ako repaglinid alebo inzulín)
- karbamazepín (liek na liečbu epilepsie).

Ak užívate iné lieky na zníženie krvného tlaku, steroidy, lieky na liečbu rakoviny, lieky proti bolesti , lieky na liečbu artritídy alebo cholestyramín a kolestipolovú živicu na zníženie cholesterolu v krvi, je taktiež dôležité povedať o tom vášmu lekárovi.

CoAprovel a jedlo, nápoje
CoAprovel sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Ak požívate alkohol počas liečby týmto liekom, môžete mať vzhľadom na hydrochlórtiazid obsiahnutý v CoAprovele zvýšený pocit závratu pri vstávaní, hlavne, keď sa postavíte zo sediacej polohy.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Tehotenstvo
Povedzte vášmu lekárovi, ak si myslíte, že ste (alebo môžete byť) tehotná. Váš lekár vám poradí, aby ste prestali užívať CoAprovel predtým ako otehotniete alebo hneď ako sa dozviete, že ste tehotná a poradí vám aký liek máte užívať namiesto CoAprovelu. CoAprovel sa neodporúča užívať na začiatku tehotenstva a nesmie sa používať, keď ste tehotná viac ako 3 mesiace, pretože môže zapríčiniť závažné poškodenie vášho dieťaťa, ak sa používa po 3. mesiaci tehotenstva.

Dojčenie
Povedzte vášmu lekárovi, že dojčíte alebo plánujete začať dojčiť. CoAprovel sa neodporúča užívať u dojčiacich matiek a váš lekár vám zvolí inú liečbu, ak chcete dojčiť, obzvlášť ak je vaše dieťa novorodenec alebo predčasne narodené dieťa.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov
CoAprovel má nepravdepodobný účinok na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Avšak, príležitostne sa počas liečby vysokého krvného tlaku môže objaviť závrat alebo únava. Ak sa u vás prejavia tieto ťažkosti, povedzte to vášmu lekárovi skôr, ako začnete viesť vozidlo alebo používať stroje.

CoAprovel obsahuje laktózu. Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry (napr. laktózu), kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

CoAprovel obsahuje sodík. Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať CoAprovel

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal lekár váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Dávkovanie
Odporúčaná dávka CoAprovelu je jedna alebo dve tablety denne. CoAprovel vám lekár zvyčajne predpíše, ak vaša predchádzajúca liečba dostatočne neznížila váš krvný tlak. Lekár vám dá pokyny ako uskutočniť prechod z predchádzajúcej liečby na liečbu CoAprovelom.

Spôsob podávania
CoAprovel sa používa **perorálne (ústami)**. Tablety sa majú prehltnúť a zapiť dostatočným množstvom tekutiny (napr. pohárom vody). CoAprovel môžete užiť s jedlom alebo bez jedla. Snažte sa užívať vašu dennú dávku každý deň v rovnakom čase. Je dôležité, aby ste pokračovali v užívaní CoAprovelu, kým váš lekár nerozhodne inak.

Maximálne zníženie krvného tlaku by malo byť dosiahnuté za 6-8 týždňov po začatí liečby.

Ak užijete viac CoAprovelu, ako máte
Ak ste náhodou užili príliš veľa tabliet, ihneď kontaktujte vášho lekára.

Deti nesmú používať CoAprovel
CoAprovel nesmú používať deti do 18 rokov. Ak nejaké tablety prehltlo dieťa, ihneď kontaktujte lekára.

Ak zabudnete užiť CoAprovel
Ak ste náhodou vynechali dennú dávku, nasledujúcu dávku užite ako zvyčajne. Neužívajte dvojitú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Niektoré z týchto účinkov môžu byť vážne a môžu vyžadovať lekársku starostlivosť.

Vyskytli sa zriedkavé prípady alergických kožných reakcií (vyrážka, žihľavka), ako aj lokalizovaný opuch tváre, pier a/alebo jazyka u pacientov užívajúcich irbesartan. Ak máte nejaký z hore uvedených príznakov alebo máte dýchavičnosť, **prestaňte používať CoAprovel a ihneď kontaktujte svojho lekára.**

Frekvencia výskytu vedľajších účinkov uvedených nižšie je definovaná nasledovným spôsobom:
Časté: môžu sa vyskytnúť až u 1 z 10 ľudí
Menej časté: môžu sa vyskytnúť až u 1 zo 100 ľudí

Vedľajšie účinky hlásené v klinických štúdiách u pacientov liečených CoAprovelom boli:

Časté vedľajšie účinky (môžu sa vyskytnúť až u 1 z 10 ľudí)
- nauzea/zvracanie
- abnormálne močenie
- únava

- závrat (vrátane vstávania z ležiacej alebo sediacej polohy)
- krvné testy môžu ukázať zvýšenie hladín enzýmov, ktoré ovplyvňujú funkciu svalov a srdca (kreatínkináza) alebo zvýšenie hladín látok, ktoré ovplyvňujú funkciu obličiek (močovina v krvi, kreatinín).

Ak vám ktorýkoľvek z týchto vedľajších účinkov spôsobuje problém, povedzte to svojmu lekárovi.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu sa vyskytnúť až u 1 zo 100 ľudí)
- hnačka
- nízky krvný tlak
- mdloba
- rýchle búšenia srdca
- červenanie sa
- opuchy
- poruchy sexuálnej funkcie (problémy so sexuálnou výkonnosťou)
- krvné testy môžu ukázať zníženie hladín draslíka a sodíka vo vašej krvi.

Ak vám ktorýkoľvek z týchto vedľajších účinkov spôsobuje problém, povedzte to svojmu lekárovi.

Vedľajšie účinky hlásené od uvedenia lieku CoAprovel na trh
Niektoré nežiaduce účinky boli hlásené od uvedenia CoAprovelu na trh. Nežiaduce účinky ktorých frekvencia nie je známa sú: bolesť hlavy, zvonenie v ušiach, kašeľ, porucha chuti, ťažkosti s trávením, bolesť kĺbov a svalov, poruchy funkcie pečene a zhoršená funkcia obličiek, zvýšená hladina draslíka vo vašej krvi a alergické reakcie ako sú vyrážky, žihľavka, opuchnutie tváre, pier, úst, jazyka alebo hrdla. Boli hlásené aj menej časté prípady žltačky (zožltnutie kože a/alebo očných bielok).

