

PRILOGA

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

CoAprovel 150 mg/12,5 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 150 mg irbesartana in 12,5 mg hidroklorotiazida.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 26,65 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Tablete so breskove barve, bikonveksne in ovalne oblike. Na eni strani imajo vtisnjeno obliko srca, na drugi pa vrezano številko 2775.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje esencialne hipertenzije.

Ta fiksna kombinacija je namenjena za zdravljenje odraslih bolnikov pri katerih krvni tlak ni primerno urejen ob uporabi irbesartana ali hidroklorotiazida samega (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Bolniki lahko zdravilo CoAprovel jemljejo enkrat na dan skupaj s hrano ali brez nje.

Priporočeno je individualno prilagajanje odmerka posameznih učinkovin (irbesartana in hidroklorotiazida).

Kadar je klinično primerno, se lahko razmisli o prehodu iz monoterapije na kombinirano zdravljenje:

- Zdravilo CoAprovel 150 mg/12,5 mg je namenjeno bolnikom, pri katerih se zvišan krvni tlak med zdravljenjem samo s hidroklorotiazidom ali samo s 150 mg irbesartana ni dovolj znižal.
- Zdravilo CoAprovel 300 mg/12,5 mg je namenjeno bolnikom, pri katerih se krvni tlak med zdravljenjem s 300 mg irbesartana ali z zdravilom CoAprovel 150 mg/12,5 mg ni dovolj znižal.
- Zdravilo CoAprovel 300 mg/25 mg je namenjeno bolnikom, pri katerih se krvni tlak med zdravljenjem z zdravilom CoAprovel 300 mg/12,5 mg ni dovolj znižal.

Dnevni odmerki, večji od 300 mg irbesartana/25 mg hidroklorotiazida, niso priporočeni.

Kadar je nujno, smejo bolniki poleg zdravila CoAprovel jemati tudi drug antihipertenziv (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1).

Posebne skupine bolnikov

Ledvična okvara

Zdravilo CoAprovel vsebuje hidroklorotiazid, zato za bolnike s hudo motenim delovanjem ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) ni primeren. Za te bolnike so bolj kot tiazidi primerni diuretiki Henlejeve zanke. Pri bolnikih z ledvično okvaro, pri katerih je ledvični očistek kreatinina ≥ 30 ml/min, prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Jetrna okvara

Zdravilo CoAprovel ni primerno za bolnike s hudo jetrno okvaro. Pri bolnikih z okvarjeno jetrno funkcijo je treba tiazidne diuretike uporabljati zelo previdno. Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 4.3).

Starostniki

Pri starostnikih odmerka zdravila CoAprovel ni treba prilagajati.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila CoAprovel nista bili dokazani, zato uporaba pri otrocih in mladostnikih ni priporočljiva. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

peroralna uporaba

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 ali na druge derivate sulfonamidov (hidroklorotiazid je derivat sulfonamidov).
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Huda ledvična okvara (očistek kreatinina < 30 ml/min).
- Refraktarna hipokaliemija, hiperkalcemija.
- Huda jetrna okvara, biliarna ciroza ali holestaza
- Sočasna uporaba zdravila CoAprovel in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije < 60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hipotenzija - zmanjšan intravaskularni volumen: simptomatska hipotenzija se pri bolnikih z zvišanim krvnim tlakom, ki jemljejo zdravilo CoAprovel, nimajo pa drugih dejavnikov tveganja za hipotenzijo, pojavi le redko. Pojavi se lahko pri bolnikih z zmanjšanim intravaskularnim volumenom in/ali pomanjkanjem natrija zaradi intenzivnega diuretičnega zdravljenja, omejitve soli v prehrani, driske ali bruhanja. Ta stanja je treba popraviti pred začetkom zdravljenja z zdravilom CoAprovel.

Stenoza ledvične arterije - renovaskularna hipertenzija: pri bolnikih z obojestransko zožitvijo ledvičnih arterij ali zožitvijo arterije delujoče ledvice se med jemanjem zaviralcev angiotenzin-konvertaze ali antagonistov angiotenzina II zveča nevarnost pojava hude hipotenzije in motnje v ledvičnem delovanju. Podoben učinek bi lahko pričakovali pri zdravljenju z zdravilom CoAprovel, čeprav to pri zdravljenju z njim ni bilo dokazano.

Ledvična okvara in presaditev ledvic: če se zdravilo CoAprovel uporablja pri bolnikih z okvarjeno ledvično funkcijo, je priporočena redna kontrola serumske koncentracije kalija, kreatinina in sečne kisline. Izkušenj z uporabo zdravila CoAprovel pri bolnikih po nedavni presaditvi ledvice ni. Zdravilo

CoAprovel se pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina < 30 ml/min) ne sme uporabljati (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih z okvarjeno ledvično funkcijo se lahko zaradi jemanja tiazidnih diuretikov pojavi azotemija. Bolnikom z ledvično okvaro, pri katerih je ledvični očistek ≥ 30 ml/min, odmerka zdravila ni treba prilagajati, kljub temu pa je treba tistim z blago ali zmerno ledvično okvaro (očistek kreatinina ≥ 30 ml/min, toda < 60 ml/min) dajati kombinirano zdravilo zelo previdno.

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS): obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojna blokada sistema RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka. Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralcev ACE in blokatorjev receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Jetrna okvara: tiazidne diuretike je treba dajati še posebej previdno bolnikom z okvarjeno jetrno funkcijo ali napredujočo jetrno boleznijo, saj lahko že majhna sprememba ravnovesja tekočin in elektrolitov povzroči jetrno komo. Kliničnih izkušenj z uporabo zdravila CoAprovel pri bolnikih z jetrno okvaro ni.

Stenoza aortne in mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija: tako kot pri zdravljenju z drugimi vazodilatatorji je potrebna pri bolnikih z aortno ali mitralno stenozo ali obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo posebna previdnost.

Primarni aldosteronizem: pri bolnikih s primarnim aldosteronizmom zdravljenje z antihipertenzivi, ki zavirajo sistem renin-angiotenzin, običajno ni učinkovito. Uporaba zdravila CoAprovel pri njih zato ni priporočena.

Vpliv na presnovo in žleze z notranjim izločanjem: tiazidni diuretiki lahko zmanjšajo toleranco za glukozo. Med zdravljenjem s tiazidnimi diuretiki se lahko latentni diabetes mellitus spremeni v manifestnega. Irbesartan lahko povzroči hipoglikemijo, zlasti pri bolnikih s sladkorno boleznijo. Pri bolnikih, zdravljenih z insulinom ali antidiabetičnimi zdravili, je treba razmisliti o ustreznem nadzoru glukoze v krvi; potrebna je lahko prilagoditev odmerka insulina ali antidiabetičnih zdravil, če je indicirano (glejte poglavje 4.5).

Med zdravljenjem s tiazidnimi diuretiki se lahko zvečajo vrednosti holesterola in trigliceridov. Pri bolnikih, ki so jemali po 12,5 mg hidroklorotiazida, kolikor ga vsebuje zdravilo CoAprovel, je bil ta učinek zelo majhen ali pa ga sploh ni bilo.

Pri nekaterih bolnikih, ki jemljejo tiazidne diuretike, se lahko pojavita hiperurikemija ali protin

Elektrolitsko neravnovesje: kot pri vseh bolnikih, ki dobivajo diuretike, je treba periodično preverjati serumsko vrednost elektrolitov, v primernih časovnih intervalih.

Tiazidni diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, lahko porušijo ravnovesje tekočin ali elektrolitov (hipokaliemija, hiponatriemija, hipokloremična alkalozna). Opozorilni znaki porušenega ravnovesja tekočin ali elektrolitov so: suha usta, žeja, slabost, letargija, omotičnost, nemirnost, bolečine ali krči v mišicah, mišična utrujenost, hipotenzija, oligurija, tahikardija in prebavne motnje, kot na primer navzea in bruhanje.

Čeprav se med zdravljenjem s tiazidnimi diuretiki lahko pojavi hipokaliemija, pa sočasno zdravljenje z irbesartanom lahko zmanjša z diuretiki povzročeno hipokaliemijo. Nevarnost za pojav hipokaliemije je največja pri bolnikih z jetrno cirozo, tistih z obilno diurezo, bolnikih, ki peroralno ne prejemajo dovolj elektrolitov, in tistih, ki se sočasno zdravijo s kortikosteroidi ali ACTH. Nasprotno pa se lahko zaradi irbesartana, ki ga vsebuje zdravilo CoAprovel, pojavi hiperkaliemija, zlasti pri bolnikih z ledvično okvaro in/ali srčnim popuščanjem ter sladkorno boleznijo. Pri ogroženih bolnikih je priporočeno spremljanje serumske vrednosti kalija. Pri hkratnem zdravljenju z diuretiki, ki varčujejo kalij,

pripravki s kalijem, nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, in zdravilom CoAprovel je potrebna posebna previdnost (glejte poglavje 4.5).

Podatkov o tem, da bi irbesartan lahko zmanjšal ali preprečil nastanek z diuretiki povzročene hiponatriemije, ni. Pomanjkanje klorida je običajno blago in ga običajno ni treba zdraviti.

Tiazidi lahko zmanjšajo izločanje kalcija s sečem in povzročijo občasno in blago zvečanje njegove serumske vrednosti v odsotnosti motenj presnove kalcija. Izrazita hiperkalcemija je lahko znak prikritega hiperparatiroidizma. Zdravljenje s tiazidi je treba prekiniti pred ugotavljanjem delovanja obščitnic.

Tiazidi zvečajo izločanje magnezija s sečem, zato se lahko pojavi hipomagneziemija.

Litij: kombinacija litija in zdravila CoAprovel ni priporočena (glejte poglavje 4.5).

Test za ugotavljanje jemanja nedovoljenih substanc (antidopinški test): zaradi hidroklorotiazida, ki ga zdravilo vsebuje, je lahko test za ugotavljanje jemanja nedovoljenih poživil pozitiven.

Splošno: pri bolnikih, pri katerih sta tonus žilja in delovanje ledvic odvisna predvsem od delovanja sistema renin-angiotenzin-aldosteron (na primer pri bolnikih s hudo kongestivno srčno insuficienco ali ledvično boleznijo, vključno s stenozo ledvične arterije), se lahko med zdravljenjem z zaviralci angiotenzin-konvertaze ali antagonisti angiotenzina II, ki vplivajo na ta sistem, pojavijo akutna hipotenzija, azotemija, oligurija ali redko akutna ledvična odpoved (glejte poglavje 5). Kot pri vseh antihipertenzivih lahko preveliko znižanje krvnega tlaka pri bolnikih z ishemično kardiopatijo ali ishemično kardiovaskularno boleznijo povzroči miokardni infarkt ali kap.

Preobčutljivostne reakcije na hidroklorotiazid se lahko pojavijo tako pri bolnikih, ki imajo v anamnezi podatek o alergiji ali bronhialni astmi, kot pri tistih, ki ju še niso imeli; pogosteje pa se pojavijo pri tistih, ki so alergijo ali bronhialno astmo že imeli.

Pri bolnikih, ki jemljejo tiazidne diuretike, so opazili eksacerbacijo ali aktivacijo sistemskega eritematoznega lupusa.

Pri uporabi tiazidnih diuretikov so poročali o primerih fotosenzitivnih reakcij (glejte poglavje 4.8). Če se takšna reakcija pojavi, je zdravljenje priporočljivo prekiniti. V kolikor je ponovna uporaba diuretika nujna, je izpostavljen dele kože priporočljivo zaščititi pred soncem ali umetnim UVA sevanjem.

Nosečnost: zdravljenja z antagonisti angiotenzina II se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonisti angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonisti angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Odstop žilnice, akutna miopija in sekundarni akutni glavkom z zaprtim zakotjem: zdravila, ki vsebujejo sulfonamide ali njihove derivate lahko povzročijo idiosinkratično reakcijo, ki povzroči odstop žilnice z okvaro vidnega polja, prehodno kratkovidnost in akutni glavkom z zaprtim zakotjem. Hidroklorotiazid je sicer sulfonamid, vendar pa so do sedaj med njegovo uporabo poročali le o posameznih primerih akutnega glavkoma z zaprtim zakotjem. Simptomi vključujejo akuten pojav zmanjšane ostrine vida ali bolečine v očesu in se običajno pojavijo v nekaj urah ali tednih po začetku zdravljenja. Nezdravljeni akutni glavkom z zaprtim zakotjem povzroči trajno izgubo vida. Osnovni ukrep je ukinitve uporabe zdravila v najkrajšem možnem času. Če se intraokularni tlak kljub temu ne zniža, bo morda treba razmisliti o takojšnjem zdravljenju z zdravili ali kirurškim posegu. Predhoden pojav alergije na sulfonamide ali peniciline je lahko dejavnik tveganja za razvoj akutnega glavkoma z zaprtim zakotjem (glejte poglavje 4.8).

Pomožne snovi:

Zdravilo CoAprovel 150 mg/12,5 mg tablete vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Zdravilo CoAprovel 150 mg/12,5 mg tablete vsebuje natrij. To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na tableto, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

Nemelanomski kožni rak

Dve epidemiološki študiji, izvedeni na podlagi podatkov registra raka za Dansko, sta pokazali, da zaradi izpostavljenosti povečanemu kumulativnemu odmerku hidroklorotiazida obstaja povečano tveganje za razvoj nemelanomskega kožnega raka (bazalnoceličnega karcinoma in ploščatoceličnega karcinoma). Učinki hidroklorotiazida, ki povzročajo občutljivost na svetlobo, bi lahko delovali kot potencialni mehanizem za nemelanomski kožni rak.

Bolniki, ki se zdravijo s hidroklorotiazidom, morajo biti obveščeni o tveganju za razvoj nemelanomskega kožnega raka, in treba jim je svetovati, naj si redno pregledujejo kožo in naj takoj obvestijo zdravnika, če najdejo kakršne koli na novo nastale sumljive kožne spremembe. Možna preventivna ukrepa za zmanjševanje tveganja za nastanek kožnega raka, ki naj se svetujeta bolnikom, sta zmanjšanje izpostavljenosti sončni svetlobi in UV-žarkom ter uporaba ustrezne zaščite v primeru izpostavljenosti. Sumljive kožne spremembe je treba čim prej pregledati, po možnosti naj se opravi tudi histološki pregled biopsij. Poleg tega bi bilo morda treba ponovo premisliti o uporabi hidroklorotiazida pri bolnikih, ki so že preboleli nemelanomskega kožnega raka (glejte tudi poglavje 4.8).

Akutna toksičnost za dihala

Po uporabi hidroklorotiazida so poročali o zelo redkih hudih primerih akutne respiratorne toksičnosti, vključno s sindromom akutne dihalne stiske (ARDS - acute respiratory distress syndrome). Pljučni edem se običajno razvije v nekaj minutah do urah po zaužitju hidroklorotiazida. Simptomi ob nastopu bolezni vključujejo dispnejo, povišano telesno temperaturo, pljučno poslabšanje in hipotenzijo. Če obstaja sum na ARDS, je treba zdravilo CoAprovel ukiniti in uvesti ustrezno zdravljenje. Hidroklorotiazid se ne sme dajati bolnikom, pri katerih se je po zaužitju hidroklorotiazida že pojavil sindrom akutne dihalne stiske.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Drugi antihipertenzivi: antihipertenzijski učinek zdravila CoAprovel se lahko med sočasno uporabo drugih antihipertenzivov zveča. Uporaba irbesartana in hidroklorotiazida, pri odmerkih do 300 mg irbesartana/25 mg hidroklorotiazida, je pri bolnikih, ki dobivajo še druge antihipertenzive, tudi blokatorje kalcijevih kanalčkov in adrenergičnih receptorjev beta, varna. Na začetku zdravljenja z irbesartanom in tiazidnimi diuretiki ali brez njih se lahko zaradi predhodnega zdravljenja z velikimi odmerki diuretikov in posledično zmanjšanega intravaskularnega volumna zveča nevarnost pojava hipotenzije, če predhodno nismo popravili intravaskularnega volumna (glejte poglavje 4.4).

Zdravila, ki vsebujejo aliskiren ali zaviralci ACE: podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povezana z večjo pogostnostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšanega delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).

Litij: med sočasno uporabo litija in zaviralcev angiotenzin-konvertaze so opazili reverzibilno zvečanje serumske koncentracije litija in toksičnost. O podobnih učinkih so do sedaj pri irbesartanu poročali zelo redko. Tiazidi zmanjšujejo ledvični očistek litija, zato se med zdravljenjem z zdravilom CoAprovel poveča nevarnost zastrupitve z litijem. Sočasna uporaba litija in zdravila CoAprovel zato ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Če pa je tako zdravljenje nujno, je priporočljivo skrbno spremljanje serumske vrednosti litija.

Zdravila, ki vplivajo na kalij: zmanjševanje kalija, ki ga povzroča hidroklorotiazid, omili irbesartan, ki varčuje s kalijem. Kljub temu pa lahko pričakujemo, da se bo učinek hidroklorotiazida na izgubo kalija povečal pri sočasni uporabi drugih zdravil, ki so povezana s povečano izgubo kalija in hipokaliemijo (npr. pri uporabi drugih kaliuretičnih diuretikov, odvajal, amfotericina, karbenoksolona, natrijeve soli penicilina G). Na podlagi izkušenj z drugimi zdravili, ki zavirajo sistem renin-angiotenzin, domnevamo, da se lahko pri sočasni uporabi antikaliuretičnih diuretikov, pripravkov s kalijem, nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali drugih zdravil, ki zvečujejo serumske koncentracije kalija (na primer natrijev heparinat), serumska koncentracija kalija zviša. Pri bolnikih s povečanim tveganjem je priporočljivo nadzirati vrednosti kalija v serumu (glejte poglavje 4.4).

Zdravila, na katera vpliva serumska koncentracija kalija: med hkratnim zdravljenjem z zdravilom CoAprovel in drugimi zdravili, na katerih delovanje vpliva serumska koncentracija kalija (npr. z digitalisovimi glikozidi, antiaritmiki), je priporočeno redno preverjanje kalija v serumu.

Nesteroidna protivnetna zdravila: pri sočasnem zdravljenju z antagonisti angiotenzina II in nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAID) (npr. selektivnimi COX-2 zaviralci, acetilsalicilno kislino (> 3 g/dan) in neselektivnimi NSAID) se lahko antihipertenzivni učinek zmanjša.

Kot z zaviralci ACE, sočasna uporaba antagonistov angiotenzina II in NSAID lahko poveča tveganje za poslabšanje delovanja ledvic, vključno z možno akutno ledvično odpovedjo, in zvišanje kalija v plazmi, še posebej pri bolnikih, ki že imajo slabše delovanje ledvic. Pri sočasnem zdravljenju je potrebna previdnost, še posebej pri starostnikih. Bolniki morajo uživati primerno količino tekočine in po uvedbi sočasne uporabe je priporočljivo redno spremljanje delovanja ledvic.

Repaglinid: irbesartan lahko zavira OATP1B1. V eni klinični študiji so poročali, da je irbesartan, uporabljen 1 uro pred repaglinidom (substratom OATP1B1), povečal C_{max} repaglinida za 1,8-krat in njegovo AUC za 1,3-krat. V drugi študiji pa med sočasno uporabo teh dveh zdravil niso poročali o pomembnem farmakokinetičnem medsebojnem delovanju. Zato je lahko potrebna prilagoditev odmerka antidiabetičnih zdravil, kakršno je repaglinid (glejte poglavje 4.4).

Dodatni podatki o medsebojnem delovanju z irbesartanom: v kliničnih študijah hidroklorotiazid ni vplival na farmakokinetiko irbesartana. Presnova irbesartana večinoma poteka preko CYP2C9 in v manjšem obsegu z glukuronidacijo. Opazili niso nobenih pomembnih farmakokinetičnih in farmakodinamičnih interakcij pri sočasni uporabi irbesartana in varfarina, zdravila, ki se presnavlja preko CYP2C9. Vpliva CYP2C9 induktorjev, kot je rifampicin, na farmakokinetiko irbesartana niso proučevali. Farmakokinetika digoksina se ob sočasnem dajanju irbesartana ni spremenila.

Dodatni podatki o medsebojnem delovanju s hidroklorotiazidom: ob sočasni uporabi se lahko pojavijo interakcije med tiazidnimi diuretiki in naslednjimi zdravili:

Alkohol: pojavi se lahko ortostatska hipotenzija.

Antidiabetiki (peroralna zdravila in insulini): morda bo treba prilagoditi odmere antidiabetika (glejte poglavje 4.4).

Holestiramin in holestipol: absorpcija hidroklorotiazida je zaradi anionskih izmenjevalnih smol motena. CoAprovel je treba jemati vsaj eno uro pred ali štiri ure po jemanju teh zdravil.

Kortikosteroidi, ACTH: znižanje elektrolitov, še posebej kalija (hipokaliemija).

Digitalisovi glikozidi: tiazidi, ki povzročajo hipokaliemijo ali hipomagneziemijo, lahko sprožijo z digitalisom inducirano srčno aritmijo (glejte poglavje 4.4).

Nesteroidna protivnetna zdravila: pri nekaterih bolnikih se lahko med hkratnim jemanjem nesteroidnih protivnetnih zdravil zmanjša diuretski, natriuretski in antihipertenzijski učinek tiazidnih diuretikov.

Presorni amini (npr. noradrenalin): učinkovitost presornih aminov se lahko zmanjša, vendar ne za toliko, da bi bilo treba zdravljenje zato ustaviti.

Nedepolarizirajoči relaksanti skeletnega mišičja (npr. tubokurarin): hidroklorotiazid lahko potencira delovanje nedepolarizirajočih relaksantov skeletnega mišičja.

Zdravila za zdravljenje protina: hidroklorotiazid lahko zveča serumsko koncentracijo sečne kisline, zato je treba v takem primeru odmerek zdravil za zdravljenje protina prilagoditi. Odmerek probenecida ali sulfipirazona je treba po potrebi zvečati. Med sočasnim zdravljenjem s tiazidnimi diuretiki so lahko preobčutljivostne reakcije na alopurinol pogostejše.

Kalcijeve soli: tiazidni diuretiki lahko zmanjšajo izločanje kalcija in tako zvišajo njegovo serumsko koncentracijo. Kadar dobiva bolnik pripravke s kalcijem ali zdravila, ki varčujejo s kalcijem (na primer vitamin D), je treba preverjati njegovo serumsko koncentracijo in odmerek kalcija po potrebi prilagoditi.

Karbamazepin: sočasna uporaba karbamazepina in hidroklorotiazida je povezana s tveganjem za pojav simptomatske hiponatriemije, zato je v tem primeru treba spremljati vrednosti elektrolitov. Če je mogoče, je treba uporabiti drugo skupino diuretikov.

Druge interakcije: tiazidni diuretiki lahko zvečajo hiperglikemični učinek blokatorjev beta in diazoksida. Antiholinergična zdravila (npr. atropin, beperiden) lahko zmanjšajo motiliteto prebavil in praznjenje želodca, zato se zveča biološka uporabnost tiazidnih diuretikov. Zaradi uporabe tiazidnih diuretikov se zveča nevarnost pojava neželenih učinkov amantadina. Tiazidi lahko zmanjšajo izločanje citotoksičnih zdravil (npr. ciklofosfamida, metotreksata) skozi ledvice in zvečajo njihovo mielosupresivno delovanje.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Antagonisti angiotenzina II

Uporaba antagonistov angiotenzina II v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba antagonistov angiotenzina II je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti. Čeprav ni na voljo kontrolnih epidemioloških podatkov glede tveganja pri uporabi antagonistov angiotenzina II, lahko podobno tveganje obstaja tudi za to skupino zdravil. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonisti angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonisti angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost antagonistom angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3).

V primeru izpostavljenosti antagonistom angiotenzina II od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic.

Otroke, katerih matere so prejemale antagoniste angiotenzina II, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti pojava hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Hidroklorotiazid

Izkušnje z jemanjem hidroklorotiazida med nosečnostjo, zlasti v prvem trimesečju, so omejene. Študije na živalih so nezadostne. Hidroklorotiazid prehaja skozi posteljico. Na osnovi farmakološkega mehanizma delovanja hidroklorotiazida lahko njegova uporaba v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti ogroža fetoplacentarno perfuzijo in lahko pri plodu ali novorojenčku povzroči zlatenico, motnje elektrolitskega ravnovesja in trombocitopenijo.

Hidroklorotiazida se ne sme uporabljati za zdravljenje gestacijskega edema, gestacijske hipertenzije ali preeklampsije zaradi nevarnosti zmanjšanja prostornine plazme in posledično zmanjšane pretoka preko posteljice, brez pozitivnih učinkov na potek bolezni.

Hidroklorotiazida se ne sme uporabljati za zdravljenje esencialne hipertenzije pri nosečnicah, razen v redkih primerih, ko ni možno uporabiti nobenega drugega zdravljenja.

Zdravilo CoAprovel vsebuje hidroklorotiazid, zato njegova uporaba v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočena. Če pred načrtovano nosečnostjo je treba izbrati drugo primerno zdravilo.

Dojenje

Antagonisti angiotenzina II

Podatkov o uporabi zdravila CoAprovel med dojenjem ni na voljo, zato uporaba zdravila CoAprovel med dojenjem ni priporočljiva. Med dojenjem je treba dati prednost alternativnim oblikam zdravljenja z bolj poznanim profilom varnosti. To še posebej velja v času dojenja novorojencev ali nedonošenčkov.

Ni znano, ali se irbesartan ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Razpoložljivi farmakodinamični/toksikološki podatki pri podganah kažejo na izločanje irbesartana ali njegovih presnovkov v mleko (za podrobnosti glejte poglavje 5.3).

Hidroklorotiazid

Hidroklorotiazid se v majhnih količinah izloča v materino mleko. Tiazidi v velikih odmerkih, ki povzročijo močno diurezo, lahko zmanjšajo nastajanje mleka. Uporaba zdravila CoAprovel med dojenjem ni priporočljiva. Če se zdravilo CoAprovel uporablja med dojenjem, je treba uporabiti najmanjši možni odmerek.

Plodnost

Irbesartan ni vplival na plodnost podgan in njihovih potomcev v odmerkih, ki so povzročili prve znake toksičnih učinkov pri starših (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Na osnovi farmakodinamičnih lastnosti je malo verjetno, da bi zdravilo CoAprovel vplivalo na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri vožnji motornih vozil in delu s stroji pa je treba upoštevati, da se med zdravljenjem hipertenzije občasno lahko pojavita omotičnost in utrujenost.

4.8 Neželene učinki

Kombinacija irbesartan/hidroklorotiazid

Med 898 bolniki s hipertenzijo, ki so v s placebom nadzorovanih študijah prejeli različne odmerke kombinacije irbesartan/hidroklorotiazid (razpon: 37,5 mg/6,25 mg do 300 mg/25 mg), je 29,5 % bolnikov izkusilo neželene učinke. Neželene učinki, o katerih so najpogosteje poročali, so bili omotica (5,6 %), utrujenost (4,9 %), navzea/bruhanje (1,8 %) in motnje uriniranja (1,4 %). Poleg tega so v

študijah pogosto opazili tudi zvišanje vrednosti dušika sečnine v krvi (BUN) (2,3 %), kreatin-kinaze (1,7 %) in kreatinina (1,1 %).

V tabeli 1 so navedeni neželeni učinki, prejeti s spontanimi poročili, in tisti, o katerih so poročali v s placebom nadzorovanih študijah.

Pogostnost neželenih učinkov je v nadaljevanju navedena v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Tabela 1: Neželeni učinki v s placebom nadzorovanih kliničnih študijah in spontana poročila		
<i>Preiskave:</i>	Pogosti:	zvišanje vrednosti dušika sečnine v krvi (BUN), kreatinina in kreatin-kinaze
	Občasni:	znižanje vrednosti serumskega kalija in natrija
<i>Srčne bolezni:</i>	Občasni:	sinkopa, hipotenzija, tahikardija, edem
<i>Bolezni živčevja:</i>	Pogosti:	omotica
	Občasni:	ortostatska omotica
	Neznana pogostnost:	glavobol
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta:</i>	Neznana pogostnost:	tinitus
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:</i>	Neznana pogostnost:	kašelj
<i>Bolezni prebavil:</i>	Pogosti:	navzea/bruhanje
	Občasni:	driska
	Neznana pogostnost:	dispepsija, paragevzija
<i>Bolezni sečil:</i>	Pogosti:	motnje uriniranja
	Neznana pogostnost:	okvara delovanja ledvic, vključno s posameznimi primeri odpovedi ledvic pri bolnikih s tveganjem (glejte poglavje 4.4)
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:</i>	Občasni:	otekanje udov
	Neznana pogostnost:	artralgija, mialgija
<i>Presnovne in prehranske motnje:</i>	Neznana pogostnost:	hiperkaliemija
<i>Žilne bolezni:</i>	Občasni:	zardevanje
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:</i>	Pogosti:	utrujenost
<i>Bolezni imunskega sistema:</i>	Neznana pogostnost:	primeri preobčutljivostnih reakcij, kot so angioedem, izpuščaji, urtikarija
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:</i>	Občasni:	zlatenica
	Neznana pogostnost:	hepatitis, motnje delovanja jeter
<i>Motnje reprodukcije in dojk:</i>	Občasni:	motnje pri spolnosti, spremembe libida

Dodatni podatki o posameznih učinkovinah: poleg zgoraj naštetih neželenih učinkov, ki se lahko pojavijo med uporabo kombiniranega zdravila, se utegnejo med jemanjem zdravila CoAprovel pojaviti tudi neželeni učinki, o katerih so predhodno poročali pri jemanju posamezne učinkovine. V tabeli 2 in 3 so navedeni neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi posamezne učinkovine zdravila CoAprovel.

Tabela 2: Neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi **irbesartana** samega

<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema:</i>	Neznana pogostnost:	anemija, trombocitopenija
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:</i>	Občasni:	bolečina v prsnem košu
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	Neznana pogostnost:	anafilaktična reakcija vključno z anafilaktičnim šokom
<i>Presnovne in prehranske motnje:</i>	Neznana pogostnost:	hipoglikemija

Tabela 3: Neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi **hidroklorotiazida** samega

<i>Preiskave:</i>	Neznana pogostnost:	neravnovesje elektrolitov (vključno s hipokaliemijo in hiponatriemijo, glejte poglavje 4.4), hiperurikemija, glikozurija, hiperglikemija in zvišanje vrednosti holesterola ter trigliceridov
<i>Srčne bolezni:</i>	Neznana pogostnost:	aritmija
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema:</i>	Neznana pogostnost:	aplastična anemija, zavora delovanja kostnega mozga, nevtropenija/agranulocitoza, hemolitična anemija, levkopenija, trombocitopenija
<i>Bolezni živčevja:</i>	Neznana pogostnost:	vrtočlavlava, parestezija, omotica, nemir
<i>Očesne bolezni:</i>	Neznana pogostnost:	prehodno zamegljen vid, ksantopsija, akutna kratkovidnost in sekundarni akutni glavkom z zaprtim zakotjem, odstop žilnice
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:</i>	Zelo redki: Neznana pogostnost:	sindrom akutne dihalne stiske (ARDS) (glejte poglavje 4.4) respiratorni distres (vključno s pljučnico in pljučnim edemom)
<i>Bolezni prebavil:</i>	Neznana pogostnost:	vnetje trebušne slinavke, anoreksija, driska, obstipacija, draženje želodca, vnetje žleze slinavke, izguba apetita
<i>Bolezni sečil:</i>	Neznana pogostnost:	intersticijski nefritis, motnje delovanja ledvic
<i>Bolezni kože in podkožja:</i>	Neznana pogostnost:	anafilaktične reakcije, toksična epidermalna nekroliza, nekrotizirajoči angitis (vaskulitis, vnetje kožnih žil ali mezoepitela), reakcije, podobne kožnemu eritematoznemu lupusu, reaktivacija kožnega eritematoznega lupusa, fotosenzitivne reakcije, izpuščaj, urtikarija
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:</i>	Neznana pogostnost:	oslabelelost, mišični krč
<i>Žilne bolezni:</i>	Neznana pogostnost:	ortostatska hipotenzija
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:</i>	Neznana pogostnost:	zvišana telesna temperatura
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:</i>	Neznana pogostnost:	zlatenica (intrahepatska holestatska zlatenica)
<i>Psihiatrične motnje:</i>	Neznana pogostnost:	depresija, motnje spanja
<i>Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)</i>	Neznana pogostnost:	nemelanomski kožni rak (bazalocelični karcinom in ploščatocelični karcinom)

Nemelanomski kožni rak: Na podlagi obstoječih podatkov epidemioloških študij so ugotovili, da obstaja razmerje med kumulativnim odmerkom hidroklorotiazida in nemelanomskim kožnim rakom (glejte tudi poglavji 4.4 in 5.1).

Neželeni učinki hidroklorotiazida, ki so odvisni od odmerka (zlasti elektrolitske motnje), se lahko med titriranjem hidroklorotiazida povečajo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila **na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v prilogi V**.

4.9 Preveliko odmerjanje

O zdravljenju posledic prevelikega odmerjanja zdravila CoAprovel ni specifičnih podatkov. Bolnika je treba skrbno opazovati. Zdravljenje je simptomatsko in podporno. Ukrepanje je odvisno od tega, koliko časa je minilo od zaužitja prevelikega odmerka in kako hudi so simptomi. Pri bolniku je priporočeno izzvati bruhanje in/ali mu izprati želodec. Pri zdravljenju prevelikega odmerjanja je lahko koristna tudi uporaba aktivnega oglja. Pogosto je treba preverjati serumske vrednosti elektrolitov in kreatinina. Če se pojavi hipotenzija, je treba bolnika namestiti v ležeči položaj in mu hitro začeti nadomeščati sol in tekočino.

Po prevelikem odmerjanju irbesartana se najpogosteje pojavita hipotenzija in tahikardija; pojavi se lahko tudi bradikardija.

Po prevelikem odmerjanju hidroklorotiazida se pojavita izguba elektrolitov (hipokaliemija, hipokloremija, hiponatriemija) in dehidracija, ki sta posledica čezmerne diureze. Najpogostejši znaki in simptomi prevelikega odmerjanja so navzea in somnolenca. Posledica hipokaliemije so mišični krči in/ali poudarjene srčne aritmije, povezane s sočasno uporabo digitalisovih glikozidov in nekaterih antiaritmikov.

Irbesartan se s hemodializo ne izloči iz organizma. Koliko hidroklorotiazida se izloči s hemodializo, niso ugotavljali.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antagonisti angiotenzina II, kombinacije
oznaka ATC: C09DA04

Mehanizem delovanja

Zdravilo CoAprovel je kombinacija irbesartana, antagonista angiotenzina II, in tiazidnega diuretika hidroklorotiazida. Antihipertenzijski učinek obeh učinkovin je aditiven in zvišan krvni tlak se zniža bolj kot po jemanju samo ene od učinkovin.

Irbesartan je močan selektivni antagonist receptorjev (podtipa AT₁) angiotenzina II. Uporablja se peroralno. Zavira vse učinke angiotenzina II, ki jih posredujejo receptorji AT₁, ne glede na izvor in pot nastanka angiotenzina II. Zaradi selektivnega antagonizma receptorjev angiotenzina II (AT₁) se zvečata plazemski koncentraciji renina in angiotenzina II in zniža plazemska koncentracija aldosterona. Priporočeni odmerki irbesartana na serumsko koncentracijo kalija bistveno ne vplivajo pri bolnikih, pri katerih ni nevarnosti za pojav motenj ravnovesja elektrolitov (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Irbesartan ne zavira ACE (kininaza-II), encima, ki tvori angiotenzin II in razgrajuje bradikinin v neaktivne presnovke. Irbesartan za svoje delovanje ne potrebuje presnovne aktivacije.

Hidroklorotiazid je tiazidni diuretik. Antihipertenzijski mehanizem delovanja tiazidnih diuretikov ni natančno znan. Tiazidi vplivajo na mehanizem reabsorpcije elektrolitov v ledvičnih tubulih, in sicer tako, da neposredno zvečajo izločanje približno enakih količin natrija in klorida. Zaradi diuretskega delovanja hidroklorotiazida se zmanjša prostornina plazme ter zvečata aktivnost renina in izločanje aldosterona; posledično se zveča izguba kalija in hidrogenkarbonata v seču ter zmanjša serumska koncentracija kalija. Med hkratnim zdravljenjem z irbesartanom se verjetno, zaradi blokade sistema renin-angiotenzin-aldosteron, zmanjša izplavljanje kalija, ki ga povzročajo ti diuretiki. Diureza se zveča 2 uri po zaužitju hidroklorotiazida, njegov učinek je največji čez približno 4 ure, traja pa približno 6-12 ur.

Kombinacija hidroklorotiazida in irbesartana povzroči od odmerka odvisno aditivno znižanje krvnega tlaka znotraj terapevtskega intervala. Diastolični krvni tlak se je pri bolnikih, pri katerih zdravljenje s 300 mg irbesartana ni bilo dovolj učinkovito in so začeli jemati tudi po 12,5 mg hidroklorotiazida enkrat na dan, 24 ur po zaužitju odmerka znižal za povprečno 6,1 mmHg bolj kot po uporabi placeba. Med kombiniranim zdravljenjem s 300 mg irbesartana in 12,5 mg hidroklorotiazida se je sistolični krvni tlak znižal do 13,6 mmHg, diastolični pa do 11,5 mmHg bolj kot po uporabi placeba.

Omejeni klinični podatki (7 od 22 bolnikov) kažejo, da se lahko bolniki, ki niso urejeni s kombinacijo 300 mg/12,5 mg, odzovejo na povečanje na 300 mg/25 mg. Pri teh bolnikih so opazili stopnjevanje učinka na znižanje sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka (sistoličnega za 13,3 mmHg, diastoličnega za 8,3 mmHg).

Pri bolnikih z blago do zmerno hipertenzijo, ki so enkrat na dan dobili po 150 mg irbesartana in 12,5 mg hidroklorotiazida, se je 24 ur po zaužitju odmerka sistolični krvni tlak znižal za 12,9 mmHg bolj kot po uporabi placeba, diastolični pa za 6,9 mmHg. Največji učinek je bil dosežen po 3-6 urah. Ocenjevanje krvnega tlaka pri bolnikih, ki so jim ga merili 24 ur in so dobivali enkrat na dan po 150 mg irbesartana in 12,5 mg hidroklorotiazida je pokazal, da se je krvni tlak v obdobju 24 ur konstantno zmanjševal in da je srednje 24 urno znižanje sistoličnega krvnega tlaka 15,8 mmHg večje kot pri uporabi placeba, diastoličnega pa za 10,0 mmHg. Med 24-urnim merjenjem krvnega tlaka pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo CoAprovel 150 mg/12,5 mg, je bilo razmerje med najmanjšim in največjim učinkom 100%. Pri merjenju z manšeto v ambulanti je bilo pri bolnikih, ki so jemali zdravilo CoAprovel 150 mg/12,5 mg, to razmerje 68%, pri tistih, ki so dobivali zdravilo CoAprovel 300 mg/12,5 mg, pa 76%. Krvni tlak se v 24 urah, niti v najnižji točki, ni čezmerno znižal. Pri odmerjanju enkrat na dan je bilo znižanje krvnega tlaka varno in učinkovito.

Pri bolnikih, pri katerih se krvni tlak med zdravljenjem s 25 mg hidroklorotiazida ni dovolj znižal, se je po dodatku irbesartana sistolični krvni tlak dodatno znižal za povprečno 11,1 mmHg glede na placebo, diastolični pa za 7,2 mmHg.

Krvni tlak se zniža že po prvem odmerku irbesartana in hidroklorotiazida, izrazito v 1-2 tednih, najbolj pa v 6-8 tednih. V študijah, ki so trajale dolgo časa, so ugotovili, da je učinek irbesartana/hidroklorotiazida trajal še več kot eno leto. Posebnih študij z zdravilom CoAprovel ni, kljub temu pa povratnega zvišanja krvnega tlaka pri bolnikih, ki so jemali bodisi irbesartan bodisi hidroklorotiazid, po prenehanju jemanja zdravila niso opazili.

Vpliva kombiniranega zdravljenja z irbesartanom in hidroklorotiazidom na obolevnost in smrtnost niso preučevali. V epidemioloških študijah so ugotovili, da se zaradi dolgotrajnega zdravljenja s hidroklorotiazidom zmanjša nevarnost pojava bolezni srca in ožilja in umrljivosti zaradi njih.

Odziv na zdravljenje z zdravilom CoAprovel ni odvisen od starosti ali spola. Pri temnopoltih bolnikih s hipertenzijo je odziv na samostojno zdravljenje z irbesartanom pomembno manjši, podobno kot pri drugih zdravilih, ki vplivajo na renin-angiotenzinski sistem. Če se irbesartanu doda majhen odmerek hidroklorotiazida (na primer 12,5 mg na dan), se antihipertenzivni učinek pri temnopoltih bolnikih približa tistemu pri netemnopoltih bolnikih.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost in varnost zdravila CoAprovel kot začetnega zdravila za zdravljenje hude hipertenzije (definirana kot diastolični tlak v sedečem položaju (SeDBP) ≥ 110 mmHg) sta bili ovrednoteni z multicentrično, randomizirano, dvojno slepo, z učinkovino nadzorovano, 8-tedensko študijo paralelnih skupin. Skupaj je bilo randomiziranih 697 bolnikov v razmerju 2:1, bodisi na irbesartan/hidroklorotiazid 150 mg/12,5 mg bodisi na irbesartan 150 mg. Po enem tednu zdravljenja so odmerek sistematično povečali (pred ovrednotenjem odziva na nižji odmerek) na irbesartan/hidroklorotiazid 300 mg/25 mg oziroma irbesartan 300 mg.

V študijo je bilo vključenih 58% bolnikov moškega spola. Srednja starost bolnikov je bila 52,5 let, 13% bolnikov je bilo starih 65 let ali starejših. 75 let ali več je bilo starih le 2% bolnikov. Dvanajst odstotkov (12%) bolnikov je imelo sladkorno bolezen, 34% bolnikov pa hiperlipidemijo. Najpogostejša bolezen srca je bila stabilna angina pectoris, ki jo je imelo 3,5% vključenih bolnikov.

Primarni cilj te študije je bil primerjati odstotek bolnikov z nadzorovano vrednostjo diastoličnega tlaka v sedečem položaju (SeDBP < 90 mmHg) v 5. tednu zdravljenja. Vrednost SeDBP < 90 mmHg je bila dosežena pri sedeminštiridesetih odstotkih (47,2%) bolnikov, ki so se zdravili s kombinacijo in 33,2% bolnikov, ki so se zdravili z irbesartanom ($p = 0,0005$). Ob vključitvi v študijo je bila srednja vrednost krvnega tlaka v obeh skupinah približno 172/113 mmHg. Po 5-ih tednih zdravljenja se je v skupini, ki je prejela irbesartan/hidroklorotiazid, zmanjšala za 30,8/24,0 mmHg (sistolični/diastolični krvni tlak v sedečem položaju), v skupini, ki je prejela irbesartan pa za 21,1/19,3 mmHg ($p < 0,0001$).

Pri bolnikih, ki so se zdravili s kombinacijo, so poročali o enaki vrsti in pogostnosti neželenih učinkov kot pri bolnikih, ki so se zdravili samo z eno učinkovino. Med 8-tedenskim zdravljenjem niso v nobeni skupini poročali o pojavu sinkope. V skupini, ki je prejela kombinacijo učinkovin so pri 0,6% bolnikov poročali o pojavu hipotenzije in pri 2,8% bolnikov o pojavu omotice. V skupini, ki je prejela samo eno učinkovino, o pojavu hipotenzije niso poročali, o pojavu omotice pa so poročali pri 3,1% bolnikov.

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z blokatorjem receptorjev angiotenzina II so raziskali v dveh velikih randomiziranih, kontroliranih preskušanjih: ONTARGET (ONGOING Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) in VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes). Študijo ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare končnih organov. Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo.

Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali kardiovaskularnih izidov ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opažali večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in blokatorje receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in blokatorjev receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Študija ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je preučevala koristi dodatka aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali blokatorjem receptorjev angiotenzina II pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, kardiovaskularno boleznijo ali obojim. Študija se je končala predčasno zaradi večjega tveganja za neželene izide. Kardiovaskularna smrt in možganska kap sta bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo. Tudi resni interesantni neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo.

Nemelanomski kožni rak:

Na podlagi obstoječih podatkov epidemioloških študij so ugotovili, da obstaja razmerje med kumulativnim odmerkom hidroklorotiazida in nemelanomskim kožnim rakom. Ena od študij je vključevala 71.533 bolnikov z bazalnoceličnim karcinomom in 8.629 bolnikov s ploščatoceličnim karcinomom, ki so jih primerjali s kontrolnim vzorcem 1.430.833 bolnikov z bazalnoceličnim karcinomom in 172.462 bolnikov s ploščatoceličnim karcinomom. Veliki odmerki hidroklorotiazida (kumulativno ≥ 50.000 mg) so bili povezani s prilagojenim razmerjem obetov (OR) 1,29 (95-odstotni IZ: 1,23–1,35) za bazalnocelični karcinom in 3,98 (95-odstotni IZ: 3,68–4,31) za ploščatocelični karcinom. Pokazalo se je jasno razmerje med kumulativnim odmerkom in odzivom nanj, tako pri bazalnoceličnem karcinomu kot pri ploščatoceličnem karcinomu. Druga študija je pokazala možno povezavo med rakom ustnice (ploščatoceličnim karcinomom) in izpostavljenostjo hidroklorotiazidu. S pomočjo strategije vzorčenja iz tveganih populacij so primerjali 633 primerov raka ustnice s kontrolno populacijo 63.067 bolnikov. Razmerje med kumulativnim odmerkom in odzivom so dokazali s tem, da se je prilagojeni OR z 2,1 (95-odstotni IZ: 1,7–2,6), zvišal na 3,9 (3,0–4,9) pri velikih odmerkih (~ 25.000 mg) in celo na 7,7 (5,7–10,5) pri največjih kumulativnih odmerkih (~ 100.000 mg) (glejte tudi poglavje 4.4).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične lastnosti posameznih učinkovin se med njuno hkratno uporabo ne spremenijo.

Absorpcija

Irbesartan in hidroklorotiazid sta peroralno aktivni učinkovini, ki za aktivnost ne potrebuje biotransformacije. Po peroralnem jemanju zdravila CoAprovel je biološka uporabnost irbesartana približno 60-80%, hidroklorotiazida pa 50-80%. Sočasno uživanje hrane na biološko uporabnost zdravila CoAprovel ne vpliva. Najvišja plazemska koncentracija irbesartana se doseže 1,5-2 ure po peroralnem jemanju, najvišja plazemska koncentracija hidroklorotiazida pa čez 1-2,5 ure.

