

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CoAprovel 150 mg/12,5 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține irbesartan 150 mg și hidroclorotiazidă 12,5 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

De culoarea piersicii, biconvex, oval, având o inimă gravată pe o față și numărul 2775 inscripționat pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale.

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

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

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

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

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

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

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

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

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Din cauza prezenței hidroclorotiazidei în compoziția sa, CoAprovel nu se recomandă la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min). La această grupă de pacienți, diureticele de ansă sunt de preferat tiazidelor. La pacienții cu insuficiență renală al căror clearance al creatininei este ≥ 30 ml/min, nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Insuficiență hepatică

CoAprovel nu este indicat la pacienți cu insuficiență hepatică severă. Tiazidele trebuie folosite cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică. Nu este necesară ajustarea dozelor de CoAprovel la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (vezi pct. 4.3).

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei de CoAprovel la persoanele vârstnice.

Copii și adolescenți

Nu se recomandă utilizarea CoAprovel la copii și adolescenți, deoarece siguranța și eficacitatea nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Pentru administrare orală

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 sau la alte substanțe derivate de sulfonamidă (hidroclorotiazida este o substanță derivată de sulfonamidă)
- Al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6)
- Insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min)
- Hipokaliemie refractară, hipercalcemie
- Insuficiență hepatică severă, ciroză biliară și colestază
- Administrarea concomitentă a CoAprovel cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (rata filtrării glomerulare (RFG) < 60 ml/min și $1,73 \text{ m}^2$) (vezi pct. 4.5 și 5.1).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hipotensiune arterială - Pacienți cu depleție de volum: CoAprovel a fost asociat rareori cu hipotensiune arterială simptomatică la pacienții hipertensivi care nu au alți factori de risc pentru hipotensiune arterială. Hipotensiunea arterială simptomatică poate să apară la pacienții cu depleție de volum și/sau de sodiu, după tratament susținut cu diuretice, dietă cu restricție de sare, diaree sau vărsături. Astfel de stări trebuie corectate înaintea inițierii tratamentului cu CoAprovel.

Stenoză a arterei renale - Hipertensiune arterială renovasculară: există un risc crescut de hipotensiune arterială severă și insuficiență renală la pacienții cu stenoză bilaterală a arterelor renale sau stenoză a arterei renale pe rinichi unic funcțional, dacă aceștia sunt tratați cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau cu antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II. Poate fi anticipat un efect similar pentru CoAprovel, cu toate că nu a fost dovedit.

Insuficiență renală și transplant renal: atunci când CoAprovel este utilizat la pacienți cu insuficiență renală, se recomandă monitorizarea periodică a concentrațiilor plasmatiche ale potasiului, creatininei și

acidului uric. Nu există experiență privind administrarea CoAprovel la pacienți cu transplant renal recent. CoAprovel nu trebuie utilizat la pacienți cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min) (vezi pct. 4.3). Retenția azotată asociată diureticelor tiazidice poate să apară la pacienții cu insuficiență renală. Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală al căror clearance al creatininei este ≥ 30 ml/min. Cu toate acestea, la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance al creatininei ≥ 30 ml/min, dar < 60 ml/min), această asociere în doză fixă trebuie administrată cu prudență.

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA): există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului crește riscul de apariție a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei și de diminuare a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului (vezi pct. 4.5 și 5.1). Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale. Inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

Insuficiență hepatică: tiazidele trebuie utilizate cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică sau cu boală hepatică evolutivă, deoarece chiar și modificările minore ale echilibrului hidro-electrolitic pot declanșa coma hepatică. Nu există experiență clinică privind utilizarea CoAprovel la pacienți cu insuficiență hepatică.

Stenoză aortică și mitrală, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă: ca și în cazul altor vasodilatatoare, se recomandă precauție specială la pacienții cu stenoză aortică sau mitrală sau cu cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

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

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

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

La anumiți pacienți tratați cu tiazide, poate să apară hiperuricemie sau poate fi declanșat un atac de gută.

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

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

Cu toate că poate să apară hipokaliemie în timpul utilizării diureticelor tiazidice, tratamentul asociat cu irbesartan poate reduce hipokaliemia indusă de diuretice. Cel mai mare risc de apariție a hipokaliemiei îl au pacienții cu ciroză hepatică, cei care prezintă diureză excesivă, pacienții cu aport oral inadecvat de electroliți și cei care primesc tratament asociat cu glucocorticoizi sau ACTH. Dimpotrivă, din cauza

componentei irbesartan din CoAprovel, poate să apară hiperkaliemie, în special în prezența insuficienței renale și/sau a insuficienței cardiace și a diabetului zaharat. La pacienții cu risc, se recomandă o monitorizare adecvată a potasiului plasmatic. Diureticele care economisesc potasiul, suplimentele de potasiu sau substituenții de sare care conțin potasiu trebuie să se administreze cu prudență la pacienții tratați cu CoAprovel (vezi pct. 4.5).

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

Tiazidele pot să scadă eliminarea urinară a calciului și pot determina o creștere ușoară și tranzitorie a calcemiei, în absența unor tulburări cunoscute ale metabolismului calciului. Hipercalcemia marcată poate fi dovada unui hiperparatiroidism nemanifest. Tratamentul cu tiazide trebuie întrerupt înaintea efectuării testelor pentru funcția glandei paratiroide.

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

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

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

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

La pacienții cu sau fără antecedente de alergie sau de astm bronșic, pot să apară reacții de hipersensibilitate la hidroclorotiazidă, dar acestea sunt mai probabile la pacienții cu astfel de antecedente.

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

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

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

Efuziune coroidiană, miopie acută și glaucom secundar acut cu unghi închis: medicamentele de tip sulfonamide sau derivatele de sulfonamidă pot provoca o reacție indiosincrazică ce duce la efuziune coroidiană cu deficit de câmp vizual, miopie tranzitorie și glaucom acut cu unghi închis. Având în vedere că hidroclorotiazida este o sulfonamidă, numai cazuri izolate de glaucom acut cu unghi închis au fost raportate până în prezent la hidroclorotiazidă. Simptomele includ debut acut al scăderii acuității vizuale sau durere oculară și, tipic, apar într-un interval de ore până la săptămâni de la începerea tratamentului. Glaucomul acut cu unghi închis netratat poate determina pierderea permanentă a

vederii. Tratamentul principal constă în întreruperea administrării medicamentului cât mai curând posibil. Poate fi necesar ca tratamentul medical sau chirurgical prompt să fie luat în considerare dacă tensiunea intraoculară rămâne necontrolată. Factorii de risc pentru dezvoltarea glaucomului acut cu unghi închis pot include antecedente de alergii la sulfonamide sau peniciline (vezi pct. 4.8).

Excipienți:

CoAprovel 150 mg/12,5 mg comprimate conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

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

Cancer cutanat de tip non-melanom

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

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

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

Toxicitate respiratorie acută

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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

Medicamente care conțin aliskiren sau inhibitori ai ECA: datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenului, este asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și diminuarea funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

Litiu: în timpul administrării concomitente de litiu cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, s-au raportat creșteri reversibile ale concentrațiilor plasmatice și toxicității litiului. Până în prezent, efecte similare s-au raportat foarte rar pentru irbesartan. Mai mult, clearance-ul renal al

litiului este redus de tiazide, astfel că riscul de toxicitate a litiului poate fi crescut de CoAprovel. De aceea, asocierea dintre litiu și CoAprovel nu este recomandată (vezi pct. 4.4). Dacă asocierea se dovedește necesară, se recomandă monitorizarea atentă a litemiei.

Medicamente care influențează kaliemia: efectul de depleție de potasiu al hidroclorotiazidei este atenuat de efectul de economisire a potasiului de către irbesartan. Cu toate acestea, este de așteptat ca acest efect al hidroclorotiazidei asupra potasiului plasmatic să fie potențat de alte medicamente care determină pierdere de potasiu și hipokaliemie (de exemplu alte diuretice kaliuretice, laxative, amfotericină, carbenoxolonă, penicilină G sodică). Dimpotrivă, pe baza experienței cu alte medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, utilizarea concomitentă a diureticelor care economisesc potasiul, cu suplimente de potasiu, substituenți de sare care conțin potasiu sau cu alte medicamente care pot crește concentrația plasmatică de potasiu (de exemplu heparina sodică) poate duce la creșterea potasiului plasmatic. La pacienții cu risc se recomandă monitorizarea adecvată a potasiului plasmatic (vezi pct 4.4).

Medicamente ale căror efecte sunt influențate de modificările potasiului plasmatic: se recomandă monitorizarea periodică a concentrațiilor plasmatică ale potasiului atunci când se administrează concomitent CoAprovel cu medicamente ale căror efecte sunt influențate de modificările potasiului plasmatic (de exemplu digitale, antiaritmice).

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

Ca și în cazul inhibitorilor ECA, administrarea concomitentă de antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II cu antiinflamatoare nesteroidiene poate crește riscul de deteriorare a funcției renale, cu posibilitatea apariției insuficienței renale acute și a creșterii potasiului plasmatic, în special la pacienții cu afectare prealabilă a funcției renale. Această asociere trebuie administrată cu prudență, în special la vârstnici. Pacienții trebuie hidratați adecvat și trebuie monitorizată funcția renală după inițierea tratamentului asociat și, ulterior, periodic.

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

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

Informații suplimentare despre interacțiunile hidroclorotiazidei: următoarele medicamente pot interacționa cu diureticele tiazidice, dacă sunt administrate concomitent:

Alcool etilic: poate să apară potențarea hipotensiunii arteriale ortostatice;

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

Rășini de tip colestiramină și colestipol: absorbția hidroclorotiazidei este modificată în prezența rășinilor schimbătoare de anioni. CoAprovel trebuie administrat cu cel puțin o oră înainte sau patru ore după administrarea acestor medicamente;

Glucocorticoizi, ACTH: depleția de electroliți, în special hipokaliemia, poate fi agravată;

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

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

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

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

Medicamente antigutoase: poate fi necesară ajustarea dozelor de medicamente antigutoase, deoarece hidroclorotiazida poate crește concentrația plasmatică a acidului uric. Poate fi necesară creșterea dozei de probenecid sau sulfpirazonă. Administrarea concomitentă cu diureticelor tiazidice poate crește incidența reacțiilor de hipersensibilitate la allopurinol;

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

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

Alte interacțiuni: efectul hiperglicemiant al beta-blocantelor și al diazoxidului poate fi crescut de tiazide. Anticolinergicele (de exemplu atropină, beperiden) pot crește biodisponibilitatea diureticelor de tip tiazidic prin scăderea motilității gastro-intestinale și a vitezei de golire a stomacului. Tiazidele pot crește riscul de reacții adverse determinate de amantadină. Tiazidele pot reduce eliminarea renală a medicamentelor citotoxice (de exemplu ciclofosamidă, metotrexat) și pot potența efectele mielosupresive ale acestora.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Antagoniștii receptorilor pentru angiotensina II (ARA II)

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

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

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

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

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

Hydroclorotiazida

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

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

Hidroclorotiazida nu trebuie utilizată pentru tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale la gravide, cu excepția situațiilor rare în care niciun alt tratament nu poate fi utilizat.

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

Alăptarea

Antagoniștii receptorilor pentru angiotensina II (ARA II)

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

Nu se cunoaște dacă irbesartanul sau metaboliții acestuia se excretă în laptele uman.

Datele farmacodinamice/toxicologice disponibile la șobolan au evidențiat excreția irbesartanului sau a metaboliților acestuia în lapte (pentru informații detaliate, vezi pct. 5.3).

Hydroclorotiazida

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

Fertilitatea

Irbesartanul nu a avut niciun efect asupra fertilității la șobolani tratați și nici asupra puilor acestora la doze până la valori care determină primele semne de toxicitate la părinți (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Ținând cont de proprietățile sale farmacodinamice, este puțin probabil ca medicamentul CoAprovel să afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. În cazul conducerii de vehicule sau

al folosirii de utilaje, trebuie să se ia în considerare că, în timpul tratamentului hipertensiunii arteriale, pot să apară, ocazional, amețeli sau oboseală.

4.8 Reacții adverse

Asocierea irbesartan/hidroclorotiazidă

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

Tabelul 1 prezintă reacțiile adverse observate din raportările spontane și în studiile clinice controlate cu placebo.

Frecvența reacțiilor adverse prezentate mai jos este definită conform următoarei convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1: Reacții adverse din studii clinice controlate cu placebo și din raportările spontane		
<i>Investigații diagnostice:</i>	Frecvente:	creșteri ale azotului ureic sanguin (BUN), creatininei și creatin-kinazei
	Mai puțin frecvente:	scăderi ale concentrațiilor plasmatice de sodiu și potasiu
<i>Tulburări cardiace:</i>	Mai puțin frecvente:	sincopă, hipotensiune arterială, tahicardie, edem
<i>Tulburări ale sistemului nervos:</i>	Frecvente:	amețeli
	Mai puțin frecvente:	amețeli ortostatice
	Cu frecvență necunoscută:	cefalee
<i>Tulburări acustice și vestibulare:</i>	Cu frecvență necunoscută:	tinitus
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:</i>	Cu frecvență necunoscută:	tuse
<i>Tulburări gastro-intestinale:</i>	Frecvente:	greață/vărsături
	Mai puțin frecvente:	diaree
	Cu frecvență necunoscută:	dispepsie, disgeuzie
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare:</i>	Frecvente:	micțiune anormală
	Cu frecvență necunoscută:	alterarea funcției renale, inclusiv cazuri izolate de insuficiență renală la pacienții cu risc (vezi pct. 4.4)
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:</i>	Mai puțin frecvente:	edeme ale extremităților
	Cu frecvență necunoscută:	artralgie, mialgie
<i>Tulburări metabolice și de nutriție:</i>	Cu frecvență necunoscută:	hiperkaliemie
<i>Tulburări vasculare:</i>	Mai puțin frecvente:	înroșirea feței
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:</i>	Frecvente:	fatigabilitate
<i>Tulburări ale sistemului imunitar:</i>	Cu frecvență necunoscută:	cazuri de reacții de hipersensibilitate cum sunt angioedemul, erupțiile cutanate, urticaria

Tabelul 1: Reacții adverse din studii clinice controlate cu placebo și din raportările spontane		
<i>Tulburări hepatobiliare:</i>	Mai puțin frecvente:	icter
	Cu frecvență necunoscută:	hepatită, funcție hepatică anormală
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânului:</i>	Mai puțin frecvente:	disfuncție sexuală, modificări ale libidoului

Informații suplimentare despre fiecare componentă: în plus față de reacțiile adverse prezentate mai sus pentru această asociere, alte reacții adverse raportate anterior separat pentru componentele individuale sunt reacții adverse potențiale la CoAprovel. Tabelele 2 și 3 detaliază reacțiile adverse raportate pentru fiecare componentă a CoAprovel.

Tabelul 2: Reacții adverse raportate în timpul utilizării irbesartanului în monoterapie		
<i>Tulburări hematologice și limfatice:</i>	Cu frecvență necunoscută:	anemie, trombocitopenie
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:</i>	Mai puțin frecvente:	durere toracică
<i>Tulburări ale sistemului imunitar:</i>	Cu frecvență necunoscută:	reacție anafilactică, inclusiv șoc anafilactic
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	Cu frecvență necunoscută:	hipoglicemie

Tabelul 3: Reacții adverse raportate în timpul utilizării hidroclorotiazidei în monoterapie		
<i>Investigații diagnostice:</i>	Cu frecvență necunoscută:	dezechilibru electrolitic (inclusiv hipokaliemie și hiponatremie, vezi pct. 4.4), hiperuricemie, glicozurie, hiperglicemie, creșteri ale colesterolului și trigliceridelor
<i>Tulburări cardiace:</i>	Cu frecvență necunoscută:	aritmii cardiace
<i>Tulburări hematologice și limfatice:</i>	Cu frecvență necunoscută:	anemie aplastică, deprimarea măduvei osoase, neutropenie/agranulocitoză, anemie hemolitică, leucopenie, trombocitopenie
<i>Tulburări ale sistemului nervos:</i>	Cu frecvență necunoscută:	vertij, parestezii, stare confuzivă, neliniște
<i>Tulburări oculare:</i>	Cu frecvență necunoscută:	vedere încețoșată tranzitorie, xantopsie, miopie acută și glaucom secundar acut cu unghi închis, efuziune coroidiană
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:</i>	Foarte rare:	sindrom de detresă respiratorie acută (ARDS) (vezi punctul 4.4)
	Cu frecvență necunoscută:	detresă respiratorie (inclusiv pneumopatie și edem pulmonar)
<i>Tulburări gastro-intestinale:</i>	Cu frecvență necunoscută:	pancreatită, anorexie, diaree, constipație, iritație gastrică, sialadenită, pierderea apetitului alimentar
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare:</i>	Cu frecvență necunoscută:	nefrită interstițială, disfuncție renală
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:</i>	Cu frecvență necunoscută:	reacții anafilactice, necroliză epidermică toxică, angeite necrozante (vasculite, vasculite cutanate), reacții asemănătoare celor din lupusul eritematos cutanat, reactivarea lupusului eritematos cutanat, reacții de fotosensibilitate, erupții cutanate, urticarie
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:</i>	Cu frecvență necunoscută:	slăbiciune, spasm muscular
<i>Tulburări vasculare:</i>	Cu frecvență necunoscută:	hipotensiune arterială ortostatică

Tabelul 3: Reacții adverse raportate în timpul utilizării hidroclorotiazidei în monoterapie		
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:</i>	Cu frecvență necunoscută:	febră
<i>Tulburări hepatobiliare:</i>	Cu frecvență necunoscută:	icter (icter colestatic intrahepatic)
<i>Tulburări psihice:</i>	Cu frecvență necunoscută:	depresie, tulburări de somn
<i>Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)</i>	Cu frecvență necunoscută:	cancer cutanat de tip non-melanom (carcinom cu celule bazale și carcinom cu celule scuamoase)

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

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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

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

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

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

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II, combinații
Codul ATC: C09DA04

Mecanism de acțiune

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

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

Hidroclorotiazida este un diuretic tiazidic. Mecanismul acțiunii antihipertensive a diureticelor tiazidice nu este pe deplin cunoscut. Tiazidele acționează asupra mecanismelor renale tubulare de reabsorbție a electroliților, crescând direct eliminarea sodiului și a clorului în cantități aproximativ echivalente. Prin favorizarea diurezei, hidroclorotiazida reduce volumul plasmatic, crește activitatea reninei plasmatice, crește secreția de aldosteron, cu creșterea consecutivă a kaliurezei, a eliminării de bicarbonat pe cale urinară și scăderea concentrației plasmatice a potasiului. Administrarea concomitentă de irbesartan tinde să reducă pierderile de potasiu induse de aceste diuretice, probabil prin blocarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Pentru hidroclorotiazidă, diureza începe după 2 ore de la administrare, efectul maxim apare la aproximativ 4 ore și se menține timp de aproximativ 6-12 ore.

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

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

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

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

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

Nu s-a studiat efectul asocierii dintre irbesartan și hidroclorotiazidă asupra morbidității și mortalității. Studiile epidemiologice au evidențiat că tratamentul de lungă durată cu hidroclorotiazidă reduce riscul mortalității și morbidității cardiovasculare.

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

Eficacitate și siguranță clinică

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

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

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

Tipul și incidența evenimentelor adverse raportate la pacienții tratați cu terapie combinată au fost similare cu profilul evenimentelor adverse de la pacienții cu monoterapie. În niciunul din grupurile de tratament nu s-au raportat cazuri de sincopă pe perioada celor 8 săptămâni de tratament. În grupul cu tratament combinat și, respectiv, cel cu monoterapie s-au raportat ca și reacții adverse la 0,6% și, respectiv, 0% dintre pacienți, hipotensiune arterială, iar la 2,8%, respectiv 3,1% dintre pacienți amețală.

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

Două studii extinse, randomizate, controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Studiu cu criteriu final global de evaluare, efectuat cu telmisartan administrat în monoterapie sau în asociere cu ramipril) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/Evaluare a nefropatiei din cadrul diabetului zaharat,

efectuată de Departamentul pentru veterani)) au investigat administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA și a unui blocant al receptorilor angiotensinei II. ONTARGET este un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de afecțiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoțite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică.

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

Prin urmare, inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie administrați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

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

Cancer cutanat de tip non-melanom:

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Administrarea de hidroclorotiazidă în asocieră cu irbesartan nu are niciun efect asupra proprietăților farmacocinetice ale celor două substanțe active.

Absorbție

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

Distribuție

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

Liniaritate/non-liniaritate

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

Metabolizare

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

Eliminare

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

Insuficiență renală

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

Insuficiență hepatică

La pacienții cu ciroză ușoară până la moderată, parametrii farmacocinetici ai irbesartanului nu sunt modificați semnificativ. Nu s-au efectuat studii la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Irbesartan/hidroclorotiazidă

Toxicitatea potențială a asocierii irbesartan/hidroclorotiazidă după administrarea orală s-a evaluat în studii cu durată de până la 6 luni, efectuate la șobolan și maimuță *Macacus*. Nu s-au evidențiat efecte toxicologice relevante pentru utilizarea terapeutică la om.

Următoarele modificări, observate la șobolan și maimuță *Macacus* la care s-a administrat asocierea irbesartan/hidroclorotiazidă în doze de 10/10 și 90/90 mg/kg și zi, au fost observate și la administrarea în monoterapie a uneia din cele două substanțe active și/sau au fost secundare scăderii tensiunii arteriale (nu s-a observat nicio interacțiune toxicologică semnificativă):

- ☐ modificări renale, caracterizate prin creșteri ușoare ale concentrațiilor plasmatice de uree și creatinină și hiperplazie/hipertrofie a aparatului juxtaglomerular, care sunt consecința directă a acțiunii irbesartanului asupra sistemului renină-angiotensină;
- ☐ scădere ușoară a parametrilor eritrocitari (eritrocite, hemoglobină, hematocrit);
- ☐ s-au observat decolorare a mucoasei gastrice, ulcere și necroze focale ale mucoasei gastrice la câțiva șobolani dintr-un studiu de toxicitate cu durată de 6 luni, efectuat cu dozele de irbesartan 90 mg/kg și zi, hidroclorotiazidă 90 mg/kg și zi și irbesartan/hidroclorotiazidă 10/10 mg/kg și zi. Aceste leziuni nu s-au observat la maimuța *Macacus*;
- ☐ scăderea concentrației plasmatice a potasiului, din cauza hidroclorotiazidei și prevenită parțial atunci când hidroclorotiazida s-a administrat în asociere cu irbesartan.

Majoritatea efectelor menționate mai sus par să fie datorate acțiunii farmacologice a irbesartanului (blocarea angiotensinei II inhibă eliberarea de renină, cu stimularea celulelor secretoare de renină) și apar și la inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei. Aceste efecte nu par să aibă relevanță pentru utilizarea în doze terapeutice a asocierii irbesartan/hidroclorotiazidă la om.

Nu s-a observat niciun efect teratogen la șobolani la care s-a administrat asocierea irbesartan și hidroclorotiazidă în doze toxice pentru mamă. Efectele asocierii irbesartan/hidroclorotiazidă asupra fertilității nu s-au evaluat în studii la animale, întrucât nu există dovezi că irbesartanul sau hidroclorotiazida utilizate în monoterapie ar avea reacții adverse asupra fertilității la animale sau la om. Cu toate acestea, un alt antagonist al angiotensinei II, administrat în monoterapie, a afectat parametrii fertilității în studiile la animale. Aceste efecte s-au observat și la doze mai mici din acest alt antagonist al angiotensinei II, administrat în asociere cu hidroclorotiazida.

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

Irbesartan

Nu s-a evidențiat toxicitate anormală sistemică sau de organ țintă, la dozele relevante clinic. În studiile non-clinice de siguranță, dozele mari de irbesartan (≥ 250 mg/kg și zi la șobolan și ≥ 100 mg/kg și zi la maimuță *Macacus*) au produs o reducere a parametrilor eritrocitari (eritrocite, hemoglobină, hematocrit). La doze foarte mari (≥ 500 mg/kg și zi), irbesartanul a indus modificări degenerative ale rinichiului (cum sunt nefrită interstițială, distensie tubulară, bazofilie tubulară, creșterea concentrațiilor plasmatice ale ureei și creatininei) la șobolan și la maimuța *Macacus*; acestea sunt considerate secundare efectelor hipotensive ale medicamentului, care duc la scăderea perfuziei renale. Mai mult, irbesartanul a indus hiperplazie/hipertrofie a celulelor juxtaglomerulare (la șobolani la doze ≥ 90 mg/kg și zi, la maimuță *Macacus* la doze ≥ 10 mg/kg și zi). Toate aceste modificări au fost considerate ca fiind determinate de acțiunea farmacologică a irbesartanului. La om, pentru dozele terapeutice de irbesartan, hiperplazia/hipertrofia celulelor juxtaglomerulare nu par să aibă nicio relevanță.

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

Fertilitatea și performanțele privind funcția de reproducere nu au fost afectate în studiile clinice la masculii și femelele de șobolan, chiar la doze orale de irbesartan care provoacă un grad de toxicitate la

părinți (de la 50 până la 650 mg/kg și zi), inclusiv mortalitate la doza cea mai mare. Nu au fost observate efecte semnificative în ceea ce privește numărul de corpi luteali, nidări sau feți vii. Irbesartanul nu a afectat supraviețuirea, dezvoltarea sau reproducerea puilor. Studiile la animale indică faptul că irbesartanul marcat radioactiv este detectat la feții de șobolan și iepure. Irbesartanul se excretă în laptele femelelor de șobolan.

Studiile efectuate cu irbesartan la animale au evidențiat efecte toxice tranzitorii la fătul de șobolan (formarea frecventă de cavități la nivelul pelvisului renal, hidroureter sau edem subcutanat), care s-au remis după naștere. La iepure, s-a observat avort sau resorbție embrionară precocă, la doze care au provocat toxicitate maternă semnificativă, inclusiv mortalitate. Nu s-au observat efecte teratogene la șobolan sau iepure.

Hidroclorotiazidă

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Celuloză microcristalină
Croscarmeloză sodică
Lactoză monohidrat
Stearat de magneziu
Dioxid de siliciu coloidal hidratat
Amidon de porumb pregelatinizat
Oxid roșu și galben de fier (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

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

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

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

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

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

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franța

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 15 Octombrie 1998
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 15 Octombrie 2008

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CoAprovel 300 mg/12,5 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține irbesartan 300 mg și hidroclorotiazidă 12,5 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

De culoarea piersicii, biconvex, oval, având o inimă gravată pe o față și numărul 2776 inscripționat pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale.