Podobne ako pri iných kombináciách dvoch liečiv, nemožno vylúčiť vedľajšie účinky, ktoré sú spojené s každým z nich.

Vedľajšie účinky súvisiace s užívaním irbesartanu samostatne
Okrem hore uvedených vedľajších účinkov boli hlásené aj bolesť na hrudníku, závažná alergická reakcia (anafylaktický šok), znížený počet červených krviniek (anémia - príznaky môžu zahŕňať únavu, bolesť hlavy, dýchavičnosť pri cvičení, závrat a bledosť), zníženie počtu krvných doštičiek (krvné bunky nevyhnutné na zrážanie krvi) a nízka hladina cukru v krvi.

Zriedkavé (môžu sa vyskytnúť až u 1 z 1 000 ľudí): intestinálny angioedém: opuch v čreve prejavujúci sa príznakmi, ako je bolesť brucha, nevoľnosť, vracanie a hnačka.

Vedľajšie účinky súvisiace s užívaním hydrochlórtiazidu samostatne
Strata chuti do jedla; podráždenie žalúdka; žalúdočné kŕče; zápcha; žltačka (žltnutie kože a/alebo očného bielka); zápal pankreasu charakterizovaný silnou bolesťou v hornej časti žalúdka často s nevoľnosťou a vracaním; poruchy spánku; depresia; rozmazané videnie; nedostatok bielych krvných buniek, ktorý môže často spôsobiť infekcie, horúčku, zníženie počtu krvných doštičiek (krvné bunky nevyhnutné na zrážanie krvi), zníženie počtu červených krvných buniek (anémia) charakterizované únavnosťou, bolesťou hlavy, dýchavičnosťou počas cvičenia, závratom a bledosťou kože; ochorenie obličiek; pľúcne problémy vrátane pneumónie a tvorby tekutiny v pľúcach; zvýšená citlivosť kože na slnko; zápal krvných ciev; ochorenie kože charakterizované olupovaním kože na celom tele; kožný lupus erythematosus prejavujúci sa vyrážkou vyskytujúcou sa na tvári, krku a temene hlavy; alergické reakcie; slabosť a kŕče svalov; zmenený srdcový tep; znížený krvný tlak pri zmene polohy; opuch slinných žliaz; vysoká hladina cukru v krvi; cukor v moči; zvýšenie niektorých tukov v krvi; vysoká hladina kyseliny močovej v krvi, ktorá môže spôsobiť dnu.

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (môžu sa vyskytnúť u menej ako 1 z 10 000 ľudí): akútna respiračná tieseň (prejavy zahŕňajú závažnú dýchavičnosť, horúčku, slabosť a zmätenosť).

Neznáme (častosť výskytu sa nedá odhadnúť z dostupných údajov): rakovina kože a rakovina pier (nemelanómová rakovina kože), zhoršenie zraku alebo bolesť oka v dôsledku vysokého tlaku (možné

prejavy nahromadenia tekutiny vo vrstve oka obsahujúcej cievy (choroidálna efúzia) alebo akútneho glaukómu s uzavretým uhlom).

Je známe, že nežiaduce účinky spojené s hydrochlórtiazidom sa môžu zvyšovať vyššími dávkami hydrochlórtiazidu.

Hlásenie vedľajších účinkov
Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať CoAprovel

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na škatuli a blistri po EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo CoAprovel obsahuje
- Liečivá sú irbesartan a hydrochlórtiazid. Každá filmom obalená tableta CoAprovelu 150 mg/12,5 mg obsahuje 150 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlórtiazidu.
- Ďalšie zložky sú monohydrát laktózy, mikrokryštalická celulóza, sodná soľ kroskarmelózy, hypromelóza, koloidný hydratovaný oxid kremičitý, stearát horečnatý, oxid titaničitý, makrogol 3000, červený a žltý oxid železitý, karnaubský vosk. Pozri časť 2 „CoAprovel obsahuje laktózu“.

Ako vyzerá CoAprovel a obsah balenia
CoAprovel 150 mg/12,5 mg filmom obalené tablety sú broskyňové, bikonvexné, oválneho tvaru s vytlačeným srdcom na jednej strane a číslom 2875 na druhej strane.

CoAprovel 150 mg/12,5 mg filmom obalené tablety sú dodávané v blistrovom balení obsahujúcom 14, 28, 30, 56, 84, 90 alebo 98 filmom obalených tabliet. Balenie 56 x 1 filmom obalených tabliet umožňujúce oddelenie jednotlivej dávky je dostupné pre zásobenie nemocníc.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii
Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francúzsko

Výrobca
SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1, rue de la Vierge
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex - Francúzsko

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37100 Tours – Francúzsko

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika
Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark
Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

España
sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France
Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország
sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel.: +36 1 505 0050

Malta
Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Nederland
Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge
sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich
sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska
Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal
Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: 800.536389

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

România
Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige
Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu/.

Písomná informácia pre používateľa
CoAprovel 300 mg/12,5 mg filmom obalené tablety
irbesartan/hydrochlórtiazid

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.
- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je CoAprovel a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete CoAprovel
3. Ako užívať CoAprovel
4. Možné vedľajšie účinky
5 Ako uchovávať CoAprovel
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je CoAprovel a na čo sa používa

CoAprovel je kombinácia dvoch liečiv, irbesartanu a hydrochlórtiazidu.
Irbesartan patrí do skupiny liekov známych ako antagonisty receptorov angiotenzínu-II. Angiotenzín-II je látka produkovaná v organizme, ktorá sa viaže na receptory v krvných cievach a tým spôsobí ich zúženie. Výsledkom je zvýšenie krvného tlaku. Irbesartan zabraňuje naviazaniu angiotenzínu-II na tieto receptory, čím spôsobí rozšírenie krvných ciev a zníženie krvného tlaku.
Hydrochlórtiazid je jedným zo skupiny liečiv (nazývaných tiazidové diuretiká), ktoré spôsobujú zvýšené vylučovanie moču, a tým spôsobuje zníženie krvného tlaku.
Tieto dve účinné zložky CoAprovelu pôsobia spolu na zníženie krvného tlaku účinnejšie, než keby boli podávané samostatne.