Porazdelitev

Na plazemske beljakovine se veže približno 96% irbesartana, na celične sestavine krvi pa zanemarljivo malo. Porazdelitveni volumen irbesartana je 53-93 litrov. Na plazemske beljakovine se veže približno 68% hidroklorotiazida; njegov porazdelitveni volumen je 0,83 do 1,14 l/kg.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika irbesartana v odmerku 10 do 600 mg je linearna in odvisna od odmerka. Po zaužitju odmerka, večjega od 600 mg, ne pride do proporcionalnega zvečanja absorpcije; mehanizem tega pojava ni znan. Celoten telesni očistek je 157 do 176 ml/min, ledvični pa 3 do 3,5 ml/min. Končni razpolovni čas izločanja irbesartana je 11 do 15 ur. Stanje dinamičnega ravnovesja se doseže v treh dneh jemanja zdravila enkrat na dan. Omejeno kopičenje irbesartana v plazmi ($< 20\%$) se pojavi po več dneh jemanja irbesartana enkrat na dan. V študiji so ugotovili nekoliko višjo koncentracijo irbesartana pri ženskah s hipertenzijo. Razlik pri razpolovnem času in kopičenju ni. Prilagoditev odmerka pri ženskah ni potrebna. Vrednosti AUC in C_{\max} za irbesartan sta pri starejših osebah (≥ 65 let) nekoliko večji kot pri mlajših (18 do 40 let). Končna razpolovna časa pa se bistveno ne razlikujeta. Starejšim bolnikom odmerka ni treba prilagoditi. Srednji razpolovni čas hidroklorotiazida je 5 do 15 ur.

Biotransformacija

Po peroralni ali intravenski uporabi irbesartana ^{14}C je v obtoku 80 do 85% nespremenjene učinkovine. Irbesartan se presnavlja v jetrih s konjugacijo z glukuronsko kislino in z oksidacijo. Glavni presnovek v obtoku je irbesartanov glukuronid (približno 6%). Študije *in vitro* kažejo, da se irbesartan oksidira predvsem s pomočjo encima CYP2C9 citokroma P450; učinek izoenzima CYP3A4 je zanemarljiv.

Izločanje

Irbesartan in njegovi presnovki se izločajo z žolčem in skozi ledvice. Po peroralni ali intravenski uporabi irbesartana ^{14}C se s sečem izloči približno 20% radioaktivne snovi, preostanek pa z blatom. V nespremenjeni obliki se s sečem izloči manj kot 2% odmerka. Hidroklorotiazid se ne presnavlja, temveč se hitro izloči skozi ledvice. V 24 urah se v nespremenjeni obliki izloči najmanj 61% peroralnega odmerka hidroklorotiazida. Hidroklorotiazid prehaja skozi placento, ne pa tudi skozi hematoencefalno bariero in se izloča v materino mleko.

Ledvična okvara

Pri bolnikih z ledvično okvaro in pri tistih na hemodializi farmakokinetični parametri irbesartana niso bistveno spremenjeni. Irbesartan se s hemodializo ne odstrani iz organizma. Pri bolnikih z ledvičnim očistkom < 20 ml/min se razpolovni čas izločanja hidroklorotiazida podaljša na 21 ur.

Jetrna okvara

Pri bolnikih z blago do zmerno cirozo farmakokinetični parametri irbesartana niso bistveno spremenjeni. Študij pri bolnikih s hudo jetrno okvaro niso izvedli.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Irbesartan/hidroklorotiazid

Potencialno toksičnost kombinacije irbesartan/hidroklorotiazid so po peroralnem dajanju ocenjevali pri podganah in opicah, v raziskavah ki so trajale do 6 mesecev. Toksičnega delovanja, ki bi bilo pomembno tudi za terapevtske odmerke pri ljudeh, niso dokazali.

Pri podganah in opicah, ki so prejemale kombinacijo 10 mg irbesartana in 10 mg hidroklorotiazida na kg/dan ter 90 mg irbesartana in 90 mg hidroklorotiazida na kg/dan, so se po znižanju krvnega tlaka (pri čemer niso opazili pomembnih toksikoloških interakcij) zaradi uporabe ene učinkovine ali kombiniranega dajanja pojavile naslednje spremembe:

- ledvične spremembe so se kazale kot blago zvečanje sečnine in kreatinina v serumu ter hiperplazija/hipertrofija jukstaglomerulnega aparata, kar je neposredna posledica interakcije med irbesartanom in sistemom renin-angiotenzin;
- blago zmanjšanje eritrocitnih parametrov (eritrocitov, hemoglobina in hematokrita);
- pri nekaj podganah, ki so v študiji toksičnosti 6 mesecev dobivale po 90 mg irbesartana na kg/dan in 90 mg hidroklorotiazida na kg/dan ter kombinacijo irbesartana in hidroklorotiazida (10 mg/10 mg/kg/dan), so opazili spremembo barve želodca, razjede in fokalno nekrozo želodčne sluznice; teh lezij pri opicah ni bilo;
- znižanje kalija v serumu med uporabo hidroklorotiazida, ki je bilo med kombiniranim dajanjem z irbesartanom manj izrazito.

Večina naštetih učinkov je verjetno posledica farmakološke aktivnosti irbesartana (blokade z angiotenzinom II inducirane inhibicije sproščanja renina in stimulacije celic, v katerih renin nastaja), in se pojavijo tudi med uporabo zaviralcev angiotenzin-konvertaze. Ugotovitve pa ne veljajo za terapevtske odmerke irbesartana/hidroklorotiazida pri ljudeh.

Podganje samice so dobivale toksične odmerke irbesartana in hidroklorotiazida v kombinaciji, vendar se teratogeni učinki niso pojavili. Vpliva kombinirane uporabe irbesartana in hidroklorotiazida na plodnost v študijah na živalih niso ugotavljali, kajti neželenih učinkov na plodnost bodisi irbesartana bodisi hidroklorotiazida pri živalih in ljudeh niso dokazali. V študijah na živalih so ugotovili, da drugi antagonist angiotenzina II vpliva na plodnost. To so ugotovili tudi med kombinirano uporabo hidroklorotiazida in majhnega odmerka tega drugega antagonist angiotenzina II.

Dokazov o mutagenem in klastogenem delovanju kombinacije irbesartana in hidroklorotiazida ni. Kancerogenega delovanja te kombinacije v študijah na živalih niso ugotavljali.

Irbesartan

Dokazov o nenormalni sistemski toksičnosti ali toksičnosti za ciljni organ pri klinično primernih odmerkih ni. V predkliničnih varnostnih študijah so veliki odmerki irbesartana (≥ 250 mg/kg/dan pri podganah in ≥ 100 mg/kg/dan pri opicah) povzročili zmanjšanje parametrov rdečih krvnih celic (eritrociti, hemoglobin, hematokrit). Zelo veliki odmerki irbesartana (≥ 500 mg/kg/dan) so povzročili degeneracijske spremembe ledvic (kot na primer intersticijski nefritis, razširjanje tubulov, bazofilne tubule, zvečano plazemsko koncentracijo sečnine in kreatinina) pri podganah in opicah, kar je bila verjetno posledica hipotenzivnega učinka zdravila, zaradi katerega se je zmanjšala renalna perfuzija. Irbesartan je povzročil hiperplazijo/hipertrofijo jukstaglomerulnih celic (pri podganah po odmerku ≥ 90 mg/kg/dan in pri opicah po odmerku ≥ 10 mg/kg/dan). Vse te spremembe so bile verjetno posledica farmakološke aktivnosti irbesartana. Pri terapevtskih odmerkih irbesartana pri ljudeh ne kaže, da bi bila hiperplazija/hipertrofija jukstaglomerulnih celic kakorkoli pomembna.

Dokazov o mutagenosti, klastogenosti ali karcinogenosti ni.

V študijah pri samcih in samicah podgan plodnost in sposobnost razmnoževanja nista bili prizadeti niti pri peroralnih odmerkih irbesartana, ki so pri starših povzročili toksične učinke (od 50 do 650 mg/kg/dan), vključno s pogini pri največjih odmerkih. Pomembnih učinkov na število rumenih teles, nidacijo ali preživetje zarodkov niso opazili. Irbesartan ni vplival na preživetje, razvoj ali sposobnost razmnoževanja potomcev. V študijah pri živalih so v zarodkih podgan in kunčjih samic odkrili z radioaktivnim izotopom označen irbesartan. Irbesartan se izloča v mleko doječih podgan. V študijah na živalih so ugotovili pojav prehodnih toksičnih učinkov (zvečano votlino ledvičnega meha, hidroureter ali podkožni edem) pri plodovih podgan, ki pa so po rojstvu izginili. Pri kuncih je prišlo do abortusa ali zgodnje absorpcije pri odmerkih, ki so povzročili pomembno toksičnost pri samici, vključno s smrtjo. Teratogenih učinkov pri podganah ali kuncih niso opazili.

Hidroklorotiazid

Na nekaj eksperimentalnih modelih so opazili genotoksično in karcinogeno delovanje hidroklorotiazida, vendar pa dokazi niso zanesljivi.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

mikrokristalna celuloza
premreženi natrijev karmelozat
laktoza monohidrat
magnezijev stearat
hidratirani koloidni silicijev dioksid
predgelirani koruzni škrob
rdeči in rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatle s 14 tabletami v pretisnem omotu iz PVC/PVDC/aluminija.

Škatle z 28 tabletami v pretisnih omotih iz PVC/PVDC/aluminija.

Škatle s 56 tabletami v pretisnih omotih iz PVC/PVDC/aluminija.

Škatle z 98 tabletami v pretisnih omotih iz PVC/PVDC/aluminija.

Škatle s 56 x 1 tableto v perforiranih enoodmernih pretisnih omotih iz PVC/PVDC/aluminija.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Francija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/98/086/001-003

EU/1/98/086/007

EU/1/98/086/009

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 15 oktober 1998

Datum zadnjega podaljšanja: 15 oktober 2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

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

1. IME ZDRAVILA

CoAprovel 300 mg/12,5 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 300 mg irbesartana in 12,5 mg hidroklorotiazida.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 65,8 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Tablete so breskove barve, bikonveksne in ovalne oblike. Na eni strani imajo vtisnjeno obliko srca, na drugi pa vrezano številko 2776.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje esencialne hipertenzije.

Ta fiksna kombinacija je namenjena za zdravljenje odraslih bolnikov pri katerih krvni tlak ni primerno urejen ob uporabi irbesartana ali hidroklorotiazida samega (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Bolniki lahko zdravilo CoAprovel jemljejo enkrat na dan skupaj s hrano ali brez nje.

Priporočeno je individualno prilagajanje odmerka posameznih učinkovin (irbesartana in hidroklorotiazida).

Kadar je klinično primerno, se lahko razmisli o prehodu iz monoterapije na kombinirano zdravljenje:

- Zdravilo CoAprovel 150 mg/12,5 mg je namenjeno bolnikom, pri katerih se zvišan krvni tlak med zdravljenjem samo s hidroklorotiazidom ali samo s 150 mg irbesartana ni dovolj znižal.
- Zdravilo CoAprovel 300 mg/12,5 mg je namenjeno bolnikom, pri katerih se krvni tlak med zdravljenjem s 300 mg irbesartana ali z zdravilom CoAprovel 150 mg/12,5 mg ni dovolj znižal.
- Zdravilo CoAprovel 300 mg/25 mg je namenjeno bolnikom, pri katerih se krvni tlak med zdravljenjem z zdravilom CoAprovel 300 mg/12,5 mg ni dovolj znižal.

Dnevni odmerki, večji od 300 mg irbesartana/25 mg hidroklorotiazida, niso priporočeni.

Kadar je nujno, smejo bolniki poleg zdravila CoAprovel jemati tudi drug antihipertenziv (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1).

Posebne skupine bolnikov

Ledvična okvara

Zdravilo CoAprovel vsebuje hidroklorotiazid, zato za bolnike s hudo motenim delovanjem ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) ni primeren. Za te bolnike so bolj kot tiazidi primerni diuretiki Henlejeve zanke. Pri bolnikih z ledvično okvaro, pri katerih je ledvični očistek kreatinina ≥ 30 ml/min, prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Jetrna okvara

Zdravilo CoAprovel ni primerno za bolnike s hudo jetrno okvaro. Pri bolnikih z okvarjeno jetrno funkcijo je treba tiazidne diuretike uporabljati zelo previdno. Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 4.3).

Starostniki

Pri starostnikih odmerka zdravila CoAprovel ni treba prilagajati.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila CoAprovel nista bili dokazani, zato uporaba pri otrocih in mladostnikih ni priporočljiva. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

peroralna uporaba

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 ali na druge derivate sulfonamidov (hidroklorotiazid je derivat sulfonamidov).
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Huda ledvična okvara (očistek kreatinina < 30 ml/min).
- Refraktarna hipokaliemija, hiperkalcemija.
- Huda jetrna okvara, biliarna ciroza ali holestaza+
- Sočasna uporaba zdravila CoAprovel in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije < 60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hipotenzija - zmanjšan intravaskularni volumen: simptomatska hipotenzija se pri bolnikih z zvišanim krvnim tlakom, ki jemljejo zdravilo CoAprovel, nimajo pa drugih dejavnikov tveganja za hipotenzijo, pojavi le redko. Pojavi se lahko pri bolnikih z zmanjšanim intravaskularnim volumenom in/ali pomanjkanjem natrija zaradi intenzivnega diuretičnega zdravljenja, omejitve soli v prehrani, driske ali bruhanja. Ta stanja je treba popraviti pred začetkom zdravljenja z zdravilom CoAprovel.

Stenoza ledvične arterije - renovaskularna hipertenzija: pri bolnikih z obojestransko zožitvijo ledvičnih arterij ali zožitvijo arterije delujoče ledvice se med jemanjem zaviralcev angiotenzin-konvertaze ali antagonistov angiotenzina II zveča nevarnost pojava hude hipotenzije in motnje v ledvičnem delovanju. Podoben učinek bi lahko pričakovali pri zdravljenju z zdravilom CoAprovel, čeprav to pri zdravljenju z njim ni bilo dokazano.

Ledvična okvara in presaditev ledvic: če se zdravilo CoAprovel uporablja pri bolnikih z okvarjeno ledvično funkcijo, je priporočena redna kontrola serumske koncentracije kalija, kreatinina in sečne kisline. Izkušenj z uporabo zdravila CoAprovel pri bolnikih po nedavni presaditvi ledvice ni. Zdravilo CoAprovel se pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina < 30 ml/min) ne sme uporabljati (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih z okvarjeno ledvično funkcijo se lahko zaradi jemanja tiazidnih diuretikov pojavi azotemija. Bolnikom z ledvično okvaro, pri katerih je ledvični očistek ≥ 30 ml/min,

odmerka zdravila ni treba prilagajati, kljub temu pa je treba tistim z blago ali zmerno ledvično okvaro (očistek kreatinina ≥ 30 ml/min, toda < 60 ml/min) dajati kombinirano zdravilo zelo previdno.

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS): obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojna blokada sistema RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka. Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralcev ACE in blokatorjev receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Jetrna okvara: tiazidne diuretike je treba dajati še posebej previdno bolnikom z okvarjeno jetrno funkcijo ali napredujočo jetrno boleznijo, saj lahko že majhna sprememba ravnovesja tekočin in elektrolitov povzroči jetrno komo. Kliničnih izkušenj z uporabo zdravila CoAprovel pri bolnikih z jetrno okvaro ni.

Stenoza aortne in mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija: tako kot pri zdravljenju z drugimi vazodilatatorji je potrebna pri bolnikih z aortno ali mitralno stenozo ali obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo posebna previdnost.

Primarni aldosteronizem: pri bolnikih s primarnim aldosteronizmom zdravljenje z antihipertenzivi, ki zavirajo sistem renin-angiotenzin, običajno ni učinkovito. Uporaba zdravila CoAprovel pri njih zato ni priporočena.

Vpliv na presnovo in žleze z notranjim izločanjem: tiazidni diuretiki lahko zmanjšajo toleranco za glukozo. Med zdravljenjem s tiazidnimi diuretiki se lahko latentni diabetes mellitus spremeni v manifestnega. Irbesartan lahko povzroči hipoglikemijo, zlasti pri bolnikih s sladkorno boleznijo. Pri bolnikih, zdravljenih z insulinom ali antidiabetičnimi zdravili, je treba razmisliti o ustreznem nadzoru glukoze v krvi; potrebna je lahko prilagoditev odmerka insulina ali antidiabetičnih zdravil, če je indicirano (glejte poglavje 4.5).

Med zdravljenjem s tiazidnimi diuretiki se lahko zvečajo vrednosti holesterola in trigliceridov. Pri bolnikih, ki so jemali po 12,5 mg hidroklorotiazida, kolikor ga vsebuje zdravilo CoAprovel, je bil ta učinek zelo majhen ali pa ga sploh ni bilo.

Pri nekaterih bolnikih, ki jemljejo tiazidne diuretike, se lahko pojavita hiperurikemija ali protin.

Elektrolitsko neravnovesje: kot pri vseh bolnikih, ki dobivajo diuretike, je treba periodično preverjati serumsko vrednost elektrolitov, v primernih časovnih intervalih.

Tiazidni diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, lahko porušijo ravnovesje tekočin ali elektrolitov (hipokaliemija, hiponatriemija, hipokloremična alkalozna). Opozorilni znaki porušenega ravnovesja tekočin ali elektrolitov so: suha usta, žeja, slabost, letargija, omotičnost, nemirnost, bolečine ali krči v mišicah, mišična utrujenost, hipotenzija, oligurija, tahikardija in prebavne motnje, kot na primer navzea in bruhanje.

Čeprav se med zdravljenjem s tiazidnimi diuretiki lahko pojavi hipokaliemija, pa sočasno zdravljenje z irbesartanom lahko zmanjša z diuretiki povzročeno hipokaliemijo. Nevarnost za pojav hipokaliemije je največja pri bolnikih z jetrno cirozo, tistih z obilno diurezo, bolnikih, ki peroralno ne prejemajo dovolj elektrolitov, in tistih, ki se sočasno zdravijo s kortikosteroidi ali ACTH. Nasprotno pa se lahko zaradi irbesartana, ki ga vsebuje zdravilo CoAprovel, pojavi hiperkaliemija, zlasti pri bolnikih z ledvično okvaro in/ali srčnim popuščanjem ter sladkorno boleznijo. Pri ogroženih bolnikih je priporočeno spremljanje serumske vrednosti kalija. Pri hkratnem zdravljenju z diuretiki, ki varčujejo kalij, pripravki s kalijem, nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, in zdravilom CoAprovel je potrebna posebna previdnost (glejte poglavje 4.5).

Podatkov o tem, da bi irbesartan lahko zmanjšal ali preprečil nastanek z diuretiki povzročene hiponatriemije, ni. Pomanjkanje klorida je običajno blago in ga običajno ni treba zdraviti.

Tiazidi lahko zmanjšajo izločanje kalcija s sečem in povzročijo občasno in blago zvečanje njegove serumske vrednosti v odsotnosti motenj presnove kalcija. Izrazita hiperkalcemija je lahko znak prikrita hiperparatiroidizma. Zdravljenje s tiazidi je treba prekiniti pred ugotavljanjem delovanja obščitnic.

Tiazidi zvečajo izločanje magnezija s sečem, zato se lahko pojavi hipomagneziemija.

Litij: kombinacija litija in zdravila CoAprovel ni priporočena (glejte poglavje 4.5).

Test za ugotavljanje jemanja nedovoljenih substanc (antidopinški test): zaradi hidroklorotiazida, ki ga zdravilo vsebuje, je lahko test za ugotavljanje jemanja nedovoljenih poživil pozitiven.

Splošno: pri bolnikih, pri katerih sta tonus žilja in delovanje ledvic odvisna predvsem od delovanja sistema renin-angiotenzin-aldosteron (na primer pri bolnikih s hudo kongestivno srčno insuficienco ali ledvično boleznijo, vključno s stenozo ledvične arterije), se lahko med zdravljenjem z zaviralci angiotenzin-konvertaze ali antagonisti angiotenzina II, ki vplivajo na ta sistem, pojavijo akutna hipotenzija, azotemija, oligurija ali redko akutna ledvična odpoved (glejte poglavje 4.5). Kot pri vseh antihipertenzivih lahko preveliko znižanje krvnega tlaka pri bolnikih z ishemično kardiopatijo ali ishemično kardiovaskularno boleznijo povzroči miokardni infarkt ali kap.

Preobčutljivostne reakcije na hidroklorotiazid se lahko pojavijo tako pri bolnikih, ki imajo v anamnezi podatek o alergiji ali bronhialni astmi, kot pri tistih, ki ju še niso imeli; pogosteje pa se pojavijo pri tistih, ki so alergijo ali bronhialno astmo že imeli.

Pri bolnikih, ki jemljejo tiazidne diuretike, so opazili eksacerbacijo ali aktivacijo sistemskega eritematoznega lupusa.

Pri uporabi tiazidnih diuretikov so poročali o primerih fotosenzitivnih reakcij (glejte poglavje 4.8). Če se takšna reakcija pojavi, je zdravljenje priporočljivo prekiniti. V kolikor je ponovna uporaba diuretika nujna, je izpostavljen dele kože priporočljivo zaščititi pred soncem ali umetnim UVA sevanjem.

Nosečnost: zdravljenja z antagonisti angiotenzina II se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonisti angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonisti angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Odstop žilnice, akutna miopija in sekundarni akutni glavkom z zaprtim zakotjem: zdravila, ki vsebujejo sulfonamide ali njihove derivate lahko povzročijo idiosinkratično reakcijo, ki povzroči odstop žilnice z okvaro vidnega polja, prehodno kratkovidnost in akutni glavkom z zaprtim zakotjem. Hidroklorotiazid je sicer sulfonamid, vendar pa so do sedaj med njegovo uporabo poročali le o posameznih primerih akutnega glavkoma z zaprtim zakotjem. Simptomi vključujejo akuten pojav zmanjšane ostrine vida ali bolečine v očesu in se običajno pojavijo v nekaj urah ali tednih po začetku zdravljenja. Nezdravljeni akutni glavkom z zaprtim zakotjem povzroči trajno izgubo vida. Osnovni ukrep je ukinitve uporabe zdravila v najkrajšem možnem času. Če se intraokularni tlak kljub temu ne zniža, bo morda treba razmisliti o takojšnjem zdravljenju z zdravili ali kirurškim posegu. Predhoden pojav alergije na sulfonamide ali peniciline je lahko dejavnik tveganja za razvoj akutnega glavkoma z zaprtim zakotjem (glejte poglavje 4.8).

Pomožne snovi:

Zdravilo CoAprovel 300 mg/12,5 mg tablete vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Zdravilo CoAprovel 300 mg/12,5 mg tablete vsebuje natrij. To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na tableto, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

Nemelanomski kožni rak

Dve epidemiološki študiji, izvedeni na podlagi podatkov registra raka za Dansko, sta pokazali, da zaradi izpostavljenosti povečanemu kumulativnemu odmerku hidroklorotiazida obstaja povečano tveganje za razvoj nemelanomskega kožnega raka (bazaloceličnega karcinoma in ploščatoceličnega karcinoma). Učinki hidroklorotiazida, ki povzročajo občutljivost na svetlobo, bi lahko delovali kot potencialni mehanizem za nemelanomski kožni rak.

Bolniki, ki se zdravijo s hidroklorotiazidom, morajo biti obveščeni o tveganju za razvoj nemelanomskega kožnega raka, in treba jim je svetovati, naj si redno pregledujejo kožo in naj takoj obvestijo zdravnika, če najdejo kakršne koli na novo nastale sumljive kožne spremembe. Možna preventivna ukrepa za zmanjševanje tveganja za nastanek kožnega raka, ki naj se svetujeta bolnikom, sta zmanjšanje izpostavljenosti sončni svetlobi in UV-žarkom ter uporaba ustrezne zaščite v primeru izpostavljenosti. Sumljive kožne spremembe je treba čim prej pregledati, po možnosti naj se opravi tudi histološki pregled biopsij. Poleg tega bi bilo morda treba ponovo premisliti o uporabi hidroklorotiazida pri bolnikih, ki so že preboleli nemelanomskega kožnega raka (glejte tudi poglavje 4.8).

Akutna toksičnost za dihala

Po uporabi hidroklorotiazida so poročali o zelo redkih hudih primerih akutne respiratorne toksičnosti, vključno s sindromom akutne dihalne stiske (ARDS - acute respiratory distress syndrome). Pljučni edem se običajno razvije v nekaj minutah do urah po zaužitju hidroklorotiazida. Simptomi ob nastopu bolezni vključujejo dispnejo, povišano telesno temperaturo, pljučno poslabšanje in hipotenzijo. Če obstaja sum na ARDS, je treba zdravilo CoAprovel ukiniti in uvesti ustrezno zdravljenje. Hidroklorotiazid se ne sme dajati bolnikom, pri katerih se je po zaužitju hidroklorotiazida že pojavil sindrom akutne dihalne stiske.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Drugi antihipertenzivi: antihipertenzijski učinek zdravila CoAprovel se lahko med sočasno uporabo drugih antihipertenzivov zveča. Uporaba irbesartana in hidroklorotiazida, pri odmerkih do 300 mg irbesartana/25 mg hidroklorotiazida, je pri bolnikih, ki dobivajo še druge antihipertenzive, tudi blokatorje kalcijevih kanalčkov in adrenergičnih receptorjev beta, varna. Na začetku zdravljenja z irbesartanom in tiazidnimi diuretiki ali brez njih se lahko zaradi predhodnega zdravljenja z velikimi odmerki diuretikov in posledično zmanjšane intravaskularnega volumna zveča nevarnost pojava hipotenzije, če predhodno nismo popravili intravaskularnega volumna (glejte poglavje 4.4).

Zdravila, ki vsebujejo aliskiren ali zaviralci ACE: podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povezana z večjo pogostnostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšane delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).

Litij: med sočasno uporabo litija in zaviralcev angiotenzin-konvertaze so opazili reverzibilno zvečanje serumske koncentracije litija in toksičnost. O podobnih učinkih so do sedaj pri irbesartanu poročali zelo redko. Tiazidi zmanjšujejo ledvični očistek litija, zato se med zdravljenjem z zdravilom CoAprovel poveča nevarnost zastrupitve z litijem. Sočasna uporaba litija in zdravila CoAprovel zato ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Če pa je tako zdravljenje nujno, je priporočljivo skrbno spremljanje serumske vrednosti litija.

Zdravila, ki vplivajo na kalij: zmanjševanje kalija, ki ga povzroča hidroklorotiazid, omili irbesartan, ki varčuje s kalijem. Kljub temu pa lahko pričakujemo, da se bo učinek hidroklorotiazida na izgubo kalija povečal pri sočasni uporabi drugih zdravil, ki so povezana s povečano izgubo kalija in hipokaliemijo (npr. pri uporabi drugih kaliuretičnih diuretikov, odvajal, amfotericina, karbenoksolona, natrijeve soli penicilina G). Na podlagi izkušenj z drugimi zdravili, ki zavirajo sistem renin-angiotenzin, domnevamo, da se lahko pri sočasni uporabi antikaliuretičnih diuretikov, pripravkov s kalijem, nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali drugih zdravil, ki zvečujejo serumske koncentracije kalija (na primer natrijev heparinat), serumska koncentracija kalija zviša. Pri bolnikih s povečanim tveganjem je priporočljivo nadzirati vrednosti kalija v serumu (glejte poglavje 4.4).

Zdravila, na katera vpliva serumska koncentracija kalija: med hkratnim zdravljenjem z zdravilom CoAprovel in drugimi zdravili, na katerih delovanje vpliva serumska koncentracija kalija (npr. z digitalisovimi glikozidi, antiaritmiki), je priporočeno redno preverjanje kalija v serumu.

Nesteroidna protivnetna zdravila: pri sočasnem zdravljenju z antagonistom angiotenzina II in nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAID) (npr. selektivnimi COX-2 zaviralci, acetilsalicilno kislino (> 3 g/dan) in neselektivnimi NSAID) se lahko antihipertenzivni učinek zmanjša.

Kot z zaviralci ACE, sočasna uporaba antagonistov angiotenzina II in NSAID lahko poveča tveganje za poslabšanje delovanja ledvic, vključno z možno akutno ledvično odpovedjo, in zvišanje kalija v plazmi, še posebej pri bolnikih, ki že imajo slabše delovanje ledvic. Pri sočasnem zdravljenju je potrebna previdnost, še posebej pri starostnikih. Bolniki morajo uživati primerno količino tekočine in po uvedbi sočasne uporabe je priporočljivo redno spremljanje delovanja ledvic.

Repaglinid: irbesartan lahko zavira OATP1B1. V eni klinični študiji so poročali, da je irbesartan, uporabljen 1 uro pred repaglinidom (substratom OATP1B1), povečal C_{max} repaglinida za 1,8-krat in njegovo AUC za 1,3-krat. V drugi študiji pa med sočasno uporabo teh dveh zdravil niso poročali o pomembnem farmakokinetičnem medsebojnem delovanju. Zato je lahko potrebna prilagoditev odmerka antidiabetičnih zdravil, kakršno je repaglinid (glejte poglavje 4.4).

Dodatni podatki o medsebojnem delovanju z irbesartanom: v kliničnih študijah hidroklorotiazid ni vplival na farmakokinetiko irbesartana. Presnova irbesartana večinoma poteka preko CYP2C9 in v manjšem obsegu z glukuronidacijo. Opazili niso nobenih pomembnih farmakokinetičnih in farmakodinamičnih interakcij pri sočasni uporabi irbesartana in varfarina, zdravila, ki se presnavlja preko CYP2C9. Vpliva CYP2C9 induktorjev, kot je rifampicin, na farmakokinetiko irbesartana niso proučevali. Farmakokinetika digoksina se ob sočasnem dajanju irbesartana ni spremenila.

Dodatni podatki o medsebojnem delovanju s hidroklorotiazidom: ob sočasni uporabi se lahko pojavijo interakcije med tiazidnimi diuretiki in naslednjimi zdravili:

Alkohol: pojavi se lahko ortostatska hipotenzija.

Antidiabetiki (peroralna zdravila in insulini): morda bo treba prilagoditi odmerek antidiabetika (glejte poglavje 4.4).

Holestiramin in holestipol: absorpcija hidroklorotiazida je zaradi anionskih izmenjevalnih smol motena. CoAprovel je treba jemati vsaj eno uro pred ali štiri ure po jemanju teh zdravil.

Kortikosteroidi, ACTH: znižanje elektrolitov, še posebej kalija (hipokaliemija).

Digitalisovi glikozidi: tiazidi, ki povzročajo hipokaliemijo ali hipomagneziemijo, lahko sprožijo z digitalisom inducirano srčno aritmijo (glejte poglavje 4.4).

Nesteroidna protivnetna zdravila: pri nekaterih bolnikih se lahko med hkratnim jemanjem nesteroidnih protivnetnih zdravil zmanjša diuretski, natriuretski in antihipertenzijski učinek tiazidnih diuretikov.

Presorni amini (npr. noradrenalin): učinkovitost presornih aminov se lahko zmanjša, vendar ne za toliko, da bi bilo treba zdravljenje zato ustaviti.

Nedepolarizirajoči relaksanti skeletnega mišičja (npr. tubokurarin): hidroklorotiazid lahko potencira delovanje nedepolarizirajočih relaksantov skeletnega mišičja.

Zdravila za zdravljenje protina: hidroklorotiazid lahko zveča serumsko koncentracijo sečne kisline, zato je treba v takem primeru odmerek zdravil za zdravljenje protina prilagoditi. Odmerek probenecida ali sulfipirazona je treba po potrebi zvečati. Med sočasnim zdravljenjem s tiazidnimi diuretiki so lahko preobčutljivostne reakcije na alopurinol pogostejše.

Kalcijeve soli: tiazidni diuretiki lahko zmanjšajo izločanje kalcija in tako zvišajo njegovo serumsko koncentracijo. Kadar dobiva bolnik pripravke s kalcijem ali zdravila, ki varčujejo s kalcijem (na primer vitamin D), je treba preverjati njegovo serumsko koncentracijo in odmerek kalcija po potrebi prilagoditi.

Karbamazepin: sočasna uporaba karbamazepina in hidroklorotiazida je povezana s tveganjem za pojav simptomatske hiponatriemije, zato je v tem primeru treba spremljati vrednosti elektrolitov. Če je mogoče, je treba uporabiti drugo skupino diuretikov.

Druge interakcije: tiazidni diuretiki lahko zvečajo hiperglikemični učinek blokatorjev beta in diazoksida. Antiholinergična zdravila (npr. atropin, beperiden) lahko zmanjšajo motiliteto prebavil in praznjenje želodca, zato se zveča biološka uporabnost tiazidnih diuretikov. Zaradi uporabe tiazidnih diuretikov se zveča nevarnost pojava neželenih učinkov amantadina. Tiazidi lahko zmanjšajo izločanje citotoksičnih zdravil (npr. ciklofosfamida, metotreksata) skozi ledvice in zvečajo njihovo mielosupresivno delovanje.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Antagonisti angiotenzina II

Uporaba antagonistov angiotenzina II v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba antagonistov angiotenzina II je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti. Čeprav ni na voljo kontrolnih epidemioloških podatkov glede tveganja pri uporabi antagonistov angiotenzina II, lahko podobno tveganje obstaja tudi za to skupino zdravil. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonisti angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonisti angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost antagonistom angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3).

V primeru izpostavljenosti antagonistom angiotenzina II od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic.

Otroke, katerih matere so prejemale antagoniste angiotenzina II, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti pojava hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Hidroklorotiazid

Izkušnje z jemanjem hidroklorotiazida med nosečnostjo, zlasti v prvem trimesečju, so omejene. Študije na živalih so nezadostne. Hidroklorotiazid prehaja skozi posteljico. Na osnovi farmakološkega mehanizma delovanja hidroklorotiazida lahko njegova uporaba v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti ogroža fetoplacentarno perfuzijo in lahko pri plodu ali novorojenčku povzroči zlatenico, motnje elektrolitskega ravnovesja in trombocitopenijo.

Hidroklorotiazida se ne sme uporabljati za zdravljenje gestacijskega edema, gestacijske hipertenzije ali preeklampsije zaradi nevarnosti zmanjšanja prostornine plazme in posledično zmanjšane pretoka preko posteljice, brez pozitivnih učinkov na potek bolezni.

Hidroklorotiazida se ne sme uporabljati za zdravljenje esencialne hipertenzije pri nosečnicah, razen v redkih primerih, ko ni možno uporabiti nobenega drugega zdravljenja.

Zdravilo CoAprovel vsebuje hidroklorotiazid, zato njegova uporaba v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočena. Če pred načrtovano nosečnostjo je treba izbrati drugo primerno zdravilo.

Dojenje

Antagonisti angiotenzina II

Podatkov o uporabi zdravila CoAprovel med dojenjem ni na voljo, zato uporaba zdravila CoAprovel med dojenjem ni priporočljiva. Med dojenjem je treba dati prednost alternativnim oblikam zdravljenja z bolj poznanim profilom varnosti. To še posebej velja v času dojenja novorojencev ali nedonošenčkov.

Ni znano, ali se irbesartan ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko.

Razpoložljivi farmakodinamični/toksikološki podatki pri podganah kažejo na izločanje irbesartana ali njegovih presnovkov v mleko (za podrobnosti glejte poglavje 5.3).

Hidroklorotiazid

Hidroklorotiazid se v majhnih količinah izloča v materino mleko. Tiazidi v velikih odmerkih, ki povzročijo močno diurezo, lahko zmanjšajo nastajanje mleka. Uporaba zdravila CoAprovel med dojenjem ni priporočljiva. Če se zdravilo CoAprovel uporablja med dojenjem, je treba uporabiti najmanjši možni odmerek.

Plodnost

Irbesartan ni vplival na plodnost podgan in njihovih potomcev v odmerkih, ki so povzročili prve znake toksičnih učinkov pri starših (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Na osnovi farmakodinamičnih lastnosti je malo verjetno, da bi zdravilo CoAprovel vplivalo na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri vožnji motornih vozil in delu s stroji pa je treba upoštevati, da se med zdravljenjem hipertenzije občasno lahko pojavita omotičnost in utrujenost.

4.8 Neželeni učinki

Kombinacija irbesartan/hidroklorotiazid

Med 898 bolniki s hipertenzijo, ki so v s placebom nadzorovanih študijah prejeli različne odmerke kombinacije irbesartan/hidroklorotiazid (razpon: 37,5 mg/6,25 mg do 300 mg/25 mg), je 29,5 % bolnikov izkusilo neželene učinke. Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali, so bili omotica (5,6 %), utrujenost (4,9 %), navzea/bruhanje (1,8 %) in motnje uriniranja (1,4 %). Poleg tega so v

študijah pogosto opazili tudi zvišanje vrednosti dušika sečnine v krvi (BUN) (2,3 %), kreatin-kinaze (1,7 %) in kreatinina (1,1 %).

V tabeli 1 so navedeni neželeni učinki, prejeti s spontanimi poročili, in tisti, o katerih so poročali v s placebom nadzorovanih študijah.

Pogostnost neželenih učinkov je v nadaljevanju navedena v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Tabela 1: Neželeni učinki v s placebom nadzorovanih kliničnih študijah in spontana poročila		
<i>Preiskave:</i>	Pogosti:	zvišanje vrednosti dušika sečnine v krvi (BUN), kreatinina in kreatin-kinaze
	Občasni:	znižanje vrednosti serumskega kalija in natrija
<i>Srčne bolezni:</i>	Občasni:	sinkopa, hipotenzija, tahikardija, edem
<i>Bolezni živčevja:</i>	Pogosti:	omotica
	Občasni:	ortostatska omotica
	Neznana pogostnost:	glavobol
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta:</i>	Neznana pogostnost:	tinitus
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:</i>	Neznana pogostnost:	kašelj
<i>Bolezni prebavil:</i>	Pogosti:	navzea/bruhanje
	Občasni:	driska
	Neznana pogostnost:	dispepsija, paragevzija
<i>Bolezni sečil:</i>	Pogosti:	motnje uriniranja
	Neznana pogostnost:	okvara delovanja ledvic, vključno s posameznimi primeri odpovedi ledvic pri bolnikih s tveganjem (glejte poglavje 4.4)
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:</i>	Občasni:	otekanje udov
	Neznana pogostnost:	artralgija, mialgija
<i>Presnovne in prehranske motnje:</i>	Neznana pogostnost:	hiperkaliemija
<i>Žilne bolezni:</i>	Občasni:	zardevanje
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:</i>	Pogosti:	utrujenost
<i>Bolezni imunskega sistema:</i>	Neznana pogostnost:	primeri preobčutljivostnih reakcij, kot so angioedem, izpuščaji, urtikarija
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:</i>	Občasni:	zlatenica
	Neznana pogostnost:	hepatitis, motnje delovanja jeter
<i>Motnje reprodukcije in dojk:</i>	Občasni:	motnje pri spolnosti, spremembe libida

Dodatni podatki o posameznih učinkovinah: poleg zgoraj naštetih neželenih učinkov, ki se lahko pojavijo med uporabo kombiniranega zdravila, se utegnejo med jemanjem zdravila CoAprovel pojaviti tudi neželeni učinki, o katerih so predhodno poročali pri jemanju posamezne učinkovine. V tabeli 2 in 3 so navedeni neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi posamezne učinkovine zdravila CoAprovel.

Tabela 2: Neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi **irbesartana** samega

<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema:</i>	Neznana pogostnost:	anemija, trombocitopenija
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:</i>	Občasni:	bolečina v prsnem košu
<i>Bolezni imunskega sistema:</i>	Neznana pogostnost:	anafilaški reakcija vključno z anafilaškim šokom
<i>Presnovne in prehranske motnje:</i>	Neznana pogostnost:	hipoglikemija

Tabela 3: Neželjeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi **hidroklorotiazida** samega

<i>Preiskave:</i>	Neznana pogostnost:	neravnovesje elektrolitov (vključno s hipokaliemijo in hiponatriemijo, glejte poglavje 4.4), hiperurikemija, glikozurija, hiperglikemija in zvišanje vrednosti holesterola ter trigliceridov
<i>Srčne bolezni:</i>	Neznana pogostnost:	aritmija
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema:</i>	Neznana pogostnost:	aplastična anemija, zavora delovanja kostnega mozga, nevtropenija/agranulocitoza, hemolitična anemija, levkopenija, trombocitopenija
<i>Bolezni živčevja:</i>	Neznana pogostnost:	vrtočlavlava, parestezija, omotica, nemir
<i>Očesne bolezni:</i>	Neznana pogostnost:	prehodno zamegljen vid, ksantopsija, akutna kratkovidnost in sekundarni akutni glavkom z zaprtim zakotjem, odstop žilnice
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:</i>	Zelo redki: Neznana pogostnost:	sindrom akutne dihalne stiske (ARDS) (glejte poglavje 4.4) respiratorni distres (vključno s pljučnico in pljučnim edemom)
<i>Bolezni prebavil:</i>	Neznana pogostnost:	vnetje trebušne slinavke, anoreksija, driska, obstipacija, draženje želodca, vnetje žleze slinavke, izguba apetita
<i>Bolezni sečil:</i>	Neznana pogostnost:	intersticijski nefritis, motnje delovanja ledvic
<i>Bolezni kože in podkožja:</i>	Neznana pogostnost:	anafilaški reakcije, toksična epidermalna nekroliza, nekrotizirajoči angitis (vaskulitis, vnetje kožnih žil ali mezoepitelija), reakcije, podobne kožnemu eritematoznemu lupusu, reaktivacija kožnega eritematoznega lupusa, fotosenzitivne reakcije, izpuščaj, urtikarija
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:</i>	Neznana pogostnost:	oslabelelost, mišični krč
<i>Žilne bolezni:</i>	Neznana pogostnost:	ortostatska hipotenzija
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:</i>	Neznana pogostnost:	zvišana telesna temperatura
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:</i>	Neznana pogostnost:	zlatenica (intrahepatska holestatska zlatenica)
<i>Psihiatrične motnje:</i>	Neznana pogostnost:	depresija, motnje spanja
<i>Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)</i>	Neznana pogostnost:	nemelanomski kožni rak (bazalocelični karcinom in ploščatocelični karcinom)

Nemelanomski kožni rak: Na podlagi obstoječih podatkov epidemioloških študij so ugotovili, da obstaja razmerje med kumulativnim odmerkom hidroklorotiazida in nemelanomskim kožnim rakom (glejte tudi poglavji 4.4 in 5.1).

Neželeni učinki hidroklorotiazida, ki so odvisni od odmerka (zlasti elektrolitske motnje), se lahko med titriranjem hidroklorotiazida povečajo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila **na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v prilogi V**.

4.9 Preveliko odmerjanje

O zdravljenju posledic prevelikega odmerjanja zdravila CoAprovel ni specifičnih podatkov. Bolnika je treba skrbno opazovati. Zdravljenje je simptomatsko in podporno. Ukrepanje je odvisno od tega, koliko časa je minilo od zaužitja prevelikega odmerka in kako hudi so simptomi. Pri bolniku je priporočeno izzvati bruhanje in/ali mu izprati želodec. Pri zdravljenju prevelikega odmerjanja je lahko koristna tudi uporaba aktivnega oglja. Pogosto je treba preverjati serumske vrednosti elektrolitov in kreatinina. Če se pojavi hipotenzija, je treba bolnika namestiti v ležeči položaj in mu hitro začeti nadomeščati sol in tekočino.

Po prevelikem odmerjanju irbesartana se najpogosteje pojavita hipotenzija in tahikardija; pojavi se lahko tudi bradikardija.

Po prevelikem odmerjanju hidroklorotiazida se pojavita izguba elektrolitov (hipokaliemija, hipokloremija, hiponatriemija) in dehidracija, ki sta posledica čezmerne diureze. Najpogostejši znaki in simptomi prevelikega odmerjanja so navzea in somnolenca. Posledica hipokaliemije so mišični krči in/ali poudarjene srčne aritmije, povezane s sočasno uporabo digitalisovih glikozidov in nekaterih antiaritmikov.

Irbesartan se s hemodializo ne izloči iz organizma. Koliko hidroklorotiazida se izloči s hemodializo, niso ugotavljali.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antagonisti angiotenzina II, kombinacije
oznaka ATC: C09DA04

Mehanizem delovanja

Zdravilo CoAprovel je kombinacija irbesartana, antagonist angiotenzina II, in tiazidnega diuretika hidroklorotiazida. Antihipertenzijski učinek obeh učinkovin je aditiven in zvišan krvni tlak se zniža bolj kot po jemanju samo ene od učinkovin.

Irbesartan je močan selektivni antagonist receptorjev (podtipa AT₁) angiotenzina II. Uporablja se peroralno. Zavira vse učinke angiotenzina II, ki jih posredujejo receptorji AT₁, ne glede na izvor in pot nastanka angiotenzina II. Zaradi selektivnega antagonizma receptorjev angiotenzina II (AT₁) se zvečata plazemski koncentraciji renina in angiotenzina II in zniža plazemska koncentracija aldosterona. Priporočeni odmerki irbesartana na serumsko koncentracijo kalija bistveno ne vplivajo pri bolnikih, pri katerih ni nevarnosti za pojav motenj ravnovesja elektrolitov (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Irbesartan ne zavira ACE (kininaza-II), encima, ki tvori angiotenzin II in razgrajuje bradikinin v neaktivne presnovke. Irbesartan za svoje delovanje ne potrebuje presnovne aktivacije.

Hidroklorotiazid je tiazidni diuretik. Antihipertenzijski mehanizem delovanja tiazidnih diuretikov ni natančno znan. Tiazidi vplivajo na mehanizem reabsorpcije elektrolitov v ledvičnih tubulih, in sicer tako, da neposredno zvečajo izločanje približno enakih količin natrija in klorida. Zaradi diuretskega delovanja hidroklorotiazida se zmanjša prostornina plazme ter zvečata aktivnost renina in izločanje aldosterona; posledično se zveča izguba kalija in hidrogenkarbonata v seču ter zmanjša serumska koncentracija kalija. Med hkratnim zdravljenjem z irbesartanom se verjetno, zaradi blokade sistema renin-angiotenzin-aldosteron, zmanjša izplavljanje kalija, ki ga povzročajo ti diuretiki. Diureza se zveča 2 uri po zaužitju hidroklorotiazida, njegov učinek je največji čez približno 4 ure, traja pa približno 6-12 ur.