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

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

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

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

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

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

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

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

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Din cauza prezenței hidroclorotiazidei în compoziția sa, CoAprovel nu se recomandă la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min). La această grupă de pacienți, diureticele de ansă sunt de preferat tiazidelor. La pacienții cu insuficiență renală al căror clearance al creatininei este ≥ 30 ml/min, nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Insuficiență hepatică

CoAprovel nu este indicat la pacienți cu insuficiență hepatică severă. Tiazidele trebuie folosite cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică. Nu este necesară ajustarea dozelor de CoAprovel la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (vezi pct. 4.3).

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei de CoAprovel la persoanele vârstnice.

Copii și adolescenți

Nu se recomandă utilizarea CoAprovel la copii și adolescenți, deoarece siguranța și eficacitatea nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Pentru administrare orală

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 sau la alte substanțe derivate de sulfonamidă (hidroclorotiazida este o substanță derivată de sulfonamidă)
- Al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6)
- Insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min)
- Hipokaliemie refractară, hipercalcemie
- Insuficiență hepatică severă, ciroză biliară și colestază
- Administrarea concomitentă a CoAprovel cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (rata filtrării glomerulare (RFG) < 60 ml/min și $1,73 \text{ m}^2$) (vezi pct. 4.5 și 5.1).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hipotensiune arterială - Pacienți cu depleție de volum: CoAprovel a fost asociat rareori cu hipotensiune arterială simptomatică la pacienții hipertensivi care nu au alți factori de risc pentru hipotensiune arterială. Hipotensiunea arterială simptomatică poate să apară la pacienții cu depleție de volum și/sau de sodiu, după tratament susținut cu diuretice, dietă cu restricție de sare, diaree sau vărsături. Astfel de stări trebuie corectate înaintea inițierii tratamentului cu CoAprovel.

Stenoză a arterei renale - Hipertensiune arterială renovasculară: există un risc crescut de hipotensiune arterială severă și insuficiență renală la pacienții cu stenoză bilaterală a arterelor renale sau stenoză a arterei renale pe rinichi unic funcțional, dacă aceștia sunt tratați cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau cu antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II. Poate fi anticipat un efect similar pentru CoAprovel, cu toate că nu a fost dovedit.

Insuficiență renală și transplant renal: atunci când CoAprovel este utilizat la pacienți cu insuficiență renală, se recomandă monitorizarea periodică a concentrațiilor plasmatiche ale potasiului, creatininei și

acidului uric. Nu există experiență privind administrarea CoAprovel la pacienți cu transplant renal recent. CoAprovel nu trebuie utilizat la pacienți cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min) (vezi pct. 4.3). Retenția azotată asociată diureticelor tiazidice poate să apară la pacienții cu insuficiență renală. Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală al căror clearance al creatininei este ≥ 30 ml/min. Cu toate acestea, la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance al creatininei ≥ 30 ml/min, dar < 60 ml/min), această asociere în doză fixă trebuie administrată cu prudență.

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA): există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului crește riscul de apariție a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei și de diminuare a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului (vezi pct. 4.5 și 5.1). Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale. Inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

Insuficiență hepatică: tiazidele trebuie utilizate cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică sau cu boală hepatică evolutivă, deoarece chiar și modificările minore ale echilibrului hidro-electrolitic pot declanșa coma hepatică. Nu există experiență clinică privind utilizarea CoAprovel la pacienți cu insuficiență hepatică.

Stenoză aortică și mitrală, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă: ca și în cazul altor vasodilatatoare, se recomandă precauție specială la pacienții cu stenoză aortică sau mitrală sau cu cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

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

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

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

La anumiți pacienți tratați cu tiazide, poate să apară hiperuricemie sau poate fi declanșat un atac de gută.

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

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

Cu toate că poate să apară hipokaliemie în timpul utilizării diureticelor tiazidice, tratamentul asociat cu irbesartan poate reduce hipokaliemia indusă de diuretice. Cel mai mare risc de apariție a hipokaliemiei îl au pacienții cu ciroză hepatică, cei care prezintă diureză excesivă, pacienții cu aport oral inadecvat de electroliți și cei care primesc tratament asociat cu glucocorticoizi sau ACTH. Dimpotrivă, din cauza

componentei irbesartan din CoAprovel, poate să apară hiperkaliemie, în special în prezența insuficienței renale și/sau a insuficienței cardiace și a diabetului zaharat. La pacienții cu risc, se recomandă o monitorizare adecvată a potasiului plasmatic. Diureticele care economisesc potasiul, suplimentele de potasiu sau substituenții de sare care conțin potasiu trebuie să se administreze cu prudență la pacienții tratați cu CoAprovel (vezi pct. 4.5).

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

Tiazidele pot să scadă eliminarea urinară a calciului și pot determina o creștere ușoară și tranzitorie a calcemiei, în absența unor tulburări cunoscute ale metabolismului calciului. Hipercalcemia marcată poate fi dovada unui hiperparatiroidism nemanifest. Tratamentul cu tiazide trebuie întrerupt înaintea efectuării testelor pentru funcția glandei paratiroide.

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

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

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

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

La pacienții cu sau fără antecedente de alergie sau de astm bronșic, pot să apară reacții de hipersensibilitate la hidroclorotiazidă, dar acestea sunt mai probabile la pacienții cu astfel de antecedente.

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

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

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

Efuziune coroidiană, miopie acută și glaucom secundar acut cu unghi închis: medicamentele de tip sulfonamide sau derivatele de sulfonamidă pot provoca o reacție indiosincritică ce duce la efuziune coroidiană cu deficit de câmp vizual, miopie tranzitorie și glaucom acut cu unghi închis. Având în vedere că hidroclorotiazida este o sulfonamidă, numai cazuri izolate de glaucom acut cu unghi închis au fost raportate până în prezent la hidroclorotiazidă. Simptomele includ debut acut al scăderii acuității vizuale sau durere oculară și, tipic, apar într-un interval de ore până la săptămâni de la începerea tratamentului. Glaucomul acut cu unghi închis netratat poate determina pierderea permanentă a

vederii. Tratamentul principal constă în întreruperea administrării medicamentului cât mai curând posibil. Poate fi necesar ca tratamentul medical sau chirurgical prompt să fie luat în considerare dacă tensiunea intraoculară rămâne necontrolată. Factorii de risc pentru dezvoltarea glaucomului acut cu unghi închis pot include antecedente de alergii la sulfonamide sau peniciline (vezi pct. 4.8).

Excipienți:

CoAprovel 300 mg/12,5 mg comprimate conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

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

Cancer cutanat de tip non-melanom

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

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

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

Toxicitate respiratorie acută

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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

Medicamente care conțin aliskiren sau inhibitori ai ECA: datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenului, este asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și diminuarea funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

Litiu: în timpul administrării concomitente de litiu cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, s-au raportat creșteri reversibile ale concentrațiilor plasmatice și toxicității litiului. Până în prezent, efecte similare s-au raportat foarte rar pentru irbesartan. Mai mult, clearance-ul renal al

litiului este redus de tiazide, astfel că riscul de toxicitate a litiului poate fi crescut de CoAprovel. De aceea, asocierea dintre litiu și CoAprovel nu este recomandată (vezi pct. 4.4). Dacă asocierea se dovedește necesară, se recomandă monitorizarea atentă a litemiei.

Medicamente care influențează kaliemia: efectul de depleție de potasiu al hidroclorotiazidei este atenuat de efectul de economisire a potasiului de către irbesartan. Cu toate acestea, este de așteptat ca acest efect al hidroclorotiazidei asupra potasiului plasmatic să fie potențat de alte medicamente care determină pierdere de potasiu și hipokaliemie (de exemplu alte diuretice kaliuretice, laxative, amfotericină, carbenoxolonă, penicilină G sodică). Dimpotrivă, pe baza experienței cu alte medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, utilizarea concomitentă a diureticelor care economisesc potasiul, cu suplimente de potasiu, substituenți de sare care conțin potasiu sau cu alte medicamente care pot crește concentrația plasmatică de potasiu (de exemplu heparina sodică) poate duce la creșterea potasiului plasmatic. La pacienții cu risc se recomandă monitorizarea adecvată a potasiului plasmatic (vezi pct 4.4).

Medicamente ale căror efecte sunt influențate de modificările potasiului plasmatic: se recomandă monitorizarea periodică a concentrațiilor plasmatică ale potasiului atunci când se administrează concomitent CoAprovel cu medicamente ale căror efecte sunt influențate de modificările potasiului plasmatic (de exemplu digitale, antiaritmice).

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

Ca și în cazul inhibitorilor ECA, administrarea concomitentă de antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II cu antiinflamatoare nesteroidiene poate crește riscul de deteriorare a funcției renale, cu posibilitatea apariției insuficienței renale acute și a creșterii potasiului plasmatic, în special la pacienții cu afectare prealabilă a funcției renale. Această asociere trebuie administrată cu prudență, în special la vârstnici. Pacienții trebuie hidratați adecvat și trebuie monitorizată funcția renală după inițierea tratamentului asociat și, ulterior, periodic.

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

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

Informații suplimentare despre interacțiunile hidroclorotiazidei: următoarele medicamente pot interacționa cu diureticele tiazidice, dacă sunt administrate concomitent:

Alcool etilic: poate să apară potențarea hipotensiunii arteriale ortostatice;

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

Rășini de tip colestiramină și colestipol: absorbția hidroclorotiazidei este modificată în prezența rășinilor schimbătoare de anioni. CoAprovel trebuie administrat cu cel puțin o oră înainte sau patru ore după administrarea acestor medicamente;

Glucocorticoizi, ACTH: depleția de electroliți, în special hipokaliemia, poate fi agravată;

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

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

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

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

Medicamente antigutoase: poate fi necesară ajustarea dozelor de medicamente antigutoase, deoarece hidroclorotiazida poate crește concentrația plasmatică a acidului uric. Poate fi necesară creșterea dozei de probenecid sau sulfpirazonă. Administrarea concomitentă cu diureticelor tiazidice poate crește incidența reacțiilor de hipersensibilitate la allopurinol;

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

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

Alte interacțiuni: efectul hiperglicemiant al beta-blocantelor și al diazoxidului poate fi crescut de tiazide. Anticolinergicele (de exemplu atropină, beperiden) pot crește biodisponibilitatea diureticelor de tip tiazidic prin scăderea motilității gastro-intestinale și a vitezei de golire a stomacului. Tiazidele pot crește riscul de reacții adverse determinate de amantadină. Tiazidele pot reduce eliminarea renală a medicamentelor citotoxice (de exemplu ciclofosamidă, metotrexat) și pot potența efectele mielosupresive ale acestora.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Antagoniștii receptorilor pentru angiotensina II (ARA II)

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

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

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

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

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

Hidroclorotiazida

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

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

Hidroclorotiazida nu trebuie utilizată pentru tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale la gravide, cu excepția situațiilor rare în care niciun alt tratament nu poate fi utilizat.

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

Alăptarea

Antagoniștii receptorilor pentru angiotensina II (ARA II)

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

Nu se cunoaște dacă irbesartanul sau metaboliții acestuia se excretă în laptele uman.

Datele farmacodinamice/toxicologice disponibile la șobolan au evidențiat excreția irbesartanului sau a metaboliților acestuia în lapte (pentru informații detaliate, vezi pct. 5.3).

Hidroclorotiazida

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

Fertilitatea

Irbesartanul nu a avut niciun efect asupra fertilității la șobolani tratați și nici asupra puilor acestora la doze până la valori care determină primele semne de toxicitate la părinți (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Ținând cont de proprietățile sale farmacodinamice, este puțin probabil ca medicamentul CoAprovel să afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. În cazul conducerii de vehicule sau

al folosirii de utilaje, trebuie să se ia în considerare că, în timpul tratamentului hipertensiunii arteriale, pot să apară, ocazional, amețeli sau oboseală.

4.8 Reacții adverse

Asocierea irbesartan/hidroclorotiazidă

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

Tabelul 1 prezintă reacțiile adverse observate din raportările spontane și în studiile clinice controlate cu placebo.

Frecvența reacțiilor adverse prezentate mai jos este definită conform următoarei convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1: Reacții adverse din studii clinice controlate cu placebo și din raportările spontane		
<i>Investigații diagnostice:</i>	Frecvente:	creșteri ale azotului ureic sanguin (BUN), creatininei și creatin-kinazei
	Mai puțin frecvente:	scăderi ale concentrațiilor plasmatice de sodiu și potasiu
<i>Tulburări cardiace:</i>	Mai puțin frecvente:	sincopă, hipotensiune arterială, tahicardie, edem
<i>Tulburări ale sistemului nervos:</i>	Frecvente:	amețeli
	Mai puțin frecvente:	amețeli ortostatice
	Cu frecvență necunoscută:	cefalee
<i>Tulburări acustice și vestibulare:</i>	Cu frecvență necunoscută:	tinitus
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:</i>	Cu frecvență necunoscută:	tuse
<i>Tulburări gastro-intestinale:</i>	Frecvente:	greață/vărsături
	Mai puțin frecvente:	diaree
	Cu frecvență necunoscută:	dispepsie, disgeuzie
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare:</i>	Frecvente:	micțiune anormală
	Cu frecvență necunoscută:	alterarea funcției renale, inclusiv cazuri izolate de insuficiență renală la pacienții cu risc (vezi pct. 4.4)
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:</i>	Mai puțin frecvente:	edeme ale extremităților
	Cu frecvență necunoscută:	artralgie, mialgie
<i>Tulburări metabolice și de nutriție:</i>	Cu frecvență necunoscută:	hiperkaliemie
<i>Tulburări vasculare:</i>	Mai puțin frecvente:	înroșirea feței
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:</i>	Frecvente:	fatigabilitate
<i>Tulburări ale sistemului imunitar:</i>	Cu frecvență necunoscută:	cazuri de reacții de hipersensibilitate cum sunt angioedemul, erupțiile cutanate, urticaria

Tabelul 1: Reacții adverse din studii clinice controlate cu placebo și din raportările spontane		
<i>Tulburări hepatobiliare:</i>	Mai puțin frecvente:	icter
	Cu frecvență necunoscută:	hepatită, funcție hepatică anormală
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânului:</i>	Mai puțin frecvente:	disfuncție sexuală, modificări ale libidoului

Informații suplimentare despre fiecare componentă: în plus față de reacțiile adverse prezentate mai sus pentru această asociere, alte reacții adverse raportate anterior separat pentru componentele individuale sunt reacții adverse potențiale la CoAprovel. Tabelele 2 și 3 detaliază reacțiile adverse raportate pentru fiecare componentă a CoAprovel.

Tabelul 2: Reacții adverse raportate în timpul utilizării irbesartanului în monoterapie		
<i>Tulburări hematologice și limfatice:</i>	Cu frecvență necunoscută:	anemie, trombocitopenie
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:</i>	Mai puțin frecvente:	durere toracică
<i>Tulburări ale sistemului imunitar:</i>	Cu frecvență necunoscută:	reacție anafilactică, inclusiv șoc anafilactic
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	Cu frecvență necunoscută:	hipoglicemie

Tabelul 3: Reacții adverse raportate în timpul utilizării hidroclorotiazidei în monoterapie		
<i>Investigații diagnostice:</i>	Cu frecvență necunoscută:	dezechilibru electrolitic (inclusiv hipokaliemie și hiponatremie, vezi pct. 4.4), hiperuricemie, glicozurie, hiperglicemie, creșteri ale colesterolului și trigliceridelor
<i>Tulburări cardiace:</i>	Cu frecvență necunoscută:	aritmii cardiace
<i>Tulburări hematologice și limfatice:</i>	Cu frecvență necunoscută:	anemie aplastică, deprimarea măduvei osoase, neutropenie/agranulocitoză, anemie hemolitică, leucopenie, trombocitopenie
<i>Tulburări ale sistemului nervos:</i>	Cu frecvență necunoscută:	vertij, parestezii, stare confuzivă, neliniște
<i>Tulburări oculare:</i>	Cu frecvență necunoscută:	vedere încețoșată tranzitorie, xantopsie, miopie acută și glaucom secundar acut cu unghi închis, efuziune coroidiană
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:</i>	Foarte rare:	sindrom de detresă respiratorie acută (ARDS) (vezi punctul 4.4)
	Cu frecvență necunoscută:	detresă respiratorie (inclusiv pneumopatie și edem pulmonar)
<i>Tulburări gastro-intestinale:</i>	Cu frecvență necunoscută:	pancreatită, anorexie, diaree, constipație, iritație gastrică, sialadenită, pierderea apetitului alimentar
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare:</i>	Cu frecvență necunoscută:	nefrită interstițială, disfuncție renală
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:</i>	Cu frecvență necunoscută:	reacții anafilactice, necroliză epidermică toxică, angeite necrozante (vasculite, vasculite cutanate), reacții asemănătoare celor din lupusul eritematos cutanat, reactivarea lupusului eritematos cutanat, reacții de fotosensibilitate, erupții cutanate, urticarie
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:</i>	Cu frecvență necunoscută:	slăbiciune, spasm muscular
<i>Tulburări vasculare:</i>	Cu frecvență necunoscută:	hipotensiune arterială ortostatică

Tabelul 3: Reacții adverse raportate în timpul utilizării hidroclorotiazidei în monoterapie		
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:</i>	Cu frecvență necunoscută:	febră
<i>Tulburări hepatobiliare:</i>	Cu frecvență necunoscută:	icter (icter colestatic intrahepatic)
<i>Tulburări psihice:</i>	Cu frecvență necunoscută:	depresie, tulburări de somn
<i>Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)</i>	Cu frecvență necunoscută:	cancer cutanat de tip non-melanom (carcinom cu celule bazale și carcinom cu celule scuamoase)

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

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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

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

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

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

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II, combinații
Codul ATC: C09DA04

Mecanism de acțiune

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

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

Hidroclorotiazida este un diuretic tiazidic. Mecanismul acțiunii antihipertensive a diureticelor tiazidice nu este pe deplin cunoscut. Tiazidele acționează asupra mecanismelor renale tubulare de reabsorbție a electroliților, crescând direct eliminarea sodiului și a clorului în cantități aproximativ echivalente. Prin favorizarea diurezei, hidroclorotiazida reduce volumul plasmatic, crește activitatea reninei plasmatice, crește secreția de aldosteron, cu creșterea consecutivă a kaliurezei, a eliminării de bicarbonat pe cale urinară și scăderea concentrației plasmatice a potasiului. Administrarea concomitentă de irbesartan tinde să reducă pierderile de potasiu induse de aceste diuretice, probabil prin blocarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Pentru hidroclorotiazidă, diureza începe după 2 ore de la administrare, efectul maxim apare la aproximativ 4 ore și se menține timp de aproximativ 6-12 ore.

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

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

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

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

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

Nu s-a studiat efectul asocierii dintre irbesartan și hidroclorotiazidă asupra morbidității și mortalității. Studiile epidemiologice au evidențiat că tratamentul de lungă durată cu hidroclorotiazidă reduce riscul mortalității și morbidității cardiovasculare.

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

Eficacitate și siguranță clinică

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

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

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

Tipul și incidența evenimentelor adverse raportate la pacienții tratați cu terapie combinată au fost similare cu profilul evenimentelor adverse de la pacienții cu monoterapie. În niciunul din grupurile de tratament nu s-au raportat cazuri de sincopă pe perioada celor 8 săptămâni de tratament. În grupul cu tratament combinat și, respectiv, cel cu monoterapie s-au raportat ca și reacții adverse la 0,6% și, respectiv, 0% dintre pacienți, hipotensiune arterială, iar la 2,8%, respectiv 3,1% dintre pacienți amețală.

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

Două studii extinse, randomizate, controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Studiu cu criteriu final global de evaluare, efectuat cu telmisartan administrat în monoterapie sau în asociere cu ramipril) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/Evaluare a nefropatiei din cadrul diabetului zaharat,

efectuată de Departamentul pentru veterani)) au investigat administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA și a unui blocant al receptorilor angiotensinei II. ONTARGET este un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de afecțiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoțite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică.

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

Prin urmare, inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie administrați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

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

Cancer cutanat de tip non-melanom:

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Administrarea de hidroclorotiazidă în asocieră cu irbesartan nu are niciun efect asupra proprietăților farmacocinetice ale celor două substanțe active.

Absorbție

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

Distribuție

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

Liniaritate/non-liniaritate

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

Metabolizare

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

Eliminare

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

Insuficiență renală

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

Insuficiență hepatică

La pacienții cu ciroză ușoară până la moderată, parametrii farmacocinetici ai irbesartanului nu sunt modificați semnificativ. Nu s-au efectuat studii la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Irbesartan/hidroclorotiazidă

Toxicitatea potențială a asocierii irbesartan/hidroclorotiazidă după administrarea orală s-a evaluat în studii cu durată de până la 6 luni, efectuate la șobolan și maimuță *Macacus*. Nu s-au evidențiat efecte toxicologice relevante pentru utilizarea terapeutică la om.

Următoarele modificări, observate la șobolan și maimuță *Macacus* la care s-a administrat asocierea irbesartan/hidroclorotiazidă în doze de 10/10 și 90/90 mg/kg și zi, au fost observate și la administrarea în monoterapie a uneia din cele două substanțe active și/sau au fost secundare scăderii tensiunii arteriale (nu s-a observat nicio interacțiune toxicologică semnificativă):

- ☐ modificări renale, caracterizate prin creșteri ușoare ale concentrațiilor plasmatice de uree și creatinină și hiperplazie/hipertrofie a aparatului juxtaglomerular, care sunt consecința directă a acțiunii irbesartanului asupra sistemului renină-angiotensină;
- ☐ scădere ușoară a parametrilor eritrocitari (eritrocite, hemoglobină, hematocrit);
- ☐ s-au observat decolorare a mucoasei gastrice, ulcere și necroze focale ale mucoasei gastrice la câțiva șobolani dintr-un studiu de toxicitate cu durată de 6 luni, efectuat cu dozele de irbesartan 90 mg/kg și zi, hidroclorotiazidă 90 mg/kg și zi și irbesartan/hidroclorotiazidă 10/10 mg/kg și zi. Aceste leziuni nu s-au observat la maimuța *Macacus*;
- ☐ scăderea concentrației plasmatice a potasiului, din cauza hidroclorotiazidei și prevenită parțial atunci când hidroclorotiazida s-a administrat în asociere cu irbesartan.

Majoritatea efectelor menționate mai sus par să fie datorate acțiunii farmacologice a irbesartanului (blocarea angiotensinei II inhibă eliberarea de renină, cu stimularea celulelor secretoare de renină) și apar și la inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei. Aceste efecte nu par să aibă relevanță pentru utilizarea în doze terapeutice a asocierii irbesartan/hidroclorotiazidă la om.

Nu s-a observat niciun efect teratogen la șobolani la care s-a administrat asocierea irbesartan și hidroclorotiazidă în doze toxice pentru mamă. Efectele asocierii irbesartan/hidroclorotiazidă asupra fertilității nu s-au evaluat în studii la animale, întrucât nu există dovezi că irbesartanul sau hidroclorotiazida utilizate în monoterapie ar avea reacții adverse asupra fertilității la animale sau la om. Cu toate acestea, un alt antagonist al angiotensinei II, administrat în monoterapie, a afectat parametrii fertilității în studiile la animale. Aceste efecte s-au observat și la doze mai mici din acest alt antagonist al angiotensinei II, administrat în asociere cu hidroclorotiazida.

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

Irbesartan

Nu s-a evidențiat toxicitate anormală sistemică sau de organ țintă, la dozele relevante clinic. În studiile non-clinice de siguranță, dozele mari de irbesartan (≥ 250 mg/kg și zi la șobolan și ≥ 100 mg/kg și zi la maimuță *Macacus*) au produs o reducere a parametrilor eritrocitari (eritrocite, hemoglobină, hematocrit). La doze foarte mari (≥ 500 mg/kg și zi), irbesartanul a indus modificări degenerative ale rinichiului (cum sunt nefrită interstițială, distensie tubulară, bazofilie tubulară, creșterea concentrațiilor plasmatice ale ureei și creatininei) la șobolan și la maimuța *Macacus*; acestea sunt considerate secundare efectelor hipotensive ale medicamentului, care duc la scăderea perfuziei renale. Mai mult, irbesartanul a indus hiperplazie/hipertrofie a celulelor juxtaglomerulare (la șobolani la doze ≥ 90 mg/kg și zi, la maimuță *Macacus* la doze ≥ 10 mg/kg și zi). Toate aceste modificări au fost considerate ca fiind determinate de acțiunea farmacologică a irbesartanului. La om, pentru dozele terapeutice de irbesartan, hiperplazia/hipertrofia celulelor juxtaglomerulare nu par să aibă nicio relevanță.

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

Fertilitatea și performanțele privind funcția de reproducere nu au fost afectate în studiile clinice la masculii și femelele de șobolan, chiar la doze orale de irbesartan care provoacă un grad de toxicitate la

părinți (de la 50 până la 650 mg/kg și zi), inclusiv mortalitate la doza cea mai mare. Nu au fost observate efecte semnificative în ceea ce privește numărul de corpi luteali, nidări sau feți vii. Irbesartanul nu a afectat supraviețuirea, dezvoltarea sau reproducerea puilor. Studiile la animale indică faptul că irbesartanul marcat radioactiv este detectat la feții de șobolan și iepure. Irbesartanul se excretă în laptele femelelor de șobolan.

Studiile efectuate cu irbesartan la animale au evidențiat efecte toxice tranzitorii la fătul de șobolan (formarea frecventă de cavități la nivelul pelvisului renal, hidroureter sau edem subcutanat), care s-au remis după naștere. La iepure, s-a observat avort sau resorbție embrionară precocă, la doze care au provocat toxicitate maternă semnificativă, inclusiv mortalitate. Nu s-au observat efecte teratogene la șobolan sau iepure.

Hidroclorotiazidă

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Celuloză microcristalină
Croscarmeloză sodică
Lactoză monohidrat
Stearat de magneziu
Dioxid de siliciu coloidal hidratat
Amidon de porumb pregelatinizat
Oxid roșu și galben de fier (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

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

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

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

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

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

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franța

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 15 Octombrie 1998
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 15 Octombrie 2008

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CoAprovel 150 mg/12,5 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține irbesartan 150 mg și hidroclorotiazidă 12,5 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Culoarea piersicii, biconvex, oval, având o inimă gravată pe o față și numărul 2875 inscripționat pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale.

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

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

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

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

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

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

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

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

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Din cauza prezenței hidroclorotiazidei în compoziția sa, CoAprovel nu se recomandă la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min). La această grupă de pacienți, diureticele de ansă sunt de preferat tiazidelor. La pacienții cu insuficiență renală al căror clearance al creatininei este ≥ 30 ml/min, nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Insuficiență hepatică

CoAprovel nu este indicat la pacienți cu insuficiență hepatică severă. Tiazidele trebuie folosite cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică. Nu este necesară ajustarea dozelor de CoAprovel la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (vezi pct. 4.3).