CoAprovel sa používa na liečbu vysokého krvného tlaku (esenciálnej hypertenzie), ak liečba irbesartanom alebo hydrochlórtiazidom podávanými samostatne neposkytuje adekvátnu kontrolu vášho krvného tlaku.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete CoAprovel

Neužívajte CoAprovel
- ak ste **alergický** na irbesartan alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6)
- ak ste **alergický** na hydrochlórtiazid alebo na iné lieky zo skupiny sulfonamidových derivátov
- ak ste **tehotná viac ako 3 mesiace.** (Je lepšie vyhnúť sa používaniu CoAprovelu na začiatku tehotenstva – pozri časť tehotenstvo)
- ak máte **závažné problémy s pečeňou** alebo **obličkami**
- ak máte **ťažkosti s močením**
- ak váš lekár zistí, že máte **pretrvávajúce vysoké hladiny vápnika alebo nízke hladiny draslíka v krvi**
- ak máte **cukrovku alebo poruchu funkcie obličiek** a užívate liek na zníženie krvného tlaku obsahujúci aliskiren.

Upozornenia a opatrenia
Predtým, ako začnete užívať CoAprovel, obráťte sa na svojho lekára**, ak sa vás týka nasledovné**:

- ak **nadmerne vraciate alebo máte hnačku**
- ak **máte obličkové ťažkosti alebo máte transplantovanú obličku**
- ak máte **srdcové ťažkosti**
- ak máte **problémy s pečeňou**
- ak máte **cukrovku**
- ak máte **nízku hladinu cukru v krvi** (príznaky môžu zahŕňať potenie, slabosť, hlad, závrat, triašku, bolesť hlavy, sčervenanie alebo bledosť pokožky, stratu citlivosti, rýchle búšenie srdca), najmä ak sa liečite na cukrovku.
- ak máte **lupus erythematosus** (tiež známy ako lupus alebo SLE)
- ak trpíte na **primárny aldosteronizmus** (stav súvisiaci s vysokou tvorbou hormónu aldosterónu, ktorý spôsobuje zadržiavanie sodíka, následne so zvýšením krvného tlaku)
- ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov, ktoré sa používajú na liečbu vysokého tlaku krvi:
  - inhibítor ACE (napríklad enalapril, lizinopril, ramipril), najmä ak máte problémy s obličkami súvisiace s cukrovkou
  - aliskiren
- ak ste mali **rakovinu kože alebo sa u vás** počas liečby **objavil neočakávaný nález na koži**. Liečba hydrochlórtiazidom, najmä dlhodobé používanie vysokých dávok, môže zvýšiť riziko vzniku niektorých druhov rakoviny kože a rakoviny pier (nemelanómová rakovina kože). Počas užívania CoAprovelu si chráňte kožu pred slnečným žiarením a UV lúčmi.
- ak ste v minulosti mali problémy s dýchaním alebo s pľúcami (vrátane zápalu alebo tekutiny v pľúcach) po užití hydrochlórtiazidu. Ak sa u vás po užití CoAprovelu vyskytne akákoľvek závažná dýchavičnosť alebo ťažkosti s dýchaním, ihneď vyhľadajte lekársku pomoc.

Lekár vám môže pravidelne kontrolovať funkciu obličiek, krvný tlak a množstvo elektrolytov (napríklad draslíka) v krvi.

Ak sa u vás po užití lieku CoAprovel vyskytne bolesť brucha, nevoľnosť, vracanie alebo hnačka, obráťte sa na svojho lekára. O ďalšej liečbe rozhodne váš lekár. Svojvoľne neprerušujte liečbu CoAprovelom.

Pozri tiež informácie v časti „Neužívajte CoAprovel“.

Povedzte vášmu lekárovi, ak si myslíte, že ste (alebo môžete byť) tehotná. CoAprovel sa neodporúča používať na začiatku tehotenstva a nesmie sa používať, ak ste tehotná viac ako 3 mesiace, pretože môže zapríčiniť závažné poškodenie vášho dieťaťa, ak sa používa počas tohto obdobia (pozri časť tehotenstvo).

Musíte tiež informovať svojho lekára:
- ak držíte **diétu s nízkym obsahom soli**
- ak máte prejavy ako **nadmerný smäd, sucho v ústach, celková slabosť, ospalosť, svalové bolesti alebo kŕče, nauzea, vracanie** alebo **nadmerne zrýchlený pulz**, ktoré môžu signalizovať nadmerný účinok hydrochlórtiazidu (obsiahnutého v CoAproveli)
- ak máte skúsenosť so zvýšenou **citlivosťou kože na slnko** s príznakmi spálenia (ako sú začervenanie, svrbenie, opuch, pľuzgier) vyskytujúcou sa častejšie ako zvyčajne
- ak **idete na operáciu** (chirurgický zákrok) alebo **dostávate anestetiká**
- ak sa vám **zhorší zrak alebo máte bolesť v jednom alebo v oboch vašich očiach** počas užívania CoAprovelu. Môžu to byť príznaky nahromadenia tekutiny vo vrstve oka obsahujúcej cievy (choroidálna efúzia) alebo zvýšenia tlaku v oku (glaukóm) a môžu nastať počas niekoľkých hodín alebo do jedného týždňa od použitia CoAprovelu. Ak sa neliečia, môže to viesť k trvalej strate zraku. Ak ste v minulosti mali alergiu na penicilín alebo sulfónamid, môžete byť vystavený vyššiemu riziku, že sa u vás prejavia. Liečbu CoAprovelom musíte ukončiť a okamžite vyhľadať lekársku pomoc.

Hydrochlórtiazid obsiahnutý v tomto lieku môže spôsobiť pozitívne výsledky v antidopingovom teste.

Deti a dospievajúci
CoAprovel sa nemá podávať deťom a dospievajúcim (do 18 rokov).

Iné lieky a CoAprovel
Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Diuretiká ako je hydrochlórtiazid obsiahnutý v CoAproveli majú účinok na iné lieky. Preparáty obsahujúce lítium sa nesmú užívať s CoAprovelom bez prísneho lekárskeho dozoru.