Kombinacija hidroklorotiazida in irbesartana povzroči od odmerka odvisno aditivno znižanje krvnega tlaka znotraj terapevtskega intervala. Diastolični krvni tlak se je pri bolnikih, pri katerih zdravljenje s 300 mg irbesartana ni bilo dovolj učinkovito in so začeli jemati tudi po 12,5 mg hidroklorotiazida enkrat na dan, 24 ur po zaužitju odmerka znižal za povprečno 6,1 mmHg bolj kot po uporabi placeba. Med kombiniranim zdravljenjem s 300 mg irbesartana in 12,5 mg hidroklorotiazida se je sistolični krvni tlak znižal do 13,6 mmHg, diastolični pa do 11,5 mmHg bolj kot po uporabi placeba.

Omejeni klinični podatki (7 od 22 bolnikov) kažejo, da se lahko bolniki, ki niso urejeni s kombinacijo 300 mg/12,5 mg, odzovejo na povečanje na 300 mg/25 mg. Pri teh bolnikih so opazili stopnjevanje učinka na znižanje sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka (sistoličnega za 13,3 mmHg, diastoličnega za 8,3 mmHg).

Pri bolnikih z blago do zmerno hipertenzijo, ki so enkrat na dan dobili po 150 mg irbesartana in 12,5 mg hidroklorotiazida, se je 24 ur po zaužitju odmerka sistolični krvni tlak znižal za 12,9 mmHg bolj kot po uporabi placeba, diastolični pa za 6,9 mmHg. Največji učinek je bil dosežen po 3-6 urah. Ocenjevanje krvnega tlaka pri bolnikih, ki so jim ga merili 24 ur in so dobivali enkrat na dan po 150 mg irbesartana in 12,5 mg hidroklorotiazida je pokazal, da se je krvni tlak v obdobju 24 ur konstantno zmanjševal in da je srednje 24 urno znižanje sistoličnega krvnega tlaka 15,8 mmHg večje kot pri uporabi placeba, diastoličnega pa za 10,0 mmHg. Med 24-urnim merjenjem krvnega tlaka pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo CoAprovel 150 mg/12,5 mg, je bilo razmerje med najmanjšim in največjim učinkom 100%. Pri merjenju z manšeto v ambulanti je bilo pri bolnikih, ki so jemali zdravilo CoAprovel 150 mg/12,5 mg, to razmerje 68%, pri tistih, ki so dobivali zdravilo CoAprovel 300 mg/12,5 mg, pa 76%. Krvni tlak se v 24 urah, niti v najnižji točki, ni čezmerno znižal. Pri odmerjanju enkrat na dan je bilo znižanje krvnega tlaka varno in učinkovito.

Pri bolnikih, pri katerih se krvni tlak med zdravljenjem s 25 mg hidroklorotiazida ni dovolj znižal, se je po dodatku irbesartana sistolični krvni tlak dodatno znižal za povprečno 11,1 mmHg glede na placebo, diastolični pa za 7,2 mmHg.

Krvni tlak se zniža že po prvem odmerku irbesartana in hidroklorotiazida, izrazito v 1-2 tednih, najbolj pa v 6-8 tednih. V študijah, ki so trajale dolgo časa, so ugotovili, da je učinek irbesartana/hidroklorotiazida trajal še več kot eno leto. Posebnih študij z zdravilom CoAprovel ni, kljub temu pa povratnega zvišanja krvnega tlaka pri bolnikih, ki so jemali bodisi irbesartan bodisi hidroklorotiazid, po prenehanju jemanja zdravila niso opazili.

Vpliva kombiniranega zdravljenja z irbesartanom in hidroklorotiazidom na obolevnost in smrtnost niso preučevali. V epidemioloških študijah so ugotovili, da se zaradi dolgotrajnega zdravljenja s hidroklorotiazidom zmanjša nevarnost pojava bolezni srca in ožilja in umrljivosti zaradi njih.

Odziv na zdravljenje z zdravilom CoAprovel ni odvisen od starosti ali spola. Pri temnopoltih bolnikih s hipertenzijo je odziv na samostojno zdravljenje z irbesartanom pomembno manjši, podobno kot pri drugih zdravilih, ki vplivajo na renin-angiotenzinski sistem. Če se irbesartanu doda majhen odmerek hidroklorotiazida (na primer 12,5 mg na dan), se antihipertenzivni učinek pri temnopoltih bolnikih približa tistemu pri netemnopoltih bolnikih.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost in varnost zdravila CoAprovel kot začetnega zdravila za zdravljenje hude hipertenzije (definirana kot diastolični tlak v sedečem položaju (SeDBP) \geq 110 mmHg) sta bili ovrednoteni z multicentrično, randomizirano, dvojno slepo, z učinkovino nadzorovano, 8-tedensko študijo paralelnih skupin. Skupaj je bilo randomiziranih 697 bolnikov v razmerju 2:1, bodisi na irbesartan/hidroklorotiazid 150 mg/12,5 mg bodisi na irbesartan 150 mg. Po enem tednu zdravljenja so odmere sistematično povečali (pred ovrednotenjem odziva na nižji odmerek) na irbesartan/hidroklorotiazid 300 mg/25 mg oziroma irbesartan 300 mg.

V študijo je bilo vključenih 58% bolnikov moškega spola. Srednja starost bolnikov je bila 52,5 let, 13% bolnikov je bilo starih 65 let ali starejših. 75 let ali več je bilo starih le 2% bolnikov. Dvanajst odstotkov (12%) bolnikov je imelo sladkorno bolezen, 34% bolnikov pa hiperlipidemijo. Najpogostejša bolezen srca je bila stabilna angina pectoris, ki jo je imelo 3,5% vključenih bolnikov.

Primarni cilj te študije je bil primerjati odstotek bolnikov z nadzorovano vrednostjo diastoličnega tlaka v sedečem položaju (SeDBP $<$ 90 mmHg) v 5. tednu zdravljenja. Vrednost SeDBP $<$ 90 mmHg je bila dosežena pri sedemindesetih odstotkih (47,2%) bolnikov, ki so se zdravili s kombinacijo in 33,2% bolnikov, ki so se zdravili z irbesartanom ($p = 0,0005$). Ob vključitvi v študijo je bila srednja vrednost krvnega tlaka v obeh skupinah približno 172/113 mmHg. Po 5-ih tednih zdravljenja se je v skupini, ki je prejela irbesartan/hidroklorotiazid, zmanjšala za 30,8/24,0 mmHg (sistolični/diastolični krvni tlak v sedečem položaju), v skupini, ki je prejela irbesartan pa za 21,1/19,3 mmHg ($p < 0,0001$).

Pri bolnikih, ki so se zdravili s kombinacijo, so poročali o enaki vrsti in pogostnosti neželenih učinkov kot pri bolnikih, ki so se zdravili samo z eno učinkovino. Med 8-tedenskim zdravljenjem niso v nobeni skupini poročali o pojavu sinkope. V skupini, ki je prejela kombinacijo učinkovin so pri 0,6% bolnikov poročali o pojavu hipotenzije in pri 2,8% bolnikov o pojavu omotice. V skupini, ki je prejela samo eno učinkovino, o pojavu hipotenzije niso poročali, o pojavu omotice pa so poročali pri 3,1% bolnikov.

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z blokatorjem receptorjev angiotenzina II so raziskali v dveh velikih randomiziranih, kontroliranih preskušanjih: ONTARGET (ONGOING Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) in VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes). Študijo ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare končnih organov. Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo.

Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali kardiovaskularnih izidov ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opažali večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in blokatorje receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in blokatorjev receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Študija ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je preučevala koristi dodatka aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali blokatorjem receptorjev angiotenzina II pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, kardiovaskularno boleznijo ali obojim. Študija se je končala predčasno zaradi večjega tveganja za neželene izide. Kardiovaskularna smrt in možganska kap sta bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo. Tudi resni interesantni neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo.

Nemelanomski kožni rak:

Na podlagi obstoječih podatkov epidemioloških študij so ugotovili, da obstaja razmerje med kumulativnim odmerkom hidroklorotiazida in nemelanomskim kožnim rakom. Ena od študij je vključevala 71.533 bolnikov z bazalnoceličnim karcinomom in 8.629 bolnikov s ploščatoceličnim karcinomom, ki so jih primerjali s kontrolnim vzorcem 1.430.833 bolnikov z bazalnoceličnim karcinomom in 172.462 bolnikov s ploščatoceličnim karcinomom. Veliki odmerki hidroklorotiazida (kumulativno ≥ 50.000 mg) so bili povezani s prilagojenim razmerjem obetov (OR) 1,29 (95-odstotni IZ: 1,23–1,35) za bazalnocelični karcinom in 3,98 (95-odstotni IZ: 3,68–4,31) za ploščatocelični karcinom. Pokazalo se je jasno razmerje med kumulativnim odmerkom in odzivom nanj, tako pri bazalnoceličnem karcinomu kot pri ploščatoceličnem karcinomu. Druga študija je pokazala možno povezavo med rakom ustnice (ploščatoceličnim karcinomom) in izpostavljenostjo hidroklorotiazidu. S pomočjo strategije vzorčenja iz tveganih populacij so primerjali 633 primerov raka ustnice s kontrolno populacijo 63.067 bolnikov. Razmerje med kumulativnim odmerkom in odzivom so dokazali s tem, da se je prilagojeni OR z 2,1 (95-odstotni IZ: 1,7–2,6), zvišal na 3,9 (3,0–4,9) pri velikih odmerkih (~ 25.000 mg) in celo na 7,7 (5,7–10,5) pri največjih kumulativnih odmerkih (~ 100.000 mg) (glejte tudi poglavje 4.4).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične lastnosti posameznih učinkovin se med njuno hkratno uporabo ne spremenijo.

Absorpcija

Irbesartan in hidroklorotiazid sta peroralno aktivni učinkovini, ki za aktivnost ne potrebuje biotransformacije. Po peroralnem jemanju zdravila CoAprovel je biološka uporabnost irbesartana približno 60-80%, hidroklorotiazida pa 50-80%. Sočasno uživanje hrane na biološko uporabnost zdravila CoAprovel ne vpliva. Najvišja plazemska koncentracija irbesartana se doseže 1,5-2 ure po peroralnem jemanju, najvišja plazemska koncentracija hidroklorotiazida pa čez 1-2,5 ure.

Porazdelitev

Na plazemske beljakovine se veže približno 96% irbesartana, na celične sestavine krvi pa zanemarljivo malo. Porazdelitveni volumen irbesartana je 53-93 litrov. Na plazemske beljakovine se veže približno 68% hidroklorotiazida; njegov porazdelitveni volumen je 0,83 do 1,14 l/kg.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika irbesartana v odmerku 10 do 600 mg je linearna in odvisna od odmerka. Po zaužitju odmerka, večjega od 600 mg, ne pride do proporcionalnega zvečanja absorpcije; mehanizem tega pojava ni znan. Celoten telesni očistek je 157 do 176 ml/min, ledvični pa 3 do 3,5 ml/min. Končni razpolovni čas izločanja irbesartana je 11 do 15 ur. Stanje dinamičnega ravnovesja se doseže v treh dneh jemanja zdravila enkrat na dan. Omejeno kopičenje irbesartana v plazmi ($< 20\%$) se pojavi po več dneh jemanja irbesartana enkrat na dan. V študiji so ugotovili nekoliko višjo koncentracijo irbesartana pri ženskah s hipertenzijo. Razlik pri razpolovnem času in kopičenju ni. Prilagoditev odmerka pri ženskah ni potrebna. Vrednosti AUC in C_{max} za irbesartan sta pri starejših osebah (≥ 65 let) nekoliko večji kot pri mlajših (18 do 40 let). Končna razpolovna časa pa se bistveno ne razlikujeta. Starejšim bolnikom odmerka ni treba prilagoditi. Srednji razpolovni čas hidroklorotiazida je 5 do 15 ur.

Biotransformacija

Po peroralni ali intravenski uporabi irbesartana ^{14}C je v obtoku 80 do 85% nespremenjene učinkovine. Irbesartan se presnavlja v jetih s konjugacijo z glukuronsko kislino in z oksidacijo. Glavni presnovek v obtoku je irbesartanov glukuronid (približno 6%). Študije *in vitro* kažejo, da se irbesartan oksidira predvsem s pomočjo encima CYP2C9 citokroma P450; učinek izoenzima CYP3A4 je zanemarljiv.

Izločanje

Irbesartan in njegovi presnovki se izločajo z žolčem in skozi ledvice. Po peroralni ali intravenski uporabi irbesartana ^{14}C se s sečem izloči približno 20% radioaktivne snovi, preostanek pa z blatom. V nespremenjeni obliki se s sečem izloči manj kot 2% odmerka. Hidroklorotiazid se ne presnavlja, temveč se hitro izloči skozi ledvice. V 24 urah se v nespremenjeni obliki izloči najmanj 61% peroralnega odmerka hidroklorotiazida. Hidroklorotiazid prehaja skozi placento, ne pa tudi skozi hematoencefalno bariero in se izloča v materino mleko.

Ledvična okvara

Pri bolnikih z ledvično okvaro in pri tistih na hemodializi farmakokinetični parametri irbesartana niso bistveno spremenjeni. Irbesartan se s hemodializo ne odstrani iz organizma. Pri bolnikih z ledvičnim očistkom < 20 ml/min se razpolovni čas izločanja hidroklorotiazida podaljša na 21 ur.

Jetrna okvara

Pri bolnikih z blago do zmerno cirozo farmakokinetični parametri irbesartana niso bistveno spremenjeni. Študij pri bolnikih s hudo jetrno okvaro niso izvedli.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Irbesartan/hidroklorotiazid

Potencialno toksičnost kombinacije irbesartan/hidroklorotiazid so po peroralnem dajanju ocenjevali pri podganah in opicah, v raziskavah ki so trajale do 6 mesecev. Toksičnega delovanja, ki bi bilo pomembno tudi za terapevtske odmerke pri ljudeh, niso dokazali.

Pri podganah in opicah, ki so prejemale kombinacijo 10 mg irbesartana in 10 mg hidroklorotiazida na kg/dan ter 90 mg irbesartana in 90 mg hidroklorotiazida na kg/dan, so se po znižanju krvnega tlaka (pri čemer niso opazili pomembnih toksikoloških interakcij) zaradi uporabe ene učinkovine ali kombiniranega dajanja pojavile naslednje spremembe:

- ledvične spremembe so se kazale kot blago zvečanje sečnine in kreatinina v serumu ter hiperplazija/hipertrofija jukstaglomerulnega aparata, kar je neposredna posledica interakcije med irbesartanom in sistemom renin-angiotenzin;
- blago zmanjšanje eritrocitnih parametrov (eritrocitov, hemoglobina in hematokrita);
- pri nekaj podganah, ki so v študiji toksičnosti 6 mesecev dobivale po 90 mg irbesartana na kg/dan in 90 mg hidroklorotiazida na kg/dan ter kombinacijo irbesartana in hidroklorotiazida (10 mg/10 mg/kg/dan), so opazili spremembo barve želodca, razjede in fokalno nekrozo želodčne sluznice; teh lezij pri opicah ni bilo;
- znižanje kalija v serumu med uporabo hidroklorotiazida, ki je bilo med kombiniranim dajanjem z irbesartanom manj izrazito.

Večina naštetih učinkov je verjetno posledica farmakološke aktivnosti irbesartana (blokade z angiotenzinom II inducirane inhibicije sproščanja renina in stimulacije celic, v katerih renin nastaja), in se pojavijo tudi med uporabo zaviralcev angiotenzin-konvertaze. Ugotovitve pa ne veljajo za terapevtske odmerke irbesartana/hidroklorotiazida pri ljudeh.

Podganje samice so dobivale toksične odmerke irbesartana in hidroklorotiazida v kombinaciji, vendar se teratogeni učinki niso pojavili. Vpliva kombinirane uporabe irbesartana in hidroklorotiazida na plodnost v študijah na živalih niso ugotavljali, kajti neželenih učinkov na plodnost bodisi irbesartana bodisi hidroklorotiazida pri živalih in ljudeh niso dokazali. V študijah na živalih so ugotovili, da drugi antagonist angiotenzina II vpliva na plodnost. To so ugotovili tudi med kombinirano uporabo hidroklorotiazida in majhnega odmerka tega drugega antagonista angiotenzina II.

Dokazov o mutagenem in klastogenem delovanju kombinacije irbesartana in hidroklorotiazida ni. Kancerogenega delovanja te kombinacije v študijah na živalih niso ugotavljali.

Irbesartan

Dokazov o nenormalni sistemski toksičnosti ali toksičnosti za ciljni organ pri klinično primernih odmerkih ni. V predkliničnih varnostnih študijah so veliki odmerki irbesartana (≥ 250 mg/kg/dan pri podganah in ≥ 100 mg/kg/dan pri opicah) povzročili zmanjšanje parametrov rdečih krvnih celic (eritrociti, hemoglobin, hematokrit). Zelo veliki odmerki irbesartana (≥ 500 mg/kg/dan) so povzročili degeneracijske spremembe ledvic (kot na primer intersticijski nefritis, razširjanje tubulov, bazofilne tubule, zvečano plazemsko koncentracijo sečnine in kreatinina) pri podganah in opicah, kar je bila verjetno posledica hipotenzivnega učinka zdravila, zaradi katerega se je zmanjšala renalna perfuzija. Irbesartan je povzročil hiperplazijo/hipertrofijo jukstaglomerulnih celic (pri podganah po odmerku ≥ 90 mg/kg/dan in pri opicah po odmerku ≥ 10 mg/kg/dan). Vse te spremembe so bile verjetno posledica farmakološke aktivnosti irbesartana. Pri terapevtskih odmerkih irbesartana pri ljudeh ne kaže, da bi bila hiperplazija/hipertrofija jukstaglomerulnih celic kakorkoli pomembna.

Dokazov o mutagenosti, klastogenosti ali karcinogenosti ni.

V študijah pri samcih in samicah podgan plodnost in sposobnost razmnoževanja nista bili prizadeti niti pri peroralnih odmerkih irbesartana, ki so pri starših povzročili toksične učinke (od 50 do 650 mg/kg/dan), vključno s pogini pri največjih odmerkih. Pomembnih učinkov na število rumenih teles, nidacijo ali preživetje zarodkov niso opazili. Irbesartan ni vplival na preživetje, razvoj ali sposobnost razmnoževanja potomcev. V študijah pri živalih so v zarodkih podgan in kunčjih samic odkrili z radioaktivnim izotopom označen irbesartan. Irbesartan se izloča v mleko doječih podgan.

V študijah na živalih so ugotovili pojav prehodnih toksičnih učinkov (zvečano votlino ledvičnega meha, hidroureter ali podkožni edem) pri plodovih podgan, ki pa so po rojstvu izginili. Pri kuncih je prišlo do abortusa ali zgodnje absorpcije pri odmerkih, ki so povzročili pomembno toksičnost pri samici, vključno s smrtjo. Teratogenih učinkov pri podganah ali kuncih niso opazili.

Hidroklorotiazid

Na nekaj eksperimentalnih modelih so opazili genotoksično in karcinogeno delovanje hidroklorotiazida, vendar pa dokazi niso zanesljivi.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

mikrokristalna celuloza
premreženi natrijev karmelozat
laktoza monohidrat
magnezijev stearat
hidratirani koloidni silicijev dioksid
predgelirani koruzni škrob
rdeči in rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatle s 14 tabletami v pretisnem omotu iz PVC/PVDC/aluminija.

Škatle z 28 tabletami v pretisnih omotih iz PVC/PVDC/aluminija.

Škatle s 56 tabletami v pretisnih omotih iz PVC/PVDC/aluminija.

Škatle z 98 tabletami v pretisnih omotih iz PVC/PVDC/aluminija.

Škatle s 56 x 1 tableto v perforiranih enoodmernih pretisnih omotih iz PVC/PVDC/aluminija.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Francija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/98/086/004-006

EU/1/98/086/008

EU/1/98/086/010

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 15 oktober 1998

Datum zadnjega podaljšanja: 15 oktober 2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

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

1. IME ZDRAVILA

CoAprovel 150 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg irbesartana in 12,5 mg hidroklorotiazida.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 38,5 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Tablete so Breskove barve, bikonveksne in ovalne oblike. Na eni strani imajo vtisnjeno obliko srca, na drugi pa vrezano številko 2875.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje esencialne hipertenzije.

Ta fiksna kombinacija je namenjena za zdravljenje odraslih bolnikov pri katerih krvni tlak ni primerno urejen ob uporabi irbesartana ali hidroklorotiazida samega (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Bolniki lahko zdravilo CoAprovel jemljejo enkrat na dan skupaj s hrano ali brez nje. Priporočeno je individualno prilagajanje odmerka posameznih učinkovin (irbesartana in hidroklorotiazida).

Kadar je klinično primerno, se lahko razmisli o prehodu iz monoterapije na kombinirano zdravljenje:

- Zdravilo CoAprovel 150 mg/12,5 mg je namenjeno bolnikom, pri katerih se zvišan krvni tlak med zdravljenjem samo s hidroklorotiazidom ali samo s 150 mg irbesartana ni dovolj znižal.
- Zdravilo CoAprovel 300 mg/12,5 mg je namenjeno bolnikom, pri katerih se krvni tlak med zdravljenjem s 300 mg irbesartana ali z zdravilom CoAprovel 150 mg/12,5 mg ni dovolj znižal.
- Zdravilo CoAprovel 300 mg/25 mg je namenjeno bolnikom, pri katerih se krvni tlak med zdravljenjem z zdravilom CoAprovel 300 mg/12,5 mg ni dovolj znižal.

Dnevni odmerki, večji od 300 mg irbesartana/25 mg hidroklorotiazida, niso priporočeni.

Kadar je nujno, smejo bolniki poleg zdravila CoAprovel jemati tudi drug antihipertenziv (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1).

Posebne skupine bolnikov

Ledvična okvara

Zdravilo CoAprovel vsebuje hidroklorotiazid, zato za bolnike s hudo motenim delovanjem ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) ni primeren. Za te bolnike so bolj kot tiazidi primerni diuretiki

Henlejeve zanke. Pri bolnikih z ledvično okvaro, pri katerih je ledvični očistek kreatinina ≥ 30 ml/min, prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Jetrna okvara

Zdravilo CoAprovel ni primerno za bolnike s hudo jetrno okvaro. Pri bolnikih z okvarjeno jetrno funkcijo je treba tiazidne diuretike uporabljati zelo previdno. Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 4.3).

Starostniki

Pri starostnikih odmerka zdravila CoAprovel ni treba prilagajati.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila CoAprovel nista bili dokazani, zato uporaba pri otrocih in mladostnikih ni priporočljiva. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

peroralna uporaba

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 ali na druge derivate sulfonamidov (hidroklorotiazid je derivat sulfonamidov).
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Huda ledvična okvara (očistek kreatinina < 30 ml/min).
- Refraktarna hipokaliemija, hiperkalcemija.
- Huda jetrna okvara, biliarna ciroza ali holestaza.
- Sočasna uporaba zdravila CoAprovel in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije < 60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hipotenzija - zmanjšan intravaskularni volumen: simptomatska hipotenzija se pri bolnikih z zvišanim krvnim tlakom, ki jemljejo zdravilo CoAprovel, nimajo pa drugih dejavnikov tveganja za hipotenzijo, pojavi le redko. Pojavi se lahko pri bolnikih z zmanjšanim intravaskularnim volumenom in/ali pomanjkanjem natrija zaradi intenzivnega diuretičnega zdravljenja, omejitve soli v prehrani, driske ali bruhanja. Ta stanja je treba popraviti pred začetkom zdravljenja z zdravilom CoAprovel.

Stenoza ledvične arterije - renovaskularna hipertenzija: pri bolnikih z obojestransko zožitvijo ledvičnih arterij ali zožitvijo arterije delujoče ledvice se med jemanjem zaviralcev angiotenzin konvertaze ali antagonistov angiotenzina II zveča nevarnost pojava hude hipotenzije in motnje v ledvičnem delovanju. Podoben učinek bi lahko pričakovali pri zdravljenju z zdravilom CoAprovel, čeprav to pri zdravljenju z njim ni bilo dokazano.

Ledvična okvara in presaditev ledvic: če se zdravilo CoAprovel uporablja pri bolnikih z okvarjeno ledvično funkcijo, je priporočena redna kontrola serumske koncentracije kalija, kreatinina in sečne kisline. Izkušenj z uporabo zdravila CoAprovel pri bolnikih po nedavni presaditvi ledvice ni. Zdravilo CoAprovel se pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina < 30 ml/min) ne sme uporabljati (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih z okvarjeno ledvično funkcijo se lahko zaradi jemanja tiazidnih diuretikov pojavi azotemija. Bolnikom z ledvično okvaro, pri katerih je ledvični očistek ≥ 30 ml/min, odmerka zdravila ni treba prilagajati, kljub temu pa je treba tistim z blago ali zmerno ledvično okvaro (očistek kreatinina ≥ 30 ml/min, toda < 60 ml/min) dajati kombinirano zdravilo zelo previdno.

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS): obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojna blokada sistema RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka. Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralcev ACE in blokatorjev receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Jetrna okvara: tiazidne diuretike je treba dajati še posebej previdno bolnikom z okvarjeno jetrno funkcijo ali napredujočo jetrno boleznijo, saj lahko že majhna sprememba ravnovesja tekočin in elektrolitov povzroči jetrno komo. Kliničnih izkušenj z uporabo zdravila CoAprovel pri bolnikih z jetrno okvaro ni.

Stenoza aortne in mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija: tako kot pri zdravljenju z drugimi vazodilatatorji je potrebna pri bolnikih z aortno ali mitralno stenozo ali obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo posebna previdnost.

Primarni aldosteronizem: pri bolnikih s primarnim aldosteronizmom zdravljenje z antihipertenzivi, ki zavirajo sistem renin-angiotenzin, običajno ni učinkovito. Uporaba zdravila CoAprovel pri njih zato ni priporočena.

Vpliv na presnovo in žleze z notranjim izločanjem: tiazidni diuretiki lahko zmanjšajo toleranco za glukozo. Med zdravljenjem s tiazidnimi diuretiki se lahko latentni diabetes mellitus spremeni v manifestnega. Irbesartan lahko povzroči hipoglikemijo, zlasti pri bolnikih s sladkorno boleznijo. Pri bolnikih, zdravljenih z insulinom ali antidiabetičnimi zdravili, je treba razmisliti o ustreznem nadzoru glukoze v krvi; potrebna je lahko prilagoditev odmerka insulina ali antidiabetičnih zdravil, če je indicirano (glejte poglavje 4.5).

Med zdravljenjem s tiazidnimi diuretiki se lahko zvečajo vrednosti holesterola in trigliceridov. Pri bolnikih, ki so jemali po 12,5 mg hidroklorotiazida, kolikor ga vsebuje zdravilo CoAprovel, je bil ta učinek zelo majhen ali pa ga sploh ni bilo.

Pri nekaterih bolnikih, ki jemljejo tiazidne diuretike, se lahko pojavita hiperurikemija ali protin.

Elektrolitsko neravnovesje: kot pri vseh bolnikih, ki dobivajo diuretike, je treba periodično preverjati serumsko vrednost elektrolitov, v primernih časovnih intervalih.

Tiazidni diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, lahko porušijo ravnovesje tekočin ali elektrolitov (hipokaliemija, hiponatriemija in hipokloremična alkalozna). Opozorilni znaki porušenega ravnovesja tekočin ali elektrolitov so: suha usta, žeja, slabost, letargija, omotičnost, nemirnost, bolečine ali krči v mišicah, mišična utrujenost, hipotenzija, oligurija, tahikardija in prebavne motnje, kot na primer navzea in bruhanje.

Čeprav se med zdravljenjem s tiazidnimi diuretiki lahko pojavi hipokaliemija, pa sočasno zdravljenje z irbesartanom lahko zmanjša z diuretiki povzročeno hipokaliemijo. Nevarnost za pojav hipokaliemije je največja pri bolnikih z jetrno cirozo, tistih z obilno diurezo, bolnikih, ki peroralno ne prejemajo dovolj elektrolitov, in tistih, ki se sočasno zdravijo s kortikosteroidi ali ACTH. Nasprotno pa se lahko zaradi irbesartana, ki ga vsebuje zdravilo CoAprovel, pojavi hiperkaliemija, zlasti pri bolnikih z ledvično okvaro in/ali srčnim popuščanjem ter sladkorno boleznijo. Pri ogroženih bolnikih je priporočeno spremljanje serumske vrednosti kalija. Pri hkratnem zdravljenju z diuretiki, ki varčujejo kalij, pripravki s kalijem, nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, in zdravilom CoAprovel je potrebna posebna previdnost (glejte poglavje 4.5).

Podatkov o tem, da bi irbesartan lahko zmanjšal ali preprečil nastanek z diuretiki povzročene hiponatriemije, ni. Pomanjkanje klorida je običajno blago in ga običajno ni treba zdraviti.

Tiazidi lahko zmanjšajo izločanje kalcija s sečem in povzročijo občasno in blago zvečanje njegove serumske vrednosti v odsotnosti motenj presnove kalcija. Izrazita hiperkalciemija je lahko znak prikrita hiperparatiroidizma. Zdravljenje s tiazidi je treba prekiniti pred ugotavljanjem delovanja obščitnic.

Tiazidi zvečajo izločanje magnezija s sečem, zato se lahko pojavi hipomagneziemija.

Litij: kombinacija litija in zdravila CoAprovel ni priporočena (glejte poglavje 4.5).

Test za ugotavljanje jemanja nedovoljenih substanc (antidopinški test): zaradi hidroklorotiazida, ki ga zdravilo vsebuje, je lahko test za ugotavljanje jemanja nedovoljenih poživil pozitiven.

Splošno: pri bolnikih, pri katerih sta tonus žilja in delovanje ledvic odvisna predvsem od delovanja sistema renin-angiotenzin-aldosteron (na primer pri bolnikih s hudo kongestivno srčno insuficienco ali ledvično boleznijo, vključno s stenozo ledvične arterije), se lahko med zdravljenjem z zaviralci angiotenzin-konvertaze ali antagonisti angiotenzina II, ki vplivajo na ta sistem, pojavijo akutna hipotenzija, azotemija, oligurija ali redko akutna ledvična odpoved (glejte poglavje 4.5). Kot pri vseh antihipertenzivih lahko preveliko znižanje krvnega tlaka pri bolnikih z ishemično kardiopatijo ali ishemično kardiovaskularno boleznijo povzroči miokardni infarkt ali kap.

Preobčutljivostne reakcije na hidroklorotiazid se lahko pojavijo tako pri bolnikih, ki imajo v anamnezi podatek o alergiji ali bronhialni astmi, kot pri tistih, ki ju še niso imeli; pogosteje pa se pojavijo pri tistih, ki so alergijo ali bronhialno astmo že imeli.

Pri bolnikih, ki jemljejo tiazidne diuretike, so opazili eksacerbacijo ali aktivacijo sistemskega eritematoznega lupusa.

Pri uporabi tiazidnih diuretikov so poročali o primerih fotosenzitivnih reakcij (glejte poglavje 4.8). Če se takšna reakcija pojavi, je zdravljenje priporočljivo prekiniti. V kolikor je ponovna uporaba diuretika nujna, je izpostavljen dele kože priporočljivo zaščititi pred soncem ali umetnim UVA sevanjem.

Nosečnost: zdravljenja z antagonisti angiotenzina II se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonisti angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonisti angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Odstop žilnice, akutna miopija in sekundarni akutni glavkom z zaprtim zakotjem: zdravila, ki vsebujejo sulfonamide ali njihove derivate lahko povzročijo idiosinkratično reakcijo, ki povzroči odstop žilnice z okvaro vidnega polja, prehodno kratkovidnost in akutni glavkom z zaprtim zakotjem. Hidroklorotiazid je sicer sulfonamid, vendar pa so do sedaj med njegovo uporabo poročali le o posameznih primerih akutnega glavkoma z zaprtim zakotjem. Simptomi vključujejo akuten pojav zmanjšane ostrine vida ali bolečine v očesu in se običajno pojavijo v nekaj urah ali tednih po začetku zdravljenja. Nezdravljeni akutni glavkom z zaprtim zakotjem povzroči trajno izgubo vida. Osnovni ukrep je ukinitve uporabe zdravila v najkrajšem možnem času. Če se intraokularni tlak kljub temu ne zniža, bo morda treba razmisliti o takojšnjem zdravljenju z zdravili ali kirurškim posegu. Predhoden pojav alergije na sulfonamide ali peniciline je lahko dejavnik tveganja za razvoj akutnega glavkoma z zaprtim zakotjem (glejte poglavje 4.8).

Pomožne snovi:

Zdravilo CoAprovel 150 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Zdravilo CoAprovel 150 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete vsebuje natrij. To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na tableto, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

Nemelanomski kožni rak

Dve epidemiološki študiji, izvedeni na podlagi podatkov registra raka za Dansko, sta pokazali, da zaradi izpostavljenosti povečanemu kumulativnemu odmerku hidroklorotiazida obstaja povečano tveganje za razvoj nemelanomskega kožnega raka (bazalnoceličnega karcinoma in ploščatoceličnega karcinoma). Učinki hidroklorotiazida, ki povzročajo občutljivost na svetlobo, bi lahko delovali kot potencialni mehanizem za nemelanomski kožni rak.

Bolniki, ki se zdravijo s hidroklorotiazidom, morajo biti obveščeni o tveganju za razvoj nemelanomskega kožnega raka, in treba jim je svetovati, naj si redno pregledujejo kožo in naj takoj obvestijo zdravnika, če najdejo kakršne koli na novo nastale sumljive kožne spremembe. Možna preventivna ukrepa za zmanjševanje tveganja za nastanek kožnega raka, ki naj se svetujeta bolnikom, sta zmanjšanje izpostavljenosti sončni svetlobi in UV-žarkom ter uporaba ustrezne zaščite v primeru izpostavljenosti. Sumljive kožne spremembe je treba čim prej pregledati, po možnosti naj se opravi tudi histološki pregled biopsij. Poleg tega bi bilo morda treba ponovo premisliti o uporabi hidroklorotiazida pri bolnikih, ki so že preboleli nemelanomskega kožnega raka (glejte tudi poglavje 4.8).

Akutna toksičnost za dihala

Po uporabi hidroklorotiazida so poročali o zelo redkih hudih primerih akutne respiratorne toksičnosti, vključno s sindromom akutne dihalne stiske (ARDS - acute respiratory distress syndrome). Pljučni edem se običajno razvije v nekaj minutah do urah po zaužitju hidroklorotiazida. Simptomi ob nastopu bolezni vključujejo dispnejo, povišano telesno temperaturo, pljučno poslabšanje in hipotenzijo. Če obstaja sum na ARDS, je treba zdravilo CoAprovel ukiniti in uvesti ustrezno zdravljenje.

Hidroklorotiazid se ne sme dajati bolnikom, pri katerih se je po zaužitju hidroklorotiazida že pojavil sindrom akutne dihalne stiske.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Drugi antihipertenzivi: antihipertenzijski učinek zdravila CoAprovel se lahko med sočasno uporabo drugih antihipertenzivov zveča. Uporaba irbesartana in hidroklorotiazida, pri odmerkih do 300 mg irbesartana/25 mg hidroklorotiazida, je pri bolnikih, ki dobivajo še druge antihipertenzive, tudi blokatorje kalcijevih kanalčkov in adrenergičnih receptorjev beta, varna. Na začetku zdravljenja z irbesartanom in tiazidnimi diuretiki ali brez njih se lahko zaradi predhodnega zdravljenja z velikimi odmerki diuretikov in posledično zmanjšane intravaskularnega volumna zveča nevarnost pojava hipotenzije, če predhodno nismo popravili intravaskularnega volumna (glejte poglavje 4.4).

Zdravila, ki vsebujejo aliskiren ali zaviralci ACE: podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povezana z večjo pogostostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšane delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).

Litij: med sočasno uporabo litija in zaviralcev angiotenzin-konvertaze so opazili reverzibilno zvečanje serumske koncentracije litija in toksičnost. O podobnih učinkih so do sedaj pri irbesartanu poročali zelo redko. Tiazidi zmanjšujejo ledvični očistek litija, zato se med zdravljenjem z zdravilom CoAprovel poveča nevarnost zastrupitve z litijem. Sočasna uporaba litija in zdravila CoAprovel zato ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Če pa je tako zdravljenje nujno, je priporočljivo skrbno spremljanje serumske vrednosti litija.

Zdravila, ki vplivajo na kalij: zmanjševanje kalija, ki ga povzroča hidroklorotiazid, omili irbesartan, ki varčuje s kalijem. Kljub temu pa lahko pričakujemo, da se bo učinek hidroklorotiazida na izgubo kalija povečal pri sočasni uporabi drugih zdravil, ki so povezana s povečano izgubo kalija in hipokaliemijo (npr. pri uporabi drugih kaliuretičnih diuretikov, odvajal, amfotericina, karbenoksolona, natrijeve soli penicilina G). Na podlagi izkušenj z drugimi zdravili, ki zavirajo sistem renin-angiotenzin,

domnevamo, da se lahko pri sočasni uporabi antikaliuretičnih diuretikov, pripravkov s kalijem, nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali drugih zdravil, ki zvečujejo serumske koncentracije kalija (na primer natrijev heparinat), serumska koncentracija kalija zviša. Pri bolnikih s povečanim tveganjem je priporočljivo nadzirati vrednosti kalija v serumu (glejte poglavje 4.4).

Zdravila, na katera vpliva serumska koncentracija kalija: med hkratnim zdravljenjem z zdravilom CoAprovel in drugimi zdravili, na katerih delovanje vpliva serumska koncentracija kalija (npr. z digitalisovimi glikozidi, antiaritmiki), je priporočeno redno preverjanje kalija v serumu.

Nesteroidna protivnetna zdravila: pri sočasnem zdravljenju z antagonistom angiotenzina II in nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAID) (npr. selektivnimi COX-2 zaviralci, acetilsalicilno kislino (> 3 g/dan) in neselektivnimi NSAID) se lahko antihipertenzivni učinek zmanjša.

Kot z zaviralci ACE, sočasna uporaba antagonistov angiotenzina II in NSAID lahko poveča tveganje za poslabšanje delovanja ledvic, vključno z možno akutno ledvično odpovedjo, in zvišanje kalija v plazmi, še posebej pri bolnikih, ki že imajo slabše delovanje ledvic. Pri sočasnem zdravljenju je potrebna previdnost, še posebej pri starostnikih. Bolniki morajo uživati primerno količino tekočine in po uvedbi sočasne uporabe je priporočljivo redno spremljanje delovanja ledvic.

Repaglinid: irbesartan lahko zavira OATP1B1. V eni klinični študiji so poročali, da je irbesartan, uporabljen 1 uro pred repaglinidom (substratom OATP1B1), povečal C_{max} repaglinida za 1,8-krat in njegovo AUC za 1,3-krat. V drugi študiji pa med sočasno uporabo teh dveh zdravil niso poročali o pomembnem farmakokinetičnem medsebojnem delovanju. Zato je lahko potrebna prilagoditev odmerka antidiabetičnih zdravil, kakršno je repaglinid (glejte poglavje 4.4).

Dodatni podatki o medsebojnem delovanju z irbesartanom: v kliničnih študijah hidroklorotiazid ni vplival na farmakokinetiko irbesartana. Presnova irbesartana večinoma poteka preko CYP2C9 in v manjšem obsegu z glukuronidacijo. Opazili niso nobenih pomembnih farmakokinetičnih in farmakodinamičnih interakcij pri sočasni uporabi irbesartana in varfarina, zdravila, ki se presnavlja preko CYP2C9. Vpliva CYP2C9 induktorjev, kot je rifampicin, na farmakokinetiko irbesartana niso proučevali. Farmakokinetika digoksina se ob sočasnem dajanju irbesartana ni spremenila.

Dodatni podatki o medsebojnem delovanju s hidroklorotiazidom: ob sočasni uporabi se lahko pojavijo interakcije med tiazidnimi diuretiki in naslednjimi zdravili:

Alkohol: pojavi se lahko ortostatska hipotenzija.

Antidiabetiki (peroralna zdravila in insulini): morda bo treba prilagoditi odmerek antidiabetika (glejte poglavje 4.4).

Holestiramin in holestipol: absorpcija hidroklorotiazida je zaradi anionskih izmenjevalnih smol motena. CoAprovel je treba jemati vsaj eno uro pred ali štiri ure po jemanju teh zdravil.

Kortikosteroidi, ACTH: znižanje elektrolitov, še posebej kalija (hipokaliemija).

Digitalisovi glikozidi: tiazidi, ki povzročajo hipokaliemijo ali hipomagneziemijo, lahko sprožijo z digitalisom inducirano srčno aritmijo (glejte poglavje 4.4).

Nesteroidna protivnetna zdravila: pri nekaterih bolnikih se lahko med hkratnim jemanjem nesteroidnih protivnetnih zdravil zmanjša diuretski, natriuretski in antihipertenzijski učinek tiazidnih diuretikov.

Presorni amini (npr. noradrenalin): učinkovitost presornih aminov se lahko zmanjša, vendar ne za toliko, da bi bilo treba zdravljenje zato ustaviti.

Nedepolarizirajoči relaksanti skeletnega mišičja (npr. tubokurarin): hidroklorotiazid lahko potencira delovanje nedepolarizirajočih relaksantov skeletnega mišičja.

Zdravila za zdravljenje protina: hidroklorotiazid lahko zveča serumsko koncentracijo sečne kisline, zato je treba v takem primeru odmerek zdravil za zdravljenje protina prilagoditi. Odmerek probenecida ali sulfinpirazona je treba po potrebi zvečati. Med sočasnim zdravljenjem s tiazidnimi diuretiki so lahko preobčutljivostne reakcije na alopurinol pogostejše.

Kalcijeve soli: tiazidni diuretiki lahko zmanjšajo izločanje kalcija in tako zvišajo njegovo serumsko koncentracijo. Kadar dobiva bolnik pripravke s kalcijem ali zdravila, ki varčujejo s kalcijem (na primer vitamin D), je treba preverjati njegovo serumsko koncentracijo in odmerek kalcija po potrebi prilagoditi.

Karbamazepin: sočasna uporaba karbamazepina in hidroklorotiazida je povezana s tveganjem za pojav simptomatske hiponatriemije, zato je v tem primeru treba spremljati vrednosti elektrolitov. Če je mogoče, je treba uporabiti drugo skupino diuretikov.

Druge interakcije: tiazidni diuretiki lahko zvečajo hiperglikemični učinek blokatorjev beta in diazoksida. Antiholinergična zdravila (npr. atropin, beperiden) lahko zmanjšajo motiliteto prebavil in praznjenje želodca, zato se zveča biološka uporabnost tiazidnih diuretikov. Zaradi uporabe tiazidnih diuretikov se zveča nevarnost pojava neželenih učinkov amantadina. Tiazidi lahko zmanjšajo izločanje citotoksičnih zdravil (npr. ciklofosfamida, metotreksata) skozi ledvice in zvečajo njihovo mielosupresivno delovanje.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Antagonisti angiotenzina II

Uporaba antagonistov angiotenzina II v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba antagonistov angiotenzina II je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti. Čeprav ni na voljo kontrolnih epidemioloških podatkov glede tveganja pri uporabi antagonistov angiotenzina II, lahko podobno tveganje obstaja tudi za to skupino zdravil. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonistom angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonistom angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost antagonistom angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3).

V primeru izpostavljenosti antagonistom angiotenzina II od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic.

Otroke, katerih matere so prejemale antagoniste angiotenzina II, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti pojava hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Hidroklorotiazid

Izkušnje z jemanjem hidroklorotiazida med nosečnostjo, zlasti v prvem trimesečju, so omejene. Študije na živalih so nezadostne. Hidroklorotiazid prehaja skozi posteljico. Na osnovi farmakološkega mehanizma delovanja hidroklorotiazida lahko njegova uporaba v drugem in tretjem trimesečju

nosečnosti ogroža fetoplacentarno perfuzijo in lahko pri plodu ali novorojenčku povzroči zlatenico, motnje elektrolitskega ravnovesja in trombocitopenijo.

Hidroklorotiazida se ne sme uporabljati za zdravljenje gestacijskega edema, gestacijske hipertenzije ali preeklampsije zaradi nevarnosti zmanjšanja prostornine plazme in posledično zmanjšanega pretoka preko posteljice, brez pozitivnih učinkov na potek bolezni.

Hidroklorotiazida se ne sme uporabljati za zdravljenje esencialne hipertenzije pri nosečnicah, razen v redkih primerih, ko ni možno uporabiti nobenega drugega zdravljenja.

Zdravilo CoAprovel vsebuje hidroklorotiazid, zato njegova uporaba v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočena. Če pred načrtovano nosečnostjo je treba izbrati drugo primerno zdravilo.

Dojenje

Antagonisti angiotenzina II

Podatkov o uporabi zdravila CoAprovel med dojenjem ni na voljo, zato uporaba zdravila CoAprovel med dojenjem ni priporočljiva. Med dojenjem je treba dati prednost alternativnim oblikam zdravljenja z bolj poznanim profilom varnosti. To še posebej velja v času dojenja novorojencev ali nedonošenčkov.

Ni znano, ali se irbesartan ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko.

Razpoložljivi farmakodinamični/toksikološki podatki pri podganah kažejo na izločanje irbesartana ali njegovih presnovkov v mleko (za podrobnosti glejte poglavje 5.3).

Hidroklorotiazid

Hidroklorotiazid se v majhnih količinah izloča v materino mleko. Tiazidi v velikih odmerkih, ki povzročijo močno diurezo, lahko zmanjšajo nastajanje mleka. Uporaba zdravila CoAprovel med dojenjem ni priporočljiva. Če se zdravilo CoAprovel uporablja med dojenjem, je treba uporabiti najmanjši možni odmerek.

Plodnost

Irbesartan ni vplival na plodnost podgan in njihovih potomcev v odmerkih, ki so povzročili prve znake toksičnih učinkov pri starših (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Na osnovi farmakodinamičnih lastnosti je malo verjetno, da bi zdravilo CoAprovel vplivalo na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri vožnji motornih vozil in delu s stroji pa je treba upoštevati, da se med zdravljenjem hipertenzije občasno lahko pojavita omotičnost in utrujenost.

4.8 Neželeni učinki

Kombinacija irbesartan/hidroklorotiazid

Med 898 bolniki s hipertenzijo, ki so v s placebom nadzorovanih študijah prejeli različne odmerke kombinacije irbesartan/hidroklorotiazid (razpon: 37,5 mg/6,25 mg do 300 mg/25 mg), je 29,5 % bolnikov izkusilo neželene učinke. Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali, so bili omotica (5,6 %), utrujenost (4,9 %), navzea/bruhanje (1,8 %) in motnje uriniranja (1,4 %). Poleg tega so v študijah pogosto opazili tudi zvišanje vrednosti dušika sečnine v krvi (BUN) (2,3 %), kreatin-kinaze (1,7 %) in kreatinina (1,1 %).

V tabeli 1 so navedeni neželeni učinki, prejeti s spontanimi poročili, in tisti, o katerih so poročali v s placebom nadzorovanih študijah.