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei de CoAprovel la persoanele vârstnice.

Copii și adolescenți

Nu se recomandă utilizarea CoAprovel la copii și adolescenți, deoarece siguranța și eficacitatea nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Pentru administrare orală

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 sau la alte substanțe derivate de sulfonamidă (hidroclorotiazida este o substanță derivată de sulfonamidă)
- Al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6)
- Insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min)
- Hipokaliemie refractară, hipercalcemie
- Insuficiență hepatică severă, ciroză biliară și colestază
- Administrarea concomitentă a CoAprovel cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (rata filtrării glomerulare (RFG) < 60 ml/min și $1,73 \text{ m}^2$) (vezi pct. 4.5 și 5.1).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hipotensiune arterială - Pacienți cu depleție de volum: CoAprovel a fost asociat rareori cu hipotensiune arterială simptomatică la pacienții hipertensivi care nu au alți factori de risc pentru hipotensiune arterială. Hipotensiunea arterială simptomatică poate să apară la pacienții cu depleție de volum și/sau de sodiu, după tratament susținut cu diuretice, dietă cu restricție de sare, diaree sau vărsături. Astfel de stări trebuie corectate înaintea inițierii tratamentului cu CoAprovel.

Stenoză a arterei renale - Hipertensiune arterială renovasculară: există un risc crescut de hipotensiune arterială severă și insuficiență renală la pacienții cu stenoză bilaterală a arterelor renale sau stenoză a arterei renale pe rinichi unic funcțional, dacă aceștia sunt tratați cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau cu antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II. Poate fi anticipat un efect similar pentru CoAprovel, cu toate că nu a fost dovedit.

Insuficiență renală și transplant renal: atunci când CoAprovel este utilizat la pacienți cu insuficiență renală, se recomandă monitorizarea periodică a concentrațiilor plasmatiche ale potasiului, creatininei și

acidului uric. Nu există experiență privind administrarea CoAprovel la pacienți cu transplant renal recent. CoAprovel nu trebuie utilizat la pacienți cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min) (vezi pct. 4.3). Retenția azotată asociată diureticelor tiazidice poate să apară la pacienții cu insuficiență renală. Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală al căror clearance al creatininei este ≥ 30 ml/min. Cu toate acestea, la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance al creatininei ≥ 30 ml/min, dar < 60 ml/min), această asociere în doză fixă trebuie administrată cu prudență.

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA): există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului crește riscul de apariție a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei și de diminuare a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului (vezi pct. 4.5 și 5.1). Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale. Inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

Insuficiență hepatică: tiazidele trebuie utilizate cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică sau cu boală hepatică evolutivă, deoarece chiar și modificările minore ale echilibrului hidro-electrolitic pot declanșa coma hepatică. Nu există experiență clinică privind utilizarea CoAprovel la pacienți cu insuficiență hepatică.

Stenoză aortică și mitrală, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă: ca și în cazul altor vasodilatatoare, se recomandă precauție specială la pacienții cu stenoză aortică sau mitrală sau cu cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

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

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

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

La anumiți pacienți tratați cu tiazide, poate să apară hiperuricemie sau poate fi declanșat un atac de gută.

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

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

Cu toate că poate să apară hipokaliemie în timpul utilizării diureticelor tiazidice, tratamentul asociat cu irbesartan poate reduce hipokaliemia indusă de diuretice. Cel mai mare risc de apariție a hipokaliemiei îl au pacienții cu ciroză hepatică, cei care prezintă diureză excesivă, pacienții cu aport oral inadecvat de electroliți și cei care primesc tratament asociat cu glucocorticoizi sau ACTH. Dimpotrivă, din cauza

componentei irbesartan din CoAprovel, poate să apară hiperkaliemie, în special în prezența insuficienței renale și/sau a insuficienței cardiace și a diabetului zaharat. La pacienții cu risc, se recomandă o monitorizare adecvată a potasiului plasmatic. Diureticele care economisesc potasiul, suplimentele de potasiu sau substituenții de sare care conțin potasiu trebuie să se administreze cu prudență la pacienții tratați cu CoAprovel (vezi pct. 4.5).

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

Tiazidele pot să scadă eliminarea urinară a calciului și pot determina o creștere ușoară și tranzitorie a calcemiei, în absența unor tulburări cunoscute ale metabolismului calciului. Hipercalcemia marcată poate fi dovada unui hiperparatiroidism nemanifest. Tratamentul cu tiazide trebuie întrerupt înaintea efectuării testelor pentru funcția glandei paratiroide.

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

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

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

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

La pacienții cu sau fără antecedente de alergie sau de astm bronșic, pot să apară reacții de hipersensibilitate la hidroclorotiazidă, dar acestea sunt mai probabile la pacienții cu astfel de antecedente.

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

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

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

Efuziune coroidiană, miopie acută și glaucom secundar acut cu unghi închis: medicamentele de tip sulfonamide sau derivatele de sulfonamidă pot provoca o reacție indiosincritică ce duce la efuziune coroidiană cu deficit de câmp vizual, miopie tranzitorie și glaucom acut cu unghi închis. Având în vedere că hidroclorotiazida este o sulfonamidă, numai cazuri izolate de glaucom acut cu unghi închis au fost raportate până în prezent la hidroclorotiazidă. Simptomele includ debut acut al scăderii acuității vizuale sau durere oculară și, tipic, apar într-un interval de ore până la săptămâni de la începerea tratamentului. Glaucomul acut cu unghi închis netratat poate determina pierderea permanentă a vederii. Tratamentul principal constă în întreruperea administrării medicamentului cât mai curând

posibil. Poate fi necesar ca tratamentul medical sau chirurgical prompt să fie luate în considerare dacă tensiunea intraoculară rămâne necontrolată. Factorii de risc pentru dezvoltarea glaucomului acut cu unghi închis pot include antecedente de alergii la sulfonamide sau peniciline (vezi pct. 4.8).

Excipienți:

CoAprovel 150 mg/12,5 mg comprimate filmate conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

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

Cancer cutanat de tip non-melanom

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

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

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

Toxicitate respiratorie acută

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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

Medicamente care conțin aliskiren sau inhibitori ai ECA: datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenului, este asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și diminuarea funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

Litiu: în timpul administrării concomitente de litiu cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, s-au raportat creșteri reversibile ale concentrațiilor plasmatiche și toxicității litiului. Până în prezent, efecte similare s-au raportat foarte rar pentru irbesartan. Mai mult, clearance-ul renal al litiului este redus de tiazide, astfel că riscul de toxicitate a litiului poate fi crescut de CoAprovel. De

aceea, asocierea dintre litiu și CoAprovel nu este recomandată (vezi pct. 4.4). Dacă asocierea se dovedește necesară, se recomandă monitorizarea atentă a litemiei.

Medicamente care influențează kaliemia: efectul de depleție de potasiu al hidroclorotiazidei este atenuat de efectul de economisire a potasiului de către irbesartan. Cu toate acestea, este de așteptat ca acest efect al hidroclorotiazidei asupra potasiului plasmatic să fie potențat de alte medicamente care determină pierdere de potasiu și hipokaliemie (de exemplu alte diuretice kaliuretice, laxative, amfotericină, carbenoxolonă, penicilină G sodică). Dimpotrivă, pe baza experienței cu alte medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, utilizarea concomitentă a diureticelor care economisesc potasiul, cu suplimente de potasiu, substituenți de sare care conțin potasiu sau cu alte medicamente care pot crește concentrația plasmatică de potasiu (de exemplu heparina sodică) poate duce la creșterea potasiului plasmatic. La pacienții cu risc se recomandă monitorizarea adecvată a potasiului plasmatic (vezi pct 4.4).

Medicamente ale căror efecte sunt influențate de modificările potasiului plasmatic: se recomandă monitorizarea periodică a concentrațiilor plasmatică ale potasiului atunci când se administrează concomitent CoAprovel cu medicamente ale căror efecte sunt influențate de modificările potasiului plasmatic (de exemplu digitale, antiaritmice).

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

Ca și în cazul inhibitorilor ECA, administrarea concomitentă de antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II cu antiinflamatoare nesteroidiene poate crește riscul de deteriorare a funcției renale, cu posibilitatea apariției insuficienței renale acute și a creșterii potasiului plasmatic, în special la pacienții cu afectare prealabilă a funcției renale. Această asociere trebuie administrată cu prudență, în special la vârstnici. Pacienții trebuie hidratați adecvat și trebuie monitorizată funcția renală după inițierea tratamentului asociat și, ulterior, periodic.

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

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

Informații suplimentare despre interacțiunile hidroclorotiazidei: următoarele medicamente pot interacționa cu diureticele tiazidice, dacă sunt administrate concomitent:

Alcool etilic: poate să apară potențarea hipotensiunii arteriale ortostatice;

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

Rășini de tip colestiramină și colestipol: absorbția hidroclorotiazidei este modificată în prezența rășinilor schimbătoare de anioni. CoAprovel trebuie administrat cu cel puțin o oră înainte sau patru ore după administrarea acestor medicamente;

Glucocorticoizi, ACTH: depleția de electroliți, în special hipokaliemia, poate fi agravată;

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

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

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

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

Medicamente antigutoase: poate fi necesară ajustarea dozelor de medicamente antigutoase, deoarece hidroclorotiazida poate crește concentrația plasmatică a acidului uric. Poate fi necesară creșterea dozei de probenecid sau sulfpirazonă. Administrarea concomitentă cu diureticelor tiazidice poate crește incidența reacțiilor de hipersensibilitate la allopurinol;

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

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

Alte interacțiuni: efectul hiperglicemiant al beta-blocantelor și al diazoxidului poate fi crescut de tiazide. Anticolinergicele (de exemplu atropină, beperiden) pot crește biodisponibilitatea diureticelor de tip tiazidic prin scăderea motilității gastro-intestinale și a vitezei de golire a stomacului. Tiazidele pot crește riscul de reacții adverse determinate de amantadină. Tiazidele pot reduce eliminarea renală a medicamentelor citotoxice (de exemplu ciclofosamidă, metotrexat) și pot potența efectele mielosupresive ale acestora.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Antagoniștii receptorilor pentru angiotensina II (ARA II)

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

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

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

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

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

Hidroclorotiazida

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

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

Hidroclorotiazida nu trebuie utilizată pentru tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale la gravide, cu excepția situațiilor rare în care niciun alt tratament nu poate fi utilizat.

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

Alăptarea

Antagoniștii receptorilor pentru angiotensina II (ARA II)

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

Nu se cunoaște dacă irbesartanul sau metaboliții acestuia se excretă în laptele uman.

Datele farmacodinamice/toxicologice disponibile la șobolan au evidențiat excreția irbesartanului sau a metaboliților acestuia în lapte (pentru informații detaliate, vezi pct. 5.3).

Hidroclorotiazida

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

Fertilitatea

Irbesartanul nu a avut niciun efect asupra fertilității la șobolanii tratați și nici asupra puilor acestora la doze până la valori care determină primele semne de toxicitate la părinți (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

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

4.8 Reacții adverse

Asocierea irbesartan/hidroclorotiazidă

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

Tabelul 1 prezintă reacțiile adverse observate din raportările spontane și în studiile clinice controlate cu placebo.

Frecvența reacțiilor adverse prezentate mai jos este definită conform următoarei convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1: Reacții adverse din studii clinice controlate cu placebo și din raportările spontane		
<i>Investigații diagnostice:</i>	Frecvente:	creșteri ale azotului ureic sanguin (BUN), creatininei și creatin-kinazei
	Mai puțin frecvente:	scăderi ale concentrațiilor plasmatice de sodiu și potasiu
<i>Tulburări cardiace:</i>	Mai puțin frecvente:	sincopă, hipotensiune arterială, tahicardie, edem
<i>Tulburări ale sistemului nervos:</i>	Frecvente:	amețeli
	Mai puțin frecvente:	amețeli ortostatice
	Cu frecvență necunoscută:	cefalee
<i>Tulburări acustice și vestibulare:</i>	Cu frecvență necunoscută:	tinitus
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:</i>	Cu frecvență necunoscută:	tuse
<i>Tulburări gastro-intestinale:</i>	Frecvente:	greață/vărsături
	Mai puțin frecvente:	diaree
	Cu frecvență necunoscută:	dispepsie, disgeuzie
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare:</i>	Frecvente:	micțiune anormală
	Cu frecvență necunoscută:	alterarea funcției renale, inclusiv cazuri izolate de insuficiență renală la pacienții cu risc (vezi pct. 4.4)
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:</i>	Mai puțin frecvente:	edeme ale extremităților
	Cu frecvență necunoscută:	artralgie, mialgie
<i>Tulburări metabolice și de nutriție:</i>	Cu frecvență necunoscută:	hiperkaliemie
<i>Tulburări vasculare:</i>	Mai puțin frecvente:	înroșirea feței
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:</i>	Frecvente:	fatigabilitate
<i>Tulburări ale sistemului imunitar:</i>	Cu frecvență necunoscută:	cazuri de reacții de hipersensibilitate cum sunt angioedemul, erupțiile cutanate, urticaria
<i>Tulburări hepatobiliare:</i>	Mai puțin frecvente:	icter hepatită, funcție hepatică anormală

Tabelul 1: Reacții adverse din studii clinice controlate cu placebo și din raportările spontane

	Cu frecvență necunoscută:	
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânului:</i>	Mai puțin frecvente:	disfuncție sexuală, modificări ale libidoului

Informații suplimentare despre fiecare componentă: în plus față de reacțiile adverse prezentate mai sus pentru această asociere, alte reacții adverse raportate anterior separat pentru componentele individuale sunt reacții adverse potențiale la CoAprovel. Tabelele 2 și 3 detaliază reacțiile adverse raportate pentru fiecare componentă a CoAprovel.

Tabelul 2: Reacții adverse raportate în timpul utilizării **irbesartanului** în monoterapie

<i>Tulburări hematologice și limfatice:</i>	Cu frecvență necunoscută:	anemie, trombocitopenie
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:</i>	Mai puțin frecvente:	durere toracică
<i>Tulburări ale sistemului imunitar:</i>	Cu frecvență necunoscută:	reacție anafilactică, inclusiv șoc anafilactic
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	Cu frecvență necunoscută:	hipoglicemie

Tabelul 3: Reacții adverse raportate în timpul utilizării **hidroclorotiazidei** în monoterapie

<i>Investigații diagnostice:</i>	Cu frecvență necunoscută:	dezechilibru electrolitic (inclusiv hipokaliemie și hiponatremie, vezi pct. 4.4), hiperuricemie, glicozurie, hiperglicemie, creșteri ale colesterolului și trigliceridelor
<i>Tulburări cardiace:</i>	Cu frecvență necunoscută:	aritmii cardiace
<i>Tulburări hematologice și limfatice:</i>	Cu frecvență necunoscută:	anemie aplastică, deprimarea măduvei osoase, neutropenie/agranulocitoză, anemie hemolitică, leucopenie, trombocitopenie
<i>Tulburări ale sistemului nervos:</i>	Cu frecvență necunoscută:	vertij, parestezii, stare confuzivă, neliniște
<i>Tulburări oculare:</i>	Cu frecvență necunoscută:	vedere încețoșată tranzitorie, xantopsie, miopie acută și glaucom secundar acut cu unghi închis, efuziune coroidiană
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:</i>	Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:	sindrom de detresă respiratorie acută (ARDS) (vezi punctul 4.4) detresă respiratorie (inclusiv pneumopatie și edem pulmonar)
<i>Tulburări gastro-intestinale:</i>	Cu frecvență necunoscută:	pancreatită, anorexie, diaree, constipație, iritație gastrică, sialadenită, pierderea apetitului alimentar
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare:</i>	Cu frecvență necunoscută:	nefrită interstițială, disfuncție renală
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:</i>	Cu frecvență necunoscută:	reacții anafilactice, necroliză epidermică toxică, angeite necrozante (vasculite, vasculite cutanate), reacții asemănătoare celor din lupusul eritematos cutanat, reactivarea lupusului eritematos cutanat, reacții de fotosensibilitate, erupții cutanate, urticarie
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:</i>	Cu frecvență necunoscută:	slăbiciune, spasm muscular
<i>Tulburări vasculare:</i>	Cu frecvență necunoscută:	hipotensiune arterială ortostatică

Tabelul 3: Reacții adverse raportate în timpul utilizării hidroclorotiazidei în monoterapie		
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:</i>	Cu frecvență necunoscută:	febră
<i>Tulburări hepatobiliare:</i>	Cu frecvență necunoscută:	icter (icter colestatic intrahepatic)
<i>Tulburări psihice:</i>	Cu frecvență necunoscută:	depresie, tulburări de somn
<i>Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)</i>	Cu frecvență necunoscută:	cancer cutanat de tip non-melanom (carcinom cu celule bazale și carcinom cu celule scuamoase)

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

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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

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

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

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

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II, combinații
Codul ATC: C09DA04

Mecanism de acțiune

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

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

Hidroclorotiazida este un diuretic tiazidic. Mecanismul acțiunii antihipertensive a diureticelor tiazidice nu este pe deplin cunoscut. Tiazidele acționează asupra mecanismelor renale tubulare de reabsorbție a electroliților, crescând direct eliminarea sodiului și a clorului în cantități aproximativ echivalente. Prin favorizarea diurezei, hidroclorotiazida reduce volumul plasmatic, crește activitatea reninei plasmatice, crește secreția de aldosteron, cu creșterea consecutivă a kaliurezei, a eliminării de bicarbonat pe cale urinară și scăderea concentrației plasmatice a potasiului. Administrarea concomitentă de irbesartan tinde să reducă pierderile de potasiu induse de aceste diuretice, probabil prin blocarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Pentru hidroclorotiazidă, diureza începe după 2 ore de la administrare, efectul maxim apare la aproximativ 4 ore și se menține timp de aproximativ 6-12 ore.

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

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

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

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

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

Nu s-a studiat efectul asocierii dintre irbesartan și hidroclorotiazidă asupra morbidității și mortalității. Studiile epidemiologice au evidențiat că tratamentul de lungă durată cu hidroclorotiazidă reduce riscul mortalității și morbidității cardiovasculare.

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

Eficacitate și siguranță clinică

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

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

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

Tipul și incidența evenimentelor adverse raportate la pacienții tratați cu terapie combinată au fost similare cu profilul evenimentelor adverse de la pacienții cu monoterapie. În niciunul din grupurile de tratament nu s-au raportat cazuri de sincopă pe perioada celor 8 săptămâni de tratament. În grupul cu tratament combinat și, respectiv, cel cu monoterapie s-au raportat ca și reacții adverse la 0,6% și, respectiv, 0% dintre pacienți, hipotensiune arterială, iar la 2,8%, respectiv 3,1% dintre pacienți amețală.

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

Două studii extinse, randomizate, controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Studiu cu criteriu final global de evaluare, efectuat cu telmisartan administrat în monoterapie sau în asociere cu ramipril) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/Evaluare a nefropatiei din cadrul diabetului zaharat,

efectuată de Departamentul pentru veterani)) au investigat administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA și a unui blocant al receptorilor angiotensinei II. ONTARGET este un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de afecțiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoțite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică.

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

Prin urmare, inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie administrați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

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

Cancer cutanat de tip non-melanom:

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Administrarea de hidroclorotiazidă în asocieră cu irbesartan nu are niciun efect asupra proprietăților farmacocinetice ale celor două substanțe active.

Absorbție

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

Distribuție

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

Liniaritate/non-liniaritate

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

Metabolizare

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

Eliminare

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

Insuficiență renală

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

Insuficiență hepatică

La pacienții cu ciroză ușoară până la moderată, parametrii farmacocinetici ai irbesartanului nu sunt modificați semnificativ. Nu s-au efectuat studii la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Irbesartan/hidroclorotiazidă

Toxicitatea potențială a asocierii irbesartan/hidroclorotiazidă după administrarea orală s-a evaluat în studii cu durată de până la 6 luni, efectuate la șobolan și maimuță *Macacus*. Nu s-au evidențiat efecte toxicologice relevante pentru utilizarea terapeutică la om.

Următoarele modificări, observate la șobolan și maimuță *Macacus* la care s-a administrat asocierea irbesartan/hidroclorotiazidă în doze de 10/10 și 90/90 mg/kg și zi, au fost observate și la administrarea în monoterapie a uneia din cele două substanțe active și/sau au fost secundare scăderii tensiunii arteriale (nu s-a observat nicio interacțiune toxicologică semnificativă):

- ☐ modificări renale, caracterizate prin creșteri ușoare ale concentrațiilor plasmatice de uree și creatinină și hiperplazie/hipertrofie a aparatului juxtaglomerular, care sunt consecința directă a acțiunii irbesartanului asupra sistemului renină-angiotensină;
- ☐ scădere ușoară a parametrilor eritrocitari (eritrocite, hemoglobină, hematocrit);
- ☐ s-au observat decolorare a mucoasei gastrice, ulcere și necroze focale ale mucoasei gastrice la câțiva șobolani dintr-un studiu de toxicitate cu durată de 6 luni, efectuat cu dozele de irbesartan 90 mg/kg și zi, hidroclorotiazidă 90 mg/kg și zi și irbesartan/hidroclorotiazidă 10/10 mg/kg și zi. Aceste leziuni nu s-au observat la maimuța *Macacus*;
- ☐ scăderea concentrației plasmatice a potasiului, din cauza hidroclorotiazidei și prevenită parțial atunci când hidroclorotiazida s-a administrat în asociere cu irbesartan.

Majoritatea efectelor menționate mai sus par să fie datorate acțiunii farmacologice a irbesartanului (blocarea angiotensinei II inhibă eliberarea de renină, cu stimularea celulelor secretoare de renină) și apar și la inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei. Aceste efecte nu par să aibă relevanță pentru utilizarea în doze terapeutice a asocierii irbesartan/hidroclorotiazidă la om.

Nu s-a observat niciun efect teratogen la șobolani la care s-a administrat asocierea irbesartan și hidroclorotiazidă în doze toxice pentru mamă. Efectele asocierii irbesartan/hidroclorotiazidă asupra fertilității nu s-au evaluat în studii la animale, întrucât nu există dovezi că irbesartanul sau hidroclorotiazida utilizate în monoterapie ar avea reacții adverse asupra fertilității la animale sau la om. Cu toate acestea, un alt antagonist al angiotensinei II, administrat în monoterapie, a afectat parametrii fertilității în studiile la animale. Aceste efecte s-au observat și la doze mai mici din acest alt antagonist al angiotensinei II, administrat în asociere cu hidroclorotiazida.

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

Irbesartan

Nu s-a evidențiat toxicitate anormală sistemică sau de organ țintă, la dozele relevante clinic. În studiile non-clinice de siguranță, dozele mari de irbesartan (≥ 250 mg/kg și zi la șobolan și ≥ 100 mg/kg și zi la maimuță *Macacus*) au produs o reducere a parametrilor eritrocitari (eritrocite, hemoglobină, hematocrit). La doze foarte mari (≥ 500 mg/kg și zi), irbesartanul a indus modificări degenerative ale rinichiului (cum sunt nefrită interstițială, distensie tubulară, bazofilie tubulară, creșterea concentrațiilor plasmatice ale ureei și creatininei) la șobolan și la maimuța *Macacus*; acestea sunt considerate secundare efectelor hipotensive ale medicamentului, care duc la scăderea perfuziei renale. Mai mult, irbesartanul a indus hiperplazie/hipertrofie a celulelor juxtaglomerulare (la șobolani la doze ≥ 90 mg/kg și zi, la maimuță *Macacus* la doze ≥ 10 mg/kg și zi). Toate aceste modificări au fost considerate ca fiind determinate de acțiunea farmacologică a irbesartanului. La om, pentru dozele terapeutice de irbesartan, hiperplazia/hipertrofia celulelor juxtaglomerulare nu par să aibă nicio relevanță.

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

Fertilitatea și performanțele privind funcția de reproducere nu au fost afectate în studiile clinice la masculii și femelele de șobolan, chiar la doze orale de irbesartan care provoacă un grad de toxicitate la

părinți (de la 50 până la 650 mg/kg și zi), inclusiv mortalitate la doza cea mai mare. Nu au fost observate efecte semnificative în ceea ce privește numărul de corpi luteali, nidări sau feți vii. Irbesartanul nu a afectat supraviețuirea, dezvoltarea sau reproducerea puilor. Studiile la animale indică faptul că irbesartanul marcat radioactiv este detectat la feții de șobolan și iepure. Irbesartanul se excretă în laptele femelelor de șobolan.

Studiile efectuate cu irbesartan la animale au evidențiat efecte toxice tranzitorii la fătul de șobolan (formarea frecventă de cavități la nivelul pelvisului renal, hidroureter sau edem subcutanat), care s-au remis după naștere. La iepure, s-a observat avort sau resorbție embrionară precocă, la doze care au provocat toxicitate maternă semnificativă, inclusiv mortalitate. Nu s-au observat efecte teratogene la șobolan sau iepure.

Hidroclorotiazidă

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Lactoză monohidrat

Celuloză microcristalină

Croscarmeloză sodică

Hipromeloză

Dioxid de siliciu

Stearat de magneziu

Film:

Lactoză monohidrat

Hipromeloză

Dioxid de titan

Macrogol 3000

Oxizi roșu și galben de fer

Ceară carnauba

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

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

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

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

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

Cutie cu 84 comprimate filmate în blistere din PVC/PVDC/Aluminiu.
Cutie cu 90 comprimate filmate în blistere din PVC/PVDC/ Aluminiu.
Cutie cu 98 comprimate filmate în blistere din PVC/PVDC/Aluminiu.
Cutie cu 56 x 1 comprimate filmate în blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate din PVC/PVDC/Aluminiu.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franța

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 15 Octombrie 1998
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 15 Octombrie 2008

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CoAprovel 300 mg/12,5 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține irbesartan 300 mg și hidroclorotiazidă 12,5 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Culoarea piersicii, biconvex, oval, având o inimă gravată pe o față și numărul 2876 inscripționat pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale.

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

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

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

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

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

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

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

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

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Din cauza prezenței hidroclorotiazidei în compoziția sa, CoAprovel nu se recomandă la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min). La această grupă de pacienți, diureticele de ansă sunt de preferat tiazidelor. La pacienții cu insuficiență renală al căror clearance al creatininei este ≥ 30 ml/min, nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Insuficiență hepatică

CoAprovel nu este indicat la pacienți cu insuficiență hepatică severă. Tiazidele trebuie folosite cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică. Nu este necesară ajustarea dozelor de CoAprovel la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (vezi pct. 4.3).

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei de CoAprovel la persoanele vârstnice.