Lekár vám možno bude musieť zmeniť dávku a/alebo urobiť iné opatrenia:
Ak užívate inhibítor ACE alebo aliskiren (pozri tiež informácie v častiach "Neužívajte CoAprovel" a „Upozornenia a opatrenia").

Môžete potrebovať skontrolovať krv, ak užívate:
- draslíkové doplnky
- soľné náhrady obsahujúce draslík
- draslík šetriace lieky alebo iné diuretiká (tablety na odvodnenie)
- niektoré laxatíva (preháňadlá)
- lieky na liečbu dny
- liečebné náhrady vitamínu D
- lieky na kontrolu srdcového rytmu
- lieky na liečbu cukrovky (perorálne lieky ako repaglinid alebo inzulín)
- karbamazepín (liek na liečbu epilepsie).

Ak užívate iné lieky na zníženie krvného tlaku, steroidy, lieky na liečbu rakoviny, lieky proti bolesti , lieky na liečbu artritídy alebo cholestyramín a kolestipolovú živicu na zníženie cholesterolu v krvi, je taktiež dôležité povedať o tom vášmu lekárovi.

CoAprovel a jedlo, nápoje
CoAprovel sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Ak požívate alkohol počas liečby týmto liekom, môžete mať vzhľadom na hydrochlórtiazid obsiahnutý v CoAprovele zvýšený pocit závratu pri vstávaní, hlavne, keď sa postavíte zo sediacej polohy.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť
Tehotenstvo
Povedzte vášmu lekárovi, ak si myslíte, že ste (alebo môžete byť) tehotná. Váš lekár vám poradí, aby ste prestali užívať CoAprovel predtým ako otehotniete alebo hneď ako sa dozviete, že ste tehotná a poradí vám aký liek máte užívať namiesto CoAprovelu. CoAprovel sa neodporúča užívať na začiatku tehotenstva a nesmie sa používať, keď ste tehotná viac ako 3 mesiace, pretože môže zapríčiniť závažné poškodenie vášho dieťaťa, ak sa používa po 3. mesiaci tehotenstva.

Dojčenie
Povedzte vášmu lekárovi, že dojčíte alebo plánujete začať dojčiť. CoAprovel sa neodporúča užívať u dojčiacich matiek a váš lekár vám zvolí inú liečbu, ak chcete dojčiť, obzvlášť ak je vaše dieťa novorodenec alebo predčasne narodené dieťa.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov
CoAprovel má nepravdepodobný účinok na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Avšak, príležitostne sa počas liečby vysokého krvného tlaku môže objaviť závrat alebo únava. Ak sa u vás prejavia tieto ťažkosti, povedzte to vášmu lekárovi skôr, ako začnete viesť vozidlo alebo používať stroje.

CoAprovel obsahuje laktózu. Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry (napr. laktózu), kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

CoAprovel obsahuje sodík. Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať CoAprovel

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal lekár váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Dávkovanie
Odporúčaná dávka CoAprovelu je jedna tableta denne. CoAprovel vám lekár zvyčajne predpíše, ak vaša predchádzajúca liečba dostatočne neznížila váš krvný tlak. Lekár vám dá pokyny ako uskutočniť prechod z predchádzajúcej liečby na liečbu CoAprovelom.

Spôsob podávania
CoAprovel sa používa **perorálne (ústami)**. Tablety sa majú prehltnúť a zapiť dostatočným množstvom tekutiny (napr. pohárom vody). CoAprovel môžete užiť s jedlom alebo bez jedla. Snažte sa užívať vašu dennú dávku každý deň v rovnakom čase. Je dôležité, aby ste pokračovali v užívaní CoAprovelu, kým váš lekár nerozhodne inak.

Maximálne zníženie krvného tlaku by malo byť dosiahnuté za 6-8 týždňov po začatí liečby.

Ak užijete viac CoAprovelu, ako máte
Ak ste náhodou užili príliš veľa tabliet, ihneď kontaktujte vášho lekára.

Deti nesmú používať CoAprovel
CoAprovel nesmú používať deti do 18 rokov. Ak nejaké tablety prehltlo dieťa, ihneď kontaktujte lekára.

Ak zabudnete užiť CoAprovel
Ak ste náhodou vynechali dennú dávku, nasledujúcu dávku užite ako zvyčajne. Neužívajte dvojitú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Niektoré z týchto účinkov môžu byť vážne a môžu vyžadovať lekársku starostlivosť.

Vyskytli sa zriedkavé prípady alergických kožných reakcií (vyrážka, žihľavka), ako aj lokalizovaný opuch tváre, pier a/alebo jazyka u pacientov užívajúcich irbesartan. Ak máte nejaký z hore uvedených príznakov alebo máte dýchavičnosť, **prestaňte používať CoAprovel a ihneď kontaktujte svojho lekára.**

Frekvencia výskytu vedľajších účinkov uvedených nižšie je definovaná nasledovným spôsobom:
Časté: môžu sa vyskytnúť až u 1 z 10 ľudí
Menej časté: môžu sa vyskytnúť až u 1 zo 100 ľudí

Vedľajšie účinky hlásené v klinických štúdiách u pacientov liečených CoAprovelom boli:

Časté vedľajšie účinky (môžu sa vyskytnúť až u 1 z 10 ľudí)
- nauzea/zvracanie
- abnormálne močenie
- únava
- závrat (vrátane vstávania z ležiacej alebo sediacej polohy)

- krvné testy môžu ukázať zvýšenie hladín enzýmov, ktoré ovplyvňujú funkciu svalov a srdca (kreatínkináza) alebo zvýšenie hladín látok, ktoré ovplyvňujú funkciu obličiek (močovina v krvi, kreatinín).

Ak vám ktorýkoľvek z týchto vedľajších účinkov spôsobuje problém, povedzte to svojmu lekárovi.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu sa vyskytnúť až u 1 zo 100 ľudí)
- hnačka
- nízky krvný tlak
- mdloba
- rýchle búšenia srdca
- červenanie sa
- opuchy
- poruchy sexuálnej funkcie (problémy so sexuálnou výkonnosťou)
- krvné testy môžu ukázať zníženie hladín draslíka a sodíka vo vašej krvi.

Ak vám ktorýkoľvek z týchto vedľajších účinkov spôsobuje problém, povedzte to svojmu lekárovi.