Pogostnost neželenih učinkov je v nadaljevanju navedena v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Tabela 1: Neželeni učinki v s placebom nadzorovanih kliničnih študijah in spontana poročila		
<i>Preiskave:</i>	Pogosti:	zvišanje vrednosti dušika sečnine v krvi (BUN), kreatinina in kreatin-kinaze
	Občasni:	znižanje vrednosti serumskega kalija in natrija
<i>Srčne bolezni:</i>	Občasni:	sinkopa, hipotenzija, tahikardija, edem
<i>Bolezni živčevja:</i>	Pogosti:	omotica
	Občasni:	ortostatska omotica
	Neznana pogostnost:	glavobol
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta:</i>	Neznana pogostnost:	tinitus
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:</i>	Neznana pogostnost:	kašelj
<i>Bolezni prebavil:</i>	Pogosti:	navzea/bruhanje
	Občasni:	driska
	Neznana pogostnost:	dispepsija, paragevzija
<i>Bolezni sečil:</i>	Pogosti:	motnje uriniranja
	Neznana pogostnost:	okvara delovanja ledvic, vključno s posameznimi primeri odpovedi ledvic pri bolnikih s tveganjem (glejte poglavje 4.4)
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:</i>	Občasni:	otekanje udov
	Neznana pogostnost:	artralgija, mialgija
<i>Presnovne in prehranske motnje:</i>	Neznana pogostnost:	hiperkaliemija
<i>Žilne bolezni:</i>	Občasni:	zardevanje
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:</i>	Pogosti:	utrujenost
<i>Bolezni imunskega sistema:</i>	Neznana pogostnost:	primeri preobčutljivostnih reakcij, kot so angioedem, izpuščaji, urtikarija
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:</i>	Občasni:	zlatenica
	Neznana pogostnost:	hepatitis, motnje delovanja jeter
<i>Motnje reprodukcije in dojk:</i>	Občasni:	motnje pri spolnosti, spremembe libida

Dodatni podatki o posameznih učinkovinah: poleg zgoraj naštetih neželenih učinkov, ki se lahko pojavijo med uporabo kombiniranega zdravila, se utegnejo med jemanjem zdravila CoAprovel pojaviti tudi neželeni učinki, o katerih so predhodno poročali pri jemanju posamezne učinkovine. V tabeli 2 in 3 so navedeni neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi posamezne učinkovine zdravila CoAprovel.

Tabela 2: Neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi **irbesartana** samega

<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema:</i>	Neznana pogostnost:	anemija, trombocitopenija
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:</i>	Občasni:	bolečina v prsnem košu
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	Neznana pogostnost:	anafilaktična reakcija vključno z anafilaktičnim šokom
<i>Presnovne in prehranske motnje:</i>	Neznana pogostnost:	hipoglikemija

Tabela 3: Neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi **hidroklorotiazida** samega

<i>Preiskave:</i>	Neznana pogostnost:	neravnovesje elektrolitov (vključno s hipokaliemijo in hiponatriemijo, glejte poglavje 4.4), hiperurikemija, glikozurija, hiperglikemija in zvišanje vrednosti holesterola ter trigliceridov
<i>Srčne bolezni:</i>	Neznana pogostnost:	aritmija
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema:</i>	Neznana pogostnost:	aplastična anemija, zavora delovanja kostnega mozga, nevtropenija/agranulocitoza, hemolitična anemija, levkopenija, trombocitopenija
<i>Bolezni živčevja:</i>	Neznana pogostnost:	vrtočlavica, parestezija, omotica, nemir
<i>Očesne bolezni:</i>	Neznana pogostnost:	prehodno zamegljen vid, ksantopsija, akutna kratkovidnost in sekundarni akutni glavkom z zaprtim zakotjem, odstop žilnice
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:</i>	Zelo redki: Neznana pogostnost:	sindrom akutne dihalne stiske (ARDS) (glejte poglavje 4.4) respiratorni distres (vključno s pljučnico in pljučnim edemom)
<i>Bolezni prebavil:</i>	Neznana pogostnost:	vnetje trebušne slinavke, anoreksija, driska, obstipacija, draženje želodca, vnetje žleze slinavke, izguba apetita
<i>Bolezni sečil:</i>	Neznana pogostnost:	intersticijski nefritis, motnje delovanja ledvic
<i>Bolezni kože in podkožja:</i>	Neznana pogostnost:	anafilaktične reakcije, toksična epidermalna nekroliza, nekrotizirajoči angitis (vaskulitis, vnetje kožnih žil ali mezgovnic), reakcije, podobne kožnemu eritematoznemu lupusu, reaktivacija kožnega eritematoznega lupusa, fotosenzitivne reakcije, izpuščaji, urtikarija
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:</i>	Neznana pogostnost:	oslabelost, mišični krč
<i>Žilne bolezni:</i>	Neznana pogostnost:	ortostatska hipotenzija
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:</i>	Neznana pogostnost:	zvišana telesna temperatura
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:</i>	Neznana pogostnost:	zlatenica (intrahepatska holestatska zlatenica)
<i>Psihiatrične motnje:</i>	Neznana pogostnost:	depresija, motnje spanja
<i>Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)</i>	Neznana pogostnost:	nemelanomski kožni rak (bazalnocelični karcinom in ploščatocelični karcinom)

Nemelanomski kožni rak: Na podlagi obstoječih podatkov epidemioloških študij so ugotovili, da obstaja razmerje med kumulativnim odmerkom hidroklorotiazida in nemelanomskim kožnim rakom (glejte tudi poglavji 4.4 in 5.1).

Neželeni učinki hidroklorotiazida, ki so odvisni od odmerka (zlasti elektrolitske motnje), se lahko med titriranjem hidroklorotiazida povečajo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila **na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v prilogi V**.

4.9 Preveliko odmerjanje

O zdravljenju posledic prevelikega odmerjanja zdravila CoAprovel ni specifičnih podatkov. Bolnika je treba skrbno opazovati. Zdravljenje je simptomatsko in podporno. Ukrepanje je odvisno od tega, koliko časa je minilo od zaužitja prevelikega odmerka in kako hudi so simptomi. Pri bolniku je priporočeno izzvati bruhanje in/ali mu izprati želodec. Pri zdravljenju prevelikega odmerjanja je lahko koristna tudi uporaba aktivnega oglja. Pogosto je treba preverjati serumske vrednosti elektrolitov in kreatinina. Če se pojavi hipotenzija, je treba bolnika namestiti v ležeči položaj in mu hitro začeti nadomeščati sol in tekočino.

Po prevelikem odmerjanju irbesartana se najpogosteje pojavita hipotenzija in tahikardija; pojavi se lahko tudi bradikardija.

Po prevelikem odmerjanju hidroklorotiazida se pojavita izguba elektrolitov (hipokaliemija, hipokloremija, hiponatriemija) in dehidracija, ki sta posledica čezmerne diureze. Najpogostejši znaki in simptomi prevelikega odmerjanja so navzea in somnolenca. Posledica hipokaliemije so mišični krči in/ali poudarjene srčne aritmije, povezane s sočasno uporabo digitalisovih glikozidov in nekaterih antiaritmikov.

Irbesartan se s hemodializo ne izloči iz organizma. Koliko hidroklorotiazida se izloči s hemodializo, niso ugotavljali.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antagonisti angiotenzina II, kombinacije
oznaka ATC: C09DA04

Mehanizem delovanja

Zdravilo CoAprovel je kombinacija irbesartana, antagonista angiotenzina II, in tiazidnega diuretika hidroklorotiazida. Antihipertenzijski učinek obeh učinkovin je aditiven in zvišan krvni tlak se zniža bolj kot po jemanju samo ene od učinkovin.

Irbesartan je močan selektivni antagonist receptorjev (podtipa AT₁) angiotenzina II. Uporablja se peroralno. Zavira vse učinke angiotenzina II, ki jih posredujejo receptorji AT₁, ne glede na izvor in pot nastanka angiotenzina II. Zaradi selektivnega antagonizma receptorjev angiotenzina II (AT₁) se zvečata plazemski koncentraciji renina in angiotenzina II in zniža plazemska koncentracija aldosterona. Priporočeni odmerki irbesartana na serumsko koncentracijo kalija bistveno ne vplivajo pri bolnikih, pri katerih ni nevarnosti za pojav motenj ravnovesja elektrolitov (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Irbesartan ne zavira ACE (kininaza-II), encima, ki tvori angiotenzin II in razgrajuje bradikinin v neaktivne presnovke. Irbesartan za svoje delovanje ne potrebuje presnovne aktivacije.

Hidroklorotiazid je tiazidni diuretik. Antihipertenzijski mehanizem delovanja tiazidnih diuretikov ni natančno znan. Tiazidi vplivajo na mehanizem reabsorpcije elektrolitov v ledvičnih tubulih, in sicer tako, da neposredno zvečajo izločanje približno enakih količin natrija in klorida. Zaradi diuretskega delovanja hidroklorotiazida se zmanjša prostornina plazme ter zvečata aktivnost renina in izločanje aldosterona; posledično se zveča izguba kalija in hidrogenkarbonata v seču ter zmanjša serumska koncentracija kalija. Med hkratnim zdravljenjem z irbesartanom se verjetno, zaradi blokade sistema renin-angiotenzin-aldosteron, zmanjša izplavljanje kalija, ki ga povzročajo ti diuretiki. Diureza se zveča 2 uri po zaužitju hidroklorotiazida, njegov učinek je največji čez približno 4 ure, traja pa približno 6-12 ur.

Kombinacija hidroklorotiazida in irbesartana povzroči od odmerka odvisno aditivno znižanje krvnega tlaka znotraj terapevtskega intervala. Diastolični krvni tlak se je pri bolnikih, pri katerih zdravljenje s 300 mg irbesartana ni bilo dovolj učinkovito in so začeli jemati tudi po 12,5 mg hidroklorotiazida enkrat na dan, 24 ur po zaužitju odmerka znižal za povprečno 6,1 mmHg bolj kot po uporabi placeba. Med kombiniranim zdravljenjem s 300 mg irbesartana in 12,5 mg hidroklorotiazida se je sistolični krvni tlak znižal do 13,6 mmHg, diastolični pa do 11,5 mmHg bolj kot po uporabi placeba.

Omejeni klinični podatki (7 od 22 bolnikov) kažejo, da se lahko bolniki, ki niso urejeni s kombinacijo 300 mg/12,5 mg, odzovejo na povečanje na 300 mg/25 mg. Pri teh bolnikih so opazili stopnjevanje učinka na znižanje sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka (sistoličnega za 13,3 mmHg, diastoličnega za 8,3 mmHg).

Pri bolnikih z blago do zmerno hipertenzijo, ki so enkrat na dan dobili po 150 mg irbesartana in 12,5 mg hidroklorotiazida, se je 24 ur po zaužitju odmerka sistolični krvni tlak znižal za 12,9 mmHg bolj kot po uporabi placeba, diastolični pa za 6,9 mmHg. Največji učinek je bil dosežen po 3-6 urah. Ocenjevanje krvnega tlaka pri bolnikih, ki so jim ga merili 24 ur in so dobivali enkrat na dan po 150 mg irbesartana in 12,5 mg hidroklorotiazida je pokazal, da se je krvni tlak v obdobju 24 ur konstantno zmanjševal in da je srednje 24 urno znižanje sistoličnega krvnega tlaka 15,8 mmHg večje kot pri uporabi placeba, diastoličnega pa za 10,0 mmHg. Med 24-urnim merjenjem krvnega tlaka pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo CoAprovel 150 mg/12,5 mg, je bilo razmerje med najmanjšim in največjim učinkom 100%. Pri merjenju z manšeto v ambulanti je bilo pri bolnikih, ki so jemali zdravilo CoAprovel 150 mg/12,5 mg, to razmerje 68%, pri tistih, ki so dobivali zdravilo CoAprovel 300 mg/12,5 mg, pa 76%. Krvni tlak se v 24 urah, niti v najnižji točki, ni čezmerno znižal. Pri odmerjanju enkrat na dan je bilo znižanje krvnega tlaka varno in učinkovito.

Pri bolnikih, pri katerih se krvni tlak med zdravljenjem s 25 mg hidroklorotiazida ni dovolj znižal, se je po dodatku irbesartana sistolični krvni tlak dodatno znižal za povprečno 11,1 mmHg glede na placebo, diastolični pa za 7,2 mmHg.

Krvni tlak se zniža že po prvem odmerku irbesartana in hidroklorotiazida, izrazito v 1-2 tednih, najbolj pa v 6-8 tednih. V študijah, ki so trajale dolgo časa, so ugotovili, da je učinek irbesartana/hidroklorotiazida trajal še več kot eno leto. Posebnih študij z zdravilom CoAprovel ni, kljub temu pa povratnega zvišanja krvnega tlaka pri bolnikih, ki so jemali bodisi irbesartan bodisi hidroklorotiazid, po prenehanju jemanja zdravila niso opazili.

Vpliva kombiniranega zdravljenja z irbesartanom in hidroklorotiazidom na obolevnost in smrtnost niso preučevali. V epidemioloških študijah so ugotovili, da se zaradi dolgotrajnega zdravljenja s hidroklorotiazidom zmanjša nevarnost pojava bolezni srca in ožilja in umrljivosti zaradi njih.

Odziv na zdravljenje z zdravilom CoAprovel ni odvisen od starosti ali spola. Pri temnopoltih bolnikih s hipertenzijo je odziv na samostojno zdravljenje z irbesartanom pomembno manjši, podobno kot pri drugih zdravilih, ki vplivajo na renin-angiotenzinski sistem. Če se irbesartanu doda majhen odmerek hidroklorotiazida (na primer 12,5 mg na dan), se antihipertenzivni učinek pri temnopoltih bolnikih približa tistemu pri netemnopoltih bolnikih.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost in varnost zdravila CoAprovel kot začetnega zdravila za zdravljenje hude hipertenzije (definirana kot diastolični tlak v sedečem položaju (SeDBP) ≥ 110 mmHg) sta bili ovrednoteni z multicentrično, randomizirano, dvojno slepo, z učinkovino nadzorovano, 8-tedensko študijo paralelnih skupin. Skupaj je bilo randomiziranih 697 bolnikov v razmerju 2:1, bodisi na irbesartan/hidroklorotiazid 150 mg/12,5 mg bodisi na irbesartan 150 mg. Po enem tednu zdravljenja so odmerek sistematično povečali (pred ovrednotenjem odziva na nižji odmerek) na irbesartan/hidroklorotiazid 300 mg/25 mg oziroma irbesartan 300 mg.

V študijo je bilo vključenih 58% bolnikov moškega spola. Srednja starost bolnikov je bila 52,5 let, 13% bolnikov je bilo starih 65 let ali starejših. 75 let ali več je bilo starih le 2% bolnikov. Dvanajst odstotkov (12%) bolnikov je imelo sladkorno bolezen, 34% bolnikov pa hiperlipidemijo. Najpogostejša bolezen srca je bila stabilna angina pectoris, ki jo je imelo 3,5% vključenih bolnikov.

Primarni cilj te študije je bil primerjati odstotek bolnikov z nadzorovano vrednostjo diastoličnega tlaka v sedečem položaju (SeDBP < 90 mmHg) v 5. tednu zdravljenja. Vrednost SeDBP < 90 mmHg je bila dosežena pri sedeminštiridesetih odstotkih (47,2%) bolnikov, ki so se zdravili s kombinacijo in 33,2% bolnikov, ki so se zdravili z irbesartanom ($p = 0,0005$). Ob vključitvi v študijo je bila srednja vrednost krvnega tlaka v obeh skupinah približno 172/113 mmHg. Po 5-ih tednih zdravljenja se je v skupini, ki je prejela irbesartan/hidroklorotiazid, zmanjšala za 30,8/24,0 mmHg (sistolični/diastolični krvni tlak v sedečem položaju), v skupini, ki je prejela irbesartan pa za 21,1/19,3 mmHg ($p < 0,0001$).

Pri bolnikih, ki so se zdravili s kombinacijo, so poročali o enaki vrsti in pogostnosti neželenih učinkov kot pri bolnikih, ki so se zdravili samo z eno učinkovino. Med 8-tedenskim zdravljenjem niso v nobeni skupini poročali o pojavu sinkope. V skupini, ki je prejela kombinacijo učinkovin so pri 0,6% bolnikov poročali o pojavu hipotenzije in pri 2,8% bolnikov o pojavu omotice. V skupini, ki je prejela samo eno učinkovino, o pojavu hipotenzije niso poročali, o pojavu omotice pa so poročali pri 3,1% bolnikov.

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z blokatorjem receptorjev angiotenzina II so raziskali v dveh velikih randomiziranih, kontroliranih preskušanjih: ONTARGET (ONGOING Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) in VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes). Študijo ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare končnih organov. Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo.

Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali kardiovaskularnih izidov ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opažali večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in blokatorje receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in blokatorjev receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Študija ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je preučevala koristi dodatka aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali blokatorjem receptorjev angiotenzina II pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, kardiovaskularno boleznijo ali obojim. Študija se je končala predčasno zaradi večjega tveganja za neželene izide. Kardiovaskularna smrt in možganska kap sta bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo. Tudi resni interesantni neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo.

Nemelanomski kožni rak:

Na podlagi obstoječih podatkov epidemioloških študij so ugotovili, da obstaja razmerje med kumulativnim odmerkom hidroklorotiazida in nemelanomskim kožnim rakom. Ena od študij je vključevala 71.533 bolnikov z bazalnoceličnim karcinomom in 8.629 bolnikov s ploščatoceličnim karcinomom, ki so jih primerjali s kontrolnim vzorcem 1.430.833 bolnikov z bazalnoceličnim karcinomom in 172.462 bolnikov s ploščatoceličnim karcinomom. Veliki odmerki hidroklorotiazida (kumulativno ≥ 50.000 mg) so bili povezani s prilagojenim razmerjem obolevnosti (OR) 1,29 (95-odstotni IZ: 1,23–1,35) za bazalnocelični karcinom in 3,98 (95-odstotni IZ: 3,68–4,31) za ploščatocelični karcinom. Pokazalo se je jasno razmerje med kumulativnim odmerkom in odzivom nanj, tako pri bazalnoceličnem karcinomu kot pri ploščatoceličnem karcinomu. Druga študija je pokazala možno povezavo med rakom ustnice (ploščatoceličnim karcinomom) in izpostavljenostjo hidroklorotiazidu. S pomočjo strategije vzorčenja iz tveganih populacij so primerjali 633 primerov raka ustnice s kontrolno populacijo 63.067 bolnikov. Razmerje med kumulativnim odmerkom in odzivom so dokazali s tem, da se je prilagojeni OR z 2,1 (95-odstotni IZ: 1,7–2,6), zvišal na 3,9 (3,0–4,9) pri velikih odmerkih (~ 25.000 mg) in celo na 7,7 (5,7–10,5) pri največjih kumulativnih odmerkih (~ 100.000 mg) (glejte tudi poglavje 4.4).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične lastnosti posameznih učinkovin se med njuno hkratno uporabo ne spremenijo.

Absorpcija

Irbesartan in hidroklorotiazid sta peroralno aktivni učinkovini, ki za aktivnost ne potrebuje biotransformacije. Po peroralnem jemanju zdravila CoAprovel je biološka uporabnost irbesartana približno 60-80%, hidroklorotiazida pa 50-80%. Sočasno uživanje hrane na biološko uporabnost zdravila CoAprovel ne vpliva. Najvišja plazemska koncentracija irbesartana se doseže 1,5-2 ure po peroralnem jemanju, najvišja plazemska koncentracija hidroklorotiazida pa čez 1-2,5 ure.

Porazdelitev

Na plazemske beljakovine se veže približno 96% irbesartana, na celične sestavine krvi pa zanemarljivo malo. Porazdelitveni volumen irbesartana je 53-93 litrov. Na plazemske beljakovine se veže približno 68% hidroklorotiazida; njegov porazdelitveni volumen je 0,83 do 1,14 l/kg.

Lineranost/nelinearnost

Farmakokinetika irbesartana v odmerku 10 do 600 mg je linearna in odvisna od odmerka. Po zaužitju odmerka, večjega od 600 mg, ne pride do proporcionalnega zvečanja absorpcije; mehanizem tega pojava ni znan. Celoten telesni očistek je 157 do 176 ml/min, ledvični pa 3 do 3,5 ml/min. Končni razpolovni čas izločanja irbesartana je 11 do 15 ur. Stanje dinamičnega ravnovesja se doseže v treh dneh jemanja zdravila enkrat na dan. Omejeno kopičenje irbesartana v plazmi ($< 20\%$) se pojavi po več dneh jemanja irbesartana enkrat na dan. V študiji so ugotovili nekoliko višjo koncentracijo irbesartana pri ženskah s hipertenzijo. Razlik pri razpolovnem času in kopičenju ni. Prilagoditev odmerka pri ženskah ni potrebna. Vrednosti AUC in C_{max} za irbesartan sta pri starejših osebah (≥ 65 let) nekoliko večji kot pri mlajših (18 do 40 let). Končna razpolovna časa pa se bistveno ne razlikujeta. Starejšim bolnikom odmerka ni treba prilagoditi. Srednji razpolovni čas hidroklorotiazida je 5 do 15 ur.

Biotransformacija

Po peroralni ali intravenski uporabi irbesartana ^{14}C je v obtoku 80 do 85% nespremenjene učinkovine. Irbesartan se presnavlja v jetrih s konjugacijo z glukuronsko kislino in z oksidacijo. Glavni presnovek v obtoku je irbesartanov glukuronid (približno 6%). Študije *in vitro* kažejo, da se irbesartan oksidira predvsem s pomočjo encima CYP2C9 citokroma P450; učinek izoen encima CYP3A4 je zanemarljiv.

Izločanje

Irbesartan in njegovi presnovki se izločajo z žolčem in skozi ledvice. Po peroralni ali intravenski uporabi irbesartana ^{14}C se s sečem izloči približno 20% radioaktivne snovi, preostanek pa z blatom. V nespremenjeni obliki se s sečem izloči manj kot 2% odmerka. Hidroklorotiazid se ne presnavlja, temveč se hitro izloči skozi ledvice. V 24 urah se v nespremenjeni obliki izloči najmanj 61% peroralnega odmerka hidroklorotiazida. Hidroklorotiazid prehaja skozi placento, ne pa tudi skozi hematoencefalno bariero in se izloča v materino mleko.

Ledvična okvara

Pri bolnikih z ledvično okvaro in pri tistih na hemodializi farmakokinetični parametri irbesartana niso bistveno spremenjeni. Irbesartan se s hemodializo ne odstrani iz organizma. Pri bolnikih z ledvičnim očistkom < 20 ml/min se razpolovni čas izločanja hidroklorotiazida podaljša na 21 ur.

Jetrna okvara

Pri bolnikih z blago do zmerno cirozo farmakokinetični parametri irbesartana niso bistveno spremenjeni. Študij pri bolnikih s hudo jetrno okvaro niso izvedli.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Irbesartan/hidroklorotiazid

Potencialno toksičnost kombinacije irbesartan/hidroklorotiazid so po peroralnem dajanju ocenjevali pri podganah in opicah, v raziskavah, ki so trajale do 6 mesecev. Toksičnega delovanja, ki bi bilo pomembno tudi za terapevtske odmerke pri ljudeh, niso dokazali.

Pri podganah in opicah, ki so prejemale kombinacijo 10 mg irbesartana in 10 mg hidroklorotiazida na kg/dan ter 90 mg irbesartana in 90 mg hidroklorotiazida na kg/dan, so se po znižanju krvnega tlaka (pri čemer niso opazili pomembnih toksikoloških interakcij) zaradi uporabe ene učinkovine ali kombiniranega dajanja pojavile naslednje spremembe:

- ledvične spremembe so se kazale kot blago zvečanje sečnine in kreatinina v serumu ter hiperplazija/hipertrofija jukstaglomerulnega aparata, kar je neposredna posledica interakcije med irbesartanom in sistemom renin-angiotenzin;
- blago zmanjšanje eritrocitnih parametrov (eritrocitov, hemoglobina in hematokrita);
- pri nekaj podganah, ki so v študiji toksičnosti 6 mesecev dobivale po 90 mg irbesartana na kg/dan in 90 mg hidroklorotiazida na kg/dan ter kombinacijo irbesartana in hidroklorotiazida (10 mg/10 mg/kg/dan), so opazili spremembo barve želodca, razjede in fokalno nekrozo želodčne sluznice; teh lezij pri opicah ni bilo;
- znižanje kalija v serumu med uporabo hidroklorotiazida, ki je bilo med kombiniranim dajanjem z irbesartanom manj izrazito.

Večina naštetih učinkov je verjetno posledica farmakološke aktivnosti irbesartana (blokada z angiotenzinom II inducirane inhibicije sproščanja renina in stimulacije celic, v katerih renin nastaja), in se pojavijo tudi med uporabo zaviralcev angiotenzin-konvertaze. Ugotovitve pa ne veljajo za terapevtske odmerke irbesartana/hidroklorotiazida pri ljudeh.

Podganje samice so dobivale toksične odmerke irbesartana in hidroklorotiazida v kombinaciji, vendar se teratogeni učinki niso pojavili. Vpliva kombinirane uporabe irbesartana in hidroklorotiazida na plodnost v študijah na živalih niso ugotavljali, kajti neželenih učinkov na plodnost bodisi irbesartana bodisi hidroklorotiazida pri živalih in ljudeh niso dokazali. V študijah na živalih so ugotovili, da drugi antagonist angiotenzina II vpliva na plodnost. To so ugotovili tudi med kombinirano uporabo hidroklorotiazida in majhnega odmerka tega drugega antagonist angiotenzina II.

Dokazov o mutagenem in klastogenem delovanju kombinacije irbesartana in hidroklorotiazida ni. Kancerogenega delovanja te kombinacije v študijah na živalih niso ugotavljali.

Irbesartan

Dokazov o nenormalni sistemski toksičnosti ali toksičnosti za ciljni organ pri klinično primernih odmerkih ni. V predkliničnih varnostnih študijah so veliki odmerki irbesartana (≥ 250 mg/kg/dan pri podganah in ≥ 100 mg/kg/dan pri opicah) povzročili zmanjšanje parametrov rdečih krvnih celic (eritrociti, hemoglobin, hematokrit). Zelo veliki odmerki irbesartana (≥ 500 mg/kg/dan) so povzročili degeneracijske spremembe ledvic (kot na primer intersticijski nefritis, razširjanje tubulov, bazofilne tubule, zvečano plazemsko koncentracijo sečnine in kreatinina) pri podganah in opicah, kar je bila verjetno posledica hipotenzivnega učinka zdravila, zaradi katerega se je zmanjšala renalna perfuzija. Irbesartan je povzročil hiperplazijo/hipertrofijo jukstaklomerulnih celic (pri podganah po odmerku ≥ 90 mg/kg/dan in pri opicah po odmerku ≥ 10 mg/kg/dan). Vse te spremembe so bile verjetno posledica farmakološke aktivnosti irbesartana. Pri terapevtskih odmerkih irbesartana pri ljudeh ne kaže, da bi bila hiperplazija/hipertrofija jukstaklomerulnih celic kakorkoli pomembna.

Dokazov o mutagenosti, klastogenosti ali karcinogenosti ni.

V študijah pri samcih in samicah podgan plodnost in sposobnost razmnoževanja nista bili prizadeti niti pri peroralnih odmerkih irbesartana, ki so pri starših povzročili toksične učinke (od 50 do 650 mg/kg/dan), vključno s pogini pri največjih odmerkih. Pomembnih učinkov na število rumenih teles, nidacijo ali preživetje zarodkov niso opazili. Irbesartan ni vplival na preživetje, razvoj ali sposobnost razmnoževanja potomcev. V študijah pri živalih so v zarodkih podgan in kunčjih samic odkrili z radioaktivnim izotopom označen irbesartan. Irbesartan se izloča v mleko doječih podgan.

V študijah na živalih so ugotovili pojav prehodnih toksičnih učinkov (zvečano votlino ledvičnega meha, hidroureter ali podkožni edem) pri plodovih podgan, ki pa so po rojstvu izginili. Pri kuncih je prišlo do abortusa ali zgodnje absorpcije pri odmerkih, ki so povzročili pomembno toksičnost pri samici, vključno s smrtjo. Teratogenih učinkov pri podganah ali kuncih niso opazili.

Hidroklorotiazid

Na nekaj eksperimentalnih modelih so opazili genotoksično in karcinogeno delovanje hidroklorotiazida, vendar pa dokazi niso zanesljivi.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza
premreženi natrijev karmelozat
hipromeloza
silicijev dioksid
magnezijev stearat

Filmska obloga:

laktoza monohidrat
hipromeloza
titanov dioksid
makrogol 3000
rdeči in rumeni železov oksid
karnauba vosek

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Škatle s 14 filmsko obloženimi tabletami v pretisnem omotu iz PVC/PVDC/aluminija.
Škatle z 28 filmsko obloženimi tabletami v pretisnih omotih iz PVC/PVDC/aluminija.
Škatle s 30 filmsko obloženimi tabletami v pretisnih omotih iz PVC/PVDC/aluminija..
Škatle s 56 filmsko obloženimi tabletami v pretisnih omotih iz PVC/PVDC/aluminija.
Škatle s 84 filmsko obloženimi tabletami v pretisnih omotih iz PVC/PVDC/aluminija.
Škatle z 90 filmsko obloženimi tabletami v pretisnih omotih iz PVC/PVDC/aluminijai.
Škatle z 98 filmsko obloženimi tabletami v pretisnih omotih iz PVC/PVDC/aluminija.
Škatle s 56 x 1 filmsko obloženo tableto v perforiranih enoodmernih pretisnih omotih iz PVC/PVDC/aluminija.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 15 oktober 1998
Datum zadnjega podaljšanja: 15 oktober 2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

CoAprovel 300 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 300 mg irbesartana in 12,5 mg hidroklorotiazida.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 89,5 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Tablete so breskove barve, bikonveksne in ovalne oblike. Na eni strani imajo vtisnjeno obliko srca, na drugi pa vrezano številko 2876.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje esencialne hipertenzije.

Ta fiksna kombinacija je namenjena za zdravljenje odraslih bolnikov pri katerih krvni tlak ni primerno urejen ob uporabi irbesartana ali hidroklorotiazida samega (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Bolniki lahko zdravilo CoAprovel jemljejo enkrat na dan skupaj s hrano ali brez nje.

Priporočeno je individualno prilagajanje odmerka posameznih učinkovin (irbesartana in hidroklorotiazida).

Kadar je klinično primerno, se lahko razmisli o prehodu iz monoterapije na kombinirano zdravljenje:

- Zdravilo CoAprovel 150 mg/12,5 mg je namenjeno bolnikom, pri katerih se zvišan krvni tlak med zdravljenjem samo s hidroklorotiazidom ali samo s 150 mg irbesartana ni dovolj znižal.
- Zdravilo CoAprovel 300 mg/12,5 mg je namenjeno bolnikom, pri katerih se krvni tlak med zdravljenjem s 300 mg irbesartana ali z zdravilom CoAprovel 150 mg/12,5 mg ni dovolj znižal.
- Zdravilo CoAprovel 300 mg/25 mg je namenjeno bolnikom, pri katerih se krvni tlak med zdravljenjem z zdravilom CoAprovel 300 mg/12,5 mg ni dovolj znižal.

Dnevni odmerki, večji od 300 mg irbesartana/25 mg hidroklorotiazida, niso priporočeni.

Kadar je nujno, smejo bolniki poleg zdravila CoAprovel jemati tudi drug antihipertenziv (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1).

Posebne skupine bolnikov

Ledvična okvara

Zdravilo CoAprovel vsebuje hidroklorotiazid, zato za bolnike s hudo motenim delovanjem ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) ni primeren. Za te bolnike so bolj kot tiazidi primerni diuretiki Henlejeve zanke. Pri bolnikih z ledvično okvaro, pri katerih je ledvični očistek kreatinina ≥ 30 ml/min, prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Jetrna okvara

Zdravilo CoAprovel ni primerno za bolnike s hudo jetrno okvaro. Pri bolnikih z okvarjeno jetrno funkcijo je treba tiazidne diuretike uporabljati zelo previdno. Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 4.3).

Starostniki

Pri starostnikih odmerka zdravila CoAprovel ni treba prilagajati.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila CoAprovel nista bili dokazani, zato uporaba pri otrocih in mladostnikih ni priporočljiva. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

peroralna uporaba

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 ali na druge derivate sulfonamidov (hidroklorotiazid je derivat sulfonamidov).
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Huda ledvična okvara (očistek kreatinina < 30 ml/min).
- Refraktarna hipokaliemija, hiperkalcemija.
- Huda jetrna okvara, biliarna ciroza ali holestaza
- Sočasna uporaba zdravila CoAprovel in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije < 60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hipotenzija - zmanjšan intravaskularni volumen: simptomatska hipotenzija se pri bolnikih z zvišanim krvnim tlakom, ki jemljejo zdravilo CoAprovel, nimajo pa drugih dejavnikov tveganja za hipotenzijo, pojavi le redko. Pojavi se lahko pri bolnikih z zmanjšanim intravaskularnim volumenom in/ali pomanjkanjem natrija zaradi intenzivnega diuretičnega zdravljenja, omejitve soli v prehrani, driske ali bruhanja. Ta stanja je treba popraviti pred začetkom zdravljenja z zdravilom CoAprovel.

Stenoza ledvične arterije - renovaskularna hipertenzija: pri bolnikih z obojestransko zožitvijo ledvičnih arterij ali zožitvijo arterije delujoče ledvice se med jemanjem zaviralcev angiotenzin konvertaze ali antagonistov angiotenzina II zveča nevarnost pojava hude hipotenzije in motnje v ledvičnem delovanju. Podoben učinek bi lahko pričakovali pri zdravljenju z zdravilom CoAprovel, čeprav to pri zdravljenju z njim ni bilo dokazano.

Ledvična okvara in presaditev ledvic: če se zdravilo CoAprovel uporablja pri bolnikih z okvarjeno ledvično funkcijo, je priporočena redna kontrola serumske koncentracije kalija, kreatinina in sečne kisline. Izkušenj z uporabo zdravila CoAprovel pri bolnikih po nedavni presaditvi ledvice ni. Zdravilo

CoAprovel se pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina < 30 ml/min) ne sme uporabljati (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih z okvarjeno ledvično funkcijo se lahko zaradi jemanja tiazidnih diuretikov pojavi azotemija. Bolnikom z ledvično okvaro, pri katerih je ledvični očistek ≥ 30 ml/min, odmerka zdravila ni treba prilagajati, kljub temu pa je treba tistim z blago ali zmerno ledvično okvaro (očistek kreatinina ≥ 30 ml/min, toda < 60 ml/min) dajati kombinirano zdravilo zelo previdno.

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS): obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojna blokada sistema RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka. Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralcev ACE in blokatorjev receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Jetrna okvara: tiazidne diuretike je treba dajati še posebej previdno bolnikom z okvarjeno jetrno funkcijo ali napredujočo jetrno boleznijo, saj lahko že majhna sprememba ravnovesja tekočin in elektrolitov povzroči jetrno komo. Kliničnih izkušenj z uporabo zdravila CoAprovel pri bolnikih z jetrno okvaro ni.

Stenoza aortne in mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija: tako kot pri zdravljenju z drugimi vazodilatatorji je potrebna pri bolnikih z aortno ali mitralno stenozo ali obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo posebna previdnost.

Primarni aldosteronizem: pri bolnikih s primarnim aldosteronizmom zdravljenje z antihipertenzivi, ki zavirajo sistem renin-angiotenzin, običajno ni učinkovito. Uporaba zdravila CoAprovel pri njih zato ni priporočena.

Vpliv na presnovo in žleze z notranjim izločanjem: tiazidni diuretiki lahko zmanjšajo toleranco za glukozo. Med zdravljenjem s tiazidnimi diuretiki se lahko latentni diabetes mellitus spremeni v manifestnega. Irbesartan lahko povzroči hipoglikemijo, zlasti pri bolnikih s sladkorno boleznijo. Pri bolnikih, zdravljenih z insulinom ali antidiabetičnimi zdravili, je treba razmisliti o ustreznem nadzoru glukoze v krvi; potrebna je lahko prilagoditev odmerka insulina ali antidiabetičnih zdravil, če je indicirano (glejte poglavje 4.5).

Med zdravljenjem s tiazidnimi diuretiki se lahko zvečajo vrednosti holesterola in trigliceridov. Pri bolnikih, ki so jemali po 12,5 mg hidroklorotiazida, kolikor ga vsebuje zdravilo CoAprovel, je bil ta učinek zelo majhen ali pa ga sploh ni bilo.

Pri nekaterih bolnikih, ki jemljejo tiazidne diuretike, se lahko pojavita hiperurikemija ali protin.

Elektrolitsko neravnovesje: kot pri vseh bolnikih, ki dobivajo diuretike, je treba periodično preverjati serumsko vrednost elektrolitov, v primernih časovnih intervalih.

Tiazidni diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, lahko porušijo ravnovesje tekočin ali elektrolitov (hipokaliemija, hiponatriemija in hipokloremična alkaloza). Opozorilni znaki porušenega ravnovesja tekočin ali elektrolitov so: suha usta, žeja, slabost, letargija, omotičnost, nemirnost, bolečine ali krči v mišicah, mišična utrujenost, hipotenzija, oligurija, tahikardija in prebavne motnje, kot na primer navzea in bruhanje.

Čeprav se med zdravljenjem s tiazidnimi diuretiki lahko pojavi hipokaliemija, pa sočasno zdravljenje z irbesartanom lahko zmanjša z diuretiki povzročeno hipokaliemijo. Nevarnost za pojav hipokaliemije je največja pri bolnikih z jetrno cirozo, tistih z obilno diurezo, bolnikih, ki peroralno ne prejemajo dovolj elektrolitov, in tistih, ki se sočasno zdravijo s kortikosteroidi ali ACTH. Nasprotno pa se lahko zaradi irbesartana, ki ga vsebuje zdravilo CoAprovel, pojavi hiperkaliemija, zlasti pri bolnikih z ledvično okvaro in/ali srčnim popuščanjem ter sladkorno boleznijo. Pri ogroženih bolnikih je priporočeno spremljanje serumske vrednosti kalija. Pri hkratnem zdravljenju z diuretiki, ki varčujejo kalij,

pripravki s kalijem, nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, in zdravilom CoAprovel je potrebna posebna previdnost (glejte poglavje 4.5).

Podatkov o tem, da bi irbesartan lahko zmanjšal ali preprečil nastanek z diuretiki povzročene hiponatriemije, ni. Pomanjkanje klorida je običajno blago in ga običajno ni treba zdraviti.

Tiazidi lahko zmanjšajo izločanje kalcija s sečem in povzročijo občasno in blago zvečanje njegove serumske vrednosti v odsotnosti motenj presnove kalcija. Izrazita hiperkalciemija je lahko znak prikritega hiperparatiroidizma. Zdravljenje s tiazidi je treba prekiniti pred ugotavljanjem delovanja obščitnic.

Tiazidi zvečajo izločanje magnezija s sečem, zato se lahko pojavi hipomagneziemija.

Litij: kombinacija litija in zdravila CoAprovel ni priporočena (glejte poglavje 4.5).

Test za ugotavljanje jemanja nedovoljenih substanc (antidopinški test): zaradi hidroklorotiazida, ki ga zdravilo vsebuje, je lahko test za ugotavljanje jemanja nedovoljenih poživil pozitiven.

Splošno: pri bolnikih, pri katerih sta tonus žilja in delovanje ledvic odvisna predvsem od delovanja sistema renin-angiotenzin-aldosteron (na primer pri bolnikih s hudo kongestivno srčno insuficienco ali ledvično boleznijo, vključno s stenozo ledvične arterije), se lahko med zdravljenjem z zaviralci angiotenzin-konvertaze ali antagonisti angiotenzina II, ki vplivajo na ta sistem, pojavijo akutna hipotenzija, azotemija, oligurija ali redko akutna ledvična odpoved (glejte poglavje 4.5). Kot pri vseh antihipertenzivih lahko preveliko znižanje krvnega tlaka pri bolnikih z ishemično kardiopatijo ali ishemično kardiovaskularno boleznijo povzroči miokardni infarkt ali kap.

Preobčutljivostne reakcije na hidroklorotiazid se lahko pojavijo tako pri bolnikih, ki imajo v anamnezi podatek o alergiji ali bronhialni astmi, kot pri tistih, ki ju še niso imeli; pogosteje pa se pojavijo pri tistih, ki so alergijo ali bronhialno astmo že imeli.

Pri bolnikih, ki jemljejo tiazidne diuretike, so opazili eksacerbacijo ali aktivacijo systemskega eritematoznega lupusa.

Pri uporabi tiazidnih diuretikov so poročali o primerih fotosenzitivnih reakcij (glejte poglavje 4.8). Če se takšna reakcija pojavi, je zdravljenje priporočljivo prekiniti. V kolikor je ponovna uporaba diuretika nujna, je izpostavljen dele kože priporočljivo zaščititi pred soncem ali umetnim UVA sevanjem.

Nosečnost: zdravljenja z antagonisti angiotenzina II se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonisti angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonisti angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Odstop žilnice, akutna miopija in sekundarni akutni glavkom z zaprtim zakotjem: zdravila, ki vsebujejo sulfonamide ali njihove derivate lahko povzročijo idiosinkratično reakcijo, ki povzroči odstop žilnice z okvaro vidnega polja, prehodno kratkovidnost in akutni glavkom z zaprtim zakotjem. Hidroklorotiazid je sicer sulfonamid, vendar pa so do sedaj med njegovo uporabo poročali le o posameznih primerih akutnega glavkoma z zaprtim zakotjem. Simptomi vključujejo akuten pojav zmanjšane ostrine vida ali bolečine v očesu in se običajno pojavijo v nekaj urah ali tednih po začetku zdravljenja. Nezdravljeni akutni glavkom z zaprtim zakotjem povzroči trajno izgubo vida. Osnovni ukrep je ukinitvev uporabe zdravila v najkrajšem možnem času. Če se intraokularni tlak kljub temu ne zniža, bo morda treba razmisliti o takojšnjem zdravljenju z zdravili ali kirurškem posegu. Predhoden pojav alergije na sulfonamide ali peniciline je lahko dejavnik tveganja za razvoj akutnega glavkoma z zaprtim zakotjem (glejte poglavje 4.8).

Pomožne snovi:

Zdravilo CoAprovel 300 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Zdravilo CoAprovel 300 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete vsebuje natrij. To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

Nemelanomski kožni rak

Dve epidemiološki študiji, izvedeni na podlagi podatkov registra raka za Dansko, sta pokazali, da zaradi izpostavljenosti povečanemu kumulativnemu odmerku hidroklorotiazida obstaja povečano tveganje za razvoj nemelanomskega kožnega raka (bazalnoceličnega karcinoma in ploščatoceličnega karcinoma). Učinki hidroklorotiazida, ki povzročajo občutljivost na svetlobo, bi lahko delovali kot potencialni mehanizem za nemelanomski kožni rak.

Bolniki, ki se zdravijo s hidroklorotiazidom, morajo biti obveščeni o tveganju za razvoj nemelanomskega kožnega raka, in treba jim je svetovati, naj si redno pregledujejo kožo in naj takoj obvestijo zdravnika, če najdejo kakršne koli na novo nastale sumljive kožne spremembe. Možna preventivna ukrepa za zmanjševanje tveganja za nastanek kožnega raka, ki naj se svetujeta bolnikom, sta zmanjšanje izpostavljenosti sončni svetlobi in UV-žarkom ter uporaba ustrezne zaščite v primeru izpostavljenosti. Sumljive kožne spremembe je treba čim prej pregledati, po možnosti naj se opravi tudi histološki pregled biopsij. Poleg tega bi bilo morda treba ponovo premisliti o uporabi hidroklorotiazida pri bolnikih, ki so že preboleli nemelanomskega kožnega raka (glejte tudi poglavje 4.8).

Akutna toksičnost za dihala

Po uporabi hidroklorotiazida so poročali o zelo redkih hudih primerih akutne respiratorne toksičnosti, vključno s sindromom akutne dihalne stiske (ARDS - acute respiratory distress syndrome). Pljučni edem se običajno razvije v nekaj minutah do urah po zaužitju hidroklorotiazida. Simptomi ob nastopu bolezni vključujejo dispnejo, povišano telesno temperaturo, pljučno poslabšanje in hipotenzijo. Če obstaja sum na ARDS, je treba zdravilo CoAprovel ukiniti in uvesti ustrezno zdravljenje.

Hidroklorotiazid se ne sme dajati bolnikom, pri katerih se je po zaužitju hidroklorotiazida že pojavil sindrom akutne dihalne stiske.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Drugi antihipertenzivi: antihipertenzijski učinek zdravila CoAprovel se lahko med sočasno uporabo drugih antihipertenzivov zveča. Uporaba irbesartana in hidroklorotiazida, pri odmerkih do 300 mg irbesartana/25 mg hidroklorotiazida, je pri bolnikih, ki dobivajo še druge antihipertenzive, tudi blokatorje kalcijevih kanalčkov in adrenergičnih receptorjev beta, varna. Na začetku zdravljenja z irbesartanom in tiazidnimi diuretiki ali brez njih se lahko zaradi predhodnega zdravljenja z velikimi odmerki diuretikov in posledično zmanjšane intravaskularnega volumna zveča nevarnost pojava hipotenzije, če predhodno nismo popravili intravaskularnega volumna (glejte poglavje 4.4).

Zdravila, ki vsebujejo aliskiren ali zaviralci ACE: podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povezana z večjo pogostnostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšane delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).

Litij: med sočasno uporabo litija in zaviralcev angiotenzin-konvertaze so opazili reverzibilno zvečanje serumske koncentracije litija in toksičnost. O podobnih učinkih so do sedaj pri irbesartanu poročali zelo redko. Tiazidi zmanjšujejo ledvični očistek litija, zato se med zdravljenjem z zdravilom CoAprovel poveča nevarnost zastrupitve z litijem. Sočasna uporaba litija in zdravila CoAprovel zato ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Če pa je tako zdravljenje nujno, je priporočljivo skrbno spremljanje serumske vrednosti litija.

Zdravila, ki vplivajo na kalij: zmanjševanje kalija, ki ga povzroča hidroklorotiazid, omili irbesartan, ki varčuje s kalijem. Kljub temu pa lahko pričakujemo, da se bo učinek hidroklorotiazida na izgubo kalija povečal pri sočasni uporabi drugih zdravil, ki so povezana s povečano izgubo kalija in hipokaliemijo (npr. pri uporabi drugih kaliuretičnih diuretikov, odvajal, amfotericina, karbenoksolona, natrijeve soli penicilina G). Na podlagi izkušenj z drugimi zdravili, ki zavirajo sistem renin-angiotenzin, domnevamo, da se lahko pri sočasni uporabi antikaliuretičnih diuretikov, pripravkov s kalijem, nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali drugih zdravil, ki zvečujejo serumske koncentracije kalija (na primer natrijev heparinat), serumska koncentracija kalija zviša. Pri bolnikih s povečanim tveganjem je priporočljivo nadzirati vrednosti kalija v serumu (glejte poglavje 4.4).