Copii și adolescenți

Nu se recomandă utilizarea CoAprovel la copii și adolescenți, deoarece siguranța și eficacitatea nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Pentru administrare orală

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 sau la alte substanțe derivate de sulfonamidă (hidroclorotiazida este o substanță derivată de sulfonamidă)
- Al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6)
- Insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min)
- Hipokaliemie refractară, hipercalcemie
- Insuficiență hepatică severă, ciroză biliară și colestază
- Administrarea concomitentă a CoAprovel cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (rata filtrării glomerulare (RFG) < 60 ml/min și $1,73 \text{ m}^2$) (vezi pct. 4.5 și 5.1).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hipotensiune arterială - Pacienți cu depleție de volum: CoAprovel a fost asociat rareori cu hipotensiune arterială simptomatică la pacienții hipertensivi care nu au alți factori de risc pentru hipotensiune arterială. Hipotensiunea arterială simptomatică poate să apară la pacienții cu depleție de volum și/sau de sodiu, după tratament susținut cu diuretice, dietă cu restricție de sare, diaree sau vărsături. Astfel de stări trebuie corectate înaintea inițierii tratamentului cu CoAprovel.

Stenoză a arterei renale - Hipertensiune arterială renovasculară: există un risc crescut de hipotensiune arterială severă și insuficiență renală la pacienții cu stenoză bilaterală a arterelor renale sau stenoză a arterei renale pe rinichi unic funcțional, dacă aceștia sunt tratați cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau cu antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II. Poate fi anticipat un efect similar pentru CoAprovel, cu toate că nu a fost dovedit.

Insuficiență renală și transplant renal: atunci când CoAprovel este utilizat la pacienți cu insuficiență renală, se recomandă monitorizarea periodică a concentrațiilor plasmatiche ale potasiului, creatininei și

acidului uric. Nu există experiență privind administrarea CoAprovel la pacienți cu transplant renal recent. CoAprovel nu trebuie utilizat la pacienți cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min) (vezi pct. 4.3). Retenția azotată asociată diureticelor tiazidice poate să apară la pacienții cu insuficiență renală. Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală al căror clearance al creatininei este ≥ 30 ml/min. Cu toate acestea, la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance al creatininei ≥ 30 ml/min, dar < 60 ml/min), această asociere în doză fixă trebuie administrată cu prudență.

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA): există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocaților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului crește riscul de apariție a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei și de diminuare a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocaților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului (vezi pct. 4.5 și 5.1). Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale. Inhibitorii ECA și blocații receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

Insuficiență hepatică: tiazidele trebuie utilizate cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică sau cu boală hepatică evolutivă, deoarece chiar și modificările minore ale echilibrului hidro-electrolitic pot declanșa coma hepatică. Nu există experiență clinică privind utilizarea CoAprovel la pacienți cu insuficiență hepatică.

Stenoză aortică și mitrală, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă: ca și în cazul altor vasodilatatoare, se recomandă precauție specială la pacienții cu stenoză aortică sau mitrală sau cu cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

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

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

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

La anumiți pacienți tratați cu tiazide, poate să apară hiperuricemie sau poate fi declanșat un atac de gută.

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

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

Cu toate că poate să apară hipokaliemie în timpul utilizării diureticelor tiazidice, tratamentul asociat cu irbesartan poate reduce hipokaliemia indusă de diuretice. Cel mai mare risc de apariție a hipokaliemiei îl au pacienții cu ciroză hepatică, cei care prezintă diureză excesivă, pacienții cu aport oral inadecvat

de electroliți și cei care primesc tratament asociat cu glucocorticoizi sau ACTH. Dimpotrivă, din cauza componentei irbesartan din CoAprovel, poate să apară hiperkaliemie, în special în prezența insuficienței renale și/sau a insuficienței cardiace și a diabetului zaharat. La pacienții cu risc, se recomandă o monitorizare adecvată a potasiului plasmatic. Diureticele care economisesc potasiul, suplimentele de potasiu sau substituenții de sare care conțin potasiu trebuie să se administreze cu prudență la pacienții tratați cu CoAprovel (vezi pct. 4.5).

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

Tiazidele pot să scadă eliminarea urinară a calciului și pot determina o creștere ușoară și tranzitorie a calcemiei, în absența unor tulburări cunoscute ale metabolismului calciului. Hipercalcemia marcată poate fi dovada unui hiperparatiroidism nemanifest. Tratamentul cu tiazide trebuie întrerupt înaintea efectuării testelor pentru funcția glandei paratiroide.

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

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

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

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

La pacienții cu sau fără antecedente de alergie sau de astm bronșic, pot să apară reacții de hipersensibilitate la hidroclorotiazidă, dar acestea sunt mai probabile la pacienții cu astfel de antecedente.

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

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

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

Efuziune coroidiană, miopie acută și glaucom secundar acut cu unghi închis: medicamentele de tip sulfonamide sau derivatele de sulfonamidă pot provoca o reacție indiosincrazică ce duce la efuziune coroidiană cu deficit de câmp vizual, miopie tranzitorie și glaucom acut cu unghi închis. Având în vedere că hidroclorotiazida este o sulfonamidă, numai cazuri izolate de glaucom acut cu unghi închis au fost raportate până în prezent la hidroclorotiazidă. Simptomele includ debut acut al scăderii acuității vizuale sau durere oculară și, tipic, apar într-un interval de ore până la săptămâni de la începerea tratamentului. Glaucomul acut cu unghi închis netratat poate determina pierderea permanentă a

vederii. Tratamentul principal constă în întreruperea administrării medicamentului cât mai curând posibil. Poate fi necesar ca tratamentul medical sau chirurgical prompt să fie luat în considerare dacă tensiunea intraoculară rămâne necontrolată. Factorii de risc pentru dezvoltarea glaucomului acut cu unghi închis pot include antecedente de alergii la sulfonamide sau peniciline (vezi pct. 4.8).

Excipienți:

CoAprovel 300 mg/12,5 mg comprimate filmate conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

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

Cancer cutanat de tip non-melanom

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

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

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

Toxicitate respiratorie acută

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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

Medicamente care conțin aliskiren sau inhibitori ai ECA: datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenului, este asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și diminuarea funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

Litiu: în timpul administrării concomitente de litiu cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, s-au raportat creșteri reversibile ale concentrațiilor plasmatice și toxicității litiului. Până în prezent, efecte similare s-au raportat foarte rar pentru irbesartan. Mai mult, clearance-ul renal al

litiului este redus de tiazide, astfel că riscul de toxicitate a litiului poate fi crescut de CoAprovel. De aceea, asocierea dintre litiu și CoAprovel nu este recomandată (vezi pct. 4.4). Dacă asocierea se dovedește necesară, se recomandă monitorizarea atentă a litemiei.

Medicamente care influențează kaliemia: efectul de depleție de potasiu al hidroclorotiazidei este atenuat de efectul de economisire a potasiului de către irbesartan. Cu toate acestea, este de așteptat ca acest efect al hidroclorotiazidei asupra potasiului plasmatic să fie potențat de alte medicamente care determină pierdere de potasiu și hipokaliemie (de exemplu alte diuretice kaliuretice, laxative, amfotericină, carbenoxolonă, penicilină G sodică). Dimpotrivă, pe baza experienței cu alte medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, utilizarea concomitentă a diureticelor care economisesc potasiul, cu suplimente de potasiu, substituenți de sare care conțin potasiu sau cu alte medicamente care pot crește concentrația plasmatică de potasiu (de exemplu heparina sodică) poate duce la creșterea potasiului plasmatic. La pacienții cu risc se recomandă monitorizarea adecvată a potasiului plasmatic (vezi pct 4.4).

Medicamente ale căror efecte sunt influențate de modificările potasiului plasmatic: se recomandă monitorizarea periodică a concentrațiilor plasmatică ale potasiului atunci când se administrează concomitent CoAprovel cu medicamente ale căror efecte sunt influențate de modificările potasiului plasmatic (de exemplu digitale, antiaritmice).

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

Ca și în cazul inhibitorilor ECA, administrarea concomitentă de antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II cu antiinflamatoare nesteroidiene poate crește riscul de deteriorare a funcției renale, cu posibilitatea apariției insuficienței renale acute și a creșterii potasiului plasmatic, în special la pacienții cu afectare prealabilă a funcției renale. Această asociere trebuie administrată cu prudență, în special la vârstnici. Pacienții trebuie hidratați adecvat și trebuie monitorizată funcția renală după inițierea tratamentului asociat și, ulterior, periodic.

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

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

Informații suplimentare despre interacțiunile hidroclorotiazidei: următoarele medicamente pot interacționa cu diureticele tiazidice, dacă sunt administrate concomitent:

Alcool etilic: poate să apară potențarea hipotensiunii arteriale ortostatice;

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

Rășini de tip colestiramină și colestipol: absorbția hidroclorotiazidei este modificată în prezența rășinilor schimbătoare de anioni. CoAprovel trebuie administrat cu cel puțin o oră înainte sau patru ore după administrarea acestor medicamente;

Glucocorticoizi, ACTH: depleția de electroliți, în special hipokaliemia, poate fi agravată;

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

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

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

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

Medicamente antigutoase: poate fi necesară ajustarea dozelor de medicamente antigutoase, deoarece hidroclorotiazida poate crește concentrația plasmatică a acidului uric. Poate fi necesară creșterea dozei de probenecid sau sulfpirazonă. Administrarea concomitentă cu diureticelor tiazidice poate crește incidența reacțiilor de hipersensibilitate la allopurinol;

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

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

Alte interacțiuni: efectul hiperglicemiant al beta-blocantelor și al diazoxidului poate fi crescut de tiazide. Anticolinergicele (de exemplu atropină, beperiden) pot crește biodisponibilitatea diureticelor de tip tiazidic prin scăderea motilității gastro-intestinale și a vitezei de golire a stomacului. Tiazidele pot crește riscul de reacții adverse determinate de amantadină. Tiazidele pot reduce eliminarea renală a medicamentelor citotoxice (de exemplu ciclofosamidă, metotrexat) și pot potența efectele mielosupresive ale acestora.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Antagoniștii receptorilor pentru angiotensina II (ARA II)

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

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

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

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

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

Hydroclorotiazida

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

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

Hidroclorotiazida nu trebuie utilizată pentru tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale la gravide, cu excepția situațiilor rare în care niciun alt tratament nu poate fi utilizat.

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

Alăptarea

Antagoniștii receptorilor pentru angiotensina II (ARA II)

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

Nu se cunoaște dacă irbesartanul sau metaboliții acestuia se excretă în laptele uman.

Datele farmacodinamice/toxicologice disponibile la șobolan au evidențiat excreția irbesartanului sau a metaboliților acestuia în lapte (pentru informații detaliate, vezi pct. 5.3).

Hydroclorotiazida

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

Fertilitatea

Irbesartanul nu a avut niciun efect asupra fertilității la șobolani tratați și nici asupra puilor acestora la doze până la valori care determină primele semne de toxicitate la părinți (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Ținând cont de proprietățile sale farmacodinamice, este puțin probabil ca medicamentul CoAprovel să afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. În cazul conducerii de vehicule sau

al folosirii de utilaje, trebuie să se ia în considerare că, în timpul tratamentului hipertensiunii arteriale, pot să apară, ocazional, amețeli sau oboseală.

4.8 Reacții adverse

Asocierea irbesartan/hidroclorotiazidă

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

Tabelul 1 prezintă reacțiile adverse observate din raportările spontane și în studiile clinice controlate cu placebo.

Frecvența reacțiilor adverse prezentate mai jos este definită conform următoarei convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1: Reacții adverse din studii clinice controlate cu placebo și din raportările spontane		
<i>Investigații diagnostice:</i>	Frecvente:	creșteri ale azotului ureic sanguin (BUN), creatininei și creatin-kinazei
	Mai puțin frecvente:	scăderi ale concentrațiilor plasmatice de sodiu și potasiu
<i>Tulburări cardiace:</i>	Mai puțin frecvente:	sincopă, hipotensiune arterială, tahicardie, edem
<i>Tulburări ale sistemului nervos:</i>	Frecvente:	amețeli
	Mai puțin frecvente:	amețeli ortostatice
	Cu frecvență necunoscută:	cefalee
<i>Tulburări acustice și vestibulare:</i>	Cu frecvență necunoscută:	tinitus
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:</i>	Cu frecvență necunoscută:	tuse
<i>Tulburări gastro-intestinale:</i>	Frecvente:	greață/vărsături
	Mai puțin frecvente:	diaree
	Cu frecvență necunoscută:	dispepsie, disgeuzie
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare:</i>	Frecvente:	micțiune anormală
	Cu frecvență necunoscută:	alterarea funcției renale, inclusiv cazuri izolate de insuficiență renală la pacienții cu risc (vezi pct. 4.4)
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:</i>	Mai puțin frecvente:	edeme ale extremităților
	Cu frecvență necunoscută:	artralgie, mialgie
<i>Tulburări metabolice și de nutriție:</i>	Cu frecvență necunoscută:	hiperkaliemie
<i>Tulburări vasculare:</i>	Mai puțin frecvente:	înroșirea feței
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:</i>	Frecvente:	fatigabilitate

Tabelul 1: Reacții adverse din studii clinice controlate cu placebo și din raportările spontane		
<i>Tulburări ale sistemului imunitar:</i>	Cu frecvență necunoscută:	cazuri de reacții de hipersensibilitate cum sunt angioedemul, erupțiile cutanate, urticaria
<i>Tulburări hepatobiliare:</i>	Mai puțin frecvente: Cu frecvență necunoscută:	icter hepatită, funcție hepatică anormală
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânului:</i>	Mai puțin frecvente:	disfuncție sexuală, modificări ale libidoului

Informații suplimentare despre fiecare componentă: în plus față de reacțiile adverse prezentate mai sus pentru această asociere, alte reacții adverse raportate anterior separat pentru componentele individuale sunt reacții adverse potențiale la CoAprovel. Tabelele 2 și 3 detaliază reacțiile adverse raportate pentru fiecare componentă a CoAprovel.

Tabelul 2: Reacții adverse raportate în timpul utilizării irbesartanului în monoterapie		
<i>Tulburări hematologice și limfatice:</i>	Cu frecvență necunoscută:	anemie, trombocitopenie
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:</i>	Mai puțin frecvente:	durere toracică
<i>Tulburări ale sistemului imunitar:</i>	Cu frecvență necunoscută:	reacție anafilactică, inclusiv șoc anafilactic
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	Cu frecvență necunoscută:	hipoglicemie

Tabelul 3: Reacții adverse raportate în timpul utilizării hidroclorotiazidei în monoterapie		
<i>Investigații diagnostice:</i>	Cu frecvență necunoscută:	dezechilibru electrolitic (inclusiv hipokaliemie și hiponatremie, vezi pct. 4.4), hiperuricemie, glicozurie, hiperglicemie, creșteri ale colesterolului și trigliceridelor
<i>Tulburări cardiace:</i>	Cu frecvență necunoscută:	aritmii cardiace
<i>Tulburări hematologice și limfatice:</i>	Cu frecvență necunoscută:	anemie aplastică, deprimarea măduvei osoase, neutropenie/agranulocitoză, anemie hemolitică, leucopenie, trombocitopenie
<i>Tulburări ale sistemului nervos:</i>	Cu frecvență necunoscută:	vertij, parestezii, stare confuzivă, neliniște
<i>Tulburări oculare:</i>	Cu frecvență necunoscută:	vedere încetșată tranzitorie, xantopsie, miopie acută și glaucom secundar acut cu unghi închis, efuziune coroidiană
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:</i>	Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:	sindrom de detresă respiratorie acută (ARDS) (vezi punctul 4.4) detresă respiratorie (inclusiv pneumopatie și edem pulmonar)
<i>Tulburări gastro-intestinale:</i>	Cu frecvență necunoscută:	pancreatită, anorexie, diaree, constipație, iritație gastrică, sialadenită, pierderea apetitului alimentar
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare:</i>	Cu frecvență necunoscută:	nefrită interstițială, disfuncție renală
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:</i>	Cu frecvență necunoscută:	reacții anafilactice, necroliză epidermică toxică, angeite necrozante (vasculite, vasculite cutanate), reacții asemănătoare celor din lupusul eritematos cutanat, reactivarea lupusului eritematos cutanat, reacții de fotosensibilitate, erupții cutanate, urticarie

Tabelul 3: Reacții adverse raportate în timpul utilizării hidroclorotiazidei în monoterapie		
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:</i>	Cu frecvență necunoscută:	slăbiciune, spasm muscular
<i>Tulburări vasculare:</i>	Cu frecvență necunoscută:	hipotensiune arterială ortostatică
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:</i>	Cu frecvență necunoscută:	febră
<i>Tulburări hepatobiliare:</i>	Cu frecvență necunoscută:	icter (icter colestatic intrahepatic)
<i>Tulburări psihice:</i>	Cu frecvență necunoscută:	depresie, tulburări de somn
<i>Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)</i>	Cu frecvență necunoscută:	cancer cutanat de tip non-melanom (carcinom cu celule bazale și carcinom cu celule scuamoase)

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

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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

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

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

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

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II, combinații
Codul ATC: C09DA04

Mecanism de acțiune

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

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

Hidroclorotiazida este un diuretic tiazidic. Mecanismul acțiunii antihipertensive a diureticelor tiazidice nu este pe deplin cunoscut. Tiazidele acționează asupra mecanismelor renale tubulare de reabsorbție a electroliților, crescând direct eliminarea sodiului și a clorului în cantități aproximativ echivalente. Prin favorizarea diurezei, hidroclorotiazida reduce volumul plasmatic, crește activitatea reninei plasmatiche, crește secreția de aldosteron, cu creșterea consecutivă a kaliurezei, a eliminării de bicarbonat pe cale urinară și scăderea concentrației plasmatiche a potasiului. Administrarea concomitentă de irbesartan tinde să reducă pierderile de potasiu induse de aceste diuretice, probabil prin blocarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Pentru hidroclorotiazidă, diureza începe după 2 ore de la administrare, efectul maxim apare la aproximativ 4 ore și se menține timp de aproximativ 6-12 ore.

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

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

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

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

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

Nu s-a studiat efectul asocierii dintre irbesartan și hidroclorotiazidă asupra morbidității și mortalității. Studiile epidemiologice au evidențiat că tratamentul de lungă durată cu hidroclorotiazidă reduce riscul mortalității și morbidității cardiovasculare.

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

Eficacitate și siguranță clinică

Într-un studiu cu durată de 8 săptămâni, multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat activ, s-a studiat eficacitatea și siguranța CoAprovel ca și terapie inițială pentru hipertensiunea arterială severă (definită prin valoarea tensiunii arteriale diastolice ≥ 110 mmHg). Un număr total de 697 pacienți au fost randomizați în proporție de 2:1 cu irbesartan/hidroclorotiazidă 150 mg/12,5 mg sau cu irbesartan 150 mg și crescute treptat dozele sistematic în mod forțat (înaintea obținerii răspunsului la doze mai mici) după o săptămână, la irbesartan/hidroclorotiazidă 300 mg/25 mg sau respectiv irbesartan 300 mg.

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

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

Tipul și incidența evenimentelor adverse raportate la pacienții tratați cu terapie combinată au fost similare cu profilul evenimentelor adverse de la pacienții cu monoterapie. În niciunul din grupurile de tratament nu s-au raportat cazuri de sincopă pe perioada celor 8 săptămâni de tratament. În grupul cu tratament combinat și, respectiv, cel cu monoterapie s-au raportat ca și reacții adverse la 0,6% și, respectiv, 0% dintre pacienți, hipotensiune arterială, iar la 2,8%, respectiv 3,1% dintre pacienți amețală.

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

Două studii extinse, randomizate, controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Studiu cu criteriu final global de evaluare, efectuat cu telmisartan administrat în monoterapie sau în asociere cu ramipril) și VA NEPHRON-D (The

Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/Evaluare a nefropatiei din cadrul diabetului zaharat, efectuată de Departamentul pentru veterani)) au investigat administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA și a unui blocant al receptorilor angiotensinei II. ONTARGET este un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de afecțiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoțite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică.

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

Prin urmare, inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie administrați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

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

Cancer cutanat de tip non-melanom:

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

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

Absorbție

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

Distribuție

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

Liniaritate/non-liniaritate

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

Metabolizare

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

Eliminare

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

Insuficiență renală

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

Insuficiență hepatică

La pacienții cu ciroză ușoară până la moderată, parametrii farmacocinetici ai irbesartanului nu sunt modificați semnificativ. Nu s-au efectuat studii la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Irbesartan/hidroclorotiazidă

Toxicitatea potențială a asocierii irbesartan/hidroclorotiazidă după administrarea orală s-a evaluat în studii cu durată de până la 6 luni, efectuate la șobolan și maimuță *Macacus*. Nu s-au evidențiat efecte toxicologice relevante pentru utilizarea terapeutică la om.

Următoarele modificări, observate la șobolan și maimuță *Macacus* la care s-a administrat asocierea irbesartan/hidroclorotiazidă în doze de 10/10 și 90/90 mg/kg și zi, au fost observate și la administrarea în monoterapie a uneia din cele două substanțe active și/sau au fost secundare scăderii tensiunii arteriale (nu s-a observat nicio interacțiune toxicologică semnificativă):

- ☐ modificări renale, caracterizate prin creșteri ușoare ale concentrațiilor plasmatice de uree și creatinină și hiperplazie/hipertrofie a aparatului juxtaglomerular, care sunt consecința directă a acțiunii irbesartanului asupra sistemului renină-angiotensină;
- ☐ scădere ușoară a parametrilor eritrocitari (eritrocite, hemoglobină, hematocrit);
- ☐ s-au observat decolorare a mucoasei gastrice, ulcere și necroze focale ale mucoasei gastrice la câțiva șobolani dintr-un studiu de toxicitate cu durată de 6 luni, efectuat cu dozele de irbesartan 90 mg/kg și zi, hidroclorotiazidă 90 mg/kg și zi și irbesartan/hidroclorotiazidă 10/10 mg/kg și zi. Aceste leziuni nu s-au observat la maimuța *Macacus*;
- ☐ scăderea concentrației plasmatice a potasiului, din cauza hidroclorotiazidei și prevenită parțial atunci când hidroclorotiazida s-a administrat în asociere cu irbesartan.

Majoritatea efectelor menționate mai sus par să fie datorate acțiunii farmacologice a irbesartanului (blocarea angiotensinei II inhibă eliberarea de renină, cu stimularea celulelor secretoare de renină) și apar și la inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei. Aceste efecte nu par să aibă relevanță pentru utilizarea în doze terapeutice a asocierii irbesartan/hidroclorotiazidă la om.

Nu s-a observat niciun efect teratogen la șobolani la care s-a administrat asocierea irbesartan și hidroclorotiazidă în doze toxice pentru mamă. Efectele asocierii irbesartan/hidroclorotiazidă asupra fertilității nu s-au evaluat în studii la animale, întrucât nu există dovezi că irbesartanul sau hidroclorotiazida utilizate în monoterapie ar avea reacții adverse asupra fertilității la animale sau la om. Cu toate acestea, un alt antagonist al angiotensinei II, administrat în monoterapie, a afectat parametrii fertilității în studiile la animale. Aceste efecte s-au observat și la doze mai mici din acest alt antagonist al angiotensinei II, administrat în asociere cu hidroclorotiazida.

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

Irbesartan

Nu s-a evidențiat toxicitate anormală sistemică sau de organ țintă, la dozele relevante clinic. În studiile non-clinice de siguranță, dozele mari de irbesartan (≥ 250 mg/kg și zi la șobolan și ≥ 100 mg/kg și zi la maimuță *Macacus*) au produs o reducere a parametrilor eritrocitari (eritrocite, hemoglobină, hematocrit). La doze foarte mari (≥ 500 mg/kg și zi), irbesartanul a indus modificări degenerative ale rinichiului (cum sunt nefrită interstițială, distensie tubulară, bazofilie tubulară, creșterea concentrațiilor plasmatice ale ureei și creatininei) la șobolan și la maimuța *Macacus*; acestea sunt considerate secundare efectelor hipotensive ale medicamentului, care duc la scăderea perfuziei renale. Mai mult, irbesartanul a indus hiperplazie/hipertrofie a celulelor juxtaglomerulare (la șobolani la doze ≥ 90 mg/kg și zi, la maimuță *Macacus* la doze ≥ 10 mg/kg și zi). Toate aceste modificări au fost considerate ca fiind determinate de acțiunea farmacologică a irbesartanului. La om, pentru dozele terapeutice de irbesartan, hiperplazia/hipertrofia celulelor juxtaglomerulare nu par să aibă nicio relevanță.

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

Fertilitatea și performanțele privind funcția de reproducere nu au fost afectate în studiile clinice la masculii și femelele de șobolan, chiar la doze orale de irbesartan care provoacă un grad de toxicitate la

părinți (de la 50 până la 650 mg/kg și zi), inclusiv mortalitate la doza cea mai mare. Nu au fost observate efecte semnificative în ceea ce privește numărul de corpi luteali, nidări sau feți vii. Irbesartanul nu a afectat supraviețuirea, dezvoltarea sau reproducerea puilor. Studiile la animale indică faptul că irbesartanul marcat radioactiv este detectat la feții de șobolan și iepure. Irbesartanul se excretă în laptele femelelor de șobolan.

Studiile efectuate cu irbesartan la animale au evidențiat efecte toxice tranzitorii la fătul de șobolan (formarea frecventă de cavități la nivelul pelvisului renal, hidroureter sau edem subcutanat), care s-au remis după naștere. La iepure, s-a observat avort sau resorbție embrionară precocă, la doze care au provocat toxicitate maternă semnificativă, inclusiv mortalitate. Nu s-au observat efecte teratogene la șobolan sau iepure.

Hidroclorotiazidă

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Lactoză monohidrat

Celuloză microcristalină

Croscarmeloză sodică

Hipromeloză

Dioxid de siliciu

Stearat de magneziu

Film:

Lactoză monohidrat

Hipromeloză

Dioxid de titan

Macrogol 3000

Oxizi roșu și galben de fer

Ceară carnauba

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

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

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

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

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

Cutie cu 84 comprimate filmate în blistere din PVC/PVDC/Aluminiu.
Cutie cu 90 comprimate filmate în blistere din PVC/PVDC/ Aluminiu.
Cutie cu 98 comprimate filmate în blistere din PVC/PVDC/Aluminiu.
Cutie cu 56 x 1 comprimate filmate în blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate din PVC/PVDC/Aluminiu.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franța

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 15 Octombrie 1998
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 15 Octombrie 2008

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CoAprovel 300 mg/25 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține irbesartan 300 mg și hidroclorotiazidă 25 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Roz, biconvex, oval, având o inimă gravată pe o față și numărul 2788 inscripționat pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale.