Vedľajšie účinky hlásené od uvedenia lieku CoAprovel na trh
Niektoré nežiaduce účinky boli hlásené od uvedenia CoAprovelu na trh. Nežiaduce účinky ktorých frekvencia nie je známa sú: bolesť hlavy, zvonenie v ušiach, kašeľ, porucha chuti, ťažkosti s trávením, bolesť kĺbov a svalov, poruchy funkcie pečene a zhoršená funkcia obličiek, zvýšená hladina draslíka vo vašej krvi a alergické reakcie ako sú vyrážky, žihľavka, opuchnutie tváre, pier, úst, jazyka alebo hrdla. Boli hlásené aj menej časté prípady žltačky (zožltnutie kože a/alebo očných bielok).

Podobne ako pri iných kombináciách dvoch liečiv, nemožno vylúčiť vedľajšie účinky, ktoré sú spojené s každým z nich.

Vedľajšie účinky súvisiace s užívaním irbesartanu samostatne
Okrem hore uvedených vedľajších účinkov boli hlásené aj bolesť na hrudníku, závažná alergická reakcia (anafylaktický šok), znížený počet červených krviniek (anémia - príznaky môžu zahŕňať únavu, bolesť hlavy, dýchavičnosť pri cvičení, závrat a bledosť), zníženie počtu krvných doštičiek (krvné bunky nevyhnutné na zrážanie krvi) a nízka hladina cukru v krvi.

Zriedkavé (môžu sa vyskytnúť až u 1 z 1 000 ľudí): intestinálny angioedém: opuch v čreve prejavujúci sa príznakmi, ako je bolesť brucha, nevoľnosť, vracanie a hnačka.

Vedľajšie účinky súvisiace s užívaním hydrochlórtiazidu samostatne
Strata chuti do jedla; podráždenie žalúdka; žalúdočné kŕče; zápcha; žltačka (žltnutie kože a/alebo očného bielka); zápal pankreasu charakterizovaný silnou bolesťou v hornej časti žalúdka často s nevoľnosťou a vracaním; poruchy spánku; depresia; rozmazané videnie; nedostatok bielych krvných buniek, ktorý môže často spôsobiť infekcie, horúčku, zníženie počtu krvných doštičiek (krvné bunky nevyhnutné na zrážanie krvi), zníženie počtu červených krvných buniek (anémia) charakterizované únavnosťou, bolesťou hlavy, dýchavičnosťou počas cvičenia, závratom a bledosťou kože; ochorenie obličiek; pľúcne problémy vrátane pneumónie a tvorby tekutiny v pľúcach; zvýšená citlivosť kože na slnko; zápal krvných ciev; ochorenie kože charakterizované olupovaním kože na celom tele; kožný lupus erythematosus prejavujúci sa vyrážkou vyskytujúcou sa na tvári, krku a temene hlavy; alergické reakcie; slabosť a kŕče svalov; zmenený srdcový tep; znížený krvný tlak pri zmene polohy; opuch slinných žliaz; vysoká hladina cukru v krvi; cukor v moči; zvýšenie niektorých tukov v krvi; vysoká hladina kyseliny močovej v krvi, ktorá môže spôsobiť dnu.

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (môžu sa vyskytnúť u menej ako 1 z 10 000 ľudí): akútna respiračná tieseň (prejavy zahŕňajú závažnú dýchavičnosť, horúčku, slabosť a zmätenosť).

Neznáme (častosť výskytu sa nedá odhadnúť z dostupných údajov): rakovina kože a rakovina pier (nemelanómová rakovina kože), zhoršenie zraku alebo bolesť oka v dôsledku vysokého tlaku (možné

prejavy nahromadenia tekutiny vo vrstve oka obsahujúcej cievy (choroidálna efúzia) alebo akútneho glaukómu s uzavretým uhlom).

Je známe, že nežiaduce účinky spojené s hydrochlórtiazidom sa môžu zvyšovať vyššími dávkami hydrochlórtiazidu.

Hlásenie vedľajších účinkov
Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať CoAprovel

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na škatuli a blistri po EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo CoAprovel obsahuje
- Liečivá sú irbesartan a hydrochlórtiazid. Každá filmom obalená tableta CoAprovelu 300 mg/12,5 mg obsahuje 300 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlórtiazidu.
- Ďalšie zložky sú monohydrát laktózy, mikrokryštalická celulóza, sodná soľ kroskarmelózy, hypromelóza, koloidný hydratovaný oxid kremičitý, stearát horečnatý, oxid titaničitý, makrogol 3000, červený a žltý oxid železitý, karnaubský vosk. Pozri časť 2 „CoAprovel obsahuje laktózu“.

Ako vyzerá CoAprovel a obsah balenia
CoAprovel 300 mg/12,5 mg filmom obalené tablety sú broskyňové, bikonvexné, oválneho tvaru s vytlačeným srdcom na jednej strane a číslom 2876 na druhej strane.

CoAprovel 300 mg/12,5 mg filmom obalené tablety sú dodávané v blistrovom balení obsahujúcom 14, 28, 30, 56, 84, 90 alebo 98 filmom obalených tabliet. Balenie 56 x 1 filmom obalených tabliet umožňujúce oddelenie jednotlivej dávky je dostupné pre zásobenie nemocníc.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii
Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francúzsko

Výrobca
SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1, rue de la Vierge
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex - Francúzsko

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37100 Tours – Francúzsko

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika
Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark
Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

España
sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France
Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország
sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel.: +36 1 505 0050

Malta
Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Nederland
Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge
sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich
sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska
Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal
Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: 800.536389

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

România
Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige
Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu/.