Zdravila, na katera vpliva serumska koncentracija kalija: med hkratnim zdravljenjem z zdravilom CoAprovel in drugimi zdravili, na katerih delovanje vpliva serumska koncentracija kalija (npr. z digitalisovimi glikozidi, antiaritmiki), je priporočeno redno preverjanje kalija v serumu.

Nesteroidna protivnetna zdravila: pri sočasnem zdravljenju z antagonisti angiotenzina II in nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAID) (npr. selektivnimi COX-2 zaviralci, acetilsalicilno kislino (> 3 g/dan) in neselektivnimi NSAID) se lahko antihipertenzivni učinek zmanjša.

Kot z zaviralci ACE, sočasna uporaba antagonistov angiotenzina II in NSAID lahko poveča tveganje za poslabšanje delovanja ledvic, vključno z možno akutno ledvično odpovedjo, in zvišanje kalija v plazmi, še posebej pri bolnikih, ki že imajo slabše delovanje ledvic. Pri sočasnem zdravljenju je potrebna previdnost, še posebej pri starostnikih. Bolniki morajo uživati primerno količino tekočine in po uvedbi sočasne uporabe je priporočljivo redno spremljanje delovanja ledvic.

Repaglinid: irbesartan lahko zavira OATP1B1. V eni klinični študiji so poročali, da je irbesartan, uporabljen 1 uro pred repaglinidom (substratom OATP1B1), povečal C_{max} repaglinida za 1,8-krat in njegovo AUC za 1,3-krat. V drugi študiji pa med sočasno uporabo teh dveh zdravil niso poročali o pomembnem farmakokinetičnem medsebojnem delovanju. Zato je lahko potrebna prilagoditev odmerka antidiabetičnih zdravil, kakršno je repaglinid (glejte poglavje 4.4).

Dodatni podatki o medsebojnem delovanju z irbesartanom: v kliničnih študijah hidroklorotiazid ni vplival na farmakokinetiko irbesartana. Presnova irbesartana večinoma poteka preko CYP2C9 in v manjšem obsegu z glukuronidacijo. Opazili niso nobenih pomembnih farmakokinetičnih in farmakodinamičnih interakcij pri sočasni uporabi irbesartana in varfarina, zdravila, ki se presnavlja preko CYP2C9. Vpliva CYP2C9 induktorjev, kot je rifampicin, na farmakokinetiko irbesartana niso proučevali. Farmakokinetika digoksina se ob sočasnem dajanju irbesartana ni spremenila.

Dodatni podatki o medsebojnem delovanju s hidroklorotiazidom: ob sočasni uporabi se lahko pojavijo interakcije med tiazidnimi diuretiki in naslednjimi zdravili:

Alkohol: pojavi se lahko ortostatska hipotenzija.

Antidiabetiki (peroralna zdravila in insulini): morda bo treba prilagoditi odmere antidiabetika (glejte poglavje 4.4).

Holestiramin in holestipol: absorpcija hidroklorotiazida je zaradi anionskih izmenjevalnih smol motena. CoAprovel je treba jemati vsaj eno uro pred ali štiri ure po jemanju teh zdravil.

Kortikosteroidi, ACTH: znižanje elektrolitov, še posebej kalija (hipokaliemija).

Digitalisovi glikozidi: tiazidi, ki povzročajo hipokaliemijo ali hipomagneziemijo, lahko sprožijo z digitalisom inducirano srčno aritmijo (glejte poglavje 4.4).

Nesteroidna protivnetna zdravila: pri nekaterih bolnikih se lahko med hkratnim jemanjem nesteroidnih protivnetnih zdravil zmanjša diuretski, natriuretski in antihipertenzijski učinek tiazidnih diuretikov.

Presorni amini (npr. noradrenalin): učinkovitost presornih aminov se lahko zmanjša, vendar ne za toliko, da bi bilo treba zdravljenje zato ustaviti.

Nedepolarizirajoči relaksanti skeletnega mišičja (npr. tubokurarin): hidroklorotiazid lahko potencira delovanje nedepolarizirajočih relaksantov skeletnega mišičja.

Zdravila za zdravljenje protina: hidroklorotiazid lahko zveča serumsko koncentracijo sečne kisline, zato je treba v takem primeru odmerek zdravil za zdravljenje protina prilagoditi. Odmerek probenecida ali sulfipirazona je treba po potrebi zvečati. Med sočasnim zdravljenjem s tiazidnimi diuretiki so lahko preobčutljivostne reakcije na alopurinol pogostejše.

Kalcijeve soli: tiazidni diuretiki lahko zmanjšajo izločanje kalcija in tako zvišajo njegovo serumsko koncentracijo. Kadar dobiva bolnik pripravke s kalcijem ali zdravila, ki varčujejo s kalcijem (na primer vitamin D), je treba preverjati njegovo serumsko koncentracijo in odmerek kalcija po potrebi prilagoditi.

Karbamazepin: sočasna uporaba karbamazepina in hidroklorotiazida je povezana s tveganjem za pojav simptomatske hiponatriemije, zato je v tem primeru treba spremljati vrednosti elektrolitov. Če je mogoče, je treba uporabiti drugo skupino diuretikov.

Druge interakcije: tiazidni diuretiki lahko zvečajo hiperglikemični učinek blokatorjev beta in diazoksida. Antiholinergična zdravila (npr. atropin, beperiden) lahko zmanjšajo motiliteto prebavil in praznjenje želodca, zato se zveča biološka uporabnost tiazidnih diuretikov. Zaradi uporabe tiazidnih diuretikov se zveča nevarnost pojava neželenih učinkov amantadina. Tiazidi lahko zmanjšajo izločanje citotoksičnih zdravil (npr. ciklofosfamida, metotreksata) skozi ledvice in zvečajo njihovo mielosupresivno delovanje.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Antagonisti angiotenzina II

Uporaba antagonistov angiotenzina II v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba antagonistov angiotenzina II je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti. Čeprav ni na voljo kontrolnih epidemioloških podatkov glede tveganja pri uporabi antagonistov angiotenzina II, lahko podobno tveganje obstaja tudi za to skupino zdravil. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonisti angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonisti angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost antagonistom angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3).

V primeru izpostavljenosti antagonistom angiotenzina II od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic.

Otroke, katerih matere so prejemale antagoniste angiotenzina II, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti pojava hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Hidroklorotiazid

Izkušnje z jemanjem hidroklorotiazida med nosečnostjo, zlasti v prvem trimesečju, so omejene. Študije na živalih so nezadostne. Hidroklorotiazid prehaja skozi posteljico. Na osnovi farmakološkega mehanizma delovanja hidroklorotiazida lahko njegova uporaba v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti ogroža fetoplacentarno perfuzijo in lahko pri plodu ali novorojenčku povzroči zlatenico, motnje elektrolitskega ravnovesja in trombocitopenijo.

Hidroklorotiazida se ne sme uporabljati za zdravljenje gestacijskega edema, gestacijske hipertenzije ali preeklampsije zaradi nevarnosti zmanjšanja prostornine plazme in posledično zmanjšane pretoka preko posteljice, brez pozitivnih učinkov na potek bolezni.

Hidroklorotiazida se ne sme uporabljati za zdravljenje esencialne hipertenzije pri nosečnicah, razen v redkih primerih, ko ni možno uporabiti nobenega drugega zdravjenja.

Zdravilo CoAprovel vsebuje hidroklorotiazid, zato njegova uporaba v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočena. Če pred načrtovano nosečnostjo je treba izbrati drugo primerno zdravilo.

Dojenje

Antagonisti angiotenzina II

Podatkov o uporabi zdravila CoAprovel med dojenjem ni na voljo, zato uporaba zdravila CoAprovel med dojenjem ni priporočljiva. Med dojenjem je treba dati prednost alternativnim oblikam zdravljenja z bolj poznanim profilom varnosti. To še posebej velja v času dojenja novorojencev ali nedonošenčkov.

Ni znano, ali se irbesartan ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Razpoložljivi farmakodinamični/toksikološki podatki pri podganah kažejo na izločanje irbesartana ali njegovih presnovkov v mleko (za podrobnosti glejte poglavje 5.3).

Hidroklorotiazid

Hidroklorotiazid se v majhnih količinah izloča v materino mleko. Tiazidi v velikih odmerkih, ki povzročijo močno diurezo, lahko zmanjšajo nastajanje mleka. Uporaba zdravila CoAprovel med dojenjem ni priporočljiva. Če se zdravilo CoAprovel uporablja med dojenjem, je treba uporabiti najmanjši možni odmerek.

Plodnost

Irbesartan ni vplival na plodnost podgan in njihovih potomcev v odmerkih, ki so povzročili prve znake toksičnih učinkov pri starših (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Na osnovi farmakodinamičnih lastnosti je malo verjetno, da bi zdravilo CoAprovel vplivalo na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Pri vožnji motornih vozil in delu s stroji pa je treba upoštevati, da se med zdravljenjem hipertenzije občasno lahko pojavita omotičnost in utrujenost.

4.8 Neželeni učinki

Kombinacija irbesartan/hidroklorotiazid

Med 898 bolniki s hipertenzijo, ki so v s placebom nadzorovanih študijah prejeli različne odmerke kombinacije irbesartan/hidroklorotiazid (razpon: 37,5 mg/6,25 mg do 300 mg/25 mg), je 29,5 % bolnikov izkusilo neželene učinke. Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali, so bili omotica (5,6 %), utrujenost (4,9 %), navzea/bruhanje (1,8 %) in motnje uriniranja (1,4 %). Poleg tega so v

študijah pogosto opazili tudi zvišanje vrednosti dušika sečnine v krvi (BUN) (2,3 %), kreatin-kinaze (1,7 %) in kreatinina (1,1 %).

V tabeli 1 so navedeni neželeni učinki, prejeti s spontanimi poročili, in tisti, o katerih so poročali v s placebom nadzorovanih študijah.

Pogostnost neželenih učinkov je v nadaljevanju navedena v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Tabela 1: Neželeni učinki v s placebom nadzorovanih kliničnih študijah in spontana poročila		
<i>Preiskave:</i>	Pogosti:	zvišanje vrednosti dušika sečnine v krvi (BUN), kreatinina in kreatin-kinaze
	Občasni:	znižanje vrednosti serumskega kalija in natrija
<i>Srčne bolezni:</i>	Občasni:	sinkopa, hipotenzija, tahikardija, edem
<i>Bolezni živčevja:</i>	Pogosti:	omotica
	Občasni:	ortostatska omotica
	Neznana pogostnost:	glavobol
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta:</i>	Neznana pogostnost:	tinitus
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:</i>	Neznana pogostnost:	kašelj
<i>Bolezni prebavil:</i>	Pogosti:	navzea/bruhanje
	Občasni:	driska
	Neznana pogostnost:	dispepsija, paragevzija
<i>Bolezni sečil:</i>	Pogosti:	motnje uriniranja
	Neznana pogostnost:	okvara delovanja ledvic, vključno s posameznimi primeri odpovedi ledvic pri bolnikih s tveganjem (glejte poglavje 4.4)
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:</i>	Občasni:	otekanje udov
	Neznana pogostnost:	artralgiya, mialgiya
<i>Presnovne in prehranske motnje:</i>	Neznana pogostnost:	hiperkaliemija
<i>Žilne bolezni:</i>	Občasni:	zardevanje
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:</i>	Pogosti:	utrujenost
<i>Bolezni imunskega sistema:</i>	Neznana pogostnost:	primeri preobčutljivostnih reakcij, kot so angioedem, izpuščaj, urtikarija
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:</i>	Občasni:	zlatenica
	Neznana pogostnost:	hepatitis, motnje delovanja jeter
<i>Motnje reprodukcije in dojk:</i>	Občasni:	motnje pri spolnosti, spremembe libida

Dodatni podatki o posameznih učinkovinah: poleg zgoraj naštetih neželenih učinkov, ki se lahko pojavijo med uporabo kombiniranega zdravila, se utegnejo med jemanjem zdravila CoAprovel pojaviti tudi neželeni učinki, o katerih so predhodno poročali pri jemanju posamezne učinkovine. V tabeli 2 in 3 so navedeni neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi posamezne učinkovine zdravila CoAprovel.

Tabela 2: Neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi **irbesartana** samega

<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema:</i>	Neznana pogostnost:	anemija, trombocitopenija
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:</i>	Občasni:	bolečina v prsnem košu
<i>Bolezni imunskega sistema:</i>	Neznana pogostnost:	anafilaški reakcija vključno z anafilakšnim šokom
<i>Presnovne in prehranske motnje:</i>	Neznana pogostnost:	hipoglikemija

Tabela 3: Neželene učinki, o katerih so poročali pri uporabi **hidroklorotiazida** samega

<i>Preiskave:</i>	Neznana pogostnost:	neravnovesje elektrolitov (vključno s hipokaliemijo in hiponatriemijo, glejte poglavje 4.4), hiperurikemija, glikozurija, hiperglikemija in zvišanje vrednosti holesterola ter trigliceridov
<i>Srčne bolezni:</i>	Neznana pogostnost:	aritmija
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema:</i>	Neznana pogostnost:	aplastična anemija, zavora delovanja kostnega mozga, nevtropenija/agranulocitoza, hemolitična anemija, levkopenija, trombocitopenija
<i>Bolezni živčevja:</i>	Neznana pogostnost:	vrtočlavica, parestezija, omotica, nemir
<i>Očesne bolezni:</i>	Neznana pogostnost:	prehodno zamegljen vid, ksantopsija, akutna kratkovidnost in sekundarni akutni glavkom z zaprtim zakotjem, odstop žilnice
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:</i>	Zelo redki: Neznana pogostnost:	sindrom akutne dihalne stiske (ARDS) (glejte poglavje 4.4) respiratorni distres (vključno s pljučnico in pljučnim edemom)
<i>Bolezni prebavil:</i>	Neznana pogostnost:	vnetje trebušne slinavke, anoreksija, driska, obstipacija, draženje želodca, vnetje žleze slinavke, izguba apetita
<i>Bolezni sečil:</i>	Neznana pogostnost:	intersticijski nefritis, motnje delovanja ledvic
<i>Bolezni kože in podkožja:</i>	Neznana pogostnost:	anafilaški reakcije, toksična epidermalna nekroliza, nekrotizirajoči angitis (vaskulitis, vnetje kožnih žil ali mezgovnic), reakcije, podobne kožnemu eritematoznemu lupusu, reaktivacija kožnega eritematoznega lupusa, fotosenzitivne reakcije, izpuščaj, urtikarija
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:</i>	Neznana pogostnost:	oslabelost, mišični krč
<i>Žilne bolezni:</i>	Neznana pogostnost:	ortostatska hipotenzija
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:</i>	Neznana pogostnost:	zvišana telesna temperatura
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:</i>	Neznana pogostnost:	zlatenica (intrahepatska holestatska zlatenica)
<i>Psihiatrične motnje:</i>	Neznana pogostnost:	depresija, motnje spanja
<i>Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)</i>	Neznana pogostnost:	nemelanomski kožni rak (bazalnocelični karcinom in ploščatocelični karcinom)

Nemelanomski kožni rak: Na podlagi obstoječih podatkov epidemioloških študij so ugotovili, da obstaja razmerje med kumulativnim odmerkom hidroklorotiazida in nemelanomskim kožnim rakom (glejte tudi poglavji 4.4 in 5.1).

Neželeni učinki hidroklorotiazida, ki so odvisni od odmerka (zlasti elektrolitske motnje), se lahko med titriranjem hidroklorotiazida povečajo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila **na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v prilogi V**.

4.9 Preveliko odmerjanje

O zdravljenju posledic prevelikega odmerjanja zdravila CoAprovel ni specifičnih podatkov. Bolnika je treba skrbno opazovati. Zdravljenje je simptomatsko in podporno. Ukrepanje je odvisno od tega, koliko časa je minilo od zaužitja prevelikega odmerka in kako hudi so simptomi. Pri bolniku je priporočeno izzvati bruhanje in/ali mu izprati želodec. Pri zdravljenju prevelikega odmerjanja je lahko koristna tudi uporaba aktivnega oglja. Pogosto je treba preverjati serumske vrednosti elektrolitov in kreatinina. Če se pojavi hipotenzija, je treba bolnika namestiti v ležeči položaj in mu hitro začeti nadomeščati sol in tekočino.

Po prevelikem odmerjanju irbesartana se najpogosteje pojavita hipotenzija in tahikardija; pojavi se lahko tudi bradikardija.

Po prevelikem odmerjanju hidroklorotiazida se pojavita izguba elektrolitov (hipokaliemija, hipokloremija, hiponatriemija) in dehidracija, ki sta posledica čezmerne diureze. Najpogostejši znaki in simptomi prevelikega odmerjanja so navzea in somnolenca. Posledica hipokaliemije so mišični krči in/ali povdargene srčne aritmije, povezane s sočasno uporabo digitalisovih glikozidov in nekaterih antiaritmikov.

Irbesartan se s hemodializo ne izloči iz organizma. Koliko hidroklorotiazida se izloči s hemodializo, niso ugotavljali.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antagonisti angiotenzina II, kombinacije
oznaka ATC: C09DA04

Mehanizem delovanja

Zdravilo CoAprovel je kombinacija irbesartana, antagonista angiotenzina II, in tiazidnega diuretika hidroklorotiazida. Antihipertenzijski učinek obeh učinkovin je aditiven in zvišan krvni tlak se zniža bolj kot po jemanju samo ene od učinkovin.

Irbesartan je močan selektivni antagonist receptorjev (podtipa AT₁) angiotenzina II. Uporablja se peroralno. Zavira vse učinke angiotenzina II, ki jih posredujejo receptorji AT₁, ne glede na izvor in pot nastanka angiotenzina II. Zaradi selektivnega antagonizma receptorjev angiotenzina II (AT₁) se zvečata plazemski koncentraciji renina in angiotenzina II in zniža plazemska koncentracija aldosterona. Priporočeni odmerki irbesartana na serumsko koncentracijo kalija bistveno ne vplivajo pri bolnikih, pri katerih ni nevarnosti za pojav motenj ravnovesja elektrolitov (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Irbesartan ne zavira ACE (kininaza-II), encima, ki tvori angiotenzin II in razgrajuje bradikinin v neaktivne presnovke. Irbesartan za svoje delovanje ne potrebuje presnovne aktivacije.

Hidroklorotiazid je tiazidni diuretik. Antihipertenzijski mehanizem delovanja tiazidnih diuretikov ni natančno znan. Tiazidi vplivajo na mehanizem reabsorpcije elektrolitov v ledvičnih tubulih, in sicer tako, da neposredno zvečajo izločanje približno enakih količin natrija in klorida. Zaradi diuretskega delovanja hidroklorotiazida se zmanjša prostornina plazme ter zvečata aktivnost renina in izločanje aldosterona; posledično se zveča izguba kalija in hidrogenkarbonata v seču ter zmanjša serumska koncentracija kalija. Med hkratnim zdravljenjem z irbesartanom se verjetno, zaradi blokade sistema renin-angiotenzin-aldosteron, zmanjša izplavljanje kalija, ki ga povzročajo ti diuretiki. Diureza se zveča 2 uri po zaužitju hidroklorotiazida, njegov učinek je največji čez približno 4 ure, traja pa približno 6-12 ur.

Kombinacija hidroklorotiazida in irbesartana povzroči od odmerka odvisno aditivno znižanje krvnega tlaka znotraj terapevtskega intervala. Diastolični krvni tlak se je pri bolnikih, pri katerih zdravljenje s 300 mg irbesartana ni bilo dovolj učinkovito in so začeli jemati tudi po 12,5 mg hidroklorotiazida enkrat na dan, 24 ur po zaužitju odmerka znižal za povprečno 6,1 mmHg bolj kot po uporabi placeba. Med kombiniranim zdravljenjem s 300 mg irbesartana in 12,5 mg hidroklorotiazida se je sistolični krvni tlak znižal do 13,6 mmHg, diastolični pa do 11,5 mmHg bolj kot po uporabi placeba.

Omejeni klinični podatki (7 od 22 bolnikov) kažejo, da se lahko bolniki, ki niso urejeni s kombinacijo 300 mg/12,5 mg, odzovejo na povečanje na 300 mg/25 mg. Pri teh bolnikih so opazili stopnjevanje učinka na znižanje sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka (sistoličnega za 13,3 mmHg, diastoličnega za 8,3 mmHg).

Pri bolnikih z blago do zmerno hipertenzijo, ki so enkrat na dan dobili po 150 mg irbesartana in 12,5 mg hidroklorotiazida, se je 24 ur po zaužitju odmerka sistolični krvni tlak znižal za 12,9 mmHg bolj kot po uporabi placeba, diastolični pa za 6,9 mmHg. Največji učinek je bil dosežen po 3-6 urah. Ocenjevanje krvnega tlaka pri bolnikih, ki so jim ga merili 24 ur in so dobivali enkrat na dan po 150 mg irbesartana in 12,5 mg hidroklorotiazida je pokazal, da se je krvni tlak v obdobju 24 ur konstantno zmanjševal in da je srednje 24 urno znižanje sistoličnega krvnega tlaka 15,8 mmHg večje kot pri uporabi placeba, diastoličnega pa za 10,0 mmHg. Med 24-urnim merjenjem krvnega tlaka pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo CoAprovel 150 mg/12,5 mg, je bilo razmerje med najmanjšim in največjim učinkom 100%. Pri merjenju z manšeto v ambulanti je bilo pri bolnikih, ki so jemali zdravilo CoAprovel 150 mg/12,5 mg, to razmerje 68%, pri tistih, ki so dobivali zdravilo CoAprovel 300 mg/12,5 mg, pa 76%. Krvni tlak se v 24 urah, niti v najnižji točki, ni čezmerno znižal. Pri odmerjanju enkrat na dan je bilo znižanje krvnega tlaka varno in učinkovito.

Pri bolnikih, pri katerih se krvni tlak med zdravljenjem s 25 mg hidroklorotiazida ni dovolj znižal, se je po dodatku irbesartana sistolični krvni tlak dodatno znižal za povprečno 11,1 mmHg glede na placebo, diastolični pa za 7,2 mmHg.

Krvni tlak se zniža že po prvem odmerku irbesartana in hidroklorotiazida, izrazito v 1-2 tednih, najbolj pa v 6-8 tednih. V študijah, ki so trajale dolgo časa, so ugotovili, da je učinek irbesartana/hidroklorotiazida trajal še več kot eno leto. Posebnih študij z zdravilom CoAprovel ni, kljub temu pa povratnega zvišanja krvnega tlaka pri bolnikih, ki so jemali bodisi irbesartan bodisi hidroklorotiazid, po prenehanju jemanja zdravila niso opazili.

Vpliva kombiniranega zdravljenja z irbesartanom in hidroklorotiazidom na obolevnost in smrtnost niso preučevali. V epidemioloških študijah so ugotovili, da se zaradi dolgotrajnega zdravljenja s hidroklorotiazidom zmanjša nevarnost pojava bolezni srca in ožilja in umrljivosti zaradi njih.

Odziv na zdravljenje z zdravilom CoAprovel ni odvisen od starosti ali spola. Pri temnopoltih bolnikih s hipertenzijo je odziv na samostojno zdravljenje z irbesartanom pomembno manjši, podobno kot pri drugih zdravilih, ki vplivajo na renin-angiotenzinski sistem. Če se irbesartanu doda majhen odmerek hidroklorotiazida (na primer 12,5 mg na dan), se antihipertenzivni učinek pri temnopoltih bolnikih približa tistemu pri netemnopoltih bolnikih.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost in varnost zdravila CoAprovel kot začetnega zdravila za zdravljenje hude hipertenzije (definirana kot diastolični tlak v sedečem položaju (SeDBP) ≥ 110 mmHg) sta bili ovrednoteni z multicentrično, randomizirano, dvojno slepo, z učinkovino nadzorovano, 8-tedensko študijo paralelnih skupin. Skupaj je bilo randomiziranih 697 bolnikov v razmerju 2:1, bodisi na irbesartan/hidroklorotiazid 150 mg/12,5 mg bodisi na irbesartan 150 mg. Po enem tednu zdravljenja so odmerki sistematično povečali (pred ovrednotenjem odziva na nižji odmerek) na irbesartan/hidroklorotiazid 300 mg/25 mg oziroma irbesartan 300 mg.

V študijo je bilo vključenih 58% bolnikov moškega spola. Srednja starost bolnikov je bila 52,5 let, 13% bolnikov je bilo starih 65 let ali starejših. 75 let ali več je bilo starih le 2% bolnikov. Dvanajst odstotkov (12%) bolnikov je imelo sladkorno bolezen, 34% bolnikov pa hiperlipidemijo. Najpogostejša bolezen srca je bila stabilna angina pectoris, ki jo je imelo 3,5% vključenih bolnikov.

Primarni cilj te študije je bil primerjati odstotek bolnikov z nadzorovano vrednostjo diastoličnega tlaka v sedečem položaju (SeDBP < 90 mmHg) v 5. tednu zdravljenja. Vrednost SeDBP < 90 mmHg je bila dosežena pri sedemštiridesetih odstotkih (47,2%) bolnikov, ki so se zdravili s kombinacijo in 33,2% bolnikov, ki so se zdravili z irbesartanom ($p = 0,0005$). Ob vključitvi v študijo je bila srednja vrednost krvnega tlaka v obeh skupinah približno 172/113 mmHg. Po 5-ih tednih zdravljenja se je v skupini, ki je prejela irbesartan/hidroklorotiazid, zmanjšala za 30,8/24,0 mmHg (sistolični/diastolični krvni tlak v sedečem položaju), v skupini, ki je prejela irbesartan pa za 21,1/19,3 mmHg ($p < 0,0001$).

Pri bolnikih, ki so se zdravili s kombinacijo, so poročali o enaki vrsti in pogostnosti neželenih učinkov kot pri bolnikih, ki so se zdravili samo z eno učinkovino. Med 8-tedenskim zdravljenjem niso v nobeni skupini poročali o pojavu sinkope. V skupini, ki je prejela kombinacijo učinkovin so pri 0,6% bolnikov poročali o pojavu hipotenzije in pri 2,8% bolnikov o pojavu omotice. V skupini, ki je prejela samo eno učinkovino, o pojavu hipotenzije niso poročali, o pojavu omotice pa so poročali pri 3,1% bolnikov.

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z blokatorjem receptorjev angiotenzina II so raziskali v dveh velikih randomiziranih, kontroliranih preskušanjih: ONTARGET (ONGOING Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) in VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes). Študijo ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare končnih organov. Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo.

Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali kardiovaskularnih izidov ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opažali večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in blokatorje receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in blokatorjev receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Študija ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je preučevala koristi dodatka aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali blokatorjem receptorjev angiotenzina II pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, kardiovaskularno boleznijo ali obojim. Študija se je končala predčasno zaradi večjega tveganja za neželene izide. Kardiovaskularna smrt in možganska kap sta bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo. Tudi resni interesantni neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo.

Nemelanomski kožni rak:

Na podlagi obstoječih podatkov epidemioloških študij so ugotovili, da obstaja razmerje med kumulativnim odmerkom hidroklorotiazida in nemelanomskim kožnim rakom. Ena od študij je vključevala 71.533 bolnikov z bazalnoceličnim karcinomom in 8.629 bolnikov s ploščatoceličnim karcinomom, ki so jih primerjali s kontrolnim vzorcem 1.430.833 bolnikov z bazalnoceličnim karcinomom in 172.462 bolnikov s ploščatoceličnim karcinomom. Veliki odmerki hidroklorotiazida (kumulativno ≥ 50.000 mg) so bili povezani s prilagojenim razmerjem obolevnosti (OR) 1,29 (95-odstotni IZ: 1,23–1,35) za bazalnocelični karcinom in 3,98 (95-odstotni IZ: 3,68–4,31) za ploščatocelični karcinom. Pokazalo se je jasno razmerje med kumulativnim odmerkom in odzivom nanj, tako pri bazalnoceličnem karcinomom kot pri ploščatoceličnem karcinomom. Druga študija je pokazala možno povezavo med rakom ustnice (ploščatoceličnim karcinomom) in izpostavljenostjo hidroklorotiazidu. S pomočjo strategije vzorčenja iz tveganih populacij so primerjali 633 primerov raka ustnice s kontrolno populacijo 63.067 bolnikov. Razmerje med kumulativnim odmerkom in odzivom so dokazali s tem, da se je prilagojeni OR z 2,1 (95-odstotni IZ: 1,7–2,6), zvišal na 3,9 (3,0–4,9) pri velikih odmerkih (~ 25.000 mg) in celo na 7,7 (5,7–10,5) pri največjih kumulativnih odmerkih (~ 100.000 mg) (glejte tudi poglavje 4.4).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične lastnosti posameznih učinkovin se med njuno hkratno uporabo ne spremenijo.

Absorpcija

Irbesartan in hidroklorotiazid sta peroralno aktivni učinkovini, ki za aktivnost ne potrebuje biotransformacije. Po peroralnem jemanju zdravila CoAprovel je biološka uporabnost irbesartana približno 60-80%, hidroklorotiazida pa 50-80%. Sočasno uživanje hrane na biološko uporabnost zdravila CoAprovel ne vpliva. Najvišja plazemska koncentracija irbesartana se doseže 1,5-2 ure po peroralnem jemanju, najvišja plazemska koncentracija hidroklorotiazida pa čez 1-2,5 ure.

Porazdelitev

Na plazemske beljakovine se veže približno 96% irbesartana, na celične sestavine krvi pa zanemarljivo malo. Porazdelitveni volumen irbesartana je 53-93 litrov. Na plazemske beljakovine se veže približno 68% hidroklorotiazida; njegov porazdelitveni volumen je 0,83 do 1,14 l/kg.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika irbesartana v odmerku 10 do 600 mg je linearna in odvisna od odmerka. Po zaužitju odmerka, večjega od 600 mg, ne pride do proporcionalnega zvečanja absorpcije; mehanizem tega pojava ni znan. Celoten telesni očistek je 157 do 176 ml/min, ledvični pa 3 do 3,5 ml/min. Končni razpolovni čas izločanja irbesartana je 11 do 15 ur. Stanje dinamičnega ravnovesja se doseže v treh dneh jemanja zdravila enkrat na dan. Omejeno kopičenje irbesartana v plazmi ($< 20\%$) se pojavi po več dneh jemanja irbesartana enkrat na dan. V študiji so ugotovili nekoliko višjo koncentracijo irbesartana pri ženskah s hipertenzijo. Razlik pri razpolovnem času in kopičenju ni. Prilagoditev odmerka pri ženskah ni potrebna. Vrednosti AUC in C_{max} za irbesartan sta pri starejših osebah (≥ 65 let) nekoliko večji kot pri mlajših (18 do 40 let). Končna razpolovna časa pa se bistveno ne razlikujeta. Starejšim bolnikom odmerka ni treba prilagoditi. Srednji razpolovni čas hidroklorotiazida je 5 do 15 ur.

Biotransformacija

Po peroralni ali intravenski uporabi irbesartana ^{14}C je v obtoku 80 do 85% nespremenjene učinkovine. Irbesartan se presnavlja v jetrih s konjugacijo z glukuronsko kislino in z oksidacijo. Glavni presnovek v obtoku je irbesartanov glukuronid (približno 6%). Študije *in vitro* kažejo, da se irbesartan oksidira predvsem s pomočjo encima CYP2C9 citokroma P450; učinek izoen encima CYP3A4 je zanemarljiv.

Izločanje

Irbesartan in njegovi presnovki se izločajo z žolčem in skozi ledvice. Po peroralni ali intravenski uporabi irbesartana ^{14}C se s sečem izloči približno 20% radioaktivne snovi, preostanek pa z blatom. V nespremenjeni obliki se s sečem izloči manj kot 2% odmerka. Hidroklorotiazid se ne presnavlja, temveč se hitro izloči skozi ledvice. V 24 urah se v nespremenjeni obliki izloči najmanj 61% peroralnega odmerka hidroklorotiazida. Hidroklorotiazid prehaja skozi placento, ne pa tudi skozi hematoencefalno bariero in se izloča v materino mleko.

Ledvična okvara

Pri bolnikih z ledvično okvaro in pri tistih na hemodializi farmakokinetični parametri irbesartana niso bistveno spremenjeni. Irbesartan se s hemodializo ne odstrani iz organizma. Pri bolnikih z ledvičnim očistkom < 20 ml/min se razpolovni čas izločanja hidroklorotiazida podaljša na 21 ur.

Jetrna okvara

Pri bolnikih z blago do zmerno cirozo farmakokinetični parametri irbesartana niso bistveno spremenjeni. Študij pri bolnikih s hudo jetrno okvaro niso izvedli.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Irbesartan/hidroklorotiazid

Potencialno toksičnost kombinacije irbesartan/hidroklorotiazid so po peroralnem dajanju ocenjevali pri podganah in opicah, v raziskavah, ki so trajale do 6 mesecev. Toksičnega delovanja, ki bi bilo pomembno tudi za terapevtske odmerke pri ljudeh, niso dokazali.

Pri podganah in opicah, ki so prejemale kombinacijo 10 mg irbesartana in 10 mg hidroklorotiazida na kg/dan ter 90 mg irbesartana in 90 mg hidroklorotiazida na kg/dan, so se po znižanju krvnega tlaka (pri čemer niso opazili pomembnih toksikoloških interakcij) zaradi uporabe ene učinkovine ali kombiniranega dajanja pojavile naslednje spremembe:

- ledvične spremembe so se kazale kot blago zvečanje sečnine in kreatinina v serumu ter hiperplazija/hipertrofija jukstaglomerulnega aparata, kar je neposredna posledica interakcije med irbesartanom in sistemom renin-angiotenzin;
- blago zmanjšanje eritrocitnih parametrov (eritrocitov, hemoglobina in hematokrita);
- pri nekaj podganah, ki so v študiji toksičnosti 6 mesecev dobivale po 90 mg irbesartana na kg/dan in 90 mg hidroklorotiazida na kg/dan ter kombinacijo irbesartana in hidroklorotiazida (10 mg/10 mg/kg/dan), so opazili spremembo barve želodca, razjede in fokalno nekrozo želodčne sluznice; teh lezij pri opicah ni bilo;
- znižanje kalija v serumu med uporabo hidroklorotiazida, ki je bilo med kombiniranim dajanjem z irbesartanom manj izrazito.

Večina naštetih učinkov je verjetno posledica farmakološke aktivnosti irbesartana (blokade z angiotenzinom II inducirane inhibicije sproščanja renina in stimulacije celic, v katerih renin nastaja), in se pojavijo tudi med uporabo zaviralcev angiotenzin-konvertaze. Ugotovitve pa ne veljajo za terapevtske odmerke irbesartana/hidroklorotiazida pri ljudeh.

Podganje samice so dobivale toksične odmerke irbesartana in hidroklorotiazida v kombinaciji, vendar se teratogeni učinki niso pojavili. Vpliva kombinirane uporabe irbesartana in hidroklorotiazida na plodnost v študijah na živalih niso ugotavljali, kajti neželenih učinkov na plodnost bodisi irbesartana bodisi hidroklorotiazida pri živalih in ljudeh niso dokazali. V študijah na živalih so ugotovili, da drugi antagonist angiotenzina II vpliva na plodnost. To so ugotovili tudi med kombinirano uporabo hidroklorotiazida in majhnega odmerka tega drugega antagonist angiotenzina II.

Dokazov o mutagenem in klastogenem delovanju kombinacije irbesartana in hidroklorotiazida ni. Kancerogenega delovanja te kombinacije v študijah na živalih niso ugotavljali.

Irbesartan

Dokazov o nenormalni sistemski toksičnosti ali toksičnosti za ciljni organ pri klinično primernih odmerkih ni. V predkliničnih varnostnih študijah so veliki odmerki irbesartana (≥ 250 mg/kg/dan pri podganah in ≥ 100 mg/kg/dan pri opicah) povzročili zmanjšanje parametrov rdečih krvnih celic (eritrociti, hemoglobin, hematokrit). Zelo veliki odmerki irbesartana (≥ 500 mg/kg/dan) so povzročili degeneracijske spremembe ledvic (kot na primer intersticijski nefritis, razširjanje tubulov, bazofilne tubule, zvečano plazemsko koncentracijo sečnine in kreatinina) pri podganah in opicah, kar je bila verjetno posledica hipotenzivnega učinka zdravila, zaradi katerega se je zmanjšala renalna perfuzija. Irbesartan je povzročil hiperplazijo/hipertrofijo jukstaglomerulnih celic (pri podganah po odmerku ≥ 90 mg/kg/dan in pri opicah po odmerku ≥ 10 mg/kg/dan). Vse te spremembe so bile verjetno posledica farmakološke aktivnosti irbesartana. Pri terapevtskih odmerkih irbesartana pri ljudeh ne kaže, da bi bila hiperplazija/hipertrofija jukstaglomerulnih celic kakorkoli pomembna.

Dokazov o mutagenosti, klastogenosti ali karcinogenosti ni.

V študijah pri samcih in samicah podgan plodnost in sposobnost razmnoževanja nista bili prizadeti niti pri peroralnih odmerkih irbesartana, ki so pri starših povzročili toksične učinke (od 50 do 650 mg/kg/dan), vključno s pogini pri največjih odmerkih. Pomembnih učinkov na število rumenih teles, nidacijo ali preživetje zarodkov niso opazili. Irbesartan ni vplival na preživetje, razvoj ali sposobnost razmnoževanja potomcev. V študijah pri živalih so v zarodkih podgan in kunčjih samic odkrili z radioaktivnim izotopom označen irbesartan. Irbesartan se izloča v mleko doječih podgan.

V študijah na živalih so ugotovili pojav prehodnih toksičnih učinkov (zvečano votlino ledvičnega meha, hidroureter ali podkožni edem) pri plodovih podgan, ki pa so po rojstvu izginili. Pri kuncih je prišlo do abortusa ali zgodnje absorpcije pri odmerkih, ki so povzročili pomembno toksičnost pri samici, vključno s smrtjo. Teratogenih učinkov pri podganah ali kuncih niso opazili.

Hidroklorotiazid

Na nekaj eksperimentalnih modelih so opazili genotoksično in karcinogeno delovanje hidroklorotiazida, vendar pa dokazi niso zanesljivi.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza
premreženi natrijev karmelozat
hipromeloza
silicijev dioksid
magnezijev stearat

Filmska obloga:

laktoza monohidrat
hipromeloza
titanov dioksid
makrogol 3000
rdeči in rumeni železov oksid
karnauba vosek

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Škatle s 14 filmsko obloženimi tabletami v pretisnem omotu iz PVC/PVDC/aluminija.
Škatle z 28 filmsko obloženimi tabletami v pretisnih omotih iz PVC/PVDC/aluminija.
Škatle s 30 filmsko obloženimi tabletami v pretisnih omotih iz PVC/PVDC/aluminija..
Škatle s 56 filmsko obloženimi tabletami v pretisnih omotih iz PVC/PVDC/aluminija.
Škatle s 84 filmsko obloženimi tabletami v pretisnih omotih iz PVC/PVDC/aluminija.
Škatle z 90 filmsko obloženimi tabletami v pretisnih omotih iz PVC/PVDC/aluminijai.
Škatle z 98 filmsko obloženimi tabletami v pretisnih omotih iz PVC/PVDC/aluminija.
Škatle s 56 x 1 filmsko obloženo tableto v perforiranih enoodmernih pretisnih omotih iz PVC/PVDC/aluminija.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 15 oktober 1998
Datum zadnjega podaljšanja: 15 oktober 2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

CoAprovel 300 mg/25 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 300 mg irbesartana in 25 mg hidroklorotiazida.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 53,3 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Tablete so rožnate barve, bikonveksne in ovalne oblike. Na eni strani imajo vtisnjeno obliko srca, na drugi pa vrezano številko 2788.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje esencialne hipertenzije.

Ta fiksna kombinacija je namenjena za zdravljenje odraslih bolnikov pri katerih krvni tlak ni primerno urejen ob uporabi irbesartana ali hidroklorotiazida samega (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Bolniki lahko zdravilo CoAprovel jemljejo enkrat na dan skupaj s hrano ali brez nje.

Priporočeno je individualno prilagajanje odmerka posameznih učinkovin (irbesartana in hidroklorotiazida).

Kadar je klinično primerno, se lahko razmisli o prehodu iz monoterapije na kombinirano zdravljenje:

- Zdravilo CoAprovel 150 mg/12,5 mg je namenjeno bolnikom, pri katerih se zvišan krvni tlak med zdravljenjem samo s hidroklorotiazidom ali samo s 150 mg irbesartana ni dovolj znižal.
- Zdravilo CoAprovel 300 mg/12,5 mg je namenjeno bolnikom, pri katerih se krvni tlak med zdravljenjem s 300 mg irbesartana ali z zdravilom CoAprovel 150 mg/12,5 mg ni dovolj znižal.
- Zdravilo CoAprovel 300 mg/25 mg je namenjeno bolnikom, pri katerih se krvni tlak med zdravljenjem z zdravilom CoAprovel 300 mg/12,5 mg ni dovolj znižal.

Dnevni odmerki, večji od 300 mg irbesartana/25 mg hidroklorotiazida, niso priporočeni.

Kadar je nujno, smejo bolniki poleg zdravila CoAprovel jemati tudi drug antihipertenziv (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1).

Posebne skupine bolnikov

Ledvična okvara

Zdravilo CoAprovel vsebuje hidroklorotiazid, zato za bolnike s hudo motenim delovanjem ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) ni primeren. Za te bolnike so bolj kot tiazidi primerni diuretiki Henlejeve zanke. Pri bolnikih z ledvično okvaro, pri katerih je ledvični očistek kreatinina ≥ 30 ml/min, prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Jetrna okvara

Zdravilo CoAprovel ni primerno za bolnike s hudo jetrno okvaro. Pri bolnikih z okvarjeno jetrno funkcijo je treba tiazidne diuretike uporabljati zelo previdno. Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 4.3).

Starostniki

Pri starostnikih odmerka zdravila CoAprovel ni treba prilagajati.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila CoAprovel nista bili dokazani, zato uporaba pri otrocih in mladostnikih ni priporočljiva. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

peroralna uporaba

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 ali na druge derivate sulfonamidov (hidroklorotiazid je derivat sulfonamidov).
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Huda ledvična okvara (očistek kreatinina < 30 ml/min).
- Refraktarna hipokaliemija, hiperkalcemija.
- Huda jetrna okvara, biliarna ciroza ali holestaza.
- Sočasna uporaba zdravila CoAprovel in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije < 60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hipotenzija - zmanjšan intravaskularni volumen: simptomatska hipotenzija se pri bolnikih z zvišanim krvnim tlakom, ki jemljejo zdravilo CoAprovel, nimajo pa drugih dejavnikov tveganja za hipotenzijo, pojavi le redko. Pojavi se lahko pri bolnikih z zmanjšanim intravaskularnim volumenom in/ali pomanjkanjem natrija zaradi intenzivnega diuretičnega zdravljenja, omejitve soli v prehrani, driske ali bruhanja. Ta stanja je treba popraviti pred začetkom zdravljenja z zdravilom CoAprovel.

Stenoza ledvične arterije - renovaskularna hipertenzija: pri bolnikih z obojestransko zožitvijo ledvičnih arterij ali zožitvijo arterije delujoče ledvice se med jemanjem zaviralcev angiotenzin konvertaze ali antagonistov angiotenzina II zveča nevarnost pojava hude hipotenzije in motnje v ledvičnem delovanju. Podoben učinek bi lahko pričakovali pri zdravljenju z zdravilom CoAprovel, čeprav to pri zdravljenju z njim ni bilo dokazano.

Ledvična okvara in presaditev ledvic: če se zdravilo CoAprovel uporablja pri bolnikih z okvarjeno ledvično funkcijo, je priporočena redna kontrola serumske koncentracije kalija, kreatinina in sečne kisline. Izkušenj z uporabo zdravila CoAprovel pri bolnikih po nedavni presaditvi ledvice ni. Zdravilo

CoAprovel se pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina < 30 ml/min) ne sme uporabljati (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih z okvarjeno ledvično funkcijo se lahko zaradi jemanja tiazidnih diuretikov pojavi azotemija. Bolnikom z ledvično okvaro, pri katerih je ledvični očistek ≥ 30 ml/min, odmerka zdravila ni treba prilagajati, kljub temu pa je treba tistim z blago ali zmerno ledvično okvaro (očistek kreatinina ≥ 30 ml/min, toda < 60 ml/min) dajati kombinirano zdravilo zelo previdno.

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS): obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojna blokada sistema RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka. Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralcev ACE in blokatorjev receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Jetrna okvara: tiazidne diuretike je treba dajati še posebej previdno bolnikom z okvarjeno jetrno funkcijo ali napredujočo jetrno boleznijo, saj lahko že majhna sprememba ravnovesja tekočin in elektrolitov povzroči jetrno komo. Kliničnih izkušenj z uporabo zdravila CoAprovel pri bolnikih z jetrno okvaro ni.

Stenoza aortne in mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija: tako kot pri zdravljenju z drugimi vazodilatatorji je potrebna pri bolnikih z aortno ali mitralno stenozo ali obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo posebna previdnost.

Primarni aldosteronizem: pri bolnikih s primarnim aldosteronizmom zdravljenje z antihipertenzivi, ki zavirajo sistem renin-angiotenzin, običajno ni učinkovito. Uporaba zdravila CoAprovel pri njih zato ni priporočena.

Vpliv na presnovo in žleze z notranjim izločanjem: tiazidni diuretiki lahko zmanjšajo toleranco za glukozo. Med zdravljenjem s tiazidnimi diuretiki se lahko latentni diabetes mellitus spremeni v manifestnega. Irbesartan lahko povzroči hipoglikemijo, zlasti pri bolnikih s sladkorno boleznijo. Pri bolnikih, zdravljenih z insulinom ali antidiabetičnimi zdravili, je treba razmisliti o ustreznem nadzoru glukoze v krvi; potrebna je lahko prilagoditev odmerka insulina ali antidiabetičnih zdravil, če je indicirano (glejte poglavje 4.5).

Med zdravljenjem s tiazidnimi diuretiki se lahko zvečajo vrednosti holesterola in trigliceridov. Pri bolnikih, ki so jemali po 12,5 mg hidroklorotiazida, kolikor ga vsebuje zdravilo CoAprovel, je bil ta učinek zelo majhen ali pa ga sploh ni bilo.