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

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

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

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

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

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

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

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

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Din cauza prezenței hidroclorotiazidei în compoziția sa, CoAprovel nu se recomandă la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min). La această grupă de pacienți, diureticele de ansă sunt de preferat tiazidelor. La pacienții cu insuficiență renală al căror clearance al creatininei este ≥ 30 ml/min, nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Insuficiență hepatică

CoAprovel nu este indicat la pacienți cu insuficiență hepatică severă. Tiazidele trebuie folosite cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică. Nu este necesară ajustarea dozelor de CoAprovel la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (vezi pct. 4.3).

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei de CoAprovel la persoanele vârstnice.

Copii și adolescenți

Nu se recomandă utilizarea CoAprovel la copii și adolescenți, deoarece siguranța și eficacitatea nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Pentru administrare orală

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 sau la alte substanțe derivate de sulfonamidă (hidroclorotiazida este o substanță derivată de sulfonamidă)
- Al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6)
- Insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min)
- Hipokaliemie refractară, hipercalcemie
- Insuficiență hepatică severă, ciroză biliară și colestază
- Administrarea concomitentă a CoAprovel cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (rata filtrării glomerulare (RFG) < 60 ml/min și $1,73 \text{ m}^2$) (vezi pct. 4.5 și 5.1).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hipotensiune arterială - Pacienți cu depleție de volum: CoAprovel a fost asociat rareori cu hipotensiune arterială simptomatică la pacienții hipertensivi care nu au alți factori de risc pentru hipotensiune arterială. Hipotensiunea arterială simptomatică poate să apară la pacienții cu depleție de volum și/sau de sodiu, după tratament susținut cu diuretice, dietă cu restricție de sare, diaree sau vărsături. Astfel de stări trebuie corectate înaintea inițierii tratamentului cu CoAprovel.

Stenoză a arterei renale - Hipertensiune arterială renovasculară: există un risc crescut de hipotensiune arterială severă și insuficiență renală la pacienții cu stenoză bilaterală a arterelor renale sau stenoză a arterei renale pe rinichi unic funcțional, dacă aceștia sunt tratați cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau cu antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II. Poate fi anticipat un efect similar pentru CoAprovel, cu toate că nu a fost dovedit.

Insuficiență renală și transplant renal: atunci când CoAprovel este utilizat la pacienți cu insuficiență renală, se recomandă monitorizarea periodică a concentrațiilor plasmatiche ale potasiului, creatininei și

acidului uric. Nu există experiență privind administrarea CoAprovel la pacienți cu transplant renal recent. CoAprovel nu trebuie utilizat la pacienți cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min) (vezi pct. 4.3). Retenția azotată asociată diureticelor tiazidice poate să apară la pacienții cu insuficiență renală. Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală al căror clearance al creatininei este ≥ 30 ml/min. Cu toate acestea, la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance al creatininei ≥ 30 ml/min, dar < 60 ml/min), această asociere în doză fixă trebuie administrată cu prudență.

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA): există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului crește riscul de apariție a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei și de diminuare a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului (vezi pct. 4.5 și 5.1). Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale. Inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

Insuficiență hepatică: tiazidele trebuie utilizate cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică sau cu boală hepatică evolutivă, deoarece chiar și modificările minore ale echilibrului hidro-electrolitic pot declanșa coma hepatică. Nu există experiență clinică privind utilizarea CoAprovel la pacienți cu insuficiență hepatică.

Stenoză aortică și mitrală, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă: ca și în cazul altor vasodilatatoare, se recomandă precauție specială la pacienții cu stenoză aortică sau mitrală sau cu cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

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

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

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

La anumiți pacienți tratați cu tiazide, poate să apară hiperuricemie sau poate fi declanșat un atac de gută.

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

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

Cu toate că poate să apară hipokaliemie în timpul utilizării diureticelor tiazidice, tratamentul asociat cu irbesartan poate reduce hipokaliemia indusă de diuretice. Cel mai mare risc de apariție a hipokaliemiei îl au pacienții cu ciroză hepatică, cei care prezintă diureză excesivă, pacienții cu aport oral inadecvat de electroliți și cei care primesc tratament asociat cu glucocorticoizi sau ACTH. Dimpotrivă, din cauza

componentei irbesartan din CoAprovel, poate să apară hiperkaliemie, în special în prezența insuficienței renale și/sau a insuficienței cardiace și a diabetului zaharat. La pacienții cu risc, se recomandă o monitorizare adecvată a potasiului plasmatic. Diureticele care economisesc potasiul, suplimentele de potasiu sau substituenții de sare care conțin potasiu trebuie să se administreze cu prudență la pacienții tratați cu CoAprovel (vezi pct. 4.5).

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

Tiazidele pot să scadă eliminarea urinară a calciului și pot determina o creștere ușoară și tranzitorie a calcemiei, în absența unor tulburări cunoscute ale metabolismului calciului. Hipercalcemia marcată poate fi dovada unui hiperparatiroidism nemanifest. Tratamentul cu tiazide trebuie întrerupt înaintea efectuării testelor pentru funcția glandei paratiroide.

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

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

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

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

La pacienții cu sau fără antecedente de alergie sau de astm bronșic, pot să apară reacții de hipersensibilitate la hidroclorotiazidă, dar acestea sunt mai probabile la pacienții cu astfel de antecedente.

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

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

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

Efuziune coroidiană, miopie acută și glaucom secundar acut cu unghi închis: medicamentele de tip sulfonamide sau derivatele de sulfonamidă pot provoca o reacție indiosincritică ce duce la efuziune coroidiană cu deficit de câmp vizual, miopie tranzitorie și glaucom acut cu unghi închis. Având în vedere că hidroclorotiazida este o sulfonamidă, numai cazuri izolate de glaucom acut cu unghi închis au fost raportate până în prezent la hidroclorotiazidă. Simptomele includ debut acut al scăderii acuității vizuale sau durere oculară și, tipic, apar într-un interval de ore până la săptămâni de la începerea tratamentului. Glaucomul acut cu unghi închis netratat poate determina pierderea permanentă a

vederii. Tratamentul principal constă în întreruperea administrării medicamentului cât mai curând posibil. Poate fi necesar ca tratamentul medical sau chirurgical prompt să fie luat în considerare dacă tensiunea intraoculară rămâne necontrolată. Factorii de risc pentru dezvoltarea glaucomului acut cu unghi închis pot include antecedente de alergii la sulfonamide sau peniciline (vezi pct. 4.8).

Excipienți:

CoAprovel 300 mg/25 mg comprimate filmate conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

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

Cancer cutanat de tip non-melanom

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

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

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

Toxicitate respiratorie acută

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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

Medicamente care conțin aliskiren sau inhibitori ai ECA: datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenului, este asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și diminuarea funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

Litiu: în timpul administrării concomitente de litiu cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, s-au raportat creșteri reversibile ale concentrațiilor plasmatice și toxicității litiului. Până în prezent, efecte similare s-au raportat foarte rar pentru irbesartan. Mai mult, clearance-ul renal al

litiului este redus de tiazide, astfel că riscul de toxicitate a litiului poate fi crescut de CoAprovel. De aceea, asocierea dintre litiu și CoAprovel nu este recomandată (vezi pct. 4.4). Dacă asocierea se dovedește necesară, se recomandă monitorizarea atentă a litemiei.

Medicamente care influențează kaliemia: efectul de depleție de potasiu al hidroclorotiazidei este atenuat de efectul de economisire a potasiului de către irbesartan. Cu toate acestea, este de așteptat ca acest efect al hidroclorotiazidei asupra potasiului plasmatic să fie potențat de alte medicamente care determină pierdere de potasiu și hipokaliemie (de exemplu alte diuretice kaliuretice, laxative, amfotericină, carbenoxolonă, penicilină G sodică). Dimpotrivă, pe baza experienței cu alte medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, utilizarea concomitentă a diureticelor care economisesc potasiul, cu suplimente de potasiu, substituenți de sare care conțin potasiu sau cu alte medicamente care pot crește concentrația plasmatică de potasiu (de exemplu heparina sodică) poate duce la creșterea potasiului plasmatic. La pacienții cu risc se recomandă monitorizarea adecvată a potasiului plasmatic (vezi pct 4.4).

Medicamente ale căror efecte sunt influențate de modificările potasiului plasmatic: se recomandă monitorizarea periodică a concentrațiilor plasmatică ale potasiului atunci când se administrează concomitent CoAprovel cu medicamente ale căror efecte sunt influențate de modificările potasiului plasmatic (de exemplu digitale, antiaritmice).

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

Ca și în cazul inhibitorilor ECA, administrarea concomitentă de antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II cu antiinflamatoare nesteroidiene poate crește riscul de deteriorare a funcției renale, cu posibilitatea apariției insuficienței renale acute și a creșterii potasiului plasmatic, în special la pacienții cu afectare prealabilă a funcției renale. Această asociere trebuie administrată cu prudență, în special la vârstnici. Pacienții trebuie hidratați adecvat și trebuie monitorizată funcția renală după inițierea tratamentului asociat și, ulterior, periodic.

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

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

Informații suplimentare despre interacțiunile hidroclorotiazidei: următoarele medicamente pot interacționa cu diureticele tiazidice, dacă sunt administrate concomitent:

Alcool etilic: poate să apară potențarea hipotensiunii arteriale ortostatice;

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

Rășini de tip colestiramină și colestipol: absorbția hidroclorotiazidei este modificată în prezența rășinilor schimbătoare de anioni. CoAprovel trebuie administrat cu cel puțin o oră înainte sau patru ore după administrarea acestor medicamente;

Glucocorticoizi, ACTH: depleția de electroliți, în special hipokaliemia, poate fi agravată;

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

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

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

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

Medicamente antigutoase: poate fi necesară ajustarea dozelor de medicamente antigutoase, deoarece hidroclorotiazida poate crește concentrația plasmatică a acidului uric. Poate fi necesară creșterea dozei de probenecid sau sulfpirazonă. Administrarea concomitentă cu diureticelor tiazidice poate crește incidența reacțiilor de hipersensibilitate la allopurinol;

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

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

Alte interacțiuni: efectul hiperglicemiant al beta-blocantelor și al diazoxidului poate fi crescut de tiazide. Anticolinergicele (de exemplu atropină, beperiden) pot crește biodisponibilitatea diureticelor de tip tiazidic prin scăderea motilității gastro-intestinale și a vitezei de golire a stomacului. Tiazidele pot crește riscul de reacții adverse determinate de amantadină. Tiazidele pot reduce eliminarea renală a medicamentelor citotoxice (de exemplu ciclofosamidă, metotrexat) și pot potența efectele mielosupresive ale acestora.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Antagoniștii receptorilor pentru angiotensina II (ARA II)

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

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

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

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

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

Hydroclorotiazida

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

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

Hidroclorotiazida nu trebuie utilizată pentru tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale la gravide, cu excepția situațiilor rare în care niciun alt tratament nu poate fi utilizat.

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

Alăptarea

Antagoniștii receptorilor pentru angiotensina II (ARA II)

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

Nu se cunoaște dacă irbesartanul sau metaboliții acestuia se excretă în laptele uman.

Datele farmacodinamice/toxicologice disponibile la șobolan au evidențiat excreția irbesartanului sau a metaboliților acestuia în lapte (pentru informații detaliate, vezi pct. 5.3).

Hydroclorotiazida

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

Fertilitatea

Irbesartanul nu a avut niciun efect asupra fertilității la șobolani tratați și nici asupra puilor acestora la doze până la valori care determină primele semne de toxicitate la părinți (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Ținând cont de proprietățile sale farmacodinamice, este puțin probabil ca medicamentul CoAprovel să afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. În cazul conducerii de vehicule sau

al folosirii de utilaje, trebuie să se ia în considerare că, în timpul tratamentului hipertensiunii arteriale, pot să apară, ocazional, amețeli sau oboseală.

4.8 Reacții adverse

Asocierea irbesartan/hidroclorotiazidă

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

Tabelul 1 prezintă reacțiile adverse observate din raportările spontane și în studiile clinice controlate cu placebo.

Frecvența reacțiilor adverse prezentate mai jos este definită conform următoarei convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1: Reacții adverse din studii clinice controlate cu placebo și din raportările spontane		
<i>Investigații diagnostice:</i>	Frecvente:	creșteri ale azotului ureic sanguin (BUN), creatininei și creatin-kinazei
	Mai puțin frecvente:	scăderi ale concentrațiilor plasmatice de sodiu și potasiu
<i>Tulburări cardiace:</i>	Mai puțin frecvente:	sincopă, hipotensiune arterială, tahicardie, edem
<i>Tulburări ale sistemului nervos:</i>	Frecvente:	amețeli
	Mai puțin frecvente:	amețeli ortostatice
	Cu frecvență necunoscută:	cefalee
<i>Tulburări acustice și vestibulare:</i>	Cu frecvență necunoscută:	tinitus
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:</i>	Cu frecvență necunoscută:	tuse
<i>Tulburări gastro-intestinale:</i>	Frecvente:	greață/vărsături
	Mai puțin frecvente:	diaree
	Cu frecvență necunoscută:	dispepsie, disgeuzie
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare:</i>	Frecvente:	micțiune anormală
	Cu frecvență necunoscută:	alterarea funcției renale, inclusiv cazuri izolate de insuficiență renală la pacienții cu risc (vezi pct. 4.4)
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:</i>	Mai puțin frecvente:	edeme ale extremităților
	Cu frecvență necunoscută:	artralgie, mialgie
<i>Tulburări metabolice și de nutriție:</i>	Cu frecvență necunoscută:	hiperkaliemie
<i>Tulburări vasculare:</i>	Mai puțin frecvente:	înroșirea feței
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:</i>	Frecvente:	fatigabilitate

Tabelul 1: Reacții adverse din studii clinice controlate cu placebo și din raportările spontane		
<i>Tulburări ale sistemului imunitar:</i>	Cu frecvență necunoscută:	cazuri de reacții de hipersensibilitate cum sunt angioedemul, erupțiile cutanate, urticaria
<i>Tulburări hepatobiliare:</i>	Mai puțin frecvente: Cu frecvență necunoscută:	icter hepatită, funcție hepatică anormală
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânului:</i>	Mai puțin frecvente:	disfuncție sexuală, modificări ale libidoului

Informații suplimentare despre fiecare componentă: în plus față de reacțiile adverse prezentate mai sus pentru această asociere, alte reacții adverse raportate anterior separat pentru componentele individuale sunt reacții adverse potențiale la CoAprovel. Tabelele 2 și 3 detaliază reacțiile adverse raportate pentru fiecare componentă a CoAprovel.

Tabelul 2: Reacții adverse raportate în timpul utilizării irbesartanului în monoterapie		
<i>Tulburări hematologice și limfatice:</i>	Cu frecvență necunoscută:	anemie, trombocitopenie
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:</i>	Mai puțin frecvente:	durere toracică
<i>Tulburări ale sistemului imunitar:</i>	Cu frecvență necunoscută:	reacție anafilactică, inclusiv șoc anafilactic
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	Cu frecvență necunoscută:	hipoglicemie

Tabelul 3: Reacții adverse raportate în timpul utilizării hidroclorotiazidei în monoterapie		
<i>Investigații diagnostice:</i>	Cu frecvență necunoscută:	dezechilibru electrolitic (inclusiv hipokaliemie și hiponatremie, vezi pct. 4.4), hiperuricemie, glicozurie, hiperglicemie, creșteri ale colesterolului și trigliceridelor
<i>Tulburări cardiace:</i>	Cu frecvență necunoscută:	aritmii cardiace
<i>Tulburări hematologice și limfatice:</i>	Cu frecvență necunoscută:	anemie aplastică, deprimarea măduvei osoase, neutropenie/agranulocitoză, anemie hemolitică, leucopenie, trombocitopenie
<i>Tulburări ale sistemului nervos:</i>	Cu frecvență necunoscută:	vertij, parestezii, stare confuzivă, neliniște
<i>Tulburări oculare:</i>	Cu frecvență necunoscută:	vedere încetșată tranzitorie, xantopsie, miopie acută și glaucom secundar acut cu unghi închis, efuziune coroidiană
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:</i>	Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:	sindrom de detresă respiratorie acută (ARDS) (vezi punctul 4.4) detresă respiratorie (inclusiv pneumopatie și edem pulmonar)
<i>Tulburări gastro-intestinale:</i>	Cu frecvență necunoscută:	pancreatită, anorexie, diaree, constipație, iritație gastrică, sialadenită, pierderea apetitului alimentar
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare:</i>	Cu frecvență necunoscută:	nefrită interstițială, disfuncție renală
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:</i>	Cu frecvență necunoscută:	reacții anafilactice, necroliză epidermică toxică, angeite necrozante (vasculite, vasculite cutanate), reacții asemănătoare celor din lupusul eritematos cutanat, reactivarea lupusului eritematos cutanat, reacții de fotosensibilitate, erupții cutanate, urticarie

Tabelul 3: Reacții adverse raportate în timpul utilizării hidroclorotiazidei în monoterapie		
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:</i>	Cu frecvență necunoscută:	slăbiciune, spasm muscular
<i>Tulburări vasculare:</i>	Cu frecvență necunoscută:	hipotensiune arterială ortostatică
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:</i>	Cu frecvență necunoscută:	febră
<i>Tulburări hepatobiliare:</i>	Cu frecvență necunoscută:	icter (icter colestatic intrahepatic)
<i>Tulburări psihice:</i>	Cu frecvență necunoscută:	depresie, tulburări de somn
<i>Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)</i>	Cu frecvență necunoscută:	cancer cutanat de tip non-melanom (carcinom cu celule bazale și carcinom cu celule scuamoase)

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

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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

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

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

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

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II, combinații
Codul ATC: C09DA04

Mecanism de acțiune

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

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

Hidroclorotiazida este un diuretic tiazidic. Mecanismul acțiunii antihipertensive a diureticelor tiazidice nu este pe deplin cunoscut. Tiazidele acționează asupra mecanismelor renale tubulare de reabsorbție a electroliților, crescând direct eliminarea sodiului și a clorului în cantități aproximativ echivalente. Prin favorizarea diurezei, hidroclorotiazida reduce volumul plasmatic, crește activitatea reninei plasmatiche, crește secreția de aldosteron, cu creșterea consecutivă a kaliurezei, a eliminării de bicarbonat pe cale urinară și scăderea concentrației plasmatiche a potasiului. Administrarea concomitentă de irbesartan tinde să reducă pierderile de potasiu induse de aceste diuretice, probabil prin blocarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Pentru hidroclorotiazidă, diureza începe după 2 ore de la administrare, efectul maxim apare la aproximativ 4 ore și se menține timp de aproximativ 6-12 ore.

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

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

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

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

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

Nu s-a studiat efectul asocierii dintre irbesartan și hidroclorotiazidă asupra morbidității și mortalității. Studiile epidemiologice au evidențiat că tratamentul de lungă durată cu hidroclorotiazidă reduce riscul mortalității și morbidității cardiovasculare.

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

Eficacitate și siguranță clinică

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

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

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

Tipul și incidența evenimentelor adverse raportate la pacienții tratați cu terapie combinată au fost similare cu profilul evenimentelor adverse de la pacienții cu monoterapie. În niciunul din grupurile de tratament nu s-au raportat cazuri de sincopă pe perioada celor 8 săptămâni de tratament. În grupul cu tratament combinat și, respectiv, cel cu monoterapie s-au raportat ca și reacții adverse la 0,6% și, respectiv, 0% dintre pacienți, hipotensiune arterială, iar la 2,8%, respectiv 3,1% dintre pacienți amețală.

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

Două studii extinse, randomizate, controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Studiu cu criteriu final global de evaluare, efectuat cu telmisartan administrat în monoterapie sau în asociere cu ramipril) și VA NEPHRON-D (The

Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/Evaluare a nefropatiei din cadrul diabetului zaharat, efectuată de Departamentul pentru veterani)) au investigat administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA și a unui blocant al receptorilor angiotensinei II. ONTARGET este un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de afecțiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoțite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică.

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

Prin urmare, inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie administrați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

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

Cancer cutanat de tip non-melanom:

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Administrarea de hidroclorotiazidă în asocieră cu irbesartan nu are niciun efect asupra proprietăților farmacocinetice ale celor două substanțe active.

Absorbție

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

Distribuție

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

Liniaritate/non-liniaritate

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

Metabolizare

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

Eliminare

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

Insuficiență renală

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

Insuficiență hepatică

La pacienții cu ciroză ușoară până la moderată, parametrii farmacocinetici ai irbesartanului nu sunt modificați semnificativ. Nu s-au efectuat studii la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Irbesartan/hidroclorotiazidă

Toxicitatea potențială a asocierii irbesartan/hidroclorotiazidă după administrarea orală s-a evaluat în studii cu durată de până la 6 luni, efectuate la șobolan și maimuță *Macacus*. Nu s-au evidențiat efecte toxicologice relevante pentru utilizarea terapeutică la om.

Următoarele modificări, observate la șobolan și maimuță *Macacus* la care s-a administrat asocierea irbesartan/hidroclorotiazidă în doze de 10/10 și 90/90 mg/kg și zi, au fost observate și la administrarea în monoterapie a uneia din cele două substanțe active și/sau au fost secundare scăderii tensiunii arteriale (nu s-a observat nicio interacțiune toxicologică semnificativă):

- ☐ modificări renale, caracterizate prin creșteri ușoare ale concentrațiilor plasmatice de uree și creatinină și hiperplazie/hipertrofie a aparatului juxtaglomerular, care sunt consecința directă a acțiunii irbesartanului asupra sistemului renină-angiotensină;
- ☐ scădere ușoară a parametrilor eritrocitari (eritrocite, hemoglobină, hematocrit);
- ☐ s-au observat decolorare a mucoasei gastrice, ulcere și necroze focale ale mucoasei gastrice la câțiva șobolani dintr-un studiu de toxicitate cu durată de 6 luni, efectuat cu dozele de irbesartan 90 mg/kg și zi, hidroclorotiazidă 90 mg/kg și zi și irbesartan/hidroclorotiazidă 10/10 mg/kg și zi. Aceste leziuni nu s-au observat la maimuța *Macacus*;
- ☐ scăderea concentrației plasmatice a potasiului, din cauza hidroclorotiazidei și prevenită parțial atunci când hidroclorotiazida s-a administrat în asociere cu irbesartan.

Majoritatea efectelor menționate mai sus par să fie datorate acțiunii farmacologice a irbesartanului (blocarea angiotensinei II inhibă eliberarea de renină, cu stimularea celulelor secretoare de renină) și apar și la inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei. Aceste efecte nu par să aibă relevanță pentru utilizarea în doze terapeutice a asocierii irbesartan/hidroclorotiazidă la om.

Nu s-a observat niciun efect teratogen la șobolani la care s-a administrat asocierea irbesartan și hidroclorotiazidă în doze toxice pentru mamă. Efectele asocierii irbesartan/hidroclorotiazidă asupra fertilității nu s-au evaluat în studii la animale, întrucât nu există dovezi că irbesartanul sau hidroclorotiazida utilizate în monoterapie ar avea reacții adverse asupra fertilității la animale sau la om. Cu toate acestea, un alt antagonist al angiotensinei II, administrat în monoterapie, a afectat parametrii fertilității în studiile la animale. Aceste efecte s-au observat și la doze mai mici din acest alt antagonist al angiotensinei II, administrat în asociere cu hidroclorotiazida.

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

Irbesartan

Nu s-a evidențiat toxicitate anormală sistemică sau de organ țintă, la dozele relevante clinic. În studiile non-clinice de siguranță, dozele mari de irbesartan (≥ 250 mg/kg și zi la șobolan și ≥ 100 mg/kg și zi la maimuță *Macacus*) au produs o reducere a parametrilor eritrocitari (eritrocite, hemoglobină, hematocrit). La doze foarte mari (≥ 500 mg/kg și zi), irbesartanul a indus modificări degenerative ale rinichiului (cum sunt nefrită interstițială, distensie tubulară, bazofilie tubulară, creșterea concentrațiilor plasmatice ale ureei și creatininei) la șobolan și la maimuța *Macacus*; acestea sunt considerate secundare efectelor hipotensive ale medicamentului, care duc la scăderea perfuziei renale. Mai mult, irbesartanul a indus hiperplazie/hipertrofie a celulelor juxtaglomerulare (la șobolani la doze ≥ 90 mg/kg și zi, la maimuță *Macacus* la doze ≥ 10 mg/kg și zi). Toate aceste modificări au fost considerate ca fiind determinate de acțiunea farmacologică a irbesartanului. La om, pentru dozele terapeutice de irbesartan, hiperplazia/hipertrofia celulelor juxtaglomerulare nu par să aibă nicio relevanță.

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

Fertilitatea și performanțele privind funcția de reproducere nu au fost afectate în studiile clinice la masculii și femelele de șobolan, chiar la doze orale de irbesartan care provoacă un grad de toxicitate la

părinți (de la 50 până la 650 mg/kg și zi), inclusiv mortalitate la doza cea mai mare. Nu au fost observate efecte semnificative în ceea ce privește numărul de corpi luteali, nidări sau feți vii. Irbesartanul nu a afectat supraviețuirea, dezvoltarea sau reproducerea puilor. Studiile la animale indică faptul că irbesartanul marcat radioactiv este detectat la feții de șobolan și iepure. Irbesartanul se excretă în laptele femelelor de șobolan.

Studiile efectuate cu irbesartan la animale au evidențiat efecte toxice tranzitorii la fătul de șobolan (formarea frecventă de cavități la nivelul pelvisului renal, hidroureter sau edem subcutanat), care s-au remis după naștere. La iepure, s-a observat avort sau resorbție embrionară precocă, la doze care au provocat toxicitate maternă semnificativă, inclusiv mortalitate. Nu s-au observat efecte teratogene la șobolan sau iepure.