Písomná informácia pre používateľa
CoAprovel 300 mg/25 mg filmom obalené tablety
irbesartan/hydrochlórtiazid

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.
- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je CoAprovel a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete CoAprovel
3. Ako užívať CoAprovel
4. Možné vedľajšie účinky
5 Ako uchovávať CoAprovel
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je CoAprovel a na čo sa používa

CoAprovel je kombinácia dvoch liečiv, irbesartanu a hydrochlórtiazidu.
Irbesartan patrí do skupiny liekov známych ako antagonisty receptorov angiotenzínu-II. Angiotenzín-II je látka produkovaná v organizme, ktorá sa viaže na receptory v krvných cievach a tým spôsobí ich zúženie. Výsledkom je zvýšenie krvného tlaku. Irbesartan zabraňuje naviazaniu angiotenzínu-II na tieto receptory, čím spôsobí rozšírenie krvných ciev a zníženie krvného tlaku.
Hydrochlórtiazid je jedným zo skupiny liečiv (nazývaných tiazidové diuretiká), ktoré spôsobujú zvýšené vylučovanie moču, a tým spôsobuje zníženie krvného tlaku.
Tieto dve účinné zložky CoAprovelu pôsobia spolu na zníženie krvného tlaku účinnejšie, než keby boli podávané samostatne.

CoAprovel sa používa na liečbu vysokého krvného tlaku (esenciálnej hypertenzie), ak liečba irbesartanom alebo hydrochlórtiazidom podávanými samostatne neposkytuje adekvátnu kontrolu vášho krvného tlaku.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete CoAprovel

Neužívajte CoAprovel
- ak ste **alergický** na irbesartan alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6)
- ak ste **alergický** na hydrochlórtiazid alebo na iné lieky zo skupiny sulfonamidových derivátov
- ak ste **tehotná viac ako 3 mesiace.** (Je lepšie vyhnúť sa používaniu CoAprovelu na začiatku tehotenstva – pozri časť tehotenstvo)
- ak máte **závažné problémy s pečeňou** alebo **obličkami**
- ak máte **ťažkosti s močením**
- ak váš lekár zistí, že máte **pretrvávajúce vysoké hladiny vápnika alebo nízke hladiny draslíka v krvi**
- ak máte **cukrovku alebo poruchu funkcie obličiek** a užívate liek na zníženie krvného tlaku obsahujúci aliskiren

Upozornenia a opatrenia
Predtým, ako začnete užívať CoAprovel, obráťte sa na svojho lekára**, ak sa vás týka nasledovné**:
- ak **nadmerne vraciate alebo máte hnačku**
- ak **máte obličkové ťažkosti alebo máte transplantovanú obličku**
- ak máte **srdcové ťažkosti**
- ak máte **problémy s pečeňou**
- ak máte **cukrovku**
- ak máte **nízku hladinu cukru v krvi** (príznaky môžu zahŕňať potenie, slabosť, hlad, závrat, triašku, bolesť hlavy, sčervenanie alebo bledosť pokožky, stratu citlivosti, rýchle búšenie srdca), najmä ak sa liečite na cukrovku.
- ak máte **lupus erythematosus** (tiež známy ako lupus alebo SLE)
- ak trpíte na **primárny aldosteronizmus** (stav súvisiaci s vysokou tvorbou hormónu aldosterónu, ktorý spôsobuje zadržiavanie sodíka, následne so zvýšením krvného tlaku)
- ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov, ktoré sa používajú na liečbu vysokého tlaku krvi:
  - inhibítor ACE (napríklad enalapril, lizinopril, ramipril), najmä ak máte problémy s obličkami súvisiace s cukrovkou
  - aliskiren
- ak ste mali **rakovinu kože alebo sa u vás** počas liečby **objavil neočakávaný nález na koži**. Liečba hydrochlórtiazidom, najmä dlhodobé používanie vysokých dávok, môže zvýšiť riziko vzniku niektorých druhov rakoviny kože a rakoviny pier (nemelanómová rakovina kože). Počas užívania CoAprovelu si chráňte kožu pred slnečným žiarením a UV lúčmi.
- ak ste v minulosti mali problémy s dýchaním alebo s pľúcami (vrátane zápalu alebo tekutiny v pľúcach) po užití hydrochlórtiazidu. Ak sa u vás po užití CoAprovelu vyskytne akákoľvek závažná dýchavičnosť alebo ťažkosti s dýchaním, ihneď vyhľadajte lekársku pomoc.

Lekár vám môže pravidelne kontrolovať funkciu obličiek, krvný tlak a množstvo elektrolytov (napríklad draslíka) v krvi.

Ak sa u vás po užití lieku CoAprovel vyskytne bolesť brucha, nevoľnosť, vracanie alebo hnačka, obráťte sa na svojho lekára. O ďalšej liečbe rozhodne váš lekár. Svojvoľne neprerušujte liečbu CoAprovelom.

Pozri tiež informácie v časti „Neužívajte CoAprovel“.

Povedzte vášmu lekárovi, ak si myslíte, že ste (alebo môžete byť) tehotná. CoAprovel sa neodporúča používať na začiatku tehotenstva a nesmie sa používať, ak ste tehotná viac ako 3 mesiace, pretože môže zapríčiniť závažné poškodenie vášho dieťaťa, ak sa používa počas tohto obdobia (pozri časť tehotenstvo).

Musíte tiež informovať svojho lekára:
- ak držíte **diétu s nízkym obsahom soli**
- ak máte prejavy ako **nadmerný smäd, sucho v ústach, celková slabosť, ospalosť, svalové bolesti alebo kŕče, nauzea, vracanie** alebo **nadmerne zrýchlený pulz**, ktoré môžu signalizovať nadmerný účinok hydrochlórtiazidu (obsiahnutého v CoAproveli)
- ak máte skúsenosť so zvýšenou **citlivosťou kože na slnko** s príznakmi spálenia (ako sú začervenanie, svrbenie, opuch, pľuzgier) vyskytujúcou sa častejšie ako zvyčajne
- ak **idete na operáciu** (chirurgický zákrok) alebo **dostávate anestetiká**
- ak sa vám **zhorší zrak alebo máte bolesť v jednom alebo v oboch vašich očiach** počas užívania CoAprovelu. Môžu to byť príznaky nahromadenia tekutiny vo vrstve oka obsahujúcej cievy (choroidálna efúzia) alebo zvýšenia tlaku v oku (glaukóm) a môžu nastať počas niekoľkých hodín alebo do jedného týždňa od použitia CoAprovelu. Ak sa neliečia, môže to viesť k trvalej strate zraku. Ak ste v minulosti mali alergiu na penicilín alebo sulfónamid, môžete byť vystavený vyššiemu riziku, že sa u vás prejavia. Liečbu CoAprovelom musíte ukončiť a okamžite vyhľadať lekársku pomoc.