Pri nekaterih bolnikih, ki jemljejo tiazidne diuretike, se lahko pojavita hiperurikemija ali protin.

Elektrolitsko neravnovesje: kot pri vseh bolnikih, ki dobivajo diuretike, je treba periodično preverjati serumsko vrednost elektrolitov, v primernih časovnih intervalih.

Tiazidni diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, lahko porušijo ravnovesje tekočin ali elektrolitov (hipokaliemija, hiponatriemija in hipokloremična alkalozna). Opozorilni znaki porušenega ravnovesja tekočin ali elektrolitov so: suha usta, žeja, slabost, letargija, omotičnost, nemirnost, bolečine ali krči v mišicah, mišična utrujenost, hipotenzija, oligurija, tahikardija in prebavne motnje, kot na primer navzea in bruhanje.

Čeprav se med zdravljenjem s tiazidnimi diuretiki lahko pojavi hipokaliemija, pa sočasno zdravljenje z irbesartanom lahko zmanjša z diuretiki povzročeno hipokaliemijo. Nevarnost za pojav hipokaliemije je največja pri bolnikih z jetrno cirozo, tistih z obilno diurezo, bolnikih, ki peroralno ne prejemajo dovolj elektrolitov, in tistih, ki se sočasno zdravijo s kortikosteroidi ali ACTH. Nasprotno pa se lahko zaradi irbesartana, ki ga vsebuje zdravilo CoAprovel, pojavi hiperkaliemija, zlasti pri bolnikih z ledvično okvaro in/ali srčnim popuščanjem ter sladkorno boleznijo. Pri ogroženih bolnikih je priporočeno spremljanje serumske vrednosti kalija. Pri hkratnem zdravljenju z diuretiki, ki varčujejo kalij,

pripravki s kalijem, nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, in zdravilom CoAprovel je potrebna posebna previdnost (glejte poglavje 4.5).

Podatkov o tem, da bi irbesartan lahko zmanjšal ali preprečil nastanek z diuretiki povzročene hiponatriemije, ni. Pomanjkanje klorida je običajno blago in ga običajno ni treba zdraviti. Tiazidi lahko zmanjšajo izločanje kalcija s sečem in povzročijo občasno in blago zvečanje njegove serumske vrednosti v odsotnosti motenj presnove kalcija. Izrazita hiperkalcemija je lahko znak prikritega hiperparatiroidizma. Zdravljenje s tiazidi je treba prekiniti pred ugotavljanjem delovanja občitnic.

Tiazidi zvečajo izločanje magnezija s sečem, zato se lahko pojavi hipomagneziemija.

Litij: kombinacija litija in zdravila CoAprovel ni priporočena (glejte poglavje 4.5).

Test za ugotavljanje jemanja nedovoljenih substanc (antidopinški test): zaradi hidroklorotiazida, ki ga zdravilo vsebuje, je lahko test za ugotavljanje jemanja nedovoljenih poživil pozitiven.

Splošno: pri bolnikih, pri katerih sta tonus žilja in delovanje ledvic odvisna predvsem od delovanja sistema renin-angiotenzin-aldosteron (na primer pri bolnikih s hudo kongestivno srčno insuficienco ali ledvično boleznijo, vključno s stenozo ledvične arterije), se lahko med zdravljenjem z zaviralci angiotenzin-konvertaze ali antagonisti angiotenzina II, ki vplivajo na ta sistem, pojavijo akutna hipotenzija, azotemija, oligurija ali redko akutna ledvična odpoved. Kot pri vseh antihipertenzivih lahko preveliko znižanje krvnega tlaka pri bolnikih z ishemično kardiopatijo ali ishemično kardiovaskularno boleznijo povzroči miokardni infarkt ali kap.

Preobčutljivostne reakcije na hidroklorotiazid se lahko pojavijo tako pri bolnikih, ki imajo v anamnezi podatek o alergiji ali bronhialni astmi, kot pri tistih, ki ju še niso imeli; pogosteje pa se pojavijo pri tistih, ki so alergijo ali bronhialno astmo že imeli.

Pri bolnikih, ki jemljejo tiazidne diuretike, so opazili eksacerbacijo ali aktivacijo sistemskega eritematoznega lupusa.

Pri uporabi tiazidnih diuretikov so poročali o primerih fotosenzitivnih reakcij (glejte poglavje 4.8). Če se takšna reakcija pojavi, je zdravljenje priporočljivo prekiniti. V kolikor je ponovna uporaba diuretika nujna, je izpostavljen dele kože priporočljivo zaščititi pred soncem ali umetnim UVA sevanjem.

Nosečnost: zdravljenja z antagonisti angiotenzina II se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonisti angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonisti angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Odstop žilnice, akutna miopija in sekundarni akutni glavkom z zaprtim zakotjem: zdravila, ki vsebujejo sulfonamide ali njihove derivate lahko povzročijo idiosinkratično reakcijo, ki povzroči odstop žilnice z okvaro vidnega polja, prehodno kratkovidnost in akutni glavkom z zaprtim zakotjem. Hidroklorotiazid je sicer sulfonamid, vendar pa so do sedaj med njegovo uporabo poročali le o posameznih primerih akutnega glavkoma z zaprtim zakotjem. Simptomi vključujejo akuten pojav zmanjšane ostrine vida ali bolečine v očesu in se običajno pojavijo v nekaj urah ali tednih po začetku zdravljenja. Nezdravljeni akutni glavkom z zaprtim zakotjem povzroči trajno izgubo vida. Osnovni ukrep je ukinitvev uporabe zdravila v najkrajšem možnem času. Če se intraokularni tlak kljub temu ne zniža, bo morda treba razmisliti o takojšnjem zdravljenju z zdravili ali kirurškem posegu. Predhoden pojav alergije na sulfonamide ali peniciline je lahko dejavnik tveganja za razvoj akutnega glavkoma z zaprtim zakotjem (glejte poglavje 4.8).

Pomožne snovi:

Zdravilo CoAprovel 300 mg/25 mg filmsko obložene tablete vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Zdravilo CoAprovel 300 mg/25 mg filmsko obložene tablete vsebuje natrij. To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

Nemelanomski kožni rak

Dve epidemiološki študiji, izvedeni na podlagi podatkov registra raka za Dansko, sta pokazali, da zaradi izpostavljenosti povečanemu kumulativnemu odmerku hidroklorotiazida obstaja povečano tveganje za razvoj nemelanomskega kožnega raka (bazalnoceličnega karcinoma in ploščatoceličnega karcinoma). Učinki hidroklorotiazida, ki povzročajo občutljivost na svetlobo, bi lahko delovali kot potencialni mehanizem za nemelanomski kožni rak.

Bolniki, ki se zdravijo s hidroklorotiazidom, morajo biti obveščeni o tveganju za razvoj nemelanomskega kožnega raka, in treba jim je svetovati, naj si redno pregledujejo kožo in naj takoj obvestijo zdravnika, če najdejo kakršne koli na novo nastale sumljive kožne spremembe. Možna preventivna ukrepa za zmanjševanje tveganja za nastanek kožnega raka, ki naj se svetujeta bolnikom, sta zmanjšanje izpostavljenosti sončni svetlobi in UV-žarkom ter uporaba ustrezne zaščite v primeru izpostavljenosti. Sumljive kožne spremembe je treba čim prej pregledati, po možnosti naj se opravi tudi histološki pregled biopsij. Poleg tega bi bilo morda treba ponovo premisliti o uporabi hidroklorotiazida pri bolnikih, ki so že preboleli nemelanomskega kožnega raka (glejte tudi poglavje 4.8).

Akutna toksičnost za dihala

Po uporabi hidroklorotiazida so poročali o zelo redkih hudih primerih akutne respiratorne toksičnosti, vključno s sindromom akutne dihalne stiske (ARDS - acute respiratory distress syndrome). Pljučni edem se običajno razvije v nekaj minutah do urah po zaužitju hidroklorotiazida. Simptomi ob nastopu bolezni vključujejo dispnejo, povišano telesno temperaturo, pljučno poslabšanje in hipotenzijo. Če obstaja sum na ARDS, je treba zdravilo CoAprovel ukiniti in uvesti ustrezno zdravljenje.

Hidroklorotiazid se ne sme dajati bolnikom, pri katerih se je po zaužitju hidroklorotiazida že pojavil sindrom akutne dihalne stiske.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Drugi antihipertenzivi: antihipertenzijski učinek zdravila CoAprovel se lahko med sočasno uporabo drugih antihipertenzivov zveča. Uporaba irbesartana in hidroklorotiazida, pri odmerkih do 300 mg irbesartana/25 mg hidroklorotiazida, je pri bolnikih, ki dobivajo še druge antihipertenzive, tudi blokatorje kalcijevih kanalčkov in adrenergičnih receptorjev beta, varna. Na začetku zdravljenja z irbesartanom in tiazidnimi diuretiki ali brez njih se lahko zaradi predhodnega zdravljenja z velikimi odmerki diuretikov in posledično zmanjšane intravaskularnega volumna zveča nevarnost pojava hipotenzije, če predhodno nismo popravili intravaskularnega volumna (glejte poglavje 4.4).

Zdravila, ki vsebujejo aliskiren ali zaviralci ACE: podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povezana z večjo pogostnostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšane delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).

Litij: med sočasno uporabo litija in zaviralcev angiotenzin-konvertaze so opazili reverzibilno zvečanje serumske koncentracije litija in toksičnost. O podobnih učinkih so do sedaj pri irbesartanu poročali zelo redko. Tiazidi zmanjšujejo ledvični očistek litija, zato se med zdravljenjem z zdravilom CoAprovel poveča nevarnost zastrupitve z litijem. Sočasna uporaba litija in zdravila CoAprovel zato ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Če pa je tako zdravljenje nujno, je priporočljivo skrbno spremljanje serumske vrednosti litija.

Zdravila, ki vplivajo na kalij: zmanjševanje kalija, ki ga povzroča hidroklorotiazid, omili irbesartan, ki varčuje s kalijem. Kljub temu pa lahko pričakujemo, da se bo učinek hidroklorotiazida na izgubo kalija povečal pri sočasni uporabi drugih zdravil, ki so povezana s povečano izgubo kalija in hipokaliemijo (npr. pri uporabi drugih kaliuretičnih diuretikov, odvajal, amfotericina, karbenoksolona, natrijeve soli penicilina G). Na podlagi izkušenj z drugimi zdravili, ki zavirajo sistem renin-angiotenzin, domnevamo, da se lahko pri sočasni uporabi antikaliuretičnih diuretikov, pripravkov s kalijem, nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali drugih zdravil, ki zvečujejo serumske koncentracije kalija (na primer natrijev heparinat), serumska koncentracija kalija zviša. Pri bolnikih s povečanim tveganjem je priporočljivo nadzirati vrednosti kalija v serumu (glejte poglavje 4.4).

Zdravila, na katera vpliva serumska koncentracija kalija: med hkratnim zdravljenjem z zdravilom CoAprovel in drugimi zdravili, na katerih delovanje vpliva serumska koncentracija kalija (npr. z digitalisovimi glikozidi, antiaritmiki), je priporočeno redno preverjanje kalija v serumu.

Nesteroidna protivnetna zdravila: pri sočasnem zdravljenju z antagonistom angiotenzina II in nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAID) (npr. selektivnimi COX-2 zaviralci, acetilsalicilno kislino (> 3 g/dan) in neselektivnimi NSAID) se lahko antihipertenzivni učinek zmanjša.

Kot z zaviralci ACE, sočasna uporaba antagonistov angiotenzina II in NSAID lahko poveča tveganje za poslabšanje delovanja ledvic, vključno z možno akutno ledvično odpovedjo, in zvišanje kalija v plazmi, še posebej pri bolnikih, ki že imajo slabše delovanje ledvic. Pri sočasnem zdravljenju je potrebna previdnost, še posebej pri starostnikih. Bolniki morajo uživati primerno količino tekočine in po uvedbi sočasne uporabe je priporočljivo redno spremljanje delovanja ledvic.

Repaglinid: irbesartan lahko zavira OATP1B1. V eni klinični študiji so poročali, da je irbesartan, uporabljen 1 uro pred repaglinidom (substratom OATP1B1), povečal C_{max} repaglinida za 1,8-krat in njegovo AUC za 1,3-krat. V drugi študiji pa med sočasno uporabo teh dveh zdravil niso poročali o pomembnem farmakokinetičnem medsebojnem delovanju. Zato je lahko potrebna prilagoditev odmerka antidiabetičnih zdravil, kakršno je repaglinid (glejte poglavje 4.4).

Dodatni podatki o medsebojnem delovanju z irbesartanom: v kliničnih študijah hidroklorotiazid ni vplival na farmakokinetiko irbesartana. Presnova irbesartana večinoma poteka preko CYP2C9 in v manjšem obsegu z glukuronidacijo. Opazili niso nobenih pomembnih farmakokinetičnih in farmakodinamičnih interakcij pri sočasni uporabi irbesartana in varfarina, zdravila, ki se presnavlja preko CYP2C9. Vpliva CYP2C9 induktorjev, kot je rifampicin, na farmakokinetiko irbesartana niso proučevali. Farmakokinetika digoksina se ob sočasnem dajanju irbesartana ni spremenila.

Dodatni podatki o medsebojnem delovanju s hidroklorotiazidom: ob sočasni uporabi se lahko pojavijo interakcije med tiazidnimi diuretiki in naslednjimi zdravili:

Alkohol: pojavi se lahko ortostatska hipotenzija.

Antidiabetiki (peroralna zdravila in insulini): morda bo treba prilagoditi odmere antidiabetika (glejte poglavje 4.4).

Holestiramin in holestipol: absorpcija hidroklorotiazida je zaradi anionskih izmenjevalnih smol motena. CoAprovel je treba jemati vsaj eno uro pred ali štiri ure po jemanju teh zdravil.

Kortikosteroidi, ACTH: znižanje elektrolitov, še posebej kalija (hipokaliemija).

Digitalisovi glikozidi: tiazidi, ki povzročajo hipokaliemijo ali hipomagneziemijo, lahko sprožijo z digitalisom inducirano srčno aritmijo (glejte poglavje 4.4).

Nesteroidna protivnetna zdravila: pri nekaterih bolnikih se lahko med hkratnim jemanjem nesteroidnih protivnetnih zdravil zmanjša diuretski, natriuretski in antihipertenzijski učinek tiazidnih diuretikov.

Presorni amini (npr. noradrenalin): učinkovitost presornih aminov se lahko zmanjša, vendar ne za toliko, da bi bilo treba zdravljenje zato ustaviti.

Nedepolarizirajoči relaksanti skeletnega mišičja (npr. tubokurarin): hidroklorotiazid lahko potencira delovanje nedepolarizirajočih relaksantov skeletnega mišičja.

Zdravila za zdravljenje protina: hidroklorotiazid lahko zveča serumsko koncentracijo sečne kisline, zato je treba v takem primeru odmerek zdravil za zdravljenje protina prilagoditi. Odmerek probenecida ali sulfinpirazona je treba po potrebi zvečati. Med sočasnim zdravljenjem s tiazidnimi diuretiki so lahko preobčutljivostne reakcije na alopurinol pogostejše.

Kalcijeve soli: tiazidni diuretiki lahko zmanjšajo izločanje kalcija in tako zvišajo njegovo serumsko koncentracijo. Kadar dobiva bolnik pripravke s kalcijem ali zdravila, ki varčujejo s kalcijem (na primer vitamin D), je treba preverjati njegovo serumsko koncentracijo in odmerek kalcija po potrebi prilagoditi.

Karbamazepin: sočasna uporaba karbamazepina in hidroklorotiazida je povezana s tveganjem za pojav simptomatske hiponatriemije, zato je v tem primeru treba spremljati vrednosti elektrolitov. Če je mogoče, je treba uporabiti drugo skupino diuretikov.

Druge interakcije: tiazidni diuretiki lahko zvečajo hiperglikemični učinek blokatorjev beta in diazoksida. Antiholinergična zdravila (npr. atropin, beperiden) lahko zmanjšajo motiliteto prebavil in praznjenje želodca, zato se zveča biološka uporabnost tiazidnih diuretikov. Zaradi uporabe tiazidnih diuretikov se zveča nevarnost pojava neželenih učinkov amantadina. Tiazidi lahko zmanjšajo izločanje citotoksičnih zdravil (npr. ciklofosfamida, metotreksata) skozi ledvice in zvečajo njihovo mielosupresivno delovanje.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Antagonisti angiotenzina II

Uporaba antagonistov angiotenzina II v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba antagonistov angiotenzina II je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti. Čeprav ni na voljo kontrolnih epidemioloških podatkov glede tveganja pri uporabi antagonistov angiotenzina II, lahko podobno tveganje obstaja tudi za to skupino zdravil. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonistom angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonistom angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost antagonistom angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3).

V primeru izpostavljenosti antagonistom angiotenzina II od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic.

Otroke, katerih matere so prejemale antagoniste angiotenzina II, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti pojava hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Hidroklorotiazid

Izkušnje z jemanjem hidroklorotiazida med nosečnostjo, zlasti v prvem trimesečju, so omejene. Študije na živalih so nezadostne. Hidroklorotiazid prehaja skozi posteljico. Na osnovi farmakološkega mehanizma delovanja hidroklorotiazida lahko njegova uporaba v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti ogroža fetoplacentarno perfuzijo in lahko pri plodu ali novorojenčku povzroči zlatenico, motnje elektrolitskega ravnovesja in trombocitopenijo.

Hidroklorotiazida se ne sme uporabljati za zdravljenje gestacijskega edema, gestacijske hipertenzije ali preeklampsije zaradi nevarnosti zmanjšanja prostornine plazme in posledično zmanjšane pretoka preko posteljice, brez pozitivnih učinkov na potek bolezni.

Hidroklorotiazida se ne sme uporabljati za zdravljenje esencialne hipertenzije pri nosečnicah, razen v redkih primerih, ko ni možno uporabiti nobenega drugega zdravilja.

Zdravilo CoAprovel vsebuje hidroklorotiazid, zato njegova uporaba v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočena. Če pred načrtovano nosečnostjo je treba izbrati drugo primerno zdravilo.

Dojenje

Antagonisti angiotenzina II

Podatkov o uporabi zdravila CoAprovel med dojenjem ni na voljo, zato uporaba zdravila CoAprovel med dojenjem ni priporočljiva. Med dojenjem je treba dati prednost alternativnim oblikam zdravljenja z bolj poznanim profilom varnosti. To še posebej velja v času dojenja novorojencev ali nedonošenčkov.

Ni znano, ali se irbesartan ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Razpoložljivi farmakodinamični/toksikološki podatki pri podganah kažejo na izločanje irbesartana ali njegovih presnovkov v mleko (za podrobnosti glejte poglavje 5.3).

Hidroklorotiazid

Hidroklorotiazid se v majhnih količinah izloča v materino mleko. Tiazidi v velikih odmerkih, ki povzročijo močno diurezo, lahko zmanjšajo nastajanje mleka. Uporaba zdravila CoAprovel med dojenjem ni priporočljiva. Če se zdravilo CoAprovel uporablja med dojenjem, je treba uporabiti najmanjši možni odmerek.

Plodnost

Irbesartan ni vplival na plodnost podgan in njihovih potomcev v odmerkih, ki so povzročili prve znake toksičnih učinkov pri starših (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Na osnovi farmakodinamičnih lastnosti je malo verjetno, da bi zdravilo CoAprovel vplivalo na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri vožnji motornih vozil in delu s stroji pa je treba upoštevati, da se med zdravljenjem hipertenzije občasno lahko pojavita omotičnost in utrujenost.

4.8 Neželeni učinki

Kombinacija irbesartan/hidroklorotiazid

Med 898 bolniki s hipertenzijo, ki so v s placebom nadzorovanih študijah prejeli različne odmerke kombinacije irbesartan/hidroklorotiazid (razpon: 37,5 mg/6,25 mg do 300 mg/25 mg), je 29,5 % bolnikov izkusilo neželene učinke. Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali, so bili omotica (5,6 %), utrujenost (4,9 %), navzea/bruhanje (1,8 %) in motnje uriniranja (1,4 %). Poleg tega so v

študijah pogosto opazili tudi zvišanje vrednosti dušika sečnine v krvi (BUN) (2,3 %), kreatin-kinaze (1,7 %) in kreatinina (1,1 %).

V tabeli 1 so navedeni neželeni učinki, prejeti s spontanimi poročili, in tisti, o katerih so poročali v s placebom nadzorovanih študijah.

Pogostnost neželenih učinkov je v nadaljevanju navedena v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Tabela 1: Neželeni učinki v s placebom nadzorovanih kliničnih študijah in spontana poročila		
<i>Preiskave:</i>	Pogosti:	zvišanje vrednosti dušika sečnine v krvi (BUN), kreatinina in kreatin-kinaze
	Občasni:	znižanje vrednosti serumskega kalija in natrija
<i>Srčne bolezni:</i>	Občasni:	sinkopa, hipotenzija, tahikardija, edem
<i>Bolezni živčevja:</i>	Pogosti:	omotica
	Občasni:	ortostatska omotica
	Neznana pogostnost:	glavobol
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta:</i>	Neznana pogostnost:	tinitus
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:</i>	Neznana pogostnost:	kašelj
<i>Bolezni prebavil:</i>	Pogosti:	navzea/bruhanje
	Občasni:	driska
	Neznana pogostnost:	dispepsija, paragevzija
<i>Bolezni sečil:</i>	Pogosti:	motnje uriniranja
	Neznana pogostnost:	okvara delovanja ledvic, vključno s posameznimi primeri odpovedi ledvic pri bolnikih s tveganjem (glejte poglavje 4.4)
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:</i>	Občasni:	otekanje udov
	Neznana pogostnost:	artralgija, mialgija
<i>Presnovne in prehranske motnje:</i>	Neznana pogostnost:	hiperkaliemija
<i>Žilne bolezni:</i>	Občasni:	zardevanje
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:</i>	Pogosti:	utrujenost
<i>Bolezni imunskega sistema:</i>	Neznana pogostnost:	primeri preobčutljivostnih reakcij, kot so angioedem, izpuščaji, urtikarija
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:</i>	Občasni:	zlatenica
	Neznana pogostnost:	hepatitis, motnje delovanja jeter
<i>Motnje reprodukcije in dojk:</i>	Občasni:	motnje pri spolnosti, spremembe libida

Dodatni podatki o posameznih učinkovinah: poleg zgoraj naštetih neželenih učinkov, ki se lahko pojavijo med uporabo kombiniranega zdravila, se utegnejo med jemanjem zdravila CoAprovel pojaviti tudi neželeni učinki, o katerih so predhodno poročali pri jemanju posamezne učinkovine. V tabeli 2 in 3 so navedeni neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi posamezne učinkovine zdravila CoAprovel.

Tabela 2: Neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi **irbesartana** samega

<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema:</i>	Neznana pogostnost:	anemija, trombocitopenija
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:</i>	Občasni:	bolečina v prsnem košu
<i>Bolezni imunskega sistema:</i>	Neznana pogostnost:	anafilaški reakcija vključno z anafilaškim šokom
<i>Presnovne in prehranske motnje:</i>	Neznana pogostnost:	hipoglikemija

Tabela 3: Neželjeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi **hidroklorotiazida** samega

<i>Preiskave:</i>	Neznana pogostnost:	neravnovesje elektrolitov (vključno s hipokaliemijo in hiponatriemijo, glejte poglavje 4.4), hiperurikemija, glikozurija, hiperglikemija in zvišanje vrednosti holesterola ter trigliceridov
<i>Srčne bolezni:</i>	Neznana pogostnost:	aritmija
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema:</i>	Neznana pogostnost:	aplastična anemija, zavora delovanja kostnega mozga, nevtropenija/agranulocitoza, hemolitična anemija, levkopenija, trombocitopenija
<i>Bolezni živčevja:</i>	Neznana pogostnost:	vrtočlavič, parestezija, omotica, nemir
<i>Očesne bolezni:</i>	Neznana pogostnost:	prehodno zamegljen vid, ksantopsija, akutna kratkovidnost in sekundarni akutni glavkom z zaprtim zakotjem, odstop žilnice
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:</i>	Zelo redki: Neznana pogostnost:	sindrom akutne dihalne stiske (ARDS) (glejte poglavje 4.4) respiratorni distres (vključno s pljučnico in pljučnim edemom)
<i>Bolezni prebavil:</i>	Neznana pogostnost:	vnetje trebušne slinavke, anoreksija, driska, obstipacija, draženje želodca, vnetje žleze slinavke, izguba apetita
<i>Bolezni sečil:</i>	Neznana pogostnost:	intersticijski nefritis, motnje delovanja ledvic
<i>Bolezni kože in podkožja:</i>	Neznana pogostnost:	anafilaške reakcije, toksična epidermalna nekroliza, nekrotizirajoči angitis (vaskulitis, vnetje kožnih žil ali mezogovnic), reakcije, podobne kožnemu eritematoznemu lupusu, reaktivacija kožnega eritematoznega lupusa, fotosenzitivne reakcije, izpuščaji, urtikarija
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:</i>	Neznana pogostnost:	oslabelelost, mišični krč
<i>Žilne bolezni:</i>	Neznana pogostnost:	ortostatska hipotenzija
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:</i>	Neznana pogostnost:	zvišana telesna temperatura
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:</i>	Neznana pogostnost:	zlatenica (intrahepatska holestatska zlatenica)
<i>Psihiatrične motnje:</i>	Neznana pogostnost:	depresija, motnje spanja
<i>Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)</i>	Neznana pogostnost:	nemelanomski kožni rak (bazalnocelični karcinom in ploščatocelični karcinom)

Nemelanomski kožni rak: Na podlagi obstoječih podatkov epidemioloških študij so ugotovili, da obstaja razmerje med kumulativnim odmerkom hidroklorotiazida in nemelanomskim kožnim rakom (glejte tudi poglavji 4.4 in 5.1).

Neželeni učinki hidroklorotiazida, ki so odvisni od odmerka (zlasti elektrolitske motnje), se lahko med titriranjem hidroklorotiazida povečajo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

O zdravljenju posledic prevelikega odmerjanja zdravila CoAprovel ni specifičnih podatkov. Bolnika je treba skrbno opazovati. Zdravljenje je simptomatsko in podporno. Ukrepanje je odvisno od tega, koliko časa je minilo od zaužitja prevelikega odmerka in kako hudi so simptomi. Pri bolniku je priporočeno izzvati bruhanje in/ali mu izprati želodec. Pri zdravljenju prevelikega odmerjanja je lahko koristna tudi uporaba aktivnega oglja. Pogosto je treba preverjati serumske vrednosti elektrolitov in kreatinina. Če se pojavi hipotenzija, je treba bolnika namestiti v ležeči položaj in mu hitro začeti nadomeščati sol in tekočino.

Po prevelikem odmerjanju irbesartana se najpogosteje pojavita hipotenzija in tahikardija; pojavi se lahko tudi bradikardija.

Po prevelikem odmerjanju hidroklorotiazida se pojavita izguba elektrolitov (hipokaliemija, hipokloremija, hiponatriemija) in dehidracija, ki sta posledica čezmerne diureze. Najpogostejši znaki in simptomi prevelikega odmerjanja so navzea in somnolenca. Posledica hipokaliemije so mišični krči in/ali poudarjene srčne aritmije, povezane s sočasno uporabo digitalisovih glikozidov in nekaterih antiaritmikov.

Irbesartan se s hemodializo ne izloči iz organizma. Koliko hidroklorotiazida se izloči s hemodializo, niso ugotavljali.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antagonisti angiotenzina II, kombinacije
oznaka ATC: C09DA04

Mehanizem delovanja

Zdravilo CoAprovel je kombinacija irbesartana, antagonist angiotenzina II, in tiazidnega diuretika hidroklorotiazida. Antihipertenzijski učinek obeh učinkovin je aditiven in zvišan krvni tlak se zniža bolj kot po jemanju samo ene od učinkovin.

Irbesartan je močan selektivni antagonist receptorjev (podtipa AT₁) angiotenzina II. Uporablja se peroralno. Zavira vse učinke angiotenzina II, ki jih posredujejo receptorji AT₁, ne glede na izvor in pot nastanka angiotenzina II. Zaradi selektivnega antagonizma receptorjev angiotenzina II (AT₁) se zvečata plazemski koncentraciji renina in angiotenzina II in zniža plazemska koncentracija aldosterona. Priporočeni odmerki irbesartana na serumsko koncentracijo kalija bistveno ne vplivajo pri bolnikih, pri katerih ni nevarnosti za pojav motenj ravnovesja elektrolitov (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Irbesartan ne zavira ACE (kininaza-II), encima, ki tvori angiotenzin II in razgrajuje bradikinin v neaktivne presnovke. Irbesartan za svoje delovanje ne potrebuje presnovne aktivacije.

Hidroklorotiazid je tiazidni diuretik. Antihipertenzijski mehanizem delovanja tiazidnih diuretikov ni natančno znan. Tiazidi vplivajo na mehanizem reabsorpcije elektrolitov v ledvičnih tubulih, in sicer tako, da neposredno zvečajo izločanje približno enakih količin natrija in klorida. Zaradi diuretskega delovanja hidroklorotiazida se zmanjša prostornina plazme ter zvečata aktivnost renina in izločanje aldosterona; posledično se zveča izguba kalija in hidrogenkarbonata v seču ter zmanjša serumska koncentracija kalija. Med hkratnim zdravljenjem z irbesartanom se verjetno, zaradi blokade sistema renin-angiotenzin-aldosteron, zmanjša izplavljanje kalija, ki ga povzročajo ti diuretiki. Diureza se zveča 2 uri po zaužitju hidroklorotiazida, njegov učinek je največji čez približno 4 ure, traja pa približno 6-12 ur.

Kombinacija hidroklorotiazida in irbesartana povzroči od odmerka odvisno aditivno znižanje krvnega tlaka znotraj terapevtskega intervala. Diastolični krvni tlak se je pri bolnikih, pri katerih zdravljenje s 300 mg irbesartana ni bilo dovolj učinkovito in so začeli jemati tudi po 12,5 mg hidroklorotiazida enkrat na dan, 24 ur po zaužitju odmerka znižal za povprečno 6,1 mmHg bolj kot po uporabi placeba. Med kombiniranim zdravljenjem s 300 mg irbesartana in 12,5 mg hidroklorotiazida se je sistolični krvni tlak znižal do 13,6 mmHg, diastolični pa do 11,5 mmHg bolj kot po uporabi placeba.

Omejeni klinični podatki (7 od 22 bolnikov) kažejo, da se lahko bolniki, ki niso urejeni s kombinacijo 300 mg/12,5 mg, odzovejo na povečanje na 300 mg/25 mg. Pri teh bolnikih so opazili stopnjevanje učinka na znižanje sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka (sistoličnega za 13,3 mmHg, diastoličnega za 8,3 mmHg).

Pri bolnikih z blago do zmerno hipertenzijo, ki so enkrat na dan dobili po 150 mg irbesartana in 12,5 mg hidroklorotiazida, se je 24 ur po zaužitju odmerka sistolični krvni tlak znižal za 12,9 mmHg bolj kot po uporabi placeba, diastolični pa za 6,9 mmHg. Največji učinek je bil dosežen po 3-6 urah. Ocenjevanje krvnega tlaka pri bolnikih, ki so jim ga merili 24 ur in so dobivali enkrat na dan po 150 mg irbesartana in 12,5 mg hidroklorotiazida je pokazal, da se je krvni tlak v obdobju 24 ur konstantno zmanjševal in da je srednje 24 urno znižanje sistoličnega krvnega tlaka 15,8 mmHg večje kot pri uporabi placeba, diastoličnega pa za 10,0 mmHg. Med 24-urnim merjenjem krvnega tlaka pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo CoAprovel 150 mg/12,5 mg, je bilo razmerje med najmanjšim in največjim učinkom 100%. Pri merjenju z manšeto v ambulanti je bilo pri bolnikih, ki so jemali zdravilo CoAprovel 150 mg/12,5 mg, to razmerje 68%, pri tistih, ki so dobivali zdravilo CoAprovel 300 mg/12,5 mg, pa 76%. Krvni tlak se v 24 urah, niti v najnižji točki, ni čezmerno znižal. Pri odmerjanju enkrat na dan je bilo znižanje krvnega tlaka varno in učinkovito.

Pri bolnikih, pri katerih se krvni tlak med zdravljenjem s 25 mg hidroklorotiazida ni dovolj znižal, se je po dodatku irbesartana sistolični krvni tlak dodatno znižal za povprečno 11,1 mmHg glede na placebo, diastolični pa za 7,2 mmHg.

Krvni tlak se zniža že po prvem odmerku irbesartana in hidroklorotiazida, izrazito v 1-2 tednih, najbolj pa v 6-8 tednih. V študijah, ki so trajale dolgo časa, so ugotovili, da je učinek irbesartana/hidroklorotiazida trajal še več kot eno leto. Posebnih študij z zdravilom CoAprovel ni, kljub temu pa povratnega zvišanja krvnega tlaka pri bolnikih, ki so jemali bodisi irbesartan bodisi hidroklorotiazid, po prenehanju jemanja zdravila niso opazili.

Vpliva kombiniranega zdravljenja z irbesartanom in hidroklorotiazidom na obolevnost in smrtnost niso preučevali. V epidemioloških študijah so ugotovili, da se zaradi dolgotrajnega zdravljenja s hidroklorotiazidom zmanjša nevarnost pojava bolezni srca in ožilja in umrljivosti zaradi njih.

Odziv na zdravljenje z zdravilom CoAprovel ni odvisen od starosti ali spola. Pri temnopoltih bolnikih s hipertenzijo je odziv na samostojno zdravljenje z irbesartanom pomembno manjši, podobno kot pri drugih zdravilih, ki vplivajo na renin-angiotenzinski sistem. Če se irbesartanu doda majhen odmerek hidroklorotiazida (na primer 12,5 mg na dan), se antihipertenzivni učinek pri temnopoltih bolnikih približa tistemu pri netemnopoltih bolnikih.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost in varnost zdravila CoAprovel kot začetnega zdravila za zdravljenje hude hipertenzije (definirana kot diastolični tlak v sedečem položaju (SeDBP) ≥ 110 mmHg) sta bili ovrednoteni z multicentrično, randomizirano, dvojno slepo, z učinkovino nadzorovano, 8-tedensko študijo paralelnih skupin. Skupaj je bilo randomiziranih 697 bolnikov v razmerju 2:1, bodisi na irbesartan/hidroklorotiazid 150 mg/12,5 mg bodisi na irbesartan 150 mg. Po enem tednu zdravljenja so odmerek sistematično povečali (pred ovrednotenjem odziva na nižji odmerek) na irbesartan/hidroklorotiazid 300 mg/25 mg oziroma irbesartan 300 mg.

V študijo je bilo vključenih 58% bolnikov moškega spola. Srednja starost bolnikov je bila 52,5 let, 13% bolnikov je bilo starih 65 let ali starejših. 75 let ali več je bilo starih le 2% bolnikov. Dvanajst odstotkov (12%) bolnikov je imelo sladkorno bolezen, 34% bolnikov pa hiperlipidemijo. Najpogostejša bolezen srca je bila stabilna angina pectoris, ki jo je imelo 3,5% vključenih bolnikov.

Primarni cilj te študije je bil primerjati odstotek bolnikov z nadzorovano vrednostjo diastoličnega tlaka v sedečem položaju (SeDBP < 90 mmHg) v 5. tednu zdravljenja. Vrednost SeDBP < 90 mmHg je bila dosežena pri sedeminštiridesetih odstotkih (47,2%) bolnikov, ki so se zdravili s kombinacijo in 33,2% bolnikov, ki so se zdravili z irbesartanom ($p = 0,0005$). Ob vključitvi v študijo je bila srednja vrednost krvnega tlaka v obeh skupinah približno 172/113 mmHg. Po 5-ih tednih zdravljenja se je v skupini, ki je prejela irbesartan/hidroklorotiazid, zmanjšala za 30,8/24,0 mmHg (sistolični/diastolični krvni tlak v sedečem položaju), v skupini, ki je prejela irbesartan pa za 21,1/19,3 mmHg ($p < 0,0001$).

Pri bolnikih, ki so se zdravili s kombinacijo, so poročali o enaki vrsti in pogostnosti neželenih učinkov kot pri bolnikih, ki so se zdravili samo z eno učinkovino. Med 8-tedenskim zdravljenjem niso v nobeni skupini poročali o pojavu sinkope. V skupini, ki je prejela kombinacijo učinkovin so pri 0,6% bolnikov poročali o pojavu hipotenzije in pri 2,8% bolnikov o pojavu omotice. V skupini, ki je prejela samo eno učinkovino, o pojavu hipotenzije niso poročali, o pojavu omotice pa so poročali pri 3,1% bolnikov.

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z blokatorjem receptorjev angiotenzina II so raziskali v dveh velikih randomiziranih, kontroliranih preskušanjih: ONTARGET (ONGOING Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) in VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes). Študijo ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare končnih organov. Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo.

Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali kardiovaskularnih izidov ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opažali večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in blokatorje receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in blokatorjev receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Študija ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je preučevala koristi dodatka aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali blokatorjem receptorjev angiotenzina II pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, kardiovaskularno boleznijo ali obojim. Študija se je končala predčasno zaradi večjega tveganja za neželene izide. Kardiovaskularna smrt in možganska kap sta bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo. Tudi resni interesantni neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo.

Nemelanomski kožni rak:

Na podlagi obstoječih podatkov epidemioloških študij so ugotovili, da obstaja razmerje med kumulativnim odmerkom hidroklorotiazida in nemelanomskim kožnim rakom. Ena od študij je vključevala 71.533 bolnikov z bazalnoceličnim karcinomom in 8.629 bolnikov s ploščatoceličnim karcinomom, ki so jih primerjali s kontrolnim vzorcem 1.430.833 bolnikov z bazalnoceličnim karcinomom in 172.462 bolnikov s ploščatoceličnim karcinomom. Veliki odmerki hidroklorotiazida (kumulativno ≥ 50.000 mg) so bili povezani s prilagojenim razmerjem obojev (OR) 1,29 (95-odstotni IZ: 1,23–1,35) za bazalnocelični karcinom in 3,98 (95-odstotni IZ: 3,68–4,31) za ploščatocelični karcinom. Pokazalo se je jasno razmerje med kumulativnim odmerkom in odzivom nanj, tako pri bazalnoceličnem karcinomu kot pri ploščatoceličnem karcinomu. Druga študija je pokazala možno povezavo med rakom ustnice (ploščatoceličnim karcinomom) in izpostavljenostjo hidroklorotiazidu. S pomočjo strategije vzorčenja iz tveganih populacij so primerjali 633 primerov raka ustnice s kontrolno populacijo 63.067 bolnikov. Razmerje med kumulativnim odmerkom in odzivom so dokazali s tem, da se je prilagojeni OR z 2,1 (95-odstotni IZ: 1,7–2,6), zvišal na 3,9 (3,0–4,9) pri velikih odmerkih (~ 25.000 mg) in celo na 7,7 (5,7–10,5) pri največjih kumulativnih odmerkih (~ 100.000 mg) (glejte tudi poglavje 4.4).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične lastnosti posameznih učinkovin se med njuno hkratno uporabo ne spremenijo.

Absorpcija

Irbesartan in hidroklorotiazid sta peroralno aktivni učinkovini, ki za aktivnost ne potrebuje biotransformacije. Po peroralnem jemanju zdravila CoAprovel je biološka uporabnost irbesartana približno 60-80%, hidroklorotiazida pa 50-80%. Sočasno uživanje hrane na biološko uporabnost zdravila CoAprovel ne vpliva. Najvišja plazemska koncentracija irbesartana se doseže 1,5-2 ure po peroralnem jemanju, najvišja plazemska koncentracija hidroklorotiazida pa čez 1-2,5 ure.

Porazdelitev

Na plazemske beljakovine se veže približno 96% irbesartana, na celične sestavine krvi pa zanemarljivo malo. Porazdelitveni volumen irbesartana je 53-93 litrov. Na plazemske beljakovine se veže približno 68% hidroklorotiazida; njegov porazdelitveni volumen je 0,83 do 1,14 l/kg.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika irbesartana v odmerku 10 do 600 mg je linearna in odvisna od odmerka. Po zaužitju odmerka, večjega od 600 mg, ne pride do proporcionalnega zvečanja absorpcije; mehanizem tega pojava ni znan. Celoten telesni očistek je 157 do 176 ml/min, ledvični pa 3 do 3,5 ml/min. Končni razpolovni čas izločanja irbesartana je 11 do 15 ur. Stanje dinamičnega ravnovesja se doseže v treh dneh jemanja zdravila enkrat na dan. Omejeno kopičenje irbesartana v plazmi ($< 20\%$) se pojavi po več dneh jemanja irbesartana enkrat na dan. V študiji so ugotovili nekoliko višjo koncentracijo irbesartana pri ženskah s hipertenzijo. Razlik pri razpolovnem času in kopičenju ni. Prilagoditev odmerka pri ženskah ni potrebna. Vrednosti AUC in C_{max} za irbesartan sta pri starejših osebah (≥ 65 let) nekoliko večji kot pri mlajših (18 do 40 let). Končna razpolovna časa pa se bistveno ne razlikujeta. Starejšim bolnikom odmerka ni treba prilagoditi. Srednji razpolovni čas hidroklorotiazida je 5 do 15 ur.

Biotransformacija

Po peroralni ali intravenski uporabi irbesartana ^{14}C je v obtoku 80 do 85% nespremenjene učinkovine. Irbesartan se presnavlja v jetih s konjugacijo z glukuronsko kislino in z oksidacijo. Glavni presnovek v obtoku je irbesartanov glukuronid (približno 6%). Študije *in vitro* kažejo, da se irbesartan oksidira predvsem s pomočjo encima CYP2C9 citokroma P450; učinek izoenzima CYP3A4 je zanemarljiv.

Izločanje

Irbesartan in njegovi presnovki se izločajo z žolčem in skozi ledvice. Po peroralni ali intravenski uporabi irbesartana ^{14}C se s sečem izloči približno 20% radioaktivne snovi, preostanek pa z blatom. V nespremenjeni obliki se s sečem izloči manj kot 2% odmerka. Hidroklorotiazid se ne presnavlja, temveč se hitro izloči skozi ledvice. V 24 urah se v nespremenjeni obliki izloči najmanj 61% peroralnega odmerka hidroklorotiazida. Hidroklorotiazid prehaja skozi placento, ne pa tudi skozi hematoencefalno bariero in se izloča v materino mleko.

Ledvična okvara

Pri bolnikih z ledvično okvaro in pri tistih na hemodializi farmakokinetični parametri irbesartana niso bistveno spremenjeni. Irbesartan se s hemodializo ne odstrani iz organizma. Pri bolnikih z ledvičnim očistkom < 20 ml/min se razpolovni čas izločanja hidroklorotiazida podaljša na 21 ur.

Jetrna okvara

Pri bolnikih z blago do zmerno cirozo farmakokinetični parametri irbesartana niso bistveno spremenjeni. Študij pri bolnikih s hudo jetrno okvaro niso izvedli.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Irbesartan/hidroklorotiazid

Potencialno toksičnost kombinacije irbesartan/hidroklorotiazid so po peroralnem dajanju ocenjevali pri podganah in opicah, v raziskavah, ki so trajale do 6 mesecev. Toksičnega delovanja, ki bi bilo pomembno tudi za terapevtske odmerke pri ljudeh, niso dokazali.

Pri podganah in opicah, ki so prejemale kombinacijo 10 mg irbesartana in 10 mg hidroklorotiazida na kg/dan ter 90 mg irbesartana in 90 mg hidroklorotiazida na kg/dan, so se po znižanju krvnega tlaka (pri čemer niso opazili pomembnih toksikoloških interakcij) zaradi uporabe ene učinkovine ali kombiniranega dajanja pojavile naslednje spremembe:

- ledvične spremembe so se kazale kot blago zvečanje sečnine in kreatinina v serumu ter hiperplazija/hipertrofija jukstaglomerulnega aparata, kar je neposredna posledica interakcije med irbesartanom in sistemom renin-angiotenzin;
- blago zmanjšanje eritrocitnih parametrov (eritrocitov, hemoglobina in hematokrita);
- pri nekaj podganah, ki so v študiji toksičnosti 6 mesecev dobivale po 90 mg irbesartana na kg/dan in 90 mg hidroklorotiazida na kg/dan ter kombinacijo irbesartana in hidroklorotiazida (10 mg/10 mg/kg/dan), so opazili spremembo barve želodca, razjede in fokalno nekrozo želodčne sluznice; teh lezij pri opicah ni bilo;
- znižanje kalija v serumu med uporabo hidroklorotiazida, ki je bilo med kombiniranim dajanjem z irbesartanom manj izrazito.

Večina naštetih učinkov je verjetno posledica farmakološke aktivnosti irbesartana (blokade z angiotenzinom II inducirane inhibicije sproščanja renina in stimulacije celic, v katerih renin nastaja), in se pojavijo tudi med uporabo zaviralcev angiotenzin-konvertaze. Ugotovitve pa ne veljajo za terapevtske odmerke irbesartana/hidroklorotiazida pri ljudeh.

Podganje samice so dobivale toksične odmerke irbesartana in hidroklorotiazida v kombinaciji, vendar se teratogeni učinki niso pojavili. Vpliva kombinirane uporabe irbesartana in hidroklorotiazida na plodnost v študijah na živalih niso ugotavljali, kajti neželenih učinkov na plodnost bodisi irbesartana bodisi hidroklorotiazida pri živalih in ljudeh niso dokazali. V študijah na živalih so ugotovili, da drugi antagonist angiotenzina II vpliva na plodnost. To so ugotovili tudi med kombinirano uporabo hidroklorotiazida in majhnega odmerka tega drugega antagonist angiotenzina II.

Dokazov o mutagenem in klastogenem delovanju kombinacije irbesartana in hidroklorotiazida ni. Kancerogenega delovanja te kombinacije v študijah na živalih niso ugotavljali.

Irbesartan

Dokazov o nenormalni sistemski toksičnosti ali toksičnosti za ciljni organ pri klinično primernih odmerkih ni. V predkliničnih varnostnih študijah so veliki odmerki irbesartana (≥ 250 mg/kg/dan pri podganah in ≥ 100 mg/kg/dan pri opicah) povzročili zmanjšanje parametrov rdečih krvnih celic (eritrociti, hemoglobin, hematokrit). Zelo veliki odmerki irbesartana (≥ 500 mg/kg/dan) so povzročili degeneracijske spremembe ledvic (kot na primer intersticijski nefritis, razširjanje tubulov, bazofilne tubule, zvečano plazemsko koncentracijo sečnine in kreatinina) pri podganah in opicah, kar je bila verjetno posledica hipotenzivnega učinka zdravila, zaradi katerega se je zmanjšala renalna perfuzija. Irbesartan je povzročil hiperplazijo/hipertrofijo jukstaglomerulnih celic (pri podganah po odmerku ≥ 90 mg/kg/dan in pri opicah po odmerku ≥ 10 mg/kg/dan). Vse te spremembe so bile verjetno posledica farmakološke aktivnosti irbesartana. Pri terapevtskih odmerkih irbesartana pri ljudeh ne kaže, da bi bila hiperplazija/hipertrofija jukstaglomerulnih celic kakorkoli pomembna.