Hidroclorotiazidă

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Lactoză monohidrat

Celuloză microcristalină

Croscarmeloză sodică

Amidon pregelatinizat

Dioxid de siliciu

Stearat de magneziu

Oxizi roșu și galben de fer

Film:

Lactoză monohidrat

Hipromeloză

Dioxid de titan

Macrogol 3350

Oxizi roșu și negru de fer

Ceară carnauba

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

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

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

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

Cutie cu 56 comprimate filmate în blistere din PVC/PVDC/Aluminiu.
Cutie cu 84 comprimate filmate în blistere din PVC/PVDC/Aluminiu.
Cutie cu 90 comprimate filmate în blistere din PVC/PVDC/ Aluminiu.
Cutie cu 98 comprimate filmate în blistere din PVC/PVDC/Aluminiu.
Cutie cu 56 x 1 comprimate filmate în blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate din PVC/PVDC/Aluminiu.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franța

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 15 Octombrie 1998
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 15 Octombrie 2008

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricanților responsabili pentru eliberarea seriei

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

Sanofi Winthrop Industrie
30-36, avenue Gustave Eiffel
37100 Tours
Franța

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

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

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

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

Nu este cazul.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CoAprovel 150 mg/12,5 mg comprimate
irbesartan/hidroclorotiazidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE

Fiecare comprimat conține: irbesartan 150 mg și hidroclorotiazidă 12,5 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: conține și lactoză monohidrat. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 comprimate
28 comprimate
56 comprimate
56 x 1 comprimate
98 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franța

12. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

CoAprovel 150 mg/12,5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

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

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CoAprovel 150 mg/12,5 mg comprimate
irbesartan/hidroclorotiazidă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sanofi Winthrop Industrie

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

14 - 28 - 56 - 98 comprimate:

Lu
Ma
Mi
Jo
Vi
Sb
Du

56 x 1 comprimate:

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CoAprovel 300 mg/12,5 mg comprimate
irbesartan/hidroclorotiazidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE

Fiecare comprimat conține: irbesartan 300 mg și hidroclorotiazidă 12,5 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: conține și lactoză monohidrat. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 comprimate
28 comprimate
56 comprimate
56 x 1 comprimate
98 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franța

12. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

CoAprovel 300 mg/12,5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

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

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CoAprovel 300 mg/12,5 mg comprimate
irbesartan/hidroclorotiazidă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sanofi Winthrop Industrie

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

14 - 28 - 56 - 98 comprimate:

Lu
Ma
Mi
Jo
Vi
Sb
Du

56 x 1 comprimate:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

CoAprovel 150 mg/12,5 mg comprimate filmate
irbesartan/hidroclorotiazidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE

Fiecare comprimat conține: irbesartan 150 mg și hidroclorotiazidă 12,5 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: conține și lactoză monohidrat. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

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

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

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

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franța

12. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

CoAprovel 150 mg/12,5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

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

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CoAprovel 150 mg/12,5 mg comprimate
irbesartan/hidroclorotiazidă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sanofi Winthrop Industrie

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

14 - 28 - 56 - 84 - 98 comprimate:

Lu
Ma
Mi
Jo
Vi
Sb
Du

30 - 56 x 1 - 90 comprimate:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

CoAprovel 300 mg/12,5 mg comprimate filmate
irbesartan/hidroclorotiazidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE

Fiecare comprimat conține: irbesartan 300 mg și hidroclorotiazidă 12,5 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: conține și lactoză monohidrat. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

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

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

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

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franța

12. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

CoAprovel 300 mg/12,5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

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

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CoAprovel 300 mg/12,5 mg comprimate
irbesartan/hidroclorotiazidă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sanofi Winthrop Industrie

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

14 - 28 - 56 - 84 - 98 comprimate:

Lu
Ma
Mi
Jo
Vi
Sb
Du

30 - 56 x 1 - 90 comprimate:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

CoAprovel 300 mg/25 mg comprimate filmate
irbesartan/hidroclorotiazidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE

Fiecare comprimat conține: irbesartan 300 mg și hidroclorotiazidă 25 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: conține și lactoză monohidrat. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

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

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

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

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franța

12. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

CoAprovel 300 mg/25 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CoAprovel 300 mg/25 mg comprimate
irbesartan/hidroclorotiazidă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sanofi Winthrop Industrie

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

14 - 28 - 56 - 84 - 98 comprimate:

Lu
Ma
Mi
Jo
Vi
Sb
Du

30 - 56 x 1 - 90 comprimate:

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator
CoAprovel 150 mg/12,5 mg comprimate
irbesartan/hidroclorotiazidă

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este CoAprovel și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați CoAprovel
3. Cum să luați CoAprovel
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează CoAprovel
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este CoAprovel și pentru ce se utilizează

CoAprovel este o asociere de două substanțe active, irbesartan și hidroclorotiazidă.

Irbesartanul aparține grupei de medicamente cunoscută sub denumirea de antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II. Angiotensina II este o substanță produsă în organism, care se leagă de anumiți receptori din vasele de sânge, determinând constricția (îngustarea) acestora. Aceasta are ca rezultat creșterea tensiunii arteriale. Irbesartanul împiedică legarea angiotensinei II de acești receptori și determină astfel relaxarea vaselor de sânge și scăderea tensiunii arteriale.

Hidroclorotiazida aparține unui grup de medicamente (denumite diuretice tiazidice) care determină creșterea eliminării de urină și, prin aceasta, scad tensiunea arterială.

Cele două substanțe active din CoAprovel acționează împreună pentru scăderea tensiunii arteriale, permițând o scădere mai mare a tensiunii arteriale decât cea obținută prin administrarea fiecăreia separat.

CoAprovel este utilizat pentru a trata tensiunea arterială crescută, atunci când tratamentul cu irbesartan sau hidroclorotiazidă administrate singure nu vă controlează în mod adecvat tensiunea arterială.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați CoAprovel

Nu luați CoAprovel

- dacă sunteți **alergic** la irbesartan sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6)
- dacă sunteți **alergic** la hidroclorotiazidă sau la alte medicamente derivate de sulfonamide
- dacă sunteți **gravidă în 3 luni împlinite sau mai mult**. (De asemenea, este mai bine să evitați CoAprovel la începutul sarcinii - vezi secțiunea privind sarcina.)
- dacă aveți **afecțiuni severe ale ficatului** sau **rinichilor**
- dacă aveți **o eliminare redusă de urină**
- dacă medicul dumneavoastră stabilește că aveți **concentrații persistent crescute ale calciului din sânge sau concentrații persistent scăzute ale potasiului din sânge**
- **dacă aveți diabet zaharat sau funcția rinichilor afectată** și urmați tratament cu un medicament pentru scăderea tensiunii arteriale care conține aliskiren.

Atenționări și precauții

Înainte să luați CoAprovel, adresați-vă medicului dumneavoastră **dacă vă aflați în oricare dintre următoarele situații:**

- dacă aveți **vărsături sau diaree semnificative**
- dacă suferiți de **afecțiuni ale rinichilor** sau ați suferit **transplant de rinichi**
- dacă suferiți de **afecțiuni cardiace**
- dacă suferiți de **afecțiuni ale ficatului**
- dacă suferiți de **diabet zaharat**
- dacă apar **valori mici ale zahărului în sânge** (simptomele pot include transpirații, slăbiciune, foame, amețeli, tremurături, dureri de cap, valuri de căldură cu înroșirea feței sau paloare, senzații de amorțeală, bătăi puternice, rapide ale inimii), în special dacă sunteți tratat pentru diabet zaharat.
- dacă suferiți de **lupus eritematos** (denumit și lupus sau LES)
- dacă suferiți de **aldosteronism primar** (o afecțiune caracterizată prin producerea crescută de hormon aldosteron, care determină reținerea sodiului în organism și aceasta, la rândul ei, determină o creștere a tensiunii arteriale).
- dacă luați oricare dintre următoarele medicamente utilizate pentru tratarea tensiunii arteriale mari:
 - un inhibitor al ECA (de exemplu, enalapril, lisinopril, ramipril), mai ales dacă aveți probleme ale rinichilor asociate diabetului zaharat.
 - aliskiren.
- dacă ați avut **cancer de piele sau dacă vă apare pe piele o leziune neașteptată** în timpul tratamentului. Tratamentul cu hidroclorotiazidă, în special tratamentul de lungă durată cu doze mari, poate mări riscul de anumite tipuri de cancer de piele și de buză (cancer cutanat de tip non-melanom). Protejați-vă pielea împotriva expunerii la soare și la raze UV în timp ce luați CoAprovel.
- dacă ați avut probleme de respirație sau la plămâni (inclusiv inflamație sau lichid în plămâni) în urma administrării de hidroclorotiazidă în trecut. Dacă aveți dificultăți de respirație severe sau dificultăți de respirație după administrarea CoAprovel, solicitați imediat asistență medicală.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă verifice funcția rinichilor, tensiunea arterială și valorile electroliților (de exemplu, potasiu) din sânge, la intervale regulate de timp.

Vezi și informațiile de la punctul „Nu luați CoAprovel”.

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă credeți că sunteți (sau ați putea rămâne) gravidă. CoAprovel nu este recomandat la începutul sarcinii și nu trebuie luat dacă sunteți gravidă în 3 luni împlinite sau mai mult, deoarece poate cauza leziuni grave la făt dacă este utilizat în această fază (vezi punctul privind sarcina).

De asemenea, trebuie să îl informați pe medicul dumneavoastră:

- dacă urmați o **dietă cu restricție de sare**
- dacă aveți manifestări cum sunt **sete anormală, uscăciune a gurii, slăbiciune generală, somnolență, dureri sau crampe musculare, greață, vărsături sau bătăi anormal de rapide ale inimii**, care pot indica un efect exagerat al hidroclorotiazidei (conținută în CoAprovel)
- dacă prezentați o **sensibilitate crescută a pielii la soare**, cu simptome de arsură (cum ar fi înroșire, mâncărime, inflamație, bășici) care apar mult mai repede decât de obicei
- dacă **urmează să fiți supus unei operații** (intervenții chirurgicale) sau **să vi se administreze anestezice**
- dacă aveți o **scădere a vederii sau durere la nivelul unuia sau ambilor ochi** în timp ce luați CoAprovel. Acestea pot fi simptome ale acumulării de lichid în stratul vascular al ochiului (efuziune coroidiană) sau ale creșterii presiunii din ochi (glaucom) și pot apărea în decurs de ore până la o săptămână de la administrarea CoAprovel. Acest lucru poate duce la pierderea permanentă a vederii, dacă nu sunteți tratat. Dacă în trecut ați avut alergii la peniciline sau sulfonamide, este posibil să aveți un risc mai mare de apariție. Trebuie să întrerupeți tratamentul cu CoAprovel și să solicitați imediat asistență medicală.

Hidroclorotiazida conținută în acest medicament poate pozitiva testele anti-doping.

Copii și adolescenți

CoAprovel nu trebuie administrat copiilor și adolescenților (cu vârsta sub 18 ani).

CoAprovel împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Diureticele, cum este hidroclorotiazida conținută în CoAprovel, pot interacționa cu alte medicamente. Medicamentele care conțin litium nu trebuie luate în asociere cu CoAprovel fără o supraveghere atentă din partea medicului dumneavoastră.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să trebuiască să vă modifice doza și/sau să ia alte măsuri de precauție:

Dacă luați un inhibitor al ECA sau aliskiren (vezi și informațiile de la punctele „Nu luați CoAprovel” și „Atenționări și precauții”).

Este posibil să fie necesar să efectuați analize de sânge, dacă luați:

- suplimente de potasiu
- sare dietetică care conține potasiu
- medicamente care economisesc potasiul sau alte diuretice (medicamente care cresc eliminarea de urină)
- unele laxative
- medicamente pentru tratamentul gutei
- suplimente terapeutice de vitamina D
- medicamente care controlează ritmul cardiac
- medicamente pentru diabet zaharat (antidiabetice orale cum este repaglinida sau insulină)
- carbamazepină (un medicament pentru tratamentul epilepsiei).

De asemenea, este important să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați alte medicamente pentru scăderea tensiunii arteriale, steroizi, medicamente pentru tratamentul cancerului, medicamente pentru ameliorarea durerii, pentru tratamentul artritei sau rășini de tip colestiramină și colestipol pentru scăderea colesterolului din sânge.

CoAprovel împreună cu alimente și băuturi

CoAprovel se poate administra cu sau fără alimente.

Datorită hidroclorotiazidei conținută în CoAprovel, la consumul de alcool etilic în timpul tratamentului cu acest medicament, este posibil să aveți o senzație pronunțată de amețală la statul în picioare, în special la ridicarea în picioare din poziția așezat.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Sarcina

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră credeți că sunteți (sau ați putea rămâne) gravidă. Medicul dumneavoastră vă va sfătui, în mod normal, să opriți tratamentul cu CoAprovel înainte de a rămâne gravidă sau de îndată ce aflați că sunteți gravidă și vă va sfătui să luați un alt medicament în locul CoAprovel. CoAprovel nu este recomandat la începutul sarcinii și nu trebuie luat dacă sunteți gravidă în 3 luni împlinite sau mai mult, deoarece poate determina leziuni grave la făt, dacă este folosit după a treia lună de sarcină.

Alăptarea

Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați sau sunteți pe cale să alăptați. CoAprovel nu este recomandat pentru mamele care alăptează și medicul dumneavoastră poate alege un alt tratament pentru dumneavoastră dacă doriți să alăptați, în special în cazul copilului nou-născut sau al celui născut prematur.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este puțin probabil ca medicamentul CoAprovel să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, în timpul tratamentului hipertensiunii arteriale pot să apară, ocazional, amețeli sau oboseală. Dacă observați apariția acestora, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

CoAprovel conține lactoză. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide (de exemplu lactoză), vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

CoAprovel conține sodiu. Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați CoAprovel

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doze

Doza recomandată de CoAprovel este de unul sau două comprimate o dată pe zi. De obicei, CoAprovel vă este prescris de către medicul dumneavoastră dacă tratamentul dumneavoastră anterior nu a redus îndeajuns tensiunea dumneavoastră arterială. Medicul dumneavoastră vă va instrui cum trebuie să înlocuiți tratamentul anterior cu CoAprovel.

Mod de administrare

CoAprovel se administrează **pe cale orală**. Înghițiți comprimatele cu o cantitate suficientă de lichid (de exemplu un pahar cu apă). Puteți lua CoAprovel cu sau fără alimente. Încercați să luați doza zilnică la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Este important să continuați să luați CoAprovel până când medicul dumneavoastră vă spune să procedați altfel.

Efectul maxim de scădere a tensiunii arteriale trebuie obținut la 6-8 săptămâni după începerea tratamentului.

Dacă luați mai mult CoAprovel decât trebuie

Dacă ați luat din greșeală un număr prea mare de comprimate, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Copiii și adolescenții nu trebuie să folosească CoAprovel

CoAprovel nu trebuie administrat copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani. Dacă un copil a înghițit câteva comprimate, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Dacă uitați să luați CoAprovel

Dacă ați uitat să luați doza zilnică, luați doza următoare ca de obicei. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Unele dintre aceste reacții pot să fie grave și să necesite supraveghere medicală.

La pacienții care au luat irbesartan s-au raportat cazuri rare de reacții alergice pe piele (erupții cutanate, urticarie), precum și umflarea localizată a feței, buzelor și/sau a limbii.

Dacă prezentați oricare dintre simptomele enumerate mai sus sau dacă simțiți că nu mai aveți aer, încetați să mai luați CoAprovel și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Frecvența reacțiilor adverse menționate mai jos este definită utilizând următoarea convenție:

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

Mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 de persoane.

Reacțiile adverse raportate în studiile clinice, pentru pacienții tratați cu CoAprovel au fost:

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- greață/vărsături
- urinare anormală
- oboseală
- amețeli (inclusiv la ridicarea în picioare din poziția culcat sau așezat)
- analizele de sânge pot arăta concentrații crescute ale unei enzime care indică funcția mușchilor și a inimii (creatin-kinază) sau concentrații crescute ale unor substanțe care măsoară funcția rinichilor (azotul ureic din sânge, creatinina).

Dacă oricare dintre aceste reacții adverse vă cauzează probleme, discutați cu medicul dumneavoastră.

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

- diaree
- scăderea tensiunii arteriale
- leșin
- accelerarea bătăilor inimii
- înroșirea feței
- edeme
- disfuncție sexuală (tulburări ale activității sexuale)
- analizele de sânge pot arăta concentrații scăzute ale potasiului și ale sodiului în sângele dumneavoastră.

Dacă oricare dintre aceste reacții adverse vă cauzează probleme, discutați cu medicul dumneavoastră.

Reacții adverse raportate după punerea pe piață a CoAprovel

Unele reacții adverse au fost raportate după punerea pe piață a CoAprovel. Reacțiile adverse cu frecvență necunoscută sunt: dureri de cap, zgomote în urechi, tuse, tulburări ale gustului, indigestie, dureri articulare și musculare, tulburări ale funcției ficatului și alterarea funcției rinichilor, creșterea concentrației potasiului în sânge și reacții alergice cum ar fi erupții cutanate, urticarie, umflarea feței, a buzelor, a gurii, a limbii sau a gâtului. De asemenea, au fost raportate cazuri mai puțin frecvente de icter (îngălbenirea pielii și/sau a albului ochilor).

Ca pentru orice asociere a două substanțe active, nu pot fi excluse reacțiile adverse induse de fiecare componentă individual.

Reacții adverse asociate irbesartanului administrat singur

În plus față de reacțiile adverse enumerate mai sus, au fost raportate, de asemenea, durere toracică, reacții alergice severe (șoc anafilactic), scădere a numărului de globule roșii din sânge (anemie – simptomele pot include: oboseală, dureri de cap, senzație de lipsă de aer în timpul exercițiilor fizice, amețeli și aspect palid) și scăderea numărului de trombocite (o celulă sanguină cu rol esențial în coagularea sângelui) și valori mici ale zahărului în sânge.

Reacții adverse asociate hidroclorotiazidei administrată singură

Pierderea apetitului alimentar; iritație la nivelul stomacului; crampe la nivelul stomacului; constipație; icter (îngălbenirea pielii și/sau a albului ochilor); inflamația pancreasului, caracterizată prin dureri severe în partea superioară a abdomenului, deseori cu greață și vărsături; tulburări de somn; depresie; vedere încețoșată; scăderea numărului celulelor albe sanguine, care poate determina infecții frecvente, febră; scăderea numărului de trombocite (celule sanguine esențiale pentru coagularea sângelui);

scăderea numărului de celule roșii sanguine (anemie), caracterizată prin oboseală, dureri de cap, senzație de lipsă de aer în timpul exercițiilor fizice, amețală și aspect palid; boală de rinichi; probleme ale plămânilor inclusiv pneumonie sau acumulare de lichid la nivelul plămânilor; sensibilitate crescută a pielii la soare; inflamația vaselor de sânge, o boală de piele caracterizată prin exfolierea pielii pe toată suprafața corpului; lupus eritematos cutanat, care se recunoaște prin erupții care pot să apară pe față, gât și scalp; reacții alergice; slăbiciune și spasm muscular; ritm anormal al inimii; scăderea tensiunii arteriale după modificarea poziției corpului; inflamația glandelor salivare; concentrații crescute ale glucozei (zahărului) din sânge; prezența glucozei (zahărului) în urină; creșteri ale unor grăsimi din sânge; concentrații mari ale acidului uric în sânge, care pot determina gută.

Foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 de persoane): Detresă respiratorie acută (semnele includ dificultăți severe de respirație, febră, slăbiciune și confuzie).

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile): Cancer de piele și de buză (cancer cutanat de tip non-melanom), scădere a vederii sau durere oculară din cauza presiunii crescute (semne posibile ale acumulării de lichid în stratul vascular al ochiului (efuziune coroidiană) sau glaucom acut cu unghi închis).

Este cunoscut faptul că reacțiile adverse asociate hidroclorotiazidei se pot intensifica la doze mai mari de hidroclorotiazidă.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează CoAprovel

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

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

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține CoAprovel

- Substanțele active sunt irbesartanul și hidroclorotiazida. Fiecare comprimat de CoAprovel 150 mg/12,5 mg conține irbesartan 150 mg și hidroclorotiazidă 12,5 mg.
- Celelalte componente sunt celuloză microcristalină, croscarmeloză sodică, lactoză monohidrat, stearat de magneziu, dioxid de siliciu coloidal hidratat, amidon de porumb pregelatinizat, oxid roșu și galben de fer (E172). Vezi pct. 2 „CoAprovel conține lactoză”.

Cum arată CoAprovel și conținutul ambalajului

Comprimatele de CoAprovel 150 mg/12,5 mg sunt de culoarea piersicii, biconvexe, ovale, având o inimă gravată pe o față și numărul 2775 inscripționat pe cealaltă față.

Comprimatele de CoAprovel 150 mg/12,5 mg sunt disponibile în cutii cu blistere care conțin 14, 28, 56 sau 98 de comprimate. Sunt disponibile și cutii cu blistere pentru eliberarea unei unități dozate care conțin 56 x 1 comprimat, destinate livrării în spitale.

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franța

Fabricantul

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1, rue de la Vierge
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex - Franța

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37100 Tours - Franța

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800.536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Polska

Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Acest prospect a fost revizuit în .

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Prospect: Informații pentru utilizator
CoAprovel 300 mg/12,5 mg comprimate
irbesartan/hidroclorotiazidă

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este CoAprovel și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați CoAprovel
3. Cum să luați CoAprovel
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează CoAprovel
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este CoAprovel și pentru ce se utilizează

CoAprovel este o asociere de două substanțe active, irbesartan și hidroclorotiazidă.

Irbesartanul aparține grupei de medicamente cunoscută sub denumirea de antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II. Angiotensina II este o substanță produsă în organism, care se leagă de anumiți receptori din vasele de sânge, determinând constricția (îngustarea) acestora. Aceasta are ca rezultat creșterea tensiunii arteriale. Irbesartanul împiedică legarea angiotensinei II de acești receptori și determină astfel relaxarea vaselor de sânge și scăderea tensiunii arteriale.

Hidroclorotiazida aparține unui grup de medicamente (denumite diuretice tiazidice) care determină creșterea eliminării de urină și, prin aceasta, scad tensiunea arterială.

Cele două substanțe active din CoAprovel acționează împreună pentru scăderea tensiunii arteriale, permițând o scădere mai mare a tensiunii arteriale decât cea obținută prin administrarea fiecăreia separat.

CoAprovel este utilizat pentru a trata tensiunea arterială crescută, atunci când tratamentul cu irbesartan sau hidroclorotiazidă administrate singure nu vă controlează în mod adecvat tensiunea arterială.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați CoAprovel

Nu luați CoAprovel

- dacă sunteți **alergic** la irbesartan sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6)
- dacă sunteți **alergic** la hidroclorotiazidă sau la alte medicamente derivate de sulfonamide
- dacă sunteți **gravidă în 3 luni împlinite sau mai mult**. (De asemenea, este mai bine să evitați CoAprovel la începutul sarcinii - vezi secțiunea privind sarcina.)
- dacă aveți **afecțiuni severe ale ficatului** sau **rinichilor**
- dacă aveți **o eliminare redusă de urină**
- dacă medicul dumneavoastră stabilește că aveți **concentrații persistent crescute ale calciului din sânge sau concentrații persistent scăzute ale potasiului din sânge**
- **dacă aveți diabet zaharat sau funcția rinichilor afectată** și urmați tratament cu un medicament pentru scăderea tensiunii arteriale care conține aliskiren.

Atenționări și precauții

Înainte să luați CoAprovel, adresați-vă medicului dumneavoastră **dacă vă aflați în oricare dintre următoarele situații:**

- dacă aveți **vărsături sau diaree semnificative**
- dacă suferiți de **afecțiuni ale rinichilor** sau ați suferit **transplant de rinichi**
- dacă suferiți de **afecțiuni cardiace**
- dacă suferiți de **afecțiuni ale ficatului**
- dacă suferiți de **diabet zaharat**
- dacă apar **valori mici ale zahărului în sânge** (simptomele pot include transpirații, slăbiciune, foame, amețeli, tremurături, dureri de cap, valuri de căldură cu înroșirea feței sau paloare, senzații de amorțeală, bătaii puternice, rapide ale inimii), în special dacă sunteți tratat pentru diabet zaharat.
- dacă suferiți de **lupus eritematos** (denumit și lupus sau LES)
- dacă suferiți de **aldosteronism primar** (o afecțiune caracterizată prin producerea crescută de hormon aldosteron, care determină reținerea sodiului în organism și aceasta, la rândul ei, determină o creștere a tensiunii arteriale).
- dacă luați oricare dintre următoarele medicamente utilizate pentru tratarea tensiunii arteriale mari:
 - un inhibitor al ECA (de exemplu, enalapril, lisinopril, ramipril), mai ales dacă aveți probleme ale rinichilor asociate diabetului zaharat.
 - aliskiren.
- dacă ați avut **cancer de piele sau dacă vă apare pe piele o leziune neașteptată** în timpul tratamentului. Tratamentul cu hidroclorotiazidă, în special tratamentul de lungă durată cu doze mari, poate mări riscul de anumite tipuri de cancer de piele și de buză (cancer cutanat de tip non-melanom). Protejați-vă pielea împotriva expunerii la soare și la raze UV în timp ce luați CoAprovel.
- dacă ați avut probleme de respirație sau la plămâni (inclusiv inflamație sau lichid în plămâni) în urma administrării de hidroclorotiazidă în trecut. Dacă aveți dificultăți de respirație severe sau dificultăți de respirație după administrarea CoAprovel, solicitați imediat asistență medicală.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă verifice funcția rinichilor, tensiunea arterială și valorile electroliților (de exemplu, potasiu) din sânge, la intervale regulate de timp.

Vezi și informațiile de la punctul „Nu luați CoAprovel”.

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă credeți că sunteți (sau ați putea rămâne) gravidă. CoAprovel nu este recomandat la începutul sarcinii și nu trebuie luat dacă sunteți gravidă în 3 luni împlinite sau mai mult, deoarece poate cauza leziuni grave la făt dacă este utilizat în această fază (vezi punctul privind sarcina).

De asemenea, trebuie să îl informați pe medicul dumneavoastră:

- dacă urmați o **dietă cu restricție de sare**
- dacă aveți manifestări cum sunt **sete anormală, uscăciune a gurii, slăbiciune generală, somnolență, dureri sau crampe musculare, greață, vărsături sau bătaii anormal de rapide ale inimii**, care pot indica un efect exagerat al hidroclorotiazidei (conținută în CoAprovel)
- dacă prezentați o **sensibilitate crescută a pielii la soare**, cu simptome de arsură (cum ar fi înroșire, mâncărime, inflamație, bășici) care apar mult mai repede decât de obicei
- dacă **urmează să fiți supus unei operații** (intervenții chirurgicale) sau **să vi se administreze anestezice**
- dacă aveți o **scădere a vederii sau durere la nivelul unuia sau ambilor ochi** în timp ce luați CoAprovel. Acestea pot fi simptome ale acumulării de lichid în stratul vascular al ochiului (efuziune coroidiană) sau ale creșterii presiunii din ochi (glaucom) și pot apărea în decurs de ore până la o săptămână de la administrarea CoAprovel. Acest lucru poate duce la pierderea permanentă a vederii, dacă nu sunteți tratat. Dacă în trecut ați avut alergie la peniciline sau sulfonamide, este posibil să aveți un risc mai mare de apariție. Trebuie să întrerupeți tratamentul cu CoAprovel și să solicitați imediat asistență medicală.

Hidroclorotiazida conținută în acest medicament poate pozitiva testele anti-doping.

Copii și adolescenți

CoAprovel nu trebuie administrat copiilor și adolescenților (cu vârsta sub 18 ani).