Hydrochlórtiazid obsiahnutý v tomto lieku môže spôsobiť pozitívne výsledky v antidopingovom teste.

Deti a dospievajúci
CoAprovel sa nemá podávať deťom a dospievajúcim (do 18 rokov).

Iné lieky a CoAprovel
Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Diuretiká ako je hydrochlórtiazid obsiahnutý v CoAproveli majú účinok na iné lieky. Preparáty obsahujúce lítium sa nesmú užívať s CoAprovelom bez prísneho lekárskeho dozoru.

Lekár vám možno bude musieť zmeniť dávku a/alebo urobiť iné opatrenia:
Ak užívate inhibítor ACE alebo aliskiren (pozri tiež informácie v častiach "Neužívajte CoAprovel" a „Upozornenia a opatrenia").

Môžete potrebovať skontrolovať krv, ak užívate:
- draslíkové doplnky
- soľné náhrady obsahujúce draslík
- draslík šetriace lieky alebo iné diuretiká (tablety na odvodnenie)
- niektoré laxatíva (preháňadlá)
- lieky na liečbu dny
- liečebné náhrady vitamínu D
- lieky na kontrolu srdcového rytmu
- lieky na liečbu cukrovky (perorálne lieky ako repaglinid alebo inzulín)
- karbamazepín (liek na liečbu epilepsie).

Ak užívate iné lieky na zníženie krvného tlaku, steroidy, lieky na liečbu rakoviny, lieky proti bolesti , lieky na liečbu artritídy alebo cholestyramín a kolestipolovú živicu na zníženie cholesterolu v krvi, je taktiež dôležité povedať o tom vášmu lekárovi.

CoAprovel a jedlo, nápoje
CoAprovel sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Ak požívate alkohol počas liečby týmto liekom, môžete mať vzhľadom na hydrochlórtiazid obsiahnutý v CoAprovele zvýšený pocit závratu pri vstávaní, hlavne, keď sa postavíte zo sediacej polohy.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť
Tehotenstvo
Povedzte vášmu lekárovi, ak si myslíte, že ste (alebo môžete byť) tehotná. Váš lekár vám poradí, aby ste prestali užívať CoAprovel predtým ako otehotniete alebo hneď ako sa dozviete, že ste tehotná a poradí vám aký liek máte užívať namiesto CoAprovelu. CoAprovel sa neodporúča užívať na začiatku tehotenstva a nesmie sa používať, keď ste tehotná viac ako 3 mesiace, pretože môže zapríčiniť závažné poškodenie vášho dieťaťa, ak sa používa po 3. mesiaci tehotenstva.

Dojčenie
Povedzte vášmu lekárovi, že dojčíte alebo plánujete začať dojčiť. CoAprovel sa neodporúča užívať u dojčiacich matiek a váš lekár vám zvolí inú liečbu, ak chcete dojčiť, obzvlášť ak je vaše dieťa novorodenec alebo predčasne narodené dieťa.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov
CoAprovel má nepravdepodobný účinok na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Avšak, príležitostne sa počas liečby vysokého krvného tlaku môže objaviť závrat alebo únava. Ak sa u vás prejavia tieto ťažkosti, povedzte to vášmu lekárovi skôr, ako začnete viesť vozidlo alebo používať stroje.

CoAprovel obsahuje laktózu. Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry (napr. laktózu), kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

CoAprovel obsahuje sodík. Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať CoAprovel

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal lekár váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Dávkovanie
Odporúčaná dávka CoAprovelu je jedna tableta denne. CoAprovel vám lekár zvyčajne predpíše, ak vaša predchádzajúca liečba dostatočne neznížila váš krvný tlak. Lekár vám dá pokyny ako uskutočniť prechod z predchádzajúcej liečby na liečbu CoAprovelom.

Spôsob podávania
CoAprovel sa používa **perorálne (ústami)**. Tablety sa majú prehltnúť a zapiť dostatočným množstvom tekutiny (napr. pohárom vody). CoAprovel môžete užiť s jedlom alebo bez jedla. Snažte sa užívať vašu dennú dávku každý deň v rovnakom čase. Je dôležité, aby ste pokračovali v užívaní CoAprovelu, kým váš lekár nerozhodne inak.

Maximálne zníženie krvného tlaku by malo byť dosiahnuté za 6-8 týždňov po začatí liečby.

Ak užijete viac CoAprovelu, ako máte
Ak ste náhodou užili príliš veľa tabliet, ihneď kontaktujte vášho lekára.

Deti nesmú používať CoAprovel
CoAprovel nesmú používať deti do 18 rokov. Ak nejaké tablety prehltlo dieťa, ihneď kontaktujte lekára.

Ak zabudnete užiť CoAprovel
Ak ste náhodou vynechali dennú dávku, nasledujúcu dávku užite ako zvyčajne. Neužívajte dvojitú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Niektoré z týchto účinkov môžu byť vážne a môžu vyžadovať lekársku starostlivosť.

Vyskytli sa zriedkavé prípady alergických kožných reakcií (vyrážka, žihľavka), ako aj lokalizovaný opuch tváre, pier a/alebo jazyka u pacientov užívajúcich irbesartan.
Ak máte nejaký z hore uvedených príznakov alebo máte dýchavičnosť, **prestaňte používať CoAprovel a ihneď kontaktujte svojho lekára.**

Frekvencia výskytu vedľajších účinkov uvedených nižšie je definovaná nasledovným spôsobom:
Časté: môžu sa vyskytnúť až u 1 z 10 ľudí
Menej časté: môžu sa vyskytnúť až u 1 zo 100 ľudí

Vedľajšie účinky hlásené v klinických štúdiách u pacientov liečených CoAprovelom boli:

Časté vedľajšie účinky (môžu sa vyskytnúť až u 1 z 10 ľudí)
- nauzea/zvracanie
- abnormálne močenie

- únava
- závrat (vrátane vstávania z ležiacej alebo sediacej polohy)
- krvné testy môžu ukázať zvýšenie hladín enzýmov, ktoré ovplyvňujú funkciu svalov a srdca (kreatínkináza) alebo zvýšenie hladín látok, ktoré ovplyvňujú funkciu obličiek (močovina v krvi, kreatinín).