Dokazov o mutagenosti, klastogenosti ali karcinogenosti ni.

V študijah pri samcih in samicah podgan plodnost in sposobnost razmnoževanja nista bili prizadeti niti pri peroralnih odmerkih irbesartana, ki so pri starših povzročili toksične učinke (od 50 do 650 mg/kg/dan), vključno s pogini pri največjih odmerkih. Pomembnih učinkov na število rumenih teles, nidacijo ali preživetje zarodkov niso opazili. Irbesartan ni vplival na preživetje, razvoj ali sposobnost razmnoževanja potomcev. V študijah pri živalih so v zarodkih podgan in kunčjih samic odkrili z radioaktivnim izotopom označen irbesartan. Irbesartan se izloča v mleko doječih podgan. V študijah na živalih so ugotovili pojav prehodnih toksičnih učinkov (zvečano votlino ledvičnega meha, hidroureter ali podkožni edem) pri plodovih podgan, ki pa so po rojstvu izginili. Pri kuncih je prišlo do abortusa ali zgodnje absorpcije pri odmerkih, ki so povzročili pomembno toksičnost pri samici, vključno s smrtjo. Teratogenih učinkov pri podganah ali kuncih niso opazili.

Hidroklorotiazid

Na nekaj eksperimentalnih modelih so opazili genotoksično in karcinogeno delovanje hidroklorotiazida, vendar pa dokazi niso zanesljivi.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza
premreženi natrijev karmelozat
predgelirani škrob
silicijev dioksid
magnezijev stearat
rdeči in rumeni železov oksid

Filmska obloga:

laktoza monohidrat
hipromeloza
titanov dioksid
makrogol 3350
rdeči in črni železov oksid
karnauba vosek

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatle s 14 filmsko obloženimi tabletami v pretisnem omotu iz PVC/PVDC/aluminija.
Škatle z 28 filmsko obloženimi tabletami v pretisnih omotih iz PVC/PVDC/aluminija.
Škatle s 30 filmsko obloženimi tabletami v pretisnih omotih iz PVC/PVDC/aluminija..
Škatle s 56 filmsko obloženimi tabletami v pretisnih omotih iz PVC/PVDC/aluminija.
Škatle s 84 filmsko obloženimi tabletami v pretisnih omotih iz PVC/PVDC/aluminija.
Škatle z 90 filmsko obloženimi tabletami v pretisnih omotihv iz PVC/PVDC/aluminijai.
Škatle z 98 filmsko obloženimi tabletami v pretisnih omotih iz PVC/PVDC/aluminija.
Škatle s 56 x 1 filmsko obloženo tableto v perforiranih enoodmernih pretisnih omotih iz PVC/PVDC/aluminija.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 15 oktober 1998
Datum zadnjega podaljšanja: 15 oktober 2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

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

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitv PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in v vseh kasnejših posodobitvah objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Navedba smiselno ni potrebna.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

CoAprovel 150 mg/12,5 mg tablete
irbesartan/hidroklorotiazid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 150 mg irbesartana in 12,5 mg hidroklorotiazida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: vsebuje tudi laktozo monohidrat. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

14 tablet
28 tablet
56 tablet
56 x 1 tableta
98 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

12. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

CoAprovel 150 mg/12,5 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

1. IME ZDRAVILA

CoAprovel 150 mg/12,5 mg tablete
irbesartan/hidroklorotiazid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sanofi Winthrop Industrie

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5 DRUGI PODATKI

14 - 28 - 56 - 98 tablet:

Pon
Tor
Sre
Čet
Pet
Sob
Ned

56 x 1 tableta

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

CoAprovel 300 mg/12,5 mg tablete
irbesartan/hidroklorotiazid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 300 mg irbesartana in 12,5 mg hidroklorotiazida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: vsebuje tudi laktozo monohidrat. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

14 tablet
28 tablet
56 tablet
56 x 1 tableta
98 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

12. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

CoAprovel 300 mg/12,5 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

1. IME ZDRAVILA

CoAprovel 300 mg/12,5 mg tablete
irbesartan/hidroklorotiazid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sanofi Winthrop Industrie

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5 DRUGI PODATKI

14 - 28 - 56 - 98 tablet:

Pon
Tor
Sre
Čet
Pet
Sob
Ned

56 x 1 tableta

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

CoAprovel 150 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete
irbesartan/hidroklorotiazid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 150 mg irbesartana in 12,5 mg hidroklorotiazida. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: vsebuje tudi laktozo monohidrat.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

14 tablet
28 tablet
30 tablet
56 tablet
56 x 1 tableta
84 tablet
90 tablet
98 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

12. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

CoAprovel 150 mg/12,5 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:

NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

1. IME ZDRAVILA

CoAprovel 150 mg/12,5 mg tablete
irbesartan/hidroklorotiazid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sanofi Winthrop Industrie

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

14 - 28 - 56 - 84 - 98 tablet:

Pon
Tor
Sre
Čet
Pet
Sob
Ned

30 - 56 x 1 - 90 tablet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

CoAprovel 300 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete
irbesartan/hidroklorotiazid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 300 mg irbesartana in 12,5 mg hidroklorotiazida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: vsebuje tudi laktozo monohidrat. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

14 tablet
28 tablet
30 tablet
56 tablet
56 x 1 tableta
84 tablet
90 tablet
98 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

12. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

CoAprovel 300 mg/12,5 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

1. IME ZDRAVILA

CoAprovel 300 mg/12,5 mg tablete
irbesartan/hidroklorotiazid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sanofi Winthrop Industrie

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

14 - 28 - 56 - 84 - 98 tablet:

Pon
Tor
Sre
Čet
Pet
Sob
Ned

30 - 56 x 1 - 90 tablet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

CoAprovel 300 mg/25 mg filmsko obložene tablete
irbesartan/hidroklorotiazid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 300 mg irbesartana in 25 mg hidroklorotiazida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: vsebuje tudi laktozo monohidrat. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

14 tablet
28 tablet
30 tablet
56 tablet
56 x 1 tableta
84 tablet
90 tablet
98 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP
:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

12. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

CoAprovel 300 mg/25 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:

SN:
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

1. IME ZDRAVILA

CoAprovel 300 mg/25 mg tablete
irbesartan/hidroklorotiazid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sanofi Winthrop Industrie

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

14 - 28 - 56 - 84 - 98 tablet:

Pon
Tor
Sre
Čet
Pet
Sob
Ned

30 - 56 x 1 - 90 tablet

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo
CoAprovel 150 mg/12,5 mg tablete
irbesartan/hidroklorotiazid

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo CoAprovel in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo CoAprovel
3. Kako jemati zdravilo CoAprovel
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila CoAprovel
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo CoAprovel in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo CoAprovel je kombinacija dveh učinkovin, irbesartana in hidroklorotiazida.

Irbesartan spada v skupino zdravil, poznanih kot antagonisti angiotenzina II. Angiotenzin II je snov, ki nastaja v telesu in se veže na receptorje v krvnih žilah, kar povzroči njihovo zoženje. Posledica je zvišan krvni tlak. Irbesartan preprečuje vezavo angiotenzina II na te receptorje, zato se krvne žile razširijo, krvni tlak pa zniža.

Hidroklorotiazid spada v skupino zdravil (imenujejo se tiazidni diuretiki), ki pospešujejo izločanje seča, zato se krvni tlak zniža.

Učinkovini v zdravilu CoAprovel znižujeta krvni tlak, in to še bolj kot če bi jemali vsako učinkovino posebej.

Zdravilo CoAprovel uporabljamo za zdravljenje zvišanega krvnega tlaka, če pri zdravljenju samo z irbesartanom ali samo s hidroklorotiazidom krvni tlak ni bil zadostno nadzorovan.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo CoAprovel

Ne jemljite zdravila CoAprovel

- če ste **alergični** na irbesartan ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6)
- če ste **alergični** na hidroklorotiazid ali druga zdravila, ki vsebujejo derivate sulfonamida
- če ste **noseči dlje kot tri mesece** (Jemanju zdravila CoAprovel se je bolje izogniti tudi med zgodnjo nosečnostjo – glejte poglavje o nosečnosti)
- če imate **hudo okvaro jeter ali ledvic**
- če imate **težave z odvajanjem seča**
- če je zdravnik ugotovil, da imate **stalno zvečano koncentracijo kalcija ali zmanjšano koncentracijo kalija v krvi**
- če imate **sladkorno bolezen ali okvarjeno delovanje ledvic** in se zdravite z zdravilom za znižanje krvnega tlaka, ki vsebuje aliskiren.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila CoAprovel se **posvetujte s svojim zdravnikom** in če se karkoli od naslednjega nanaša na vas:

- če začnete **prekomerno bruhati ali dobite hudo drisko**
- če imate **težave z ledvicami** ali **presajeno ledvico**
- če imate **težave s srcem**
- če imate **težave z jetri**
- če imate **sladkorno bolezen**
- če se vam pojavi **nizka raven sladkorja v krvi** (med simptomi so lahko znojenje, šibkost, lakota, omotica, tresenje, glavobol, zardevanje ali bledica, omrtvičenost in hitro, razbijajoče bitje srca), še zlasti če se zdravite zaradi sladkorne bolezni
- če imate **eritematozni lupus** (znan tudi kot lupus ali sistemski eritematozni lupus)
- če imate **primarni aldosteronizem** (stanje, povezano s čezmernim izločanjem hormona aldosterona, kar povzroči zastajanje natrija in posledično zvišanje krvnega tlaka)
- če jemljete katero od naslednjih zdravil, ki se uporabljajo za zdravljenje visokega krvnega tlaka:
 - zaviralec ACE (na primer enalapril, lizinopril ali ramipril), zlasti če imate kakšne težave z ledvicami, ki so povezane s sladkorno boleznijo.
 - aliskiren.
- če ste imeli **kožnega raka ali če se vam med zdravljenjem pojavijo nepričakovane kožne spremembe**. Zdravljenje s hidroklorotiazidom, še posebej na dolgi rok z velikimi odmerki, lahko poveča tveganje za razvoj nekaterih vrst kožnega raka ali raka ustnice (nemelanomski kožni rak). Med jemanjem zdravila CoAprovel zaščitite kožo pred izpostavljenostjo soncu in UV-žarkom.
- če ste v preteklosti po zaužitju hidroklorotiazida imeli težave z dihanjem ali pljuči (vključno z vnetjem ali tekočino v pljučih). Če se vam po jemanju zdravila CoAprovel pojavita kakršnakoli huda zasoplost ali težave z dihanjem, takoj poiščite zdravniško pomoč.

Zdravnik vam bo morda v rednih presledkih kontroliral delovanje ledvic, krvni tlak in količino elektrolitov (npr. kalija) v krvi.

Glejte tudi informacije pod naslovom “Ne jemljite zdravila CoAprovel”.

Zdravniku morate povedati, če mislite, da ste noseči (ali bi lahko zanosili). V zgodnjem obdobju nosečnosti uporaba zdravila CoAprovel ni priporočljiva. Zdravila CoAprovel ne smete jemati, če ste noseči dlje kot 3 mesece, saj lahko zdravilo v tem obdobju resno škoduje vašemu otroku (glejte poglavje o nosečnosti).

Svojemu zdravniku morate tudi povedati:

- če imate **dieto z zmanjšanim vnosom soli**
- če imate znake, kot so **nenormalna žeja, suha usta, splošna oslabeledost, zaspanost, bolečine ali krči v mišicah, siljenje na bruhanje, bruhanje** ali **nenormalno hiter srčni utrip**, ki so lahko posledica prevelikega učinka hidroklorotiazida (ki ga vsebuje zdravilo CoAprovel)
- če vaša **koža postane bolj občutljiva na sonce** oziroma se znaki sončnih opeklin (kot so pordelost, srbenje, otekline, pojav mehurjev) pojavijo hitreje kot normalno
- če imate **predvideno operacijo** (kirurški poseg) ali **boste prejeli anestetik**
- če ugotovite **poslabšanje vida ali bolečine v očeh**. To so lahko znaki kopičenja tekočine v žilni plasti očesa (kar povzroči odstop žilnice) ali povišanja očesnega tlaka, ki se lahko zgodi v nekaj urah do tednu dni po jemanju zdravila CoAprovel. Ob odsotnosti zdravljenja lahko to vodi v stalno izgubo vida. Če ste predhodno že imeli alergijo na penicilin ali na sulfonamide, imate za to večje tveganje. Prenehajte z jemanjem zdravila CoAprovel in takoj poiščite zdravniško pomoč.

Zaradi hidroklorotiazida, ki ga zdravilo vsebuje, je lahko test za ugotavljanje jemanja nedovoljenih substanc (antidopinški test) pozitiven.

Otroci in mladostniki

Zdravila CoAprovel otroci in mladostniki (mlajši od 18 let) ne smejo jemati.

Druga zdravila in zdravilo CoAprovel

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Diuretiki, med katere spada tudi hidroklorotiazid, ki ga vsebuje zdravilo CoAprovel, lahko vplivajo na delovanje drugih zdravil. Zdravila, ki vsebujejo litij, smete z zdravilom CoAprovel jemati le pod strogim zdravniškim nadzorom.

Zdravnik vam bo morda moral spremeniti odmerek in/ali uporabiti druge previdnostne ukrepe: Če jemljete zaviralec ACE ali aliskiren (glejte tudi informacije pod naslovoma "Ne jemljite zdravila CoAprovel" in "Opozorila in previdnostni ukrepi").

Morda bodo potrebne krvne preiskave, če jemljete:

- pripravke s kalijem
- nadomestke soli, ki vsebujejo kalij
- zdravila, ki varčujejo s kalijem ali druge diuretike (tablete za odvajanje vode)
- nekatera odvajala
- zdravila za zdravljenje protina
- dodatke vitamina D
- zdravila za uravnavanje srčnega ritma
- zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni (peroralni pripravki kot je repaglinid ali insulin)
- karbamazepin (zdravilo za zdravljenje epilepsije)

Pomembno je, da zdravnika obvestite tudi, če jemljete druga zdravila za zniževanje krvnega tlaka, kortikosteroide, zdravila za zdravljenje raka, lajšanje bolečin, zdravila proti artritisu ali zdravili holestiramin in holestipol za zniževanje holesterola v krvi.

Zdravilo CoAprovel skupaj s hrano in pijačo

Zdravilo CoAprovel lahko jemljete skupaj s hrano ali brez nje.

Če med zdravljenjem z zdravilom CoAprovel uživate alkoholne pijače, lahko hidroklorotiazid, ki ga vsebuje zdravilo CoAprovel, povzroči omotico v stoječem položaju, še posebej po vstajanju iz sedečega položaja.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Nosečnost

Zdravniku morate povedati, če mislite, da ste noseči (ali bi lahko zanosili). Zdravnik vam bo praviloma svetoval, da zdravljenje z zdravilom CoAprovel prekinete še preden zanosite ali takoj, ko se izkaže, da ste zanosili in vam predpisal zdravljenje z drugim zdravilom. Uporaba zdravila CoAprovel v zgodnjem obdobju nosečnosti ni priporočljiva. Zdravila CoAprovel ne smete jemati, če ste noseči dlje kot 3 mesece, saj lahko zdravilo po tretjem mesecu nosečnosti resno škoduje vašemu otroku.

Dojenje

Obvestite zdravnika, če dojite ali boste začeli dojiti. Med dojenjem zdravljenje z zdravilom CoAprovel ni priporočljivo. Če nameravate dojiti, še posebej novorojenca ali nedonošenčka, vam zdravnik lahko predpiše zdravljenje z drugim zdravilom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Možnost, da bi zdravilo CoAprovel vplivalo na sposobnost za upravljanje vozil in strojev je majhna. Med zdravljenjem zvišanega krvnega tlaka se lahko občasno pojavi omotica ali utrujenost. V tem primeru se morate o sposobnosti upravljanja vozil in strojev posvetovati z zdravnikom.

Zdravilo CoAprovel vsebuje laktozo. Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev (npr. laktoze), se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

Zdravilo CoAprovel vsebuje natrij. To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

3. Kako jemati zdravilo CoAprovel

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila svojega zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila CoAprovel je ena ali dve tableti na dan. Zdravnik vam je zdravilo CoAprovel predpisal zato, ker se med dosedanjim zdravljenjem vaš krvni tlak ni dovolj znižal. Povedal vam bo tudi, kako prenehati jemati dosedanje zdravilo in kako začeti zdravljenje z zdravilom CoAprovel.

Način uporabe

Zdravilo CoAprovel je potrebno **zaužiti**. Tablete morate pogoltniti z zadostno količino tekočine (npr. z enim kozarcem vode). Zdravilo CoAprovel lahko jemljete s hrano ali brez nje. Dnevni odmerek poskušajte vzeti vsak dan ob približno istem času. Pomembno je, da zdravilo CoAprovel jemljete redno, vse dokler vam zdravnik ne predpiše drugače.

Največji učinek na znižanje krvnega tlaka se običajno pojavi v 6-8 tednih po začetku zdravljenja.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila CoAprovel, kot bi smeli

Če ste pomotoma vzeli preveč tablet, se nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom.

Otroci ne smejo jemati zdravila CoAprovel

Otroci, mlajši od 18 let, zdravila CoAprovel ne smejo jemati. Če tablete pogoltne otrok, se nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo CoAprovel

Če ste pozabili vzeti dnevni odmerek, vzemite le naslednji predvideni odmerek ob običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Nekateri neželeni učinki so lahko resni in lahko zahtevajo zdravniško pomoč.

Pri bolnikih, ki so jemali irbesartan so poročali o redkih primerih alergijskih kožnih reakcij (izpuščaj, koprivnica) in o lokaliziranih oteklinah obraza, ustnic in/ali jezika.

Če opazite katerega koli od zgoraj navedenih simptomov ali če se pojavi občutek težkega dihanja, zdravilo CoAprovel takoj prenehajte jemati in nemudoma poiščite zdravniško pomoč.

V nadaljevanju so neželeni učinki navedeni po pogostnosti v skladu z naslednjim dogovorom:

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

Občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

Med kliničnimi študijami so pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom CoAprovel, poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- siljenje na bruhanje/bruhanje
- nenormalno uriniranje

- utrujenost
- omotica (tudi pri vstajanju iz ležečega ali sedečega položaja)
- krvne preiskave lahko pokažejo zvišanje vrednosti encima, ki kaže na delovanje mišic in srca (encim kreatin-kinaza), ali zvišanje vrednosti snovi, ki so merilo delovanja ledvic (dušik sečnine v krvi, kreatinin).

Če imate težave zaradi katerega od navedenih neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom.

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- driska
- nizek krvni tlak
- omedlevica
- hiter srčni utrip
- zardevanje
- otekline
- spolne motnje (težave pri spolnih odnosih)
- krvne preiskave lahko pokažejo znižane vrednosti kalija in natrija v krvi.

Če imate težave zaradi katerega od navedenih neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom.

Neželeni učinki, o katerih so poročali po prihodu zdravila CoAprovel na tržišče

Po prihodu zdravila CoAprovel na tržišče so poročali še o nekaterih drugih neželenih učinkih.

Neželeni učinki, katerih pogostnost ni znana, so: glavobol, zvonjenje v ušesih, kašelj, motnje okušanja, prebavne motnje, bolečine v sklepih in mišicah, nenormalno delovanje jeter, okvara delovanja ledvic, zvišanje vrednosti kalija v krvi in alergijske reakcije, kot so izpuščaj, koprivnica in lokalizirana oteklina obraza, ustnic, ust, jezika ali žrela. Poročali so tudi o zlatenici (rumeno obarvanje kože in/ali očesnih beločnic), ki se je pojavila občasno.

V vsakem kombiniranem zdravilu lahko neželene učinke povzroči vsaka od učinkovin, ki jih zdravilo vsebuje.

Neželeni učinki, ki so povezani z jemanjem irbesartana samega

Poleg zgoraj naštetih neželenih učinkov so poročali tudi o pojavu bolečine v prsnem košu, hudih alergijskih reakcijah (anafilaktični šok), zmanjšanju števila rdečih krvnih celic (anemija – simptomi lahko vključujejo utrujenost, glavobole, občutek kratke sape pri vadbi, omotico in bledico), zmanjšanju števila trombocitov (krvne celice, ki so nujne za strjevanje krvi) in nizkih ravneh sladkorja v krvi.

Neželeni učinki, ki so povezani z jemanjem hidroklorotiazida samega

Izguba apetita; draženje želodca; krči v želodcu; zaprtost; zlatenica (rumeno obarvanje kože in/ali očesnih beločnic); vnetje trebušne slinavke, za katerega je značilna huda bolečina v zgornjem predelu trebuha, ki jo pogosto spremlja slabost in bruhanje; motnje spanja; depresija; zamegljen vid; zmanjšanje števila belih krvnih celic, ki ima za posledico lahko pogostejše okužbe in zvišano telesno temperaturo; zmanjšanje števila trombocitov (krvni celice, pomembnih za strjevanje krvi), zmanjšanje števila rdečih krvnih celic (anemija) za katero je značilna utrujenost, glavobol, zasoplost pri telesni aktivnosti, omotica in bledica; bolezen ledvic; bolezen pljuč, vključno s pljučnico in kopičenjem tekočine v pljučih; večja občutljivost kože za sončno svetlobo; vnetje krvnih žil; kožna bolezen za katero je značilno luščenje kože po celem telesu; kožni eritematozni lupus, ki se kaže z izpuščajem po obrazu, vratu in lasišču; alergijske reakcije; oslabeledost in krči mišic; spremembe srčnega utripa; znižanje krvnega tlaka po spremembi položaja telesa; otekanje žlez slinavk; zvišanje vrednosti sladkorja v krvi; sladkor v urinu; zvišanje vrednosti nekaterih maščob v krvi; zvišanje vrednosti sečne kisline v krvi, kar lahko povzroči protin.

Zelo redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov): akutna dihalna stiska (znaki vključujejo hudo zasoplost, zvišano telesno temperaturo, šibkost in zmedenost).

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti): kožni rak in rak ustnice (nemelanomski kožni rak), poslabšanje vida ali bolečine v očeh zaradi visokega tlaka (možni znaki kopičenja tekočine v žilni plasti očesa (kar povzroči odstop žilnice) ali akutni glavkom z zaprtim zakotjem).

Znano je, da so s hidroklorotiazidom povezani neželeni učinki lahko pogostejši pri večjih odmerkih hidroklorotiazida.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila CoAprovel

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake "Uporabno do". Rok uporabnosti se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Tega zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo CoAprovel

- Učinkovini sta irbesartan in hidroklorotiazid. Ena CoAprovel 150 mg/12,5 mg tableta vsebuje 150 mg irbesartana in 12,5 mg hidroklorotiazida.
- Druge sestavine zdravila so mikrokristalna celuloza, premreženi natrijev karmelozat, laktoza monohidrat, magnezijev stearat, hidratirani koloidni silicijev dioksid, predgelirani koruzni škrob, rdeči in rumeni železov oksid (E172). Prosimo glejte poglavje 2 »Zdravilo CoAprovel vsebuje laktozo«.

Izgled zdravila CoAprovel in vsebina pakiranja

CoAprovel 150 mg/12,5 mg tablete so breskove barve, bikonveksne in ovalne oblike. Na eni strani imajo vtisnjeno obliko srca, na drugi pa vrezano številko 2775.

CoAprovel 150 mg/12,5 mg tablete so na voljo v pretisnih omotih s 14, 28, 56 ali 98 tabletami. Za uporabo v bolnišnicah so na voljo tudi v enoodmernih pretisnih omotih s 56 x 1 tableto.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

Proizvajalec

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1, rue de la Vierge
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex - Francija

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37100 Tours - Francija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Luxembourg/Luxemburg

sanofi-aventis Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Magyarország

Sanofi zrt., Magyarország
Tel.: +36 1 505 0050

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

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

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Navodilo za uporabo
CoAprovel 300 mg/12,5 mg tablete
irbesartan/hidroklorotiazid

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo CoAprovel in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo CoAprovel
3. Kako jemati zdravilo CoAprovel
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila CoAprovel
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo CoAprovel in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo CoAprovel je kombinacija dveh učinkovin, irbesartana in hidroklorotiazida.

Irbesartan spada v skupino zdravil, poznanih kot antagonisti angiotenzina II. Angiotenzin II je snov, ki nastaja v telesu in se veže na receptorje v krvnih žilah, kar povzroči njihovo zoženje. Posledica je zvišan krvni tlak. Irbesartan preprečuje vezavo angiotenzina II na te receptorje, zato se krvne žile razširijo, krvni tlak pa zniža.

Hidroklorotiazid spada v skupino zdravil (imenujejo se tiazidni diuretiki), ki pospešujejo izločanje seča, zato se krvni tlak zniža.

Učinkovini v zdravilu CoAprovel znižujeta krvni tlak, in to še bolj kot če bi jemali vsako učinkovino posebej.

Zdravilo CoAprovel uporabljamo za zdravljenje zvišanega krvnega tlaka, če pri zdravljenju samo z irbesartanom ali samo s hidroklorotiazidom krvni tlak ni bil zadostno nadzorovan.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo CoAprovel

Ne jemljite zdravila CoAprovel

- če ste **alergični** na irbesartan ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6)
- če ste **alergični** na hidroklorotiazid ali druga zdravila, ki vsebujejo derivate sulfonamida
- če ste **noseči dlje kot tri mesece** (Jemanju zdravila CoAprovel se je bolje izogniti tudi med zgodnjo nosečnostjo – glejte poglavje o nosečnosti)
- če imate **hudo okvaro jeter ali ledvic**
- če imate **težave z odvajanjem seča**
- če je zdravnik ugotovil, da imate **stalno zvečano koncentracijo kalcija ali zmanjšano koncentracijo kalija v krvi**
- če imate **sladkorno bolezen ali okvarjeno delovanje ledvic** in se zdravite z zdravilom za znižanje krvnega tlaka, ki vsebuje aliskiren.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila CoAprovel se **posvetujte s svojim zdravnikom** in če se karkoli od naslednjega nanaša na vas:

- če začnete **prekomerno bruhati ali dobite hudo drisko**
- če imate **težave z ledvicami ali presajeno ledvico**

- če imate **težave s srcem**
- če imate **težave z jetri**
- če imate **sladkorno bolezen**
- če se vam pojavi **nizka raven sladkorja v krvi** (med simptomi so lahko znojenje, šibkost, lakota, omotica, tresenje, glavobol, zardevanje ali bledica, omrtvičenost in hitro, razbijajoče bitje srca), še zlasti če se zdravite zaradi sladkorne bolezni
- če imate **eritematozni lupus** (znan tudi kot lupus ali sistemski eritematozni lupus)
- če imate **primarni aldosteronizem** (stanje, povezano s čezmernim izločanjem hormona aldosterona, kar povzroči zastajanje natrija in posledično zvišanje krvnega tlaka)
- če jemljete katero od naslednjih zdravil, ki se uporabljajo za zdravljenje visokega krvnega tlaka:
 - zaviralec ACE (na primer enalapril, lizinopril ali ramipril), zlasti če imate kakšne težave z ledvicami, ki so povezane s sladkorno boleznijo.
 - aliskiren.
- če ste imeli **kožnega raka ali če se vam med zdravljenjem pojavijo nepričakovane kožne spremembe**. Zdravljenje s hidroklorotiazidom, še posebej na dolgi rok z velikimi odmerki, lahko poveča tveganje za razvoj nekaterih vrst kožnega raka ali raka ustnice (nemelanomski kožni rak). Med jemanjem zdravila CoAprovel zaščitite kožo pred izpostavljenostjo soncu in UV-žarkom.
- če ste v preteklosti po zaužitju hidroklorotiazida imeli težave z dihanjem ali pljuči (vključno z vnetjem ali tekočino v pljučih). Če se vam po jemanju zdravila CoAprovel pojavita kakršnakoli huda zasoplost ali težave z dihanjem, takoj poiščite zdravniško pomoč.

Zdravnik vam bo morda v rednih presledkih kontroliral delovanje ledvic, krvni tlak in količino elektrolitov (npr. kalija) v krvi.

Glejte tudi informacije pod naslovom “Ne jemljite zdravila CoAprovel”.

Zdravniku morate povedati, če mislite, da ste noseči (ali bi lahko zanosili). V zgodnjem obdobju nosečnosti uporaba zdravila CoAprovel ni priporočljiva. Zdravila CoAprovel ne smete jemati, če ste noseči dlje kot 3 mesece, saj lahko zdravilo v tem obdobju resno škoduje vašemu otroku (glejte poglavje o nosečnosti).

Svojemu zdravniku morate tudi povedati:

- če imate **dieto z zmanjšanim vnosom soli**
- če imate znake, kot so **nenormalna žeja, suha usta, splošna oslabeledost, zaspanost, bolečine ali krči v mišicah, siljenje na bruhanje, bruhanje ali nenormalno hiter srčni utrip**, ki so lahko posledica prevelikega učinka hidroklorotiazida (ki ga vsebuje zdravilo CoAprovel)
- če vaša **koža postane bolj občutljiva na sonce** oziroma se znaki sončnih opeklin (kot so pordelost, srbenje, otekline, pojav mehurjev) pojavijo hitreje kot normalno
- če imate **predvideno operacijo** (kirurški poseg) ali **boste prejeli anestetik**
- če ugotovite **poslabšanje vida ali bolečine v očeh**. To so lahko znaki kopičenja tekočine v žilni plasti očesa (kar povzroči odstop žilnice) ali povišanja očesnega tlaka, ki se lahko zgodi v nekaj urah do tednu dni po jemanju zdravila CoAprovel. Ob odsotnosti zdravljenja lahko to vodi v stalno izgubo vida. Če ste predhodno že imeli alergijo na penicilin ali na sulfonamide, imate za to večje tveganje. Prenehajte z jemanjem zdravila CoAprovel in takoj poiščite zdravniško pomoč.

Zaradi hidroklorotiazida, ki ga zdravilo vsebuje, je lahko test za ugotavljanje jemanja nedovoljenih substanc (antidopinški test) pozitiven.

Otroci in mladostniki

Zdravila CoAprovel otroci in mladostniki (mlajši od 18 let) ne smejo jemati.

Druga zdravila in zdravilo CoAprovel

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Diuretiki, med katere spada tudi hidroklorotiazid, ki ga vsebuje zdravilo CoAprovel, lahko vplivajo na delovanje drugih zdravil. Zdravila, ki vsebujejo litij, smete z zdravilom CoAprovel jemati le pod strogim zdravniškim nadzorom.

Zdravnik vam bo morda moral spremeniti odmerek in/ali uporabiti druge previdnostne ukrepe: Če jemljete zaviralec ACE ali aliskiren (glejte tudi informacije pod naslovoma "Ne jemljite zdravila CoAprovel" in "Opozorila in previdnostni ukrepi").

Morda bodo potrebne krvne preiskave, če jemljete:

- pripravke s kalijem
- nadomestke soli, ki vsebujejo kalij
- zdravila, ki varčujejo s kalijem ali druge diuretike (tablete za odvajanje vode)
- nekatera odvajala
- zdravila za zdravljenje protina
- dodatke vitamina D
- zdravila za uravnavanje srčnega ritma
- zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni (peroralni pripravki kot je repaglinid ali insulin)
- karbamazepin (zdravilo za zdravljenje epilepsije)

Pomembno je, da zdravnika obvestite tudi, če jemljete druga zdravila za zniževanje krvnega tlaka, kortikosteroide, zdravila za zdravljenje raka, lajšanje bolečin, zdravila proti artritisu ali zdravili holestiramin in holestipol za zniževanje holesterola v krvi.

Zdravilo CoAprovel skupaj s hrano in pijačo

Zdravilo CoAprovel lahko jemljete skupaj s hrano ali brez nje.

Če med zdravljenjem z zdravilom CoAprovel uživata alkoholne pijače, lahko hidroklorotiazid, ki ga vsebuje zdravilo CoAprovel, povzroči omotico v stoječem položaju, še posebej po vstajanju iz sedečega položaja.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Nosečnost

Zdravniku morate povedati, če mislite, da ste noseči (ali bi lahko zanosili). Zdravnik vam bo praviloma svetoval, da zdravljenje z zdravilom CoAprovel prekinete še preden zanosite ali takoj, ko se izkaže, da ste zanosili in vam predpisal zdravljenje z drugim zdravilom. Uporaba zdravila CoAprovel v zgodnjem obdobju nosečnosti ni priporočljiva. Zdravila CoAprovel ne smete jemati, če ste noseči dlje kot 3 mesece, saj lahko zdravilo po tretjem mesecu nosečnosti resno škoduje vašemu otroku.

Dojenje

Obvestite zdravnika, če dojite ali boste začeli dojiti. Med dojenjem zdravljenje z zdravilom CoAprovel ni priporočljivo. Če nameravate dojiti, še posebej novorojenca ali nedonošenčka, vam zdravnik lahko predpiše zdravljenje z drugim zdravilom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Možnost, da bi zdravilo CoAprovel vplivalo na sposobnost za upravljanje vozil in strojev je majhna. Med zdravljenjem zvišanega krvnega tlaka se lahko občasno pojavi omotica ali utrujenost. V tem primeru se morate o sposobnosti upravljanja vozil in strojev posvetovati z zdravnikom.

Zdravilo CoAprovel vsebuje laktozo. Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev (npr. laktoze), se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

Zdravilo CoAprovel vsebuje natrij. To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

3. Kako jemati zdravilo CoAprovel

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila svojega zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila CoAprovel je ena tableta na dan. Zdravnik vam je zdravilo CoAprovel predpisal zato, ker se med dosedanjim zdravljenjem vaš krvni tlak ni dovolj znižal. Povedal vam bo tudi, kako prenehati jemati dosedanje zdravilo in kako začeti zdravljenje z zdravilom CoAprovel.

Način uporabe

Zdravilo CoAprovel je potrebno **zaužiti**. Tablete morate pogoltniti z zadostno količino tekočine (npr. z enim kozarcem vode). Zdravilo CoAprovel lahko jemljete s hrano ali brez nje. Dnevni odmerek poskušajte vzeti vsak dan ob približno istem času. Pomembno je, da zdravilo CoAprovel jemljete redno, vse dokler vam zdravnik ne predpiše drugače.

Največji učinek na znižanje krvnega tlaka se običajno pojavi v 6-8 tednih po začetku zdravljenja.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila CoAprovel, kot bi smeli

Če ste pomotoma vzeli preveč tablet, se nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom.

Otroci ne smejo jemati zdravila CoAprovel

Otroci, mlajši od 18 let, zdravila CoAprovel ne smejo jemati. Če tablete pogoltne otrok, se nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo CoAprovel

Če ste pozabili vzeti dnevni odmerek, vzemite le naslednji predvideni odmerek ob običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Nekateri neželeni učinki so lahko resni in lahko zahtevajo zdravniško pomoč.

Pri bolnikih, ki so jemali irbesartan so poročali o redkih primerih alergijskih kožnih reakcij (izpuščaj, koprivnica) in o lokaliziranih oteklinah obraza, ustnic in/ali jezika.

Če opazite katerega koli od zgoraj navedenih simptomov ali če se pojavi občutek težkega dihanja, zdravilo CoAprovel takoj prenehajte jemati in nemudoma poiščite zdravniško pomoč.

V nadaljevanju so neželeni učinki navedeni po pogostnosti v skladu z naslednjim dogovorom:
pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov
občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

Med kliničnimi študijami so pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom CoAprovel, poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- siljenje na bruhanje/bruhanje
- nenormalno uriniranje
- utrujenost
- omotica (tudi pri vstajanju iz ležečega ali sedečega položaja)
- krvne preiskave lahko pokažejo zvišanje vrednosti encima, ki kaže na delovanje mišic in srca (encim kreatin-kinaza), ali zvišanje vrednosti snovi, ki so merilo delovanja ledvic (dušik sečnine v krvi, kreatinin).

Če imate težave zaradi katerega od navedenih neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom.

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- driska
- nizek krvni tlak
- omedlevica
- hiter srčni utrip
- zardevanje
- otekline
- spolne motnje (težave pri spolnih odnosih)
- krvne preiskave lahko pokažejo znižane vrednosti kalija in natrija v krvi.

Če imate težave zaradi katerega od navedenih neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom.

Neželeni učinki, o katerih so poročali po prihodu zdravila CoAprovel na tržišče

Po prihodu zdravila CoAprovel na tržišče so poročali še o nekaterih drugih neželenih učinkih. Neželeni učinki, katerih pogostnost ni znana, so: glavobol, zvonjenje v ušesih, kašelj, motnje okušanja, prebavne motnje, bolečine v sklepih in mišicah, nenormalno delovanje jeter, okvara delovanja ledvic, zvišanje vrednosti kalija v krvi in alergijske reakcije, kot so izpuščaj, koprivnica in lokalizirana oteklina obraza, ustnic, ust, jezika ali žrela. Poročali so tudi o zlatenici (rumeno obarvanje kože in/ali očesnih beločnic), ki se je pojavila občasno.

V vsakem kombiniranem zdravilu lahko neželene učinke povzroči vsaka od učinkovin, ki jih zdravilo vsebuje.

Neželeni učinki, ki so povezani z jemanjem irbesartana samega

Poleg zgoraj naštetih neželenih učinkov so poročali tudi o pojavu bolečine v prsnem košu, hudih alergijskih reakcijah (anafilaktični šok), zmanjšanju števila rdečih krvnih celic (anemija – simptomi lahko vključujejo utrujenost, glavobole, občutek kratke sape pri vadbi, omotico in bledico), zmanjšanju števila trombocitov (krvne celice, ki so nujne za strjevanje krvi) in nizkih ravneh sladkorja v krvi.

Neželeni učinki, ki so povezani z jemanjem hidroklorotiazida samega

Izguba apetita; draženje želodca; krči v želodcu; zaprtost; zlatenica (rumeno obarvanje kože in/ali očesnih beločnic); vnetje trebušne slinavke, za katerega je značilna huda bolečina v zgornjem predelu trebuha, ki jo pogosto spremlja slabost in bruhanje; motnje spanja; depresija; zamegljen vid; zmanjšanje števila belih krvnih celic, ki ima za posledico lahko pogostejše okužbe in zvišano telesno temperaturo; zmanjšanje števila trombocitov (krvnih celic, pomembnih za strjevanje krvi), zmanjšanje števila rdečih krvnih celic (anemija) za katero je značilna utrujenost, glavobol, zasoplost pri telesni aktivnosti, omotica in bledica; bolezen ledvic; bolezen pljuč, vključno s pljučnico in kopičenjem tekočine v pljučih; večja občutljivost kože za sončno svetlobo; vnetje krvnih žil; kožna bolezen za katero je značilno luščenje kože po celem telesu; kožni eritematozni lupus, ki se kaže z izpuščajem po obrazu, vratu in lasišču; alergijske reakcije; oslabelost in krči mišic; spremembe srčnega utripa; znižanje krvnega tlaka po spremembi položaja telesa; otekanje žlez slinavk; zvišanje vrednosti sladkorja v krvi; sladkor v urinu; zvišanje vrednosti nekaterih maščob v krvi; zvišanje vrednosti sečne kisline v krvi, kar lahko povzroči protin.

Zelo redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov): akutna dihalna stiska (znaki vključujejo hudo zasoplost, zvišano telesno temperaturo, šibkost in zmedenost).

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti): kožni rak in rak ustnice (nemelanomski kožni rak), poslabšanje vida ali bolečine v očeh zaradi visokega tlaka (možni znaki kopičenja tekočine v žilni plasti (kar povzroči odstop žilnice) ali akutni glavkom z zaprtim zakotjem).

Znano je, da so s hidroklorotiazidom povezani neželeni učinki lahko pogostejši pri večjih odmerkih hidroklorotiazida.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila CoAprovel

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake "Uporabno do". Rok uporabnosti se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Tega zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo CoAprovel

- Učinkovini sta irbesartan in hidroklorotiazid. Ena CoAprovel 300 mg/12,5 mg tableta vsebuje 300 mg irbesartana in 12,5 mg hidroklorotiazida.
- Druge sestavine zdravila so mikrokristalna celuloza, premreženi natrijev karmelozat, laktoza monohidrat, magnezijev stearat, hidratirani koloidni silicijev dioksid, predgelirani koruzni škrob, rdeči in rumeni železov oksid (E172). Prosimo glejte poglavje 2 »Zdravilo CoAprovel vsebuje laktozo«.

Izgled zdravila CoAprovel in vsebina pakiranja

CoAprovel 300 mg/12,5 mg tablete so breskove barve, bikonveksne in ovalne oblike. Na eni strani imajo vtisnjeno obliko srca, na drugi pa vrezano številko 2776.

CoAprovel 300 mg/12,5 mg tablete so na voljo v pretisnih omotih s 14, 28, 56 ali 98 tabletami. Za uporabo v bolnišnicah so na voljo tudi v enoodmernih pretisnih omotih s 56 x 1 tableto.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

Proizvajalec

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1, rue de la Vierge
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex - Francija

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37100 Tours - Francija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Magyarország

sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel.: +36 1 505 0050

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

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

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800.536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Navodilo za uporabo
CoAprovel 150 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete
irbesartan/hidroklorotiazid

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo CoAprovel in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo CoAprovel
3. Kako jemati zdravilo CoAprovel
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila CoAprovel
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo CoAprovel in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo CoAprovel je kombinacija dveh učinkovin, irbesartana in hidroklorotiazida.

Irbesartan spada v skupino zdravil, poznanih kot antagonisti angiotenzina II. Angiotenzin II je snov, ki nastaja v telesu in se veže na receptorje v krvnih žilah, kar povzroči njihovo zoženje. Posledica je zvišan krvni tlak. Irbesartan preprečuje vezavo angiotenzina II na te receptorje, zato se krvne žile razširijo, krvni tlak pa zniža.

Hidroklorotiazid spada v skupino zdravil (imenujejo se tiazidni diuretiki), ki pospešujejo izločanje seča, zato se krvni tlak zniža.

Učinkovini v zdravilu CoAprovel znižujeta krvni tlak, in to še bolj kot če bi jemali vsako učinkovino posebej.

Zdravilo CoAprovel uporabljamo za zdravljenje zvišanega krvnega tlaka, če pri zdravljenju samo z irbesartanom ali samo s hidroklorotiazidom krvni tlak ni bil zadostno nadzorovan.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo CoAprovel

Ne jemljite zdravila CoAprovel

- če ste **alergični** na irbesartan ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6)
- če ste **alergični** na hidroklorotiazid ali druga zdravila, ki vsebujejo derivate sulfonamida
- če ste **noseči dlje kot tri mesece** (Jemanju zdravila CoAprovel se je bolje izogniti tudi med zgodnjo nosečnostjo – glejte poglavje o nosečnosti)
- če imate **hudo okvaro jeter ali ledvic**
- če imate **težave z odvajanjem seča**
- če je zdravnik ugotovil, da imate **stalno zvečano koncentracijo kalcija ali zmanjšano koncentracijo kalija v krvi**
- če imate **sladkorno bolezen ali okvarjeno delovanje ledvic** in se zdravite z zdravilom za znižanje krvnega tlaka, ki vsebuje aliskiren.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila CoAprovel se posvetujte s svojim zdravnikom in če se karkoli od naslednjega nanaša na vas:

- če začnete **prekomerno bruhati ali dobite hudo drisko**
- če imate **težave z ledvicami ali presajeno ledvico**
- če imate **težave s srcem**
- če imate **težave z jetri**
- če imate **sladkorno bolezen**
- če se vam pojavi **nizka raven sladkorja v krvi** (med simptomi so lahko znojenje, šibkost, lakota, omotica, tresenje, glavobol, zardevanje ali bledica, omrtvičenost in hitro, razbijajoče bitje srca), še zlasti če se zdravite zaradi sladkorne bolezni
- če imate **eritematozni lupus** (znan tudi kot lupus ali sistemski eritematozni lupus)
- če imate **primarni aldosteronizem** (stanje, povezano s čezmernim izločanjem hormona aldosterona, kar povzroči zastajanje natrija in posledično zvišanje krvnega tlaka)
- če jemljete katero od naslednjih zdravil, ki se uporabljajo za zdravljenje visokega krvnega tlaka:
 - zaviralec ACE (na primer enalapril, lizinopril ali ramipril), zlasti če imate kakšne težave z ledvicami, ki so povezane s sladkorno boleznijo.
 - aliskiren.
- če ste imeli **kožnega raka ali če se vam med zdravljenjem pojavijo nepričakovane kožne spremembe**. Zdravljenje s hidroklorotiazidom, še posebej na dolgi rok z velikimi odmerki, lahko poveča tveganje za razvoj nekaterih vrst kožnega raka ali raka ustnice (nemelanomski kožni rak). Med jemanjem zdravila CoAprovel zaščitite kožo pred izpostavljenostjo soncu in UV-žarkom.
- če ste v preteklosti po zaužitju hidroklorotiazida imeli težave z dihanjem ali pljuči (vključno z vnetjem ali tekočino v pljučih). Če se vam po jemanju zdravila CoAprovel pojavita kakršnakoli huda zasoplost ali težave z dihanjem, takoj poiščite zdravniško pomoč.

Zdravnik vam bo morda v rednih presledkih kontroliral delovanje ledvic, krvni tlak in količino elektrolitov (npr. kalija) v krvi.

Glejte tudi informacije pod naslovom “Ne jemljite zdravila CoAprovel”.

Zdravniku morate povedati, če mislite, da ste noseči (ali bi lahko zanosili). V zgodnjem obdobju nosečnosti uporaba zdravila CoAprovel ni priporočljiva. Zdravila CoAprovel ne smete jemati, če ste noseči dlje kot 3 mesece, saj lahko zdravilo v tem obdobju resno škoduje vašemu otroku (glejte poglavje o nosečnosti).

Svojemu zdravniku morate tudi povedati:

- če imate **dieto z zmanjšanim vnosom soli**
- če imate znake, kot so **nenormalna žeja, suha usta, splošna oslabelost, zaspanost, bolečine ali krči v mišicah, siljenje na bruhanje, bruhanje ali nenormalno hiter srčni utrip**, ki so lahko posledica prevelikega učinka hidroklorotiazida (ki ga vsebuje zdravilo CoAprovel)
- če vaša **koža postane bolj občutljiva na sonce** oziroma se znaki sončnih opeklin (kot so pordelost, srbenje, otekline, pojav mehurjev) pojavijo hitreje kot normalno
- če imate **predvideno operacijo** (kirurški poseg) ali **boste prejeli anestetik**
- če **ugotovite poslabšanje vida ali bolečine v očeh**. To so lahko znaki kopičenja tekočine v žilni plasti očesa (kar povzroči odstop žilnice) ali povišanja očesnega tlaka, ki se lahko zgodi v nekaj urah do tednu dni po jemanju zdravila CoAprovel. Ob odsotnosti zdravljenja lahko to vodi v stalno izgubo vida. Če ste predhodno že imeli alergijo na penicilin ali na sulfonamide, imate za to večje tveganje. Prenehajte z jemanjem zdravila CoAprovel in takoj poiščite zdravniško pomoč.

Zaradi hidroklorotiazida, ki ga zdravilo vsebuje, je lahko test za ugotavljanje jemanja nedovoljenih substanc (antidopinški test) pozitiven.

Otroci in mladostniki

Zdravila CoAprovel otroci in mladostniki (mlajši od 18 let) ne smejo jemati.

Druga zdravila in zdravilo CoAprovel

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Diuretiki, med katere spada tudi hidroklorotiazid, ki ga vsebuje zdravilo CoAprovel, lahko vplivajo na delovanje drugih zdravil. Zdravila, ki vsebujejo litij, smete z zdravilom CoAprovel jemati le pod strogim zdravniškim nadzorom.

Zdravnik vam bo morda moral spremeniti odmerek in/ali uporabiti druge previdnostne ukrepe: Če jemljete zaviralec ACE ali aliskiren (glejte tudi informacije pod naslovoma "Ne jemljite zdravila CoAprovel" in "Opozorila in previdnostni ukrepi").

Morda bodo potrebne krvne preiskave, če jemljete:

- pripravke s kalijem
- nadomestke soli, ki vsebujejo kalij
- zdravila, ki varčujejo s kalijem ali druge diuretike (tablete za odvajanje vode)
- nekatera odvajala
- zdravila za zdravljenje protina
- dodatke vitamina D
- zdravila za uravnavanje srčnega ritma
- zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni (peroralni pripravki kot je repaglinid ali insulin)
- karbamazepin (zdravilo za zdravljenje epilepsije)

Pomembno je, da zdravnika obvestite tudi, če jemljete druga zdravila za zniževanje krvnega tlaka, kortikosteroide, zdravila za zdravljenje raka, lajšanje bolečin, zdravila proti artritisu ali zdravili holestiramin in holestipol za zniževanje holesterola v krvi.

Zdravilo CoAprovel skupaj s hrano in pijačo

Zdravilo CoAprovel lahko jemljete skupaj s hrano ali brez nje.

Če med zdravljenjem z zdravilom CoAprovel uživata alkoholne pijače, lahko hidroklorotiazid, ki ga vsebuje zdravilo CoAprovel, povzroči omotico v stoječem položaju, še posebej po vstajanju iz sedečega položaja.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Nosečnost

Zdravniku morate povedati, če mislite, da ste noseči (ali bi lahko zanosili). Zdravnik vam bo praviloma svetoval, da zdravljenje z zdravilom CoAprovel prekinete še preden zanosite ali takoj, ko se izkaže, da ste zanosili in vam predpisal zdravljenje z drugim zdravilom. Uporaba zdravila CoAprovel v zgodnjem obdobju nosečnosti ni priporočljiva. Zdravila CoAprovel ne smete jemati, če ste noseči dlje kot 3 mesece, saj lahko zdravilo po tretjem mesecu nosečnosti resno škoduje vašemu otroku.

Dojenje

Obvestite zdravnika, če dojite ali boste začeli dojit. Med dojenjem zdravljenje z zdravilom CoAprovel ni priporočljivo. Če nameravate dojit, še posebej novorojenca ali nedonošenčka, vam zdravnik lahko predpiše zdravljenje z drugim zdravilom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Možnost, da bi zdravilo CoAprovel vplivalo na sposobnost za upravljanje vozil in strojev je majhna. Med zdravljenjem zvišanega krvnega tlaka se lahko občasno pojavi omotica ali utrujenost. V tem primeru se morate o sposobnosti upravljanja vozil in strojev posvetovati z zdravnikom.

Zdravilo CoAprovel vsebuje laktozo. Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev (npr. laktoze), se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

Zdravilo CoAprovel vsebuje natrij. To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

3. Kako jemati zdravilo CoAprovel

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila svojega zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila CoAprovel je ena ali dve tableti na dan. Zdravnik vam je zdravilo CoAprovel predpisal zato, ker se med dosedanjim zdravljenjem vaš krvni tlak ni dovolj znižal. Povedal vam bo tudi, kako prenehati jemati dosedanje zdravilo in kako začeti zdravljenje z zdravilom CoAprovel.

Način uporabe

Zdravilo CoAprovel je potrebno **zaužiti**. Tablete morate pogoltniti z zadostno količino tekočine (npr. z enim kozarcem vode). Zdravilo CoAprovel lahko jemljete s hrano ali brez nje. Dnevni odmerek poskušajte vzeti vsak dan ob približno istem času. Pomembno je, da zdravilo CoAprovel jemljete redno, vse dokler vam zdravnik ne predpiše drugače.

Največji učinek na znižanje krvnega tlaka se običajno pojavi v 6-8 tednih po začetku zdravljenja.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila CoAprovel, kot bi smeli

Če ste pomotoma vzeli preveč tablet, se nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom.

Otroci ne smejo jemati zdravila CoAprovel

Otroci, mlajši od 18 let, zdravila CoAprovel ne smejo jemati. Če tablete pogoltne otrok, se nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo CoAprovel

Če ste pozabili vzeti dnevni odmerek, vzemite le naslednji predvideni odmerek ob običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Nekateri neželeni učinki so lahko resni in lahko zahtevajo zdravniško pomoč.

Pri bolnikih, ki so jemali irbesartan, so poročali o redkih primerih alergijskih kožnih reakcij (izpuščaj, koprivnica) in o lokaliziranih oteklinah obraza, ustnic in/ali jezika.

Če opazite katerega koli od zgoraj navedenih simptomov ali če se pojavi občutek težkega dihanja, zdravilo CoAprovel takoj prenehajte jemati in nemudoma poiščite zdravniško pomoč.

V nadaljevanju so neželeni učinki navedeni po pogostnosti v skladu z naslednjim dogovorom:

pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov
občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

Med kliničnimi študijami so pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom CoAprovel, poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- siljenje na bruhanje/bruhanje
- nenormalno uriniranje
- utrujenost

- omotica (tudi pri vstajanju iz ležečega ali sedečega položaja)
- krvne preiskave lahko pokažejo zvišanje vrednosti encima, ki kaže na delovanje mišic in srca (encim kreatin-kinaza), ali zvišanje vrednosti snovi, ki so merilo delovanja ledvic (dušik sečnine v krvi, kreatinin).

Če imate težave zaradi katerega od navedenih neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom.

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- driska
- nizek krvni tlak
- omedlevica
- hiter srčni utrip
- zardevanje
- otekline
- spolne motnje (težave pri spolnih odnosih)
- krvne preiskave lahko pokažejo znižane vrednosti kalija in natrija v krvi.

Če imate težave zaradi katerega od navedenih neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom.

Neželeni učinki, o katerih so poročali po prihodu zdravila CoAprovel na tržišče

Po prihodu zdravila CoAprovel na tržišče so poročali še o nekaterih drugih neželenih učinkih. Neželeni učinki, katerih pogostnost ni znana, so: glavobol, zvonjenje v ušesih, kašelj, motnje okušanja, prebavne motnje, bolečine v sklepih in mišicah, nenormalno delovanje jeter, okvara delovanja ledvic, zvišanje vrednosti kalija v krvi in alergijske reakcije, kot so izpuščaji, koprivnica in lokalizirana oteklina obraza, ustnic, ust, jezika ali žrela. Poročali so tudi o zlatenici (rumeno obarvanje kože in/ali očesnih beločnic), ki se je pojavila občasno.

V vsakem kombiniranem zdravilu lahko neželene učinke povzroči vsaka od učinkovin, ki jih zdravilo vsebuje.

Neželeni učinki, ki so povezani z jemanjem irbesartana samega

Poleg zgoraj naštetih neželenih učinkov so poročali tudi o pojavu bolečine v prsnem košu, hudih alergijskih reakcijah (anafilaktični šok), zmanjšanju števila rdečih krvnih celic (anemija – simptomi lahko vključujejo utrujenost, glavobole, občutek kratke sape pri vadbi, omotico in bledico), zmanjšanju števila trombocitov (krvne celice, ki so nujne za strjevanje krvi) in nizkih ravneh sladkorja v krvi.

Neželeni učinki, ki so povezani z jemanjem hidroklorotiazida samega

Izguba apetita; draženje želodca; krči v želodcu; zaprtost; zlatenica (rumeno obarvanje kože in/ali očesnih beločnic); vnetje trebušne slinavke, za katerega je značilna huda bolečina v zgornjem predelu trebuha, ki jo pogosto spremlja slabost in bruhanje; motnje spanja; depresija; zamegljen vid; zmanjšanje števila belih krvnih celic, ki ima za posledico lahko pogostejše okužbe in zvišano telesno temperaturo; zmanjšanje števila trombocitov (krvnih celic, pomembnih za strjevanje krvi), zmanjšanje števila rdečih krvnih celic (anemija) za katero je značilna utrujenost, glavobol, zasoplost pri telesni aktivnosti, omotica in bledica; bolezen ledvic; bolezen pljuč, vključno s pljučnico in kopičenjem tekočine v pljučih; večja občutljivost kože za sončno svetlobo; vnetje krvnih žil; kožna bolezen za katero je značilno luščenje kože po celem telesu; kožni eritematozni lupus, ki se kaže z izpuščajem po obrazu, vratu in lasišču; alergijske reakcije; oslabeledost in krči mišic; spremembe srčnega utripa; znižanje krvnega tlaka po spremembi položaja telesa; otekanje žlez slinavk; zvišanje vrednosti sladkorja v krvi; sladkor v urinu; zvišanje vrednosti nekaterih maščob v krvi; zvišanje vrednosti sečne kisline v krvi, kar lahko povzroči protin.

Zelo redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov): akutna dihalna stiska (znaki vključujejo hudo zasoplost, zvišano telesno temperaturo, šibkost in zmedenost).

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti): kožni rak in rak ustnice (nemelanomski kožni rak), poslabšanje vida ali bolečine v očeh zaradi visokega tlaka (možni znaki kopičenja tekočine v žilni plasti (kar povzroči odstop žilnice) ali akutni glavkom z zaprtim zakotjem).

Znano je, da so s hidroklorotiazidom povezani neželeni učinki lahko pogostejši pri večjih odmerkih hidroklorotiazida.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila CoAprovel

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake "Uporabno do". Rok uporabnosti se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Tega zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo CoAprovel

- Učinkovini sta irbesartan in hidroklorotiazid. Ena CoAprovel 150 mg/12,5 mg filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg irbesartana in 12,5 mg hidroklorotiazida.
- Druge sestavine zdravila so laktoza monohidrat, mikrokristalna celuloza, premreženi natrijev karmelozat, hipromeloza, silicijev dioksid, magnezijev stearat, titanov dioksid, makrogol 3000, rdeči in rumeni železov oksid, karnauba vosek. Prosimo glejte poglavje 2 »Zdravilo CoAprovel vsebuje laktozo«.

Izgled zdravila CoAprovel in vsebina pakiranja

CoAprovel 150 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete so breskove barve, bikonveksne in ovalne oblike. Na eni strani imajo vtisnjeno obliko srca, na drugi pa vrezano številko 2875.

CoAprovel 150 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete so na voljo v pretisnih omotih s 14, 28, 30, 56, 84, 90 ali 98 filmsko obloženimi tabletami. Za uporabo v bolnišnicah so na voljo tudi v enodmernih pretisnih omotih s 56 x 1 filmsko obloženo tableto.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

Proizvajalec

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1, rue de la Vierge
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex - Francija

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37100 Tours - Francija

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

België/Belgique/Belgien

Sanofi- Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Magyarország

sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel.: +36 1 505 0050

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800.536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Navodilo za uporabo
CoAprovel 300 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete
irbesartan/hidroklorotiazid

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo CoAprovel in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo CoAprovel
3. Kako jemati zdravilo CoAprovel
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila CoAprovel
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo CoAprovel in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo CoAprovel je kombinacija dveh učinkovin, irbesartana in hidroklorotiazida.

Irbesartan spada v skupino zdravil, poznanih kot antagonisti angiotenzina II. Angiotenzin II je snov, ki nastaja v telesu in se veže na receptorje v krvnih žilah, kar povzroči njihovo zoženje. Posledica je zvišan krvni tlak. Irbesartan preprečuje vezavo angiotenzina II na te receptorje, zato se krvne žile razširijo, krvni tlak pa zniža.

Hidroklorotiazid spada v skupino zdravil (imenujejo se tiazidni diuretiki), ki pospešujejo izločanje seča, zato se krvni tlak zniža.

Učinkovini v zdravilu CoAprovel znižujeta krvni tlak, in to še bolj kot če bi jemali vsako učinkovino posebej.

Zdravilo CoAprovel uporabljamo za zdravljenje zvišanega krvnega tlaka, če pri zdravljenju samo z irbesartanom ali samo s hidroklorotiazidom krvni tlak ni bil zadostno nadzorovan.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo CoAprovel

Ne jemljite zdravila CoAprovel

- če ste **alergični** na irbesartan ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6)
- če ste **alergični** na hidroklorotiazid ali druga zdravila, ki vsebujejo derivate sulfonamida
- če ste **noseči dlje kot tri mesece** (Jemanju zdravila CoAprovel se je bolje izogniti tudi med zgodnjo nosečnostjo – glejte poglavje o nosečnosti)
- če imate **hudo okvaro jeter ali ledvic**
- če imate **težave z odvajanjem seča**
- če je zdravnik ugotovil, da imate **stalno zvečano koncentracijo kalcija ali zmanjšano koncentracijo kalija v krvi**
- če imate **sladkorno bolezen ali okvarjeno delovanje ledvic** in se zdravite z zdravilom za znižanje krvnega tlaka, ki vsebuje aliskiren.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila CoAprovel se posvetujte s svojim zdravnikom in če se karkoli od naslednjega nanaša na vas:

- če začnete **prekomerno bruhati ali dobite hudo drisko**
- če imate **težave z ledvicami ali presajeno ledvico**
- če imate **težave s srcem**
- če imate **težave z jetri**
- če imate **sladkorno bolezen**
- če se vam pojavi **nizka raven sladkorja v krvi** (med simptomi so lahko znojenje, šibkost, lakota, omotica, tresenje, glavobol, zardevanje ali bledica, omrtvičenost in hitro, razbijajoče bitje srca), še zlasti če se zdravite zaradi sladkorne bolezni
- če imate **eritematozni lupus** (znan tudi kot lupus ali sistemski eritematozni lupus)
- če imate **primarni aldosteronizem** (stanje, povezano s čezmernim izločanjem hormona aldosterona, kar povzroči zastajanje natrija in posledično zvišanje krvnega tlaka)
- če jemljete katero od naslednjih zdravil, ki se uporabljajo za zdravljenje visokega krvnega tlaka:
 - zaviralec ACE (na primer enalapril, lizinopril ali ramipril), zlasti če imate kakšne težave z ledvicami, ki so povezane s sladkorno boleznijo.
 - aliskiren.
- če ste imeli **kožnega raka ali če se vam med zdravljenjem pojavijo nepričakovane kožne spremembe**. Zdravljenje s hidroklorotiazidom, še posebej na dolgi rok z velikimi odmerki, lahko poveča tveganje za razvoj nekaterih vrst kožnega raka ali raka ustnice (nemelanomski kožni rak). Med jemanjem zdravila CoAprovel zaščitite kožo pred izpostavljenostjo soncu in UV-žarkom.
- če ste v preteklosti po zaužitju hidroklorotiazida imeli težave z dihanjem ali pljuči (vključno z vnetjem ali tekočino v pljučih). Če se vam po jemanju zdravila CoAprovel pojavita kakršnakoli huda zasoplost ali težave z dihanjem, takoj poiščite zdravniško pomoč.

Zdravnik vam bo morda v rednih presledkih kontroliral delovanje ledvic, krvni tlak in količino elektrolitov (npr. kalija) v krvi.

Glejte tudi informacije pod naslovom “Ne jemljite zdravila CoAprovel”.

Zdravniku morate povedati, če mislite, da ste noseči (ali bi lahko zanosili). V zgodnjem obdobju nosečnosti uporaba zdravila CoAprovel ni priporočljiva. Zdravila CoAprovel ne smete jemati, če ste noseči dlje kot 3 mesece, saj lahko zdravilo v tem obdobju resno škoduje vašemu otroku (glejte poglavje o nosečnosti).

Svojemu zdravniku morate tudi povedati:

- če imate **dieto z zmanjšanim vnosom soli**
- če imate znake, kot so **nenormalna žeja, suha usta, splošna oslabeledost, zaspanost, bolečine ali krči v mišicah, siljenje na bruhanje, bruhanje ali nenormalno hiter srčni utrip**, ki so lahko posledica prevelikega učinka hidroklorotiazida (ki ga vsebuje zdravilo CoAprovel)
- če vaša **koža postane bolj občutljiva na sonce** oziroma se znaki sončnih opeklin (kot so pordelost, srbenje, otekline, pojav mehurjev) pojavijo hitreje kot normalno
- če imate **predvideno operacijo** (kirurški poseg) ali **boste prejeli anestetik**
- če ugotovite **poslabšanje vida ali bolečine v očeh**. To so lahko znaki kopičenja tekočine v žilni plasti očesa (kar povzroči odstop žilnice) ali povišanja očesnega tlaka, ki se lahko zgodi v nekaj urah do tednu dni po jemanju zdravila CoAprovel. Ob odsotnosti zdravljenja lahko to vodi v stalno izgubo vida. Če ste predhodno že imeli alergijo na penicilin ali na sulfonamide, imate za to večje tveganje. Prenehajte z jemanjem zdravila CoAprovel in takoj poiščite zdravniško pomoč.

Zaradi hidroklorotiazida, ki ga zdravilo vsebuje, je lahko test za ugotavljanje jemanja nedovoljenih substanc (antidopinški test) pozitiven.

Otroci in mladostniki

Zdravila CoAprovel otroci in mladostniki (mlajši od 18 let) ne smejo jemati.

Druga zdravila in zdravilo CoAprovel

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Diuretiki, med katere spada tudi hidroklorotiazid, ki ga vsebuje zdravilo CoAprovel, lahko vplivajo na delovanje drugih zdravil. Zdravila, ki vsebujejo litij, smete z zdravilom CoAprovel jemati le pod strogim zdravniškim nadzorom.

Zdravnik vam bo morda moral spremeniti odmerek in/ali uporabiti druge previdnostne ukrepe: Če jemljete zaviralec ACE ali aliskiren (glejte tudi informacije pod naslovoma "Ne jemljite zdravila CoAprovel" in "Opozorila in previdnostni ukrepi").

Morda bodo potrebne krvne preiskave, če jemljete:

- pripravke s kalijem
- nadomestke soli, ki vsebujejo kalij
- zdravila, ki varčujejo s kalijem ali druge diuretike (tablete za odvajanje vode)
- nekatera odvajala
- zdravila za zdravljenje protina
- dodatke vitamina D
- zdravila za uravnavanje srčnega ritma
- zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni (peroralni pripravki kot je repaglinid ali insulin)
- karbamazepin (zdravilo za zdravljenje epilepsije)

Pomembno je, da zdravnika obvestite tudi, če jemljete druga zdravila za zniževanje krvnega tlaka, kortikosteroide, zdravila za zdravljenje raka, lajšanje bolečin, zdravila proti artritisu ali zdravili holestiramin in holestipol za zniževanje holesterola v krvi.

Zdravilo CoAprovel skupaj s hrano in pijačo

Zdravilo CoAprovel lahko jemljete skupaj s hrano ali brez nje.

Če med zdravljenjem z zdravilom CoAprovel uživate alkoholne pijače, lahko hidroklorotiazid, ki ga vsebuje zdravilo CoAprovel, povzroči omotico v stoječem položaju, še posebej po vstajanju iz sedečega položaja.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Nosečnost

Zdravniku morate povedati, če mislite, da ste noseči (ali bi lahko zanosili). Zdravnik vam bo praviloma svetoval, da zdravljenje z zdravilom CoAprovel prekinete še preden zanosite ali takoj, ko se izkaže, da ste zanosili in vam predpisal zdravljenje z drugim zdravilom. Uporaba zdravila CoAprovel v zgodnjem obdobju nosečnosti ni priporočljiva. Zdravila CoAprovel ne smete jemati, če ste noseči dlje kot 3 mesece, saj lahko zdravilo po tretjem mesecu nosečnosti resno škoduje vašemu otroku.

Dojenje

Obvestite zdravnika, če dojite ali boste začeli dojiti. Med dojenjem zdravljenje z zdravilom CoAprovel ni priporočljivo. Če nameravate dojiti, še posebej novorojenca ali nedonošenčka, vam zdravnik lahko predpiše zdravljenje z drugim zdravilom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Možnost, da bi zdravilo CoAprovel vplivalo na sposobnost za upravljanje vozil in strojev je majhna. Med zdravljenjem zvišanega krvnega tlaka se lahko občasno pojavi omotica ali utrujenost. V tem primeru se morate o sposobnosti upravljanja vozil in strojev posvetovati z zdravnikom.

Zdravilo CoAprovel vsebuje laktozo. Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev (npr. laktoze), se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

Zdravilo CoAprovel vsebuje natrij. To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

3. Kako jemati zdravilo CoAprovel

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila svojega zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila CoAprovel je ena tableta na dan. Zdravnik vam je zdravilo CoAprovel predpisal zato, ker se med dosedanjim zdravljenjem vaš krvni tlak ni dovolj znižal. Povedal vam bo tudi, kako prenehati jemati dosedanje zdravilo in kako začeti zdravljenje z zdravilom CoAprovel.

Način uporabe

Zdravilo CoAprovel je potrebno **zaužiti**. Tablete morate pogoltiti z zadostno količino tekočine (npr. z enim kozarcem vode). Zdravilo CoAprovel lahko jemljete s hrano ali brez nje. Dnevni odmerek poskušajte vzeti vsak dan ob približno istem času. Pomembno je, da zdravilo CoAprovel jemljete redno, vse dokler vam zdravnik ne predpiše drugače.

Največji učinek na znižanje krvnega tlaka se običajno pojavi v 6-8 tednih po začetku zdravljenja.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila CoAprovel, kot bi smeli

Če ste pomotoma vzeli preveč tablet, se nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom.

Otroci ne smejo jemati zdravila CoAprovel

Otroci, mlajši od 18 let, zdravila CoAprovel ne smejo jemati. Če tablete pogoltne otrok, se nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo CoAprovel

Če ste pozabili vzeti dnevni odmerek, vzemite le naslednji predvideni odmerek ob običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Nekateri neželeni učinki so lahko resni in lahko zahtevajo zdravniško pomoč.

Pri bolnikih, ki so jemali irbesartan, so poročali o redkih primerih alergijskih kožnih reakcij (izpuščaj, koprivnica) in o lokaliziranih oteklinah obraza, ustnic in/ali jezika.

Če opazite katerega koli od zgoraj navedenih simptomov ali če se pojavi občutek težkega dihanja, zdravilo CoAprovel takoj prenehajte jemati in nemudoma poiščite zdravniško pomoč.

V nadaljevanju so neželeni učinki navedeni po pogostnosti v skladu z naslednjim dogovorom:

pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

Med kliničnimi študijami so pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom CoAprovel, poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- siljenje na bruhanje/bruhanje
- nenormalno uriniranje
- utrujenost

- omotica (tudi pri vstajanju iz ležečega ali sedečega položaja)
- krvne preiskave lahko pokažejo zvišanje vrednosti encima, ki kaže na delovanje mišic in srca (encim kreatin-kinaza), ali zvišanje vrednosti snovi, ki so merilo delovanja ledvic (dušik sečnine v krvi, kreatinin).

Če imate težave zaradi katerega od navedenih neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom.

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- driska
- nizek krvni tlak
- omedlevica
- hiter srčni utrip
- zardevanje
- otekline
- spolne motnje (težave pri spolnih odnosih)
- krvne preiskave lahko pokažejo znižane vrednosti kalija in natrija v krvi.

Če imate težave zaradi katerega od navedenih neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom.

Neželeni učinki, o katerih so poročali po prihodu zdravila CoAprovel na tržišče

Po prihodu zdravila CoAprovel na tržišče so poročali še o nekaterih drugih neželenih učinkih. Neželeni učinki, katerih pogostnost ni znana, so: glavobol, zvonjenje v ušesih, kašelj, motnje okušanja, prebavne motnje, bolečine v sklepih in mišicah, nenormalno delovanje jeter, okvara delovanja ledvic, zvišanje vrednosti kalija v krvi in alergijske reakcije, kot so izpuščaj, koprivnica in lokalizirana oteklina obraza, ustnic, ust, jezika ali žrela. Poročali so tudi o zlatenici (rumeno obarvanje kože in/ali očesnih beločnic), ki se je pojavila občasno.

V vsakem kombiniranem zdravilu lahko neželene učinke povzroči vsaka od učinkovin, ki jih zdravilo vsebuje.

Neželeni učinki, ki so povezani z jemanjem irbesartana samega

Poleg zgoraj naštetih neželenih učinkov so poročali tudi o pojavu bolečine v prsnem košu, hudih alergijskih reakcijah (anafilaktični šok), zmanjšanju števila rdečih krvnih celic (anemija – simptomi lahko vključujejo utrujenost, glavobole, občutek kratke sape pri vadbi, omotico in bledico), zmanjšanju števila trombocitov (krvne celice, ki so nujne za strjevanje krvi) in nizkih ravneh sladkorja v krvi.

Neželeni učinki, ki so povezani z jemanjem hidroklorotiazida samega

Izguba apetita; draženje želodca; krči v želodcu; zaprtost; zlatenica (rumeno obarvanje kože in/ali očesnih beločnic); vnetje trebušne slinavke, za katerega je značilna huda bolečina v zgornjem predelu trebuha, ki jo pogosto spremlja slabost in bruhanje; motnje spanja; depresija; zamegljen vid; zmanjšanje števila belih krvnih celic, ki ima za posledico lahko pogostejše okužbe in zvišano telesno temperaturo; zmanjšanje števila trombocitov (krvnih celic, pomembnih za strjevanje krvi), zmanjšanje števila rdečih krvnih celic (anemija) za katero je značilna utrujenost, glavobol, zasoplost pri telesni aktivnosti, omotica in bledica; bolezen ledvic; bolezen pljuč, vključno s pljučnico in kopičenjem tekočine v pljučih; večja občutljivost kože za sončno svetlobo; vnetje krvnih žil; kožna bolezen za katero je značilno luščenje kože po celem telesu; kožni eritematozni lupus, ki se kaže z izpuščajem po obrazu, vratu in lasišču; alergijske reakcije; oslabeledost in krči mišic; spremembe srčnega utripa; znižanje krvnega tlaka po spremembi položaja telesa; otekanje žlez slinavk; zvišanje vrednosti sladkorja v krvi; sladkor v urinu; zvišanje vrednosti nekaterih maščob v krvi; zvišanje vrednosti sečne kisline v krvi, kar lahko povzroči protin.

Zelo redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov): akutna dihalna stiska (znaki vključujejo hudo zasoplost, zvišano telesno temperaturo, šibkost in zmedenost).

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti): kožni rak in rak ustnice (nemelanomski kožni rak), poslabšanje vida ali bolečine v očeh zaradi visokega tlaka (možni znaki kopičenja tekočine v žilni plasti (kar povzroči odstop žilnice) ali akutni glavkom z zaprtim zakotjem).

Znano je, da so s hidroklorotiazidom povezani neželeni učinki lahko pogostejši pri večjih odmerkih hidroklorotiazida.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno **na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila CoAprovel

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake "Uporabno do". Rok uporabnosti se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Tega zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo CoAprovel

- Učinkovini sta irbesartan in hidroklorotiazid. Ena CoAprovel 300 mg/12,5 mg filmsko obložena tableta vsebuje 300 mg irbesartana in 12,5 mg hidroklorotiazida.
- Druge sestavine zdravila so laktoza monohidrat, mikrokristalna celuloza, premreženi natrijev karmelozat, hipromeloza, silicijev dioksid, magnezijev stearat, titanov dioksid, makrogol 3000, rdeči in rumeni železov oksid, karnauba vosek. Prosimo glejte poglavje 2 »Zdravilo CoAprovel vsebuje laktozo«.

Izgled zdravila CoAprovel in vsebina pakiranja

CoAprovel 300 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete so breskove barve, bikonveksne in ovalne oblike. Na eni strani imajo vtisnjeno obliko srca, na drugi pa vrezano številko 2876.

CoAprovel 300 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete so na voljo v pretisnih omotih s 14, 28, 30, 56, 84, 90 ali 98 filmsko obloženimi tabletami. Za uporabo v bolnišnicah so na voljo tudi v enodmernih pretisnih omotih s 56 x 1 filmsko obloženo tableto.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

Proizvajalec

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1, rue de la Vierge
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex - Francija

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37100 Tours – Francija

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Magyarország

sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel.: +36 1 505 0050

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800.536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Navodilo za uporabo
CoAprovel 300 mg/25 mg filmsko obložene tablete
irbesartan/hidroklorotiazid

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo CoAprovel in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo CoAprovel
3. Kako jemati zdravilo CoAprovel
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila CoAprovel
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo CoAprovel in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo CoAprovel je kombinacija dveh učinkovin, irbesartana in hidroklorotiazida.

Irbesartan spada v skupino zdravil, poznanih kot antagonisti angiotenzina II. Angiotenzin II je snov, ki nastaja v telesu in se veže na receptorje v krvnih žilah, kar povzroči njihovo zoženje. Posledica je zvišan krvni tlak. Irbesartan preprečuje vezavo angiotenzina II na te receptorje, zato se krvne žile razširijo, krvni tlak pa zniža.

Hidroklorotiazid spada v skupino zdravil (imenujejo se tiazidni diuretiki), ki pospešujejo izločanje seča, zato se krvni tlak zniža.

Učinkovini v zdravilu CoAprovel znižujeta krvni tlak, in to še bolj kot če bi jemali vsako učinkovino posebej.

Zdravilo CoAprovel uporabljamo za zdravljenje zvišanega krvnega tlaka, če pri zdravljenju samo z irbesartanom ali samo s hidroklorotiazidom krvni tlak ni bil zadostno nadzorovan.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo CoAprovel

Ne jemljite zdravila CoAprovel

- če ste **alergični** na irbesartan ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6)
- če ste **alergični** na hidroklorotiazid ali druga zdravila, ki vsebujejo derivate sulfonamida
- če ste **noseči dlje kot tri mesece** (Jemanju zdravila CoAprovel se je bolje izogniti tudi med zgodnjo nosečnostjo – glejte poglavje o nosečnosti)
- če imate **hudo okvaro jeter ali ledvic**
- če imate **težave z odvajanjem seča**
- če je zdravnik ugotovil, da imate **stalno zvečano koncentracijo kalcija ali zmanjšano koncentracijo kalija v krvi**
- če imate **sladkorno bolezen ali okvarjeno delovanje ledvic** in se zdravite z zdravilom za znižanje krvnega tlaka, ki vsebuje aliskiren.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila CoAprovel se posvetujte s svojim zdravnikom in če se karkoli od naslednjega nanaša na vas:

- če začnete **prekomerno bruhati ali dobite hudo drisko**
- če imate **težave z ledvicami ali presajeno ledvico**
- če imate **težave s srcem**
- če imate **težave z jetri**
- če imate **sladkorno bolezen**
- če se vam pojavi **nizka raven sladkorja v krvi** (med simptomi so lahko znojenje, šibkost, lakota, omotica, tresenje, glavobol, zardevanje ali bledica, omrtvičenost in hitro, razbijajoče bitje srca), še zlasti če se zdravite zaradi sladkorne bolezni
- če imate **eritematozni lupus** (znan tudi kot lupus ali sistemski eritematozni lupus)
- če imate **primarni aldosteronizem** (stanje, povezano s čezmernim izločanjem hormona aldosterona, kar povzroči zastajanje natrija in posledično zvišanje krvnega tlaka)
- če jemljete katero od naslednjih zdravil, ki se uporabljajo za zdravljenje visokega krvnega tlaka:
 - zaviralec ACE (na primer enalapril, lizinopril ali ramipril), zlasti če imate kakšne težave z ledvicami, ki so povezane s sladkorno boleznijo.
 - aliskiren.
- če ste imeli **kožnega raka ali če se vam med zdravljenjem pojavijo nepričakovane kožne spremembe**. Zdravljenje s hidroklorotiazidom, še posebej na dolgi rok z velikimi odmerki, lahko poveča tveganje za razvoj nekaterih vrst kožnega raka ali raka ustnice (nemelanomski kožni rak). Med jemanjem zdravila CoAprovel zaščitite kožo pred izpostavljenostjo soncu in UV-žarkom.
- če ste v preteklosti po zaužitju hidroklorotiazida imeli težave z dihanjem ali pljuči (vključno z vnetjem ali tekočino v pljučih). Če se vam po jemanju zdravila CoAprovel pojavita kakršnakoli huda zasoplost ali težave z dihanjem, takoj poiščite zdravniško pomoč.

Zdravnik vam bo morda v rednih presledkih kontroliral delovanje ledvic, krvni tlak in količino elektrolitov (npr. kalija) v krvi.

Glejte tudi informacije pod naslovom “Ne jemljite zdravila CoAprovel”.

Zdravniku morate povedati, če mislite, da ste noseči (ali bi lahko zanosili). V zgodnjem obdobju nosečnosti uporaba zdravila CoAprovel ni priporočljiva. Zdravila CoAprovel ne smete jemati, če ste noseči dlje kot 3 mesece, saj lahko zdravilo v tem obdobju resno škoduje vašemu otroku (glejte poglavje o nosečnosti).

Svojemu zdravniku morate tudi povedati:

- če imate **dieto z zmanjšanim vnosom soli**
- če imate znake, kot so **nenormalna žeja, suha usta, splošna oslabelost, zaspanost, bolečine ali krči v mišicah, siljenje na bruhanje, bruhanje ali nenormalno hiter srčni utrip**, ki so lahko posledica prevelikega učinka hidroklorotiazida (ki ga vsebuje zdravilo CoAprovel)
- če vaša **koža postane bolj občutljiva na sonce** oziroma se znaki sončnih opeklin (kot so pordelost, srbenje, otekline, pojav mehurjev) pojavijo hitreje kot normalno
- če imate **predvideno operacijo** (kirurški poseg) ali **boste prejeli anestetik**
- če ugotovite **poslabšanje vida ali bolečine v očeh**. To so lahko znaki kopičenja tekočine v žilni plasti očesa (kar povzroči odstop žilnice) ali povišanja očesnega tlaka, ki se lahko zgodi v nekaj urah do tednu dni po jemanju zdravila CoAprovel. Ob odsotnosti zdravljenja lahko to vodi v stalno izgubo vida. Če ste predhodno že imeli alergijo na penicilin ali na sulfonamide, imate za to večje tveganje. Prenehajte z jemanjem zdravila CoAprovel in takoj poiščite zdravniško pomoč.

Zaradi hidroklorotiazida, ki ga zdravilo vsebuje, je lahko test za ugotavljanje jemanja nedovoljenih substanc (antidopinški test) pozitiven.

Otroci in mladostniki

Zdravila CoAprovel otroci in mladostniki (mlajši od 18 let) ne smejo jemati.

Druga zdravila in zdravilo CoAprovel

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Diuretiki, med katere spada tudi hidroklorotiazid, ki ga vsebuje zdravilo CoAprovel, lahko vplivajo na delovanje drugih zdravil. Zdravila, ki vsebujejo litij, smete z zdravilom CoAprovel jemati le pod strogim zdravniškim nadzorom.

Zdravnik vam bo morda moral spremeniti odmerek in/ali uporabiti druge previdnostne ukrepe: Če jemljete zaviralec ACE ali aliskiren (glejte tudi informacije pod naslovoma "Ne jemljite zdravila CoAprovel" in "Opozorila in previdnostni ukrepi").

Morda bodo potrebne krvne preiskave, če jemljete:

- pripravke s kalijem
- nadomestke soli, ki vsebujejo kalij
- zdravila, ki varčujejo s kalijem ali druge diuretike (tablete za odvajanje vode)
- nekatera odvajala
- zdravila za zdravljenje protina
- dodatke vitamina D
- zdravila za uravnavanje srčnega ritma
- zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni (peroralni pripravki kot je repaglinid ali insulin)
- karbamazepin (zdravilo za zdravljenje epilepsije)

Pomembno je, da zdravnika obvestite tudi, če jemljete druga zdravila za zniževanje krvnega tlaka, kortikosteroide, zdravila za zdravljenje raka, lajšanje bolečin, zdravila proti artritisu ali zdravili holestiramin in holestipol za zniževanje holesterola v krvi.

Zdravilo CoAprovel skupaj s hrano in pijačo

Zdravilo CoAprovel lahko jemljete skupaj s hrano ali brez nje.

Če med zdravljenjem z zdravilom CoAprovel uživata alkoholne pijače, lahko hidroklorotiazid, ki ga vsebuje zdravilo CoAprovel, povzroči omotico v stoječem položaju, še posebej po vstajanju iz sedečega položaja.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Nosečnost

Zdravniku morate povedati, če mislite, da ste noseči (ali bi lahko zanosili). Zdravnik vam bo praviloma svetoval, da zdravljenje z zdravilom CoAprovel prekinete še preden zanosite ali takoj, ko se izkaže, da ste zanosili in vam predpisal zdravljenje z drugim zdravilom. Uporaba zdravila CoAprovel v zgodnjem obdobju nosečnosti ni priporočljiva. Zdravila CoAprovel ne smete jemati, če ste noseči dlje kot 3 mesece, saj lahko zdravilo po tretjem mesecu nosečnosti resno škoduje vašemu otroku.

Dojenje

Obvestite zdravnika, če dojite ali boste začeli dojit. Med dojenjem zdravljenje z zdravilom CoAprovel ni priporočljivo. Če nameravate dojit, še posebej novorojenca ali nedonošenčka, vam zdravnik lahko predpiše zdravljenje z drugim zdravilom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Možnost, da bi zdravilo CoAprovel vplivalo na sposobnost za upravljanje vozil in strojev je majhna. Med zdravljenjem zvišanega krvnega tlaka se lahko občasno pojavi omotica ali utrujenost. V tem primeru se morate o sposobnosti upravljanja vozil in strojev posvetovati z zdravnikom.

Zdravilo CoAprovel vsebuje laktozo. Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev (npr. laktoze), se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

Zdravilo CoAprovel vsebuje natrij. To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

3. Kako jemati zdravilo CoAprovel

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila svojega zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila CoAprovel je ena tableta na dan. Zdravnik vam je zdravilo CoAprovel predpisal zato, ker se med dosedanjim zdravljenjem vaš krvni tlak ni dovolj znižal. Povedal vam bo tudi, kako prenehati jemati dosedanje zdravilo in kako začeti zdravljenje z zdravilom CoAprovel.

Način uporabe

Zdravilo CoAprovel je potrebno **zaužiti**. Tablete morate pogoltniti z zadostno količino tekočine (npr. z enim kozarcem vode). Zdravilo CoAprovel lahko jemljete s hrano ali brez nje. Dnevni odmerek poskušajte vzeti vsak dan ob približno istem času. Pomembno je, da zdravilo CoAprovel jemljete redno, vse dokler vam zdravnik ne predpiše drugače.

Največji učinek na znižanje krvnega tlaka se običajno pojavi v 6-8 tednih po začetku zdravljenja.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila CoAprovel, kot bi smeli

Če ste pomotoma vzeli preveč tablet, se nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom.

Otroci ne smejo jemati zdravila CoAprovel

Otroci, mlajši od 18 let, zdravila CoAprovel ne smejo jemati. Če tablete pogoltne otrok, se nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo CoAprovel

Če ste pozabili vzeti dnevni odmerek, vzemite le naslednji predvideni odmerek ob običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Nekateri neželeni učinki so lahko resni in lahko zahtevajo zdravniško pomoč.

Pri bolnikih, ki so jemali irbesartan, so poročali o redkih primerih alergijskih kožnih reakcij (izpuščaj, koprivnica) in o lokaliziranih oteklinah obraza, ustnic in/ali jezika.

Če opazite katerega koli od zgoraj navedenih simptomov ali če se pojavi občutek težkega dihanja, zdravilo CoAprovel takoj prenehajte jemati in nemudoma poiščite zdravniško pomoč.

V nadaljevanju so neželeni učinki navedeni po pogostnosti v skladu z naslednjim dogovorom:

pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

Med kliničnimi študijami so pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom CoAprovel, poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- siljenje na bruhanje/bruhanje
- nenormalno uriniranje
- utrujenost
- omotica (tudi pri vstajanju iz ležečega ali sedečega položaja)

- krvne preiskave lahko pokažejo zvišanje vrednosti encima, ki kaže na delovanje mišic in srca (encim kreatin-kinaza), ali zvišanje vrednosti snovi, ki so merilo delovanja ledvic (dušik sečnine v krvi, kreatinin).

Če imate težave zaradi katerega od navedenih neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom.

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- driska
- nizek krvni tlak
- omedlevica
- hiter srčni utrip
- zardevanje
- otekline
- spolne motnje (težave pri spolnih odnosih)
- krvne preiskave lahko pokažejo znižane vrednosti kalija in natrija v krvi.

Če imate težave zaradi katerega od navedenih neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom.

Neželeni učinki, o katerih so poročali po prihodu zdravila CoAprovel na tržišče

Po prihodu zdravila CoAprovel na tržišče so poročali še o nekaterih drugih neželenih učinkih. Neželeni učinki, katerih pogostnost ni znana, so: glavobol, zvonjenje v ušesih, kašelj, motnje okušanja, prebavne motnje, bolečine v sklepih in mišicah, nenormalno delovanje jeter, okvara delovanja ledvic, zvišanje vrednosti kalija v krvi in alergijske reakcije, kot so izpuščaj, koprivnica in lokalizirana oteklina obraza, ustnic, ust, jezika ali žrela. Poročali so tudi o zlatenici (rumeno obarvanje kože in/ali očesnih beločnic), ki se je pojavila občasno.

V vsakem kombiniranem zdravilu lahko neželene učinke povzroči vsaka od učinkovin, ki jih zdravilo vsebuje.

Neželeni učinki, ki so povezani z jemanjem irbesartana samega

Poleg zgoraj naštetih neželenih učinkov so poročali tudi o pojavu bolečine v prsnem košu, hudih alergijskih reakcijah (anafilaktični šok), zmanjšanju števila rdečih krvnih celic (anemija – simptomi lahko vključujejo utrujenost, glavobole, občutek kratke sape pri vadbi, omotico in bledico), zmanjšanju števila trombocitov (krvne celice, ki so nujne za strjevanje krvi) in nizkih ravneh sladkorja v krvi.

Neželeni učinki, ki so povezani z jemanjem hidroklorotiazida samega

Izguba apetita; draženje želodca; krči v želodcu; zaprtost; zlatenica (rumeno obarvanje kože in/ali očesnih beločnic); vnetje trebušne slinavke, za katerega je značilna huda bolečina v zgornjem predelu trebuha, ki jo pogosto spremlja slabost in bruhanje; motnje spanja; depresija; zamegljen vid; zmanjšanje števila belih krvnih celic, ki ima za posledico lahko pogostejše okužbe in zvišano telesno temperaturo; zmanjšanje števila trombocitov (krvnih celic, pomembnih za strjevanje krvi), zmanjšanje števila rdečih krvnih celic (anemija) za katero je značilna utrujenost, glavobol, zasoplost pri telesni aktivnosti, omotica in bledica; bolezen ledvic; bolezen pljuč, vključno s pljučnico in kopičenjem tekočine v pljučih; večja občutljivost kože za sončno svetlobo; vnetje krvnih žil; kožna bolezen za katero je značilno luščenje kože po celem telesu; kožni eritematozni lupus, ki se kaže z izpuščajem po obrazu, vratu in lasišču; alergijske reakcije; oslabeledost in krči mišic; spremembe srčnega utripa; znižanje krvnega tlaka po spremembi položaja telesa; otekanje žlez slinavk; zvišanje vrednosti sladkorja v krvi; sladkor v urinu; zvišanje vrednosti nekaterih maščob v krvi; zvišanje vrednosti sečne kisline v krvi, kar lahko povzroči protin.

Zelo redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov): akutna dihalna stiska (znaki vključujejo hudo zasoplost, zvišano telesno temperaturo, šibkost in zmedenost).

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti): kožni rak in rak ustnice (nemelanomski kožni rak), poslabšanje vida ali bolečine v očeh zaradi visokega tlaka (možni znaki kopičenja tekočine v žilni plasti (kar povzroči odstop žilnice) ali akutni glavkom z zaprtim zakotjem).

Znano je, da so s hidroklorotiazidom povezani neželeni učinki lahko pogostejši pri večjih odmerkih hidroklorotiazida.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila CoAprovel

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake "Uporabno do". Rok uporabnosti se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Tega zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo CoAprovel

- Učinkovini sta irbesartan in hidroklorotiazid. Ena CoAprovel 300 mg/25 mg filmsko obložena tableta vsebuje 300 mg irbesartana in 25 mg hidroklorotiazida.
- Druge sestavine zdravila so laktoza monohidrat, mikrokristalna celuloza, premreženi natrijev karmelozat, hipromeloza, silicijev dioksid, magnezijev stearat, titanov dioksid, makrogol 3350, rdeči, rumeni in črni železov oksid, predgelirani škrob, karnauba vosek. Prosimo glejte poglavje 2 »Zdravilo CoAprovel vsebuje laktozo«.

Izgled zdravila CoAprovel in vsebina pakiranja

CoAprovel 300 mg/25 mg filmsko obložene tablete so rožnate barve, bikonveksne in ovalne oblike. Na eni strani imajo vtisnjeno obliko srca, na drugi pa vrezano številko 2788.

CoAprovel 300 mg/25 mg filmsko obložene tablete so na voljo v pretisnih omotih s 14, 28, 30, 56, 84, 90 ali 98 filmsko obloženimi tabletami. Za uporabo v bolnišnicah so na voljo tudi v enodmernih pretisnih omotih s 56 x 1 filmsko obloženo tableto.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

Proizvajalec

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1, rue de la Vierge
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex - Francija

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37100 Tours - Francija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Magyarország

sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel.: +36 1 505 0050

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd.
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800.536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.