CoAprovel împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Diureticele, cum este hidroclorotiazida conținută în CoAprovel, pot interacționa cu alte medicamente. Medicamentele care conțin litium nu trebuie luate în asociere cu CoAprovel fără o supraveghere atentă din partea medicului dumneavoastră.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să trebuiască să vă modifice doza și/sau să ia alte măsuri de precauție:

Dacă luați un inhibitor al ECA sau aliskiren (vezi și informațiile de la punctele „Nu luați CoAprovel” și „Atenționări și precauții”).

Este posibil să fie necesar să efectuați analize de sânge, dacă luați:

- suplimente de potasiu
- sare dietetică care conține potasiu
- medicamente care economisesc potasiul sau alte diuretice (medicamente care cresc eliminarea de urină)
- unele laxative
- medicamente pentru tratamentul gutei
- suplimente terapeutice de vitamina D
- medicamente care controlează ritmul cardiac
- medicamente pentru diabet zaharat (antidiabetice orale cum este repaglinida sau insulină)
- carbamazepină (un medicament pentru tratamentul epilepsiei).

De asemenea, este important să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați alte medicamente pentru scăderea tensiunii arteriale, steroizi, medicamente pentru tratamentul cancerului, medicamente pentru ameliorarea durerii, pentru tratamentul artritei sau rășini de tip colestiramină și colestipol pentru scăderea colesterolului din sânge.

CoAprovel împreună cu alimente și băuturi

CoAprovel se poate administra cu sau fără alimente.

Datorită hidroclorotiazidei conținută în CoAprovel, la consumul de alcool etilic în timpul tratamentului cu acest medicament, este posibil să aveți o senzație pronunțată de amețală la statul în picioare, în special la ridicarea în picioare din poziția așezat.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Sarcina

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră credeți că sunteți (sau ați putea rămâne) gravidă. Medicul dumneavoastră vă va sfătui, în mod normal, să opriți tratamentul cu CoAprovel înainte de a rămâne gravidă sau de îndată ce aflați că sunteți gravidă și vă va sfătui să luați un alt medicament în locul CoAprovel. CoAprovel nu este recomandat la începutul sarcinii și nu trebuie luat dacă sunteți gravidă în 3 luni împlinite sau mai mult, deoarece poate determina leziuni grave la făt, dacă este folosit după a treia lună de sarcină.

Alăptarea

Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați sau sunteți pe cale să alăptați. CoAprovel nu este recomandat pentru mamele care alăptează și medicul dumneavoastră poate alege un alt tratament pentru dumneavoastră dacă doriți să alăptați, în special în cazul copilului nou-născut sau al celui născut prematur.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este puțin probabil ca medicamentul CoAprovel să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, în timpul tratamentului hipertensiunii arteriale pot să apară, ocazional, amețeli sau oboseală. Dacă observați apariția acestora, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

CoAprovel conține lactoză. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide (de exemplu lactoză), vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

CoAprovel conține sodiu. Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați CoAprovel

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doze

Doza recomandată de CoAprovel este de un comprimat o dată pe zi. De obicei, CoAprovel vă este prescris de către medicul dumneavoastră dacă tratamentul dumneavoastră anterior nu a redus îndeajuns tensiunea dumneavoastră arterială. Medicul dumneavoastră vă va instrui cum trebuie să înlocuiți tratamentul anterior cu CoAprovel.

Mod de administrare

CoAprovel se administrează **pe cale orală**. Înghițiți comprimatele cu o cantitate suficientă de lichid (de exemplu un pahar cu apă). Puteți lua CoAprovel cu sau fără alimente. Încercați să luați doza zilnică la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Este important să continuați să luați CoAprovel până când medicul dumneavoastră vă spune să procedați altfel.

Efectul maxim de scădere a tensiunii arteriale trebuie obținut la 6-8 săptămâni după începerea tratamentului.

Dacă luați mai mult CoAprovel decât trebuie

Dacă ați luat din greșeală un număr prea mare de comprimate, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Copiii și adolescenții nu trebuie să folosească CoAprovel

CoAprovel nu trebuie administrat copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani. Dacă un copil a înghițit câteva comprimate, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Dacă uitați să luați CoAprovel

Dacă ați uitat să luați doza zilnică, luați doza următoare ca de obicei. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Unele dintre aceste reacții pot să fie grave și să necesite supraveghere medicală.

La pacienții care au luat irbesartan s-au raportat cazuri rare de reacții alergice pe piele (erupții cutanate, urticarie), precum și umflarea localizată a feței, buzelor și/sau a limbii.

Dacă prezentați oricare dintre simptomele enumerate mai sus sau dacă simțiți că nu mai aveți aer, încetați să mai luați CoAprovel și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Frecvența reacțiilor adverse menționate mai jos este definită utilizând următoarea convenție:

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

Mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 de persoane.

Reacțiile adverse raportate în studiile clinice, pentru pacienții tratați cu CoAprovel au fost:

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- greață/vărsături
- urinare anormală
- oboseală
- amețeli (inclusiv la ridicarea în picioare din poziția culcat sau așezat)
- analizele de sânge pot arăta concentrații crescute ale unei enzime care indică funcția mușchilor și a inimii (creatin-kinază) sau concentrații crescute ale unor substanțe care măsoară funcția rinichilor (azotul ureic din sânge, creatinina).

Dacă oricare dintre aceste reacții adverse vă cauzează probleme, discutați cu medicul dumneavoastră.

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

- diaree
- scăderea tensiunii arteriale
- leșin
- accelerarea bătăilor inimii
- înroșirea feței
- edeme
- disfuncție sexuală (tulburări ale activității sexuale)
- analizele de sânge pot arăta concentrații scăzute ale potasiului și ale sodiului în sângele dumneavoastră.

Dacă oricare dintre aceste reacții adverse vă cauzează probleme, discutați cu medicul dumneavoastră.

Reacții adverse raportate după punerea pe piață a CoAprovel

Unele reacții adverse au fost raportate după punerea pe piață a CoAprovel. Reacțiile adverse cu frecvență necunoscută sunt: dureri de cap, zgomote în urechi, tuse, tulburări ale gustului, indigestie, dureri articulare și musculare, tulburări ale funcției ficatului și alterarea funcției rinichilor, creșterea concentrației potasiului în sânge și reacții alergice cum ar fi erupții cutanate, urticarie, umflarea feței, a buzelor, a gurii, a limbii sau a gâtului. De asemenea, au fost raportate cazuri mai puțin frecvente de icter (îngălbenirea pielii și/sau a albului ochilor).

Ca pentru orice asociere a două substanțe active, nu pot fi excluse reacțiile adverse induse de fiecare componentă individual.

Reacții adverse asociate irbesartanului administrat singur

În plus față de reacțiile adverse enumerate mai sus, au fost raportate, de asemenea, durere toracică, reacții alergice severe (șoc anafilactic), scădere a numărului de globule roșii din sânge (anemie – simptomele pot include: oboseală, dureri de cap, senzație de lipsă de aer în timpul exercițiilor fizice, amețeli și aspect palid) și scăderea numărului de trombocite (o celulă sanguină cu rol esențial în coagularea sângelui) și valori mici ale zahărului în sânge.

Reacții adverse asociate hidroclorotiazidei administrată singură

Pierderea apetitului alimentar; iritație la nivelul stomacului; crampe la nivelul stomacului; constipație; icter (îngălbenirea pielii și/sau a albului ochilor); inflamația pancreasului, caracterizată prin dureri severe în partea superioară a abdomenului, deseori cu greață și vărsături; tulburări de somn; depresie; vedere încețoșată; scăderea numărului celulelor albe sanguine, care poate determina infecții frecvente, febră; scăderea numărului de trombocite (celule sanguine esențiale pentru coagularea sângelui);

scăderea numărului de celule roșii sanguine (anemie), caracterizată prin oboseală, dureri de cap, senzație de lipsă de aer în timpul exercițiilor fizice, amețală și aspect palid; boală de rinichi; probleme ale plămânilor inclusiv pneumonie sau acumulare de lichid la nivelul plămânilor; sensibilitate crescută a pielii la soare; inflamația vaselor de sânge, o boală de piele caracterizată prin exfolierea pielii pe toată suprafața corpului; lupus eritematos cutanat, care se recunoaște prin erupții care pot să apară pe față, gât și scalp; reacții alergice; slăbiciune și spasm muscular; ritm anormal al inimii; scăderea tensiunii arteriale după modificarea poziției corpului; inflamația glandelor salivare; concentrații crescute ale glucozei (zahărului) din sânge; prezența glucozei (zahărului) în urină; creșteri ale unor grăsimi din sânge; concentrații mari ale acidului uric în sânge, care pot determina gută.

Foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 de persoane): Detresă respiratorie acută (semnele includ dificultăți severe de respirație, febră, slăbiciune și confuzie).

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile): Cancer de piele și de buză (cancer cutanat de tip non-melanom), scădere a vederii sau durere oculară din cauza presiunii crescute (semne posibile ale acumulării de lichid în stratul vascular al ochiului (efuziune coroidiană) sau glaucom acut cu unghi închis).

Este cunoscut faptul că reacțiile adverse asociate hidroclorotiazidei se pot intensifica la doze mai mari de hidroclorotiazidă.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează CoAprovel

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

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

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține CoAprovel

- Substanțele active sunt irbesartanul și hidroclorotiazida. Fiecare comprimat de CoAprovel 300 mg/12,5 mg conține irbesartan 300 mg și hidroclorotiazidă 12,5 mg.
- Celelalte componente sunt celuloză microcristalină, croscarmeloză sodică, lactoză monohidrat, stearat de magneziu, dioxid de siliciu coloidal hidratat, amidon de porumb pregelatinizat, oxid roșu și galben de fer (E172). Vezi pct. 2 „CoAprovel conține lactoză”.

Cum arată CoAprovel și conținutul ambalajului

Comprimatele de CoAprovel 300 mg/12,5 mg sunt de culoarea piersicii, biconvexe, ovale, având o inimă gravată pe o față și numărul 2776 inscripționat pe cealaltă față.

Comprimatele de CoAprovel 300 mg/12,5 mg sunt disponibile în cutii cu blistere care conțin 14, 28, 56 sau 98 de comprimate. Sunt disponibile și cutii cu blistere pentru eliberarea unei unități dozate care conțin 56 x 1 comprimat, destinate livrării în spitale.

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franța

Fabricantul

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1, rue de la Vierge
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex - Franța

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37100 Tours - Franța

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα

sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800.536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Polska

Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Acest prospect a fost revizuit în .

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Prospect: Informații pentru utilizator
CoAprovel 150 mg/12,5 mg comprimate filmate
irbesartan/hidroclorotiazidă

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este CoAprovel și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați CoAprovel
3. Cum să luați CoAprovel
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează CoAprovel
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este CoAprovel și pentru ce se utilizează

CoAprovel este o asociere de două substanțe active, irbesartan și hidroclorotiazidă.

Irbesartanul aparține grupei de medicamente cunoscută sub denumirea de antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II. Angiotensina II este o substanță produsă în organism, care se leagă de anumiți receptori din vasele de sânge, determinând constricția (îngustarea) acestora. Aceasta are ca rezultat creșterea tensiunii arteriale. Irbesartanul împiedică legarea angiotensinei II de acești receptori și determină astfel relaxarea vaselor de sânge și scăderea tensiunii arteriale.

Hidroclorotiazida aparține unui grup de medicamente (denumite diuretice tiazidice) care determină creșterea eliminării de urină și, prin aceasta, scad tensiunea arterială.

Cele două substanțe active din CoAprovel acționează împreună pentru scăderea tensiunii arteriale, permițând o scădere mai mare a tensiunii arteriale decât cea obținută prin administrarea fiecăreia separat.

CoAprovel este utilizat pentru a trata tensiunea arterială crescută, atunci când tratamentul cu irbesartan sau hidroclorotiazidă administrate singure nu vă controlează în mod adecvat tensiunea arterială.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați CoAprovel

Nu luați CoAprovel

- dacă sunteți **alergic** la irbesartan sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6)
- dacă sunteți **alergic** la hidroclorotiazidă sau la alte medicamente derivate de sulfonamide
- dacă sunteți **gravidă în 3 luni împlinite sau mai mult**. (De asemenea, este mai bine să evitați CoAprovel la începutul sarcinii - vezi secțiunea privind sarcina.)
- dacă aveți **afecțiuni severe ale ficatului** sau **rinichilor**
- dacă aveți **o eliminare redusă de urină**
- dacă medicul dumneavoastră stabilește că aveți **concentrații persistent crescute ale calciului din sânge sau concentrații persistent scăzute ale potasiului din sânge**
- dacă aveți **diabet zaharat sau funcția rinichilor afectată** și urmați tratament cu un medicament pentru scăderea tensiunii arteriale care conține aliskiren.

Atenționări și precauții

Înainte să luați CoAprovel, adresați-vă medicului dumneavoastră **dacă vă aflați în oricare dintre următoarele situații:**

- dacă aveți **vărsături sau diaree semnificative**
- dacă suferiți de **afecțiuni ale rinichilor** sau ați suferit **transplant de rinichi**
- dacă suferiți de **afecțiuni cardiace**
- dacă suferiți de **afecțiuni ale ficatului**
- dacă suferiți de **diabet zaharat**
- dacă apar **valori mici ale zahărului în sânge** (simptomele pot include transpirații, slăbiciune, foame, amețeli, tremurături, dureri de cap, valuri de căldură cu înroșirea feței sau paloare, senzații de amorțeală, bătaii puternice, rapide ale inimii), în special dacă sunteți tratat pentru diabet zaharat.
- dacă suferiți de **lupus eritematos** (denumit și lupus sau LES)
- dacă suferiți de **aldosteronism primar** (o afecțiune caracterizată prin producerea crescută de hormon aldosteron, care determină reținerea sodiului în organism și aceasta, la rândul ei, determină o creștere a tensiunii arteriale).
- dacă luați oricare dintre următoarele medicamente utilizate pentru tratarea tensiunii arteriale mari:
 - un inhibitor al ECA (de exemplu, enalapril, lisinopril, ramipril), mai ales dacă aveți probleme ale rinichilor asociate diabetului zaharat.
 - aliskiren.
- dacă ați avut **cancer de piele sau dacă vă apare pe piele o leziune neașteptată** în timpul tratamentului. Tratamentul cu hidroclorotiazidă, în special tratamentul de lungă durată cu doze mari, poate mări riscul de anumite tipuri de cancer de piele și de buză (cancer cutanat de tip non-melanom). Protejați-vă pielea împotriva expunerii la soare și la raze UV în timp ce luați CoAprovel.
- dacă ați avut probleme de respirație sau la plămâni (inclusiv inflamație sau lichid în plămâni) în urma administrării de hidroclorotiazidă în trecut. Dacă aveți dificultăți de respirație severe sau dificultăți de respirație după administrarea CoAprovel, solicitați imediat asistență medicală.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă verifice funcția rinichilor, tensiunea arterială și valorile electroliților (de exemplu, potasiu) din sânge, la intervale regulate de timp.

Vezi și informațiile de la punctul „Nu luați CoAprovel”.

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă credeți că sunteți (sau ați putea rămâne) gravidă. CoAprovel nu este recomandat la începutul sarcinii și nu trebuie luat dacă sunteți gravidă în 3 luni împlinite sau mai mult, deoarece poate cauza leziuni grave la făt dacă este utilizat în această fază (vezi punctul privind sarcina).

De asemenea, trebuie să îl informați pe medicul dumneavoastră:

- dacă urmați o **dietă cu restricție de sare**
- dacă aveți manifestări cum sunt **sete anormală, uscăciune a gurii, slăbiciune generală, somnolență, dureri sau crampe musculare, greață, vărsături sau bătaii anormal de rapide ale inimii**, care pot indica un efect exagerat al hidroclorotiazidei (conținută în CoAprovel)
- dacă prezentați o **sensibilitate crescută a pielii la soare**, cu simptome de arsură (cum ar fi înroșire, mâncărime, inflamație, bășici) care apar mult mai repede decât de obicei
- dacă **urmează să fiți supus unei operații** (intervenții chirurgicale) sau **să vi se administreze anestezice**
- dacă aveți o **scădere a vederii sau durere la nivelul unuia sau ambilor ochi** în timp ce luați CoAprovel. Acestea pot fi simptome ale acumulării de lichid în stratul vascular al ochiului (efuziune coroidiană) sau ale creșterii presiunii din ochi (glaucom) și pot apărea în decurs de ore până la o săptămână de la administrarea CoAprovel. Acest lucru poate duce la pierderea permanentă a vederii, dacă nu sunteți tratat. Dacă în trecut ați avut alergii la peniciline sau sulfonamide, este posibil să aveți un risc mai mare de apariție. Trebuie să întrerupeți tratamentul cu CoAprovel și să solicitați imediat asistență medicală.

Hidroclorotiazida conținută în acest medicament poate pozitiva testele anti-doping.

Copii și adolescenți

CoAprovel nu trebuie administrat copiilor și adolescenților (cu vârsta sub 18 ani).

CoAprovel împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Diureticele, cum este hidroclorotiazida conținută în CoAprovel, pot interacționa cu alte medicamente. Medicamentele care conțin litium nu trebuie luate în asociere cu CoAprovel fără o supraveghere atentă din partea medicului dumneavoastră.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să trebuiască să vă modifice doza și/sau să ia alte măsuri de precauție:

Dacă luați un inhibitor al ECA sau aliskiren (vezi și informațiile de la punctele „Nu luați CoAprovel” și „Atenționări și precauții”).

Este posibil să fie necesar să efectuați analize de sânge, dacă luați:

- suplimente de potasiu
- sare dietetică care conține potasiu
- medicamente care economisesc potasiul sau alte diuretice (medicamente care cresc eliminarea de urină)
- unele laxative
- medicamente pentru tratamentul gutei
- suplimente terapeutice de vitamina D
- medicamente care controlează ritmul cardiac
- medicamente pentru diabet zaharat (antidiabetice orale cum este repaglinida sau insulină)
- carbamazepină (un medicament pentru tratamentul epilepsiei).

De asemenea, este important să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați alte medicamente pentru scăderea tensiunii arteriale, steroizi, medicamente pentru tratamentul cancerului, medicamente pentru ameliorarea durerii, pentru tratamentul artritei sau rășini de tip colestiramină și colestipol pentru scăderea colesterolului din sânge.

CoAprovel împreună cu alimente și băuturi

CoAprovel se poate administra cu sau fără alimente.

Datorită hidroclorotiazidei conținută în CoAprovel, la consumul de alcool etilic în timpul tratamentului cu acest medicament, este posibil să aveți o senzație pronunțată de amețală la statul în picioare, în special la ridicarea în picioare din poziția așezat.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Sarcina

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră credeți că sunteți (sau ați putea rămâne) gravidă. Medicul dumneavoastră vă va sfătui, în mod normal, să opriți tratamentul cu CoAprovel înainte de a rămâne gravidă sau de îndată ce aflați că sunteți gravidă și vă va sfătui să luați un alt medicament în locul CoAprovel. CoAprovel nu este recomandat la începutul sarcinii și nu trebuie luat dacă sunteți gravidă în 3 luni împlinite sau mai mult, deoarece poate determina leziuni grave la făt, dacă este folosit după a treia lună de sarcină.

Alăptarea

Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați sau sunteți pe cale să alăptați. CoAprovel nu este recomandat pentru mamele care alăptează și medicul dumneavoastră poate alege un alt tratament pentru dumneavoastră dacă doriți să alăptați, în special în cazul copilului nou-născut sau al celui născut prematur.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este puțin probabil ca medicamentul CoAprovel să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, în timpul tratamentului hipertensiunii arteriale pot să apară, ocazional, amețeli sau oboseală. Dacă observați apariția acestora, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

CoAprovel conține lactoză. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide (de exemplu lactoză), vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

CoAprovel conține sodiu. Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați CoAprovel

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doze

Doza recomandată de CoAprovel este de unul sau două comprimate o dată pe zi. De obicei, CoAprovel vă este prescris de către medicul dumneavoastră dacă tratamentul dumneavoastră anterior nu a redus îndeajuns tensiunea dumneavoastră arterială. Medicul dumneavoastră vă va instrui cum trebuie să înlocuiți tratamentul anterior cu CoAprovel.

Mod de administrare

CoAprovel se administrează **pe cale orală**. Înghițiți comprimatele cu o cantitate suficientă de lichid (de exemplu un pahar cu apă). Puteți lua CoAprovel cu sau fără alimente. Încercați să luați doza zilnică la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Este important să continuați să luați CoAprovel până când medicul dumneavoastră vă spune să procedați altfel.

Efectul maxim de scădere a tensiunii arteriale trebuie obținut la 6-8 săptămâni după începerea tratamentului.

Dacă luați mai mult CoAprovel decât trebuie

Dacă ați luat din greșeală un număr prea mare de comprimate, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Copiii și adolescenții nu trebuie să folosească CoAprovel

CoAprovel nu trebuie administrat copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani. Dacă un copil a înghițit câteva comprimate, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Dacă uitați să luați CoAprovel

Dacă ați uitat să luați doza zilnică, luați doza următoare ca de obicei. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Unele dintre aceste reacții pot să fie grave și să necesite supraveghere medicală.

La pacienții care au luat irbesartan s-au raportat cazuri rare de reacții alergice pe piele (erupții cutanate, urticarie), precum și umflarea localizată a feței, buzelor și/sau a limbii.

Dacă prezentați oricare dintre simptomele enumerate mai sus sau dacă simțiți că nu mai aveți aer, încetați să mai luați CoAprovel și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Frecvența reacțiilor adverse menționate mai jos este definită utilizând următoarea convenție:

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

Mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 de persoane.

Reacțiile adverse raportate în studiile clinice, pentru pacienții tratați cu CoAprovel au fost:

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- greață/vărsături
- urinare anormală
- oboseală
- amețeli (inclusiv la ridicarea în picioare din poziția culcat sau așezat)
- analizele de sânge pot arăta concentrații crescute ale unei enzime care indică funcția mușchilor și a inimii (creatin-kinază) sau concentrații crescute ale unor substanțe care măsoară funcția rinichilor (azotul ureic din sânge, creatinina).

Dacă oricare dintre aceste reacții adverse vă cauzează probleme, discutați cu medicul dumneavoastră.

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

- diaree
- scăderea tensiunii arteriale
- leșin
- accelerarea bătăilor inimii
- înroșirea feței
- edeme
- disfuncție sexuală (tulburări ale activității sexuale)
- analizele de sânge pot arăta concentrații scăzute ale potasiului și ale sodiului în sângele dumneavoastră.

Dacă oricare dintre aceste reacții adverse vă cauzează probleme, discutați cu medicul dumneavoastră.

Reacții adverse raportate după punerea pe piață a CoAprovel

Unele reacții adverse au fost raportate după punerea pe piață a CoAprovel. Reacțiile adverse cu frecvență necunoscută sunt: dureri de cap, zgomote în urechi, tuse, tulburări ale gustului, indigestie, dureri articulare și musculare, tulburări ale funcției ficatului și alterarea funcției rinichilor, creșterea concentrației potasiului în sânge și reacții alergice cum ar fi erupții cutanate, urticarie, umflarea feței, a buzelor, a gurii, a limbii sau a gâtului. De asemenea, au fost raportate cazuri mai puțin frecvente de icter (îngălbenirea pielii și/sau a albului ochilor).

Ca pentru orice asociere a două substanțe active, nu pot fi excluse reacțiile adverse induse de fiecare componentă individual.

Reacții adverse asociate irbesartanului administrat singur

În plus față de reacțiile adverse enumerate mai sus, au fost raportate, de asemenea, durere toracică, reacții alergice severe (șoc anafilactic), scădere a numărului de globule roșii din sânge (anemie – simptomele pot include: oboseală, dureri de cap, senzație de lipsă de aer în timpul exercițiilor fizice, amețeli și aspect palid) și scăderea numărului de trombocite (o celulă sanguină cu rol esențial în coagularea sângelui) și valori mici ale zahărului în sânge.

Reacții adverse asociate hidroclorotiazidei administrată singură

Pierderea apetitului alimentar; iritație la nivelul stomacului; crampe la nivelul stomacului; constipație; icter (îngălbenirea pielii și/sau a albului ochilor); inflamația pancreasului, caracterizată prin dureri severe în partea superioară a abdomenului, deseori cu greață și vărsături; tulburări de somn; depresie; vedere încețoșată; scăderea numărului celulelor albe sanguine, care poate determina infecții frecvente, febră; scăderea numărului de trombocite (celule sanguine esențiale pentru coagularea sângelui);

scăderea numărului de celule roșii sanguine (anemie), caracterizată prin oboseală, dureri de cap, senzație de lipsă de aer în timpul exercițiilor fizice, amețală și aspect palid; boală de rinichi; probleme ale plămânilor inclusiv pneumonie sau acumulare de lichid la nivelul plămânilor; sensibilitate crescută a pielii la soare; inflamația vaselor de sânge, o boală de piele caracterizată prin exfolierea pielii pe toată suprafața corpului; lupus eritematos cutanat, care se recunoaște prin erupții care pot să apară pe față, gât și scalp; reacții alergice; slăbiciune și spasm muscular; ritm anormal al inimii; scăderea tensiunii arteriale după modificarea poziției corpului; inflamația glandelor salivare; concentrații crescute ale glucozei (zahărului) din sânge; prezența glucozei (zahărului) în urină; creșteri ale unor grăsimi din sânge; concentrații mari ale acidului uric în sânge, care pot determina gută.

Foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 de persoane): Detresă respiratorie acută (semnele includ dificultăți severe de respirație, febră, slăbiciune și confuzie).

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile): Cancer de piele și de buză (cancer cutanat de tip non-melanom), scădere a vederii sau durere oculară din cauza presiunii crescute (semne posibile ale acumulării de lichid în stratul vascular al ochiului (efuziune coroidiană) sau glaucom acut cu unghi închis).

Este cunoscut faptul că reacțiile adverse asociate hidroclorotiazidei se pot intensifica la doze mai mari de hidroclorotiazidă.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează CoAprovel

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

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

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține CoAprovel

- Substanțele active sunt irbesartanul și hidroclorotiazida. Fiecare comprimat filmat de CoAprovel 150 mg/12,5 mg conține irbesartan 150 mg și hidroclorotiazidă 12,5 mg.
- Celelalte componente sunt lactoză monohidrat, celuloză microcristalină, croscarmeloză sodică, hipromeloză, dioxid de siliciu, stearat de magneziu, dioxid de titan, macrogol 3000, oxizi roșu și galben de fer, ceară carnauba. Vezi pct. 2 „CoAprovel conține lactoză”.

Cum arată CoAprovel și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate de CoAprovel 150 mg/12,5 mg sunt culoarea piersicii, biconvexe, ovale, având o inimă gravată pe o față și numărul 2875 inscripționat pe cealaltă față.

Comprimatele filmate de CoAprovel 150 mg/12,5 mg sunt disponibile în cutii cu blistere care conțin 14, 28, 30, 56, 84, 90 sau 98 de comprimate filmate. Sunt disponibile și cutii cu blistere pentru eliberarea unei unități dozate care conțin 56 x 1 comprimat filmat, destinate livrării în spitale.

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franța

Fabricantul

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1, rue de la Vierge
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex - Franța

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37100 Tours - Franța

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800.536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Acest prospect a fost revizuit în .

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Prospect: Informații pentru utilizator
CoAprovel 300 mg/12,5 mg comprimate filmate
irbesartan/hidroclorotiazidă

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este CoAprovel și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați CoAprovel
3. Cum să luați CoAprovel
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează CoAprovel
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este CoAprovel și pentru ce se utilizează

CoAprovel este o asociere de două substanțe active, irbesartan și hidroclorotiazidă.

Irbesartanul aparține grupei de medicamente cunoscută sub denumirea de antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II. Angiotensina II este o substanță produsă în organism, care se leagă de anumiți receptori din vasele de sânge, determinând constricția (îngustarea) acestora. Aceasta are ca rezultat creșterea tensiunii arteriale. Irbesartanul împiedică legarea angiotensinei II de acești receptori și determină astfel relaxarea vaselor de sânge și scăderea tensiunii arteriale.

Hidroclorotiazida aparține unui grup de medicamente (denumite diuretice tiazidice) care determină creșterea eliminării de urină și, prin aceasta, scad tensiunea arterială.

Cele două substanțe active din CoAprovel acționează împreună pentru scăderea tensiunii arteriale, permițând o scădere mai mare a tensiunii arteriale decât cea obținută prin administrarea fiecăreia separat.

CoAprovel este utilizat pentru a trata tensiunea arterială crescută, atunci când tratamentul cu irbesartan sau hidroclorotiazidă administrate singure nu vă controlează în mod adecvat tensiunea arterială.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați CoAprovel

Nu luați CoAprovel

- dacă sunteți **alergic** la irbesartan sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6)
- dacă sunteți **alergic** la hidroclorotiazidă sau la alte medicamente derivate de sulfonamide
- dacă sunteți **gravidă în 3 luni împlinite sau mai mult**. (De asemenea, este mai bine să evitați CoAprovel la începutul sarcinii - vezi secțiunea privind sarcina.)
- dacă aveți **afecțiuni severe ale ficatului sau rinichilor**
- dacă aveți **o eliminare redusă de urină**
- dacă medicul dumneavoastră stabilește că aveți **concentrații persistent crescute ale calciului din sânge sau concentrații persistent scăzute ale potasiului din sânge**
- **dacă aveți diabet zaharat sau funcția rinichilor afectată** și urmați tratament cu un medicament pentru scăderea tensiunii arteriale care conține aliskiren.

Atenționări și precauții

Înainte să luați CoAprovel, adresați-vă medicului dumneavoastră **dacă vă aflați în oricare dintre următoarele situații:**

- dacă aveți **vărsături sau diaree semnificative**
- dacă suferiți de **afecțiuni ale rinichilor** sau ați suferit **transplant de rinichi**
- dacă suferiți de **afecțiuni cardiace**
- dacă suferiți de **afecțiuni ale ficatului**
- dacă suferiți de **diabet zaharat**
- dacă apar **valori mici ale zahărului în sânge** (simptomele pot include transpirații, slăbiciune, foame, amețeli, tremurături, dureri de cap, valuri de căldură cu înroșirea feței sau paloare, senzații de amorțeală, bătaii puternice, rapide ale inimii), în special dacă sunteți tratat pentru diabet zaharat.
- dacă suferiți de **lupus eritematos** (denumit și lupus sau LES)
- dacă suferiți de **aldosteronism primar** (o afecțiune caracterizată prin producerea crescută de hormon aldosteron, care determină reținerea sodiului în organism și aceasta, la rândul ei, determină o creștere a tensiunii arteriale).
- dacă luați oricare dintre următoarele medicamente utilizate pentru tratarea tensiunii arteriale mari:
 - un inhibitor al ECA (de exemplu, enalapril, lisinopril, ramipril), mai ales dacă aveți probleme ale rinichilor asociate diabetului zaharat.
 - aliskiren.
- dacă ați avut **cancer de piele sau dacă vă apare pe piele o leziune neașteptată** în timpul tratamentului. Tratamentul cu hidroclorotiazidă, în special tratamentul de lungă durată cu doze mari, poate mări riscul de anumite tipuri de cancer de piele și de buză (cancer cutanat de tip non-melanom). Protejați-vă pielea împotriva expunerii la soare și la raze UV în timp ce luați CoAprovel.
- dacă ați avut probleme de respirație sau la plămâni (inclusiv inflamație sau lichid în plămâni) în urma administrării de hidroclorotiazidă în trecut. Dacă aveți dificultăți de respirație severe sau dificultăți de respirație după administrarea CoAprovel, solicitați imediat asistență medicală.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă verifice funcția rinichilor, tensiunea arterială și valorile electroliților (de exemplu, potasiu) din sânge, la intervale regulate de timp.

Vezi și informațiile de la punctul „Nu luați CoAprovel”.

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă credeți că sunteți (sau ați putea rămâne) gravidă. CoAprovel nu este recomandat la începutul sarcinii și nu trebuie luat dacă sunteți gravidă în 3 luni împlinite sau mai mult, deoarece poate cauza leziuni grave la făt dacă este utilizat în această fază (vezi punctul privind sarcina).

De asemenea, trebuie să îl informați pe medicul dumneavoastră:

- dacă urmați o **dietă cu restricție de sare**
- dacă aveți manifestări cum sunt **sete anormală, uscăciune a gurii, slăbiciune generală, somnolență, dureri sau crampe musculare, greață, vărsături sau bătaii anormal de rapide ale inimii**, care pot indica un efect exagerat al hidroclorotiazidei (conținută în CoAprovel)
- dacă prezentați o **sensibilitate crescută a pielii la soare**, cu simptome de arsură (cum ar fi înroșire, mâncărime, inflamație, bășici) care apar mult mai repede decât de obicei
- dacă **urmează să fiți supus unei operații** (intervenții chirurgicale) sau **să vi se administreze anestezice**
- dacă aveți o **scădere a vederii sau durere la nivelul unuia sau ambilor ochi** în timp ce luați CoAprovel. Acestea pot fi simptome ale acumulării de lichid în stratul vascular al ochiului (efuziune coroidiană) sau ale creșterii presiunii din ochi (glaucom) și pot apărea în decurs de ore până la o săptămână de la administrarea CoAprovel. Acest lucru poate duce la pierderea permanentă a vederii, dacă nu sunteți tratat. Dacă în trecut ați avut alergii la peniciline sau sulfonamide, este posibil să aveți un risc mai mare de apariție. Trebuie să întrerupeți tratamentul cu CoAprovel și să solicitați imediat asistență medicală.

Hidroclorotiazida conținută în acest medicament poate pozitiva testele anti-doping.

Copii și adolescenți

CoAprovel nu trebuie administrat copiilor și adolescenților (cu vârsta sub 18 ani).

CoAprovel împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Diureticele, cum este hidroclorotiazida conținută în CoAprovel, pot interacționa cu alte medicamente. Medicamentele care conțin litium nu trebuie luate în asociere cu CoAprovel fără o supraveghere atentă din partea medicului dumneavoastră.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să trebuiască să vă modifice doza și/sau să ia alte măsuri de precauție:

Dacă luați un inhibitor al ECA sau aliskiren (vezi și informațiile de la punctele „Nu luați CoAprovel” și „Atenționări și precauții”).

Este posibil să fie necesar să efectuați analize de sânge, dacă luați:

- suplimente de potasiu
- sare dietetică care conține potasiu
- medicamente care economisesc potasiul sau alte diuretice (medicamente care cresc eliminarea de urină)
- unele laxative
- medicamente pentru tratamentul gutei
- suplimente terapeutice de vitamina D
- medicamente care controlează ritmul cardiac
- medicamente pentru diabet zaharat (antidiabetice orale cum este repaglinida sau insulină)
- carbamazepină (un medicament pentru tratamentul epilepsiei).

De asemenea, este important să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați alte medicamente pentru scăderea tensiunii arteriale, steroizi, medicamente pentru tratamentul cancerului, medicamente pentru ameliorarea durerii, pentru tratamentul artritei sau rășini de tip colestiramină și colestipol pentru scăderea colesterolului din sânge.

CoAprovel împreună cu alimente și băuturi

CoAprovel se poate administra cu sau fără alimente.

Datorită hidroclorotiazidei conținută în CoAprovel, la consumul de alcool etilic în timpul tratamentului cu acest medicament, este posibil să aveți o senzație pronunțată de amețală la statul în picioare, în special la ridicarea în picioare din poziția așezat.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Sarcina

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră credeți că sunteți (sau ați putea rămâne) gravidă. Medicul dumneavoastră vă va sfătui, în mod normal, să opriți tratamentul cu CoAprovel înainte de a rămâne gravidă sau de îndată ce aflați că sunteți gravidă și vă va sfătui să luați un alt medicament în locul CoAprovel. CoAprovel nu este recomandat la începutul sarcinii și nu trebuie luat dacă sunteți gravidă în 3 luni împlinite sau mai mult, deoarece poate determina leziuni grave la făt, dacă este folosit după a treia lună de sarcină.

Alăptarea

Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați sau sunteți pe cale să alăptați. CoAprovel nu este recomandat pentru mamele care alăptează și medicul dumneavoastră poate alege un alt tratament pentru dumneavoastră dacă doriți să alăptați, în special în cazul copilului nou-născut sau al celui născut prematur.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este puțin probabil ca medicamentul CoAprovel să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, în timpul tratamentului hipertensiunii arteriale pot să apară, ocazional, amețeli sau oboseală. Dacă observați apariția acestora, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

CoAprovel conține lactoză. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide (de exemplu lactoză), vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

CoAprovel conține sodiu. Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați CoAprovel

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doze

Doza recomandată de CoAprovel este de un comprimat o dată pe zi. De obicei, CoAprovel vă este prescris de către medicul dumneavoastră dacă tratamentul dumneavoastră anterior nu a redus îndeajuns tensiunea dumneavoastră arterială. Medicul dumneavoastră vă va instrui cum trebuie să înlocuiți tratamentul anterior cu CoAprovel.

Mod de administrare

CoAprovel se administrează **pe cale orală**. Înghițiți comprimatele cu o cantitate suficientă de lichid (de exemplu un pahar cu apă). Puteți lua CoAprovel cu sau fără alimente. Încercați să luați doza zilnică la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Este important să continuați să luați CoAprovel până când medicul dumneavoastră vă spune să procedați altfel.

Efectul maxim de scădere a tensiunii arteriale trebuie obținut la 6-8 săptămâni după începerea tratamentului.

Dacă luați mai mult CoAprovel decât trebuie

Dacă ați luat din greșeală un număr prea mare de comprimate, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Copiii și adolescenții nu trebuie să folosească CoAprovel

CoAprovel nu trebuie administrat copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani. Dacă un copil a înghițit câteva comprimate, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Dacă uitați să luați CoAprovel

Dacă ați uitat să luați doza zilnică, luați doza următoare ca de obicei. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Unele dintre aceste reacții pot să fie grave și să necesite supraveghere medicală.

La pacienții care au luat irbesartan s-au raportat cazuri rare de reacții alergice pe piele (erupții cutanate, urticarie), precum și umflarea localizată a feței, buzelor și/sau a limbii.

Dacă prezentați oricare dintre simptomele enumerate mai sus sau dacă simțiți că nu mai aveți aer, încetați să mai luați CoAprovel și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Frecvența reacțiilor adverse menționate mai jos este definită utilizând următoarea convenție:

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

Mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 de persoane.

Reacțiile adverse raportate în studiile clinice, pentru pacienții tratați cu CoAprovel au fost:

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- greață/vărsături
- urinare anormală
- oboseală
- amețeli (inclusiv la ridicarea în picioare din poziția culcat sau așezat)
- analizele de sânge pot arăta concentrații crescute ale unei enzime care indică funcția mușchilor și a inimii (creatin-kinază) sau concentrații crescute ale unor substanțe care măsoară funcția rinichilor (azotul ureic din sânge, creatinina).

Dacă oricare dintre aceste reacții adverse vă cauzează probleme, discutați cu medicul dumneavoastră.

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

- diaree
- scăderea tensiunii arteriale
- leșin
- accelerarea bătăilor inimii
- înroșirea feței
- edeme
- disfuncție sexuală (tulburări ale activității sexuale)
- analizele de sânge pot arăta concentrații scăzute ale potasiului și ale sodiului în sângele dumneavoastră.

Dacă oricare dintre aceste reacții adverse vă cauzează probleme, discutați cu medicul dumneavoastră.

Reacții adverse raportate după punerea pe piață a CoAprovel

Unele reacții adverse au fost raportate după punerea pe piață a CoAprovel. Reacțiile adverse cu frecvență necunoscută sunt: dureri de cap, zgomote în urechi, tuse, tulburări ale gustului, indigestie, dureri articulare și musculare, tulburări ale funcției ficatului și alterarea funcției rinichilor, creșterea concentrației potasiului în sânge și reacții alergice cum ar fi erupții cutanate, urticarie, umflarea feței, a buzelor, a gurii, a limbii sau a gâtului. De asemenea, au fost raportate cazuri mai puțin frecvente de icter (îngălbenirea pielii și/sau a albului ochilor).

Ca pentru orice asociere a două substanțe active, nu pot fi excluse reacțiile adverse induse de fiecare componentă individual.

Reacții adverse asociate irbesartanului administrat singur

În plus față de reacțiile adverse enumerate mai sus, au fost raportate, de asemenea, durere toracică, reacții alergice severe (șoc anafilactic), scădere a numărului de globule roșii din sânge (anemie – simptomele pot include: oboseală, dureri de cap, senzație de lipsă de aer în timpul exercițiilor fizice, amețeli și aspect palid) și scăderea numărului de trombocite (o celulă sanguină cu rol esențial în coagularea sângelui) și valori mici ale zahărului în sânge.

Reacții adverse asociate hidroclorotiazidei administrată singură

Pierderea apetitului alimentar; iritație la nivelul stomacului; crampe la nivelul stomacului; constipație; icter (îngălbenirea pielii și/sau a albului ochilor); inflamația pancreasului, caracterizată prin dureri severe în partea superioară a abdomenului, deseori cu greață și vărsături; tulburări de somn; depresie; vedere încețoșată; scăderea numărului celulelor albe sanguine, care poate determina infecții frecvente, febră; scăderea numărului de trombocite (celule sanguine esențiale pentru coagularea sângelui);

scăderea numărului de celule roșii sanguine (anemie), caracterizată prin oboseală, dureri de cap, senzație de lipsă de aer în timpul exercițiilor fizice, amețală și aspect palid; boală de rinichi; probleme ale plămânilor inclusiv pneumonie sau acumulare de lichid la nivelul plămânilor; sensibilitate crescută a pielii la soare; inflamația vaselor de sânge, o boală de piele caracterizată prin exfolierea pielii pe toată suprafața corpului; lupus eritematos cutanat, care se recunoaște prin erupții care pot să apară pe față, gât și scalp; reacții alergice; slăbiciune și spasm muscular; ritm anormal al inimii; scăderea tensiunii arteriale după modificarea poziției corpului; inflamația glandelor salivare; concentrații crescute ale glucozei (zahărului) din sânge; prezența glucozei (zahărului) în urină; creșteri ale unor grăsimi din sânge; concentrații mari ale acidului uric în sânge, care pot determina gută.

Foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 de persoane): Detresă respiratorie acută (semnele includ dificultăți severe de respirație, febră, slăbiciune și confuzie).

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile): Cancer de piele și de buză (cancer cutanat de tip non-melanom), scădere a vederii sau durere oculară din cauza presiunii crescute (semne posibile ale acumulării de lichid în stratul vascular al ochiului (efuziune coroidiană) sau glaucom acut cu unghi închis).

Este cunoscut faptul că reacțiile adverse asociate hidroclorotiazidei se pot intensifica la doze mai mari de hidroclorotiazidă.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează CoAprovel

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

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

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține CoAprovel

- Substanțele active sunt irbesartanul și hidroclorotiazida. Fiecare comprimat filmat de CoAprovel 300 mg/12,5 mg conține irbesartan 300 mg și hidroclorotiazidă 12,5 mg.
- Celelalte componente sunt lactoză monohidrat, celuloză microcristalină, croscarmeloză sodică, hipromeloză, dioxid de siliciu, stearat de magneziu, dioxid de titan, macrogol 3000, oxizi roșu și galben de fer, ceară carnauba. Vezi pct. 2 „CoAprovel conține lactoză”.

Cum arată CoAprovel și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate de CoAprovel 300 mg/12,5 mg sunt culoarea piersicii, biconvexe, ovale, având o inimă gravată pe o față și numărul 2876 inscripționat pe cealaltă față.

Comprimatele filmate de CoAprovel 300 mg/12,5 mg sunt disponibile în cutii cu blistere care conțin 14, 28, 30, 56, 84, 90 sau 98 de comprimate filmate. Sunt disponibile și cutii cu blistere pentru eliberarea unei unități dozate care conțin 56 x 1 comprimat filmat, destinate livrării în spitale.

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franța

Fabricantul

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1, rue de la Vierge
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex - Franța

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37100 Tours - Franța

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800.536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Acest prospect a fost revizuit în .

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Prospect: Informații pentru utilizator
CoAprovel 300 mg/25 mg comprimate filmate
irbesartan/hidroclorotiazidă

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este CoAprovel și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați CoAprovel
3. Cum să luați CoAprovel
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează CoAprovel
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este CoAprovel și pentru ce se utilizează

CoAprovel este o asociere de două substanțe active, irbesartan și hidroclorotiazidă.

Irbesartanul aparține grupei de medicamente cunoscută sub denumirea de antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II. Angiotensina II este o substanță produsă în organism, care se leagă de anumiți receptori din vasele de sânge, determinând constricția (îngustarea) acestora. Aceasta are ca rezultat creșterea tensiunii arteriale. Irbesartanul împiedică legarea angiotensinei II de acești receptori și determină astfel relaxarea vaselor de sânge și scăderea tensiunii arteriale.

Hidroclorotiazida aparține unui grup de medicamente (denumite diuretice tiazidice) care determină creșterea eliminării de urină și, prin aceasta, scad tensiunea arterială.

Cele două substanțe active din CoAprovel acționează împreună pentru scăderea tensiunii arteriale, permițând o scădere mai mare a tensiunii arteriale decât cea obținută prin administrarea fiecăreia separat.

CoAprovel este utilizat pentru a trata tensiunea arterială crescută, atunci când tratamentul cu irbesartan sau hidroclorotiazidă administrate singure nu vă controlează în mod adecvat tensiunea arterială.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați CoAprovel

Nu luați CoAprovel

- dacă sunteți **alergic** la irbesartan sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6)
- dacă sunteți **alergic** la hidroclorotiazidă sau la alte medicamente derivate de sulfonamide
- dacă sunteți **gravidă în 3 luni împlinite sau mai mult**. (De asemenea, este mai bine să evitați CoAprovel la începutul sarcinii - vezi secțiunea privind sarcina.)
- dacă aveți **afecțiuni severe ale ficatului** sau **rinichilor**
- dacă aveți **o eliminare redusă de urină**
- dacă medicul dumneavoastră stabilește că aveți **concentrații persistent crescute ale calciului din sânge sau concentrații persistent scăzute ale potasiului din sânge**
- **dacă aveți diabet zaharat sau funcția rinichilor afectată** și urmați tratament cu un medicament pentru scăderea tensiunii arteriale care conține aliskiren.

Atenționări și precauții

Înainte să luați CoAprovel, adresați-vă medicului dumneavoastră **dacă vă aflați în oricare dintre următoarele situații:**

- dacă aveți **vărsături sau diaree semnificative**
- dacă suferiți de **afecțiuni ale rinichilor** sau ați suferit **transplant de rinichi**
- dacă suferiți de **afecțiuni cardiace**
- dacă suferiți de **afecțiuni ale ficatului**
- dacă suferiți de **diabet zaharat**
- dacă apar **valori mici ale zahărului în sânge** (simptomele pot include transpirații, slăbiciune, foame, amețeli, tremurături, dureri de cap, valuri de căldură cu înroșirea feței sau paloare, senzații de amorțeală, bătaii puternice, rapide ale inimii), în special dacă sunteți tratat pentru diabet zaharat.
- dacă suferiți de **lupus eritematos** (denumit și lupus sau LES)
- dacă suferiți de **aldosteronism primar** (o afecțiune caracterizată prin producerea crescută de hormon aldosteron, care determină reținerea sodiului în organism și aceasta, la rândul ei, determină o creștere a tensiunii arteriale).
- dacă luați oricare dintre următoarele medicamente utilizate pentru tratarea tensiunii arteriale mari:
 - un inhibitor al ECA (de exemplu, enalapril, lisinopril, ramipril), mai ales dacă aveți probleme ale rinichilor asociate diabetului zaharat.
 - aliskiren.
- dacă ați avut **cancer de piele sau dacă vă apare pe piele o leziune neașteptată** în timpul tratamentului. Tratamentul cu hidroclorotiazidă, în special tratamentul de lungă durată cu doze mari, poate mări riscul de anumite tipuri de cancer de piele și de buză (cancer cutanat de tip non-melanom). Protejați-vă pielea împotriva expunerii la soare și la raze UV în timp ce luați CoAprovel.
- dacă ați avut probleme de respirație sau la plămâni (inclusiv inflamație sau lichid în plămâni) în urma administrării de hidroclorotiazidă în trecut. Dacă aveți dificultăți de respirație severe sau dificultăți de respirație după administrarea CoAprovel, solicitați imediat asistență medicală.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă verifice funcția rinichilor, tensiunea arterială și valorile electroliților (de exemplu, potasiu) din sânge, la intervale regulate de timp.

Vezi și informațiile de la punctul „Nu luați CoAprovel”.

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă credeți că sunteți (sau ați putea rămâne) gravidă. CoAprovel nu este recomandat la începutul sarcinii și nu trebuie luat dacă sunteți gravidă în 3 luni împlinite sau mai mult, deoarece poate cauza leziuni grave la făt dacă este utilizat în această fază (vezi punctul privind sarcina).

De asemenea, trebuie să îl informați pe medicul dumneavoastră:

- dacă urmați o **dietă cu restricție de sare**
- dacă aveți manifestări cum sunt **sete anormală, uscăciune a gurii, slăbiciune generală, somnolență, dureri sau crampe musculare, greață, vărsături sau bătaii anormal de rapide ale inimii**, care pot indica un efect exagerat al hidroclorotiazidei (conținută în CoAprovel)
- dacă prezentați o **sensibilitate crescută a pielii la soare**, cu simptome de arsură (cum ar fi înroșire, mâncărime, inflamație, bășici) care apar mult mai repede decât de obicei
- dacă **urmează să fiți supus unei operații** (intervenții chirurgicale) sau **să vi se administreze anestezice**
- dacă aveți o **scădere a vederii sau durere la nivelul unuia sau ambilor ochi** în timp ce luați CoAprovel. Acestea pot fi simptome ale acumulării de lichid în stratul vascular al ochiului (efuziune coroidiană) sau ale creșterii presiunii din ochi (glaucom) și pot apărea în decurs de ore până la o săptămână de la administrarea CoAprovel. Acest lucru poate duce la pierderea permanentă a vederii, dacă nu sunteți tratat. Dacă în trecut ați avut alergie la peniciline sau sulfonamide, este posibil să aveți un risc mai mare de apariție. Trebuie să întrerupeți tratamentul cu CoAprovel și să solicitați imediat asistență medicală.

Hidroclorotiazida conținută în acest medicament poate pozitiva testele anti-doping.

Copii și adolescenți

CoAprovel nu trebuie administrat copiilor și adolescenților (cu vârsta sub 18 ani).

CoAprovel împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Diureticele, cum este hidroclorotiazida conținută în CoAprovel, pot interacționa cu alte medicamente. Medicamentele care conțin litium nu trebuie luate în asociere cu CoAprovel fără o supraveghere atentă din partea medicului dumneavoastră.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să trebuiască să vă modifice doza și/sau să ia alte măsuri de precauție:

Dacă luați un inhibitor al ECA sau aliskiren (vezi și informațiile de la punctele „Nu luați CoAprovel” și „Atenționări și precauții”).

Este posibil să fie necesar să efectuați analize de sânge, dacă luați:

- suplimente de potasiu
- sare dietetică care conține potasiu
- medicamente care economisesc potasiul sau alte diuretice (medicamente care cresc eliminarea de urină)
- unele laxative
- medicamente pentru tratamentul gutei
- suplimente terapeutice de vitamina D
- medicamente care controlează ritmul cardiac
- medicamente pentru diabet zaharat (antidiabetice orale cum este repaglinida sau insulină)
- carbamazepină (un medicament pentru tratamentul epilepsiei).

De asemenea, este important să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați alte medicamente pentru scăderea tensiunii arteriale, steroizi, medicamente pentru tratamentul cancerului, medicamente pentru ameliorarea durerii, pentru tratamentul artritei sau rășini de tip colestiramină și colestipol pentru scăderea colesterolului din sânge.

CoAprovel împreună cu alimente și băuturi

CoAprovel se poate administra cu sau fără alimente.

Datorită hidroclorotiazidei conținută în CoAprovel, la consumul de alcool etilic în timpul tratamentului cu acest medicament, este posibil să aveți o senzație pronunțată de amețală la statul în picioare, în special la ridicarea în picioare din poziția așezat.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Sarcina

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră credeți că sunteți (sau ați putea rămâne) gravidă. Medicul dumneavoastră vă va sfătui, în mod normal, să opriți tratamentul cu CoAprovel înainte de a rămâne gravidă sau de îndată ce aflați că sunteți gravidă și vă va sfătui să luați un alt medicament în locul CoAprovel. CoAprovel nu este recomandat la începutul sarcinii și nu trebuie luat dacă sunteți gravidă în 3 luni împlinite sau mai mult, deoarece poate determina leziuni grave la făt, dacă este folosit după a treia lună de sarcină.

Alăptarea

Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați sau sunteți pe cale să alăptați. CoAprovel nu este recomandat pentru mamele care alăptează și medicul dumneavoastră poate alege un alt tratament pentru dumneavoastră dacă doriți să alăptați, în special în cazul copilului nou-născut sau al celui născut prematur.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este puțin probabil ca medicamentul CoAprovel să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, în timpul tratamentului hipertensiunii arteriale pot să apară