Ak vám ktorýkoľvek z týchto vedľajších účinkov spôsobuje problém, povedzte to svojmu lekárovi.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu sa vyskytnúť až u 1 zo 100 ľudí)
- hnačka
- nízky krvný tlak
- mdloba
- rýchle búšenia srdca
- červenanie sa
- opuchy
- poruchy sexuálnej funkcie (problémy so sexuálnou výkonnosťou)
- krvné testy môžu ukázať zníženie hladín draslíka a sodíka vo vašej krvi.

Ak vám ktorýkoľvek z týchto vedľajších účinkov spôsobuje problém, povedzte to svojmu lekárovi.

Vedľajšie účinky hlásené od uvedenia lieku CoAprovel na trh
Niektoré nežiaduce účinky boli hlásené od uvedenia CoAprovelu na trh. Nežiaduce účinky ktorých frekvencia nie je známa sú: bolesť hlavy, zvonenie v ušiach, kašeľ, porucha chuti, ťažkosti s trávením, bolesť kĺbov a svalov, poruchy funkcie pečene a zhoršená funkcia obličiek, zvýšená hladina draslíka vo vašej krvi a alergické reakcie ako sú vyrážky, žihľavka, opuchnutie tváre, pier, úst, jazyka alebo hrdla. Boli hlásené aj menej časté prípady žltačky (zožltnutie kože a/alebo očných bielok).

Podobne ako pri iných kombináciách dvoch liečiv, nemožno vylúčiť vedľajšie účinky, ktoré sú spojené s každým z nich.

Vedľajšie účinky súvisiace s užívaním irbesartanu samostatne
Okrem hore uvedených vedľajších účinkov boli hlásené aj bolesť na hrudníku, závažná alergická reakcia (anafylaktický šok), znížený počet červených krviniek (anémia - príznaky môžu zahŕňať únavu, bolesť hlavy, dýchavičnosť pri cvičení, závrat a bledosť), zníženie počtu krvných doštičiek (krvné bunky nevyhnutné na zrážanie krvi) a nízka hladina cukru v krvi.

Zriedkavé (môžu sa vyskytnúť až u 1 z 1 000 ľudí): intestinálny angioedém: opuch v čreve prejavujúci sa príznakmi, ako je bolesť brucha, nevoľnosť, vracanie a hnačka.

Vedľajšie účinky súvisiace s užívaním hydrochlórtiazidu samostatne
Strata chuti do jedla; podráždenie žalúdka; žalúdočné kŕče; zápcha; žltačka (žltnutie kože a/alebo očného bielka); zápal pankreasu charakterizovaný silnou bolesťou v hornej časti žalúdka často s nevoľnosťou a vracaním; poruchy spánku; depresia; rozmazané videnie; nedostatok bielych krvných buniek, ktorý môže často spôsobiť infekcie, horúčku, zníženie počtu krvných doštičiek (krvné bunky nevyhnutné na zrážanie krvi), zníženie počtu červených krvných buniek (anémia) charakterizované únavnosťou, bolesťou hlavy, dýchavičnosťou počas cvičenia, závratom a bledosťou kože; ochorenie obličiek; pľúcne problémy vrátane pneumónie a tvorby tekutiny v pľúcach; zvýšená citlivosť kože na slnko; zápal krvných ciev; ochorenie kože charakterizované olupovaním kože na celom tele; kožný lupus erythematosus prejavujúci sa vyrážkou vyskytujúcou sa na tvári, krku a temene hlavy; alergické reakcie; slabosť a kŕče svalov; zmenený srdcový tep; znížený krvný tlak pri zmene polohy; opuch slinných žliaz; vysoká hladina cukru v krvi; cukor v moči; zvýšenie niektorých tukov v krvi; vysoká hladina kyseliny močovej v krvi, ktorá môže spôsobiť dnu.

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (môžu sa vyskytnúť u menej ako 1 z 10 000 ľudí): akútna respiračná tieseň (prejavy zahŕňajú závažnú dýchavičnosť, horúčku, slabosť a zmätenosť).

Neznáme (častosť výskytu sa nedá odhadnúť z dostupných údajov): rakovina kože a rakovina pier (nemelanómová rakovina kože), zhoršenie zraku alebo bolesť oka v dôsledku vysokého tlaku (možné prejavy nahromadenia tekutiny vo vrstve oka obsahujúcej cievy (choroidálna efúzia) alebo akútneho glaukómu s uzavretým uhlom).

Je známe, že nežiaduce účinky spojené s hydrochlórtiazidom sa môžu zvyšovať vyššími dávkami hydrochlórtiazidu.

Hlásenie vedľajších účinkov
Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať CoAprovel

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na škatuli a blistri po EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo CoAprovel obsahuje
- Liečivá sú irbesartan a hydrochlórtiazid. Každá filmom obalená tableta CoAprovelu 300 mg/25 mg obsahuje 300 mg irbesartanu a 25 mg hydrochlórtiazidu.
- Ďalšie zložky sú monohydrát laktózy, mikrokryštalická celulóza, sodná soľ kroskarmelózy, hypromelóza, koloidný hydratovaný oxid kremičitý, stearát horečnatý, oxid titaničitý, makrogol 3350, červený, žltý a čierny oxid železitý, predželatinovaný škrob, karnaubský vosk. Pozri časť 2 „CoAprovel obsahuje laktózu“.

Ako vyzerá CoAprovel a obsah balenia
CoAprovel 300 mg/25 mg filmom obalené tablety sú ružové, bikonvexné, oválneho tvaru s vytlačeným srdcom na jednej strane a číslom 2788 na druhej strane.

CoAprovel 300 mg/25 mg filmom obalené tablety sú dodávané v blistrovom balení obsahujúcom 14, 28, 30, 56, 84, 90 alebo 98 filmom obalených tabliet. Balenie 56 x 1 filmom obalených tabliet umožňujúce oddelenie jednotlivej dávky je dostupné pre zásobenie nemocníc.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii
Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francúzsko

Výrobca
SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1, rue de la Vierge
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex - Francúzsko

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37100 Tours - Francúzsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika
Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark
Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

España
sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France
Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország
sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel.: +36 1 505 0050

Malta
Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Nederland
Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge
sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich
sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska
Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal
Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: 800.536389

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

România
Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige
Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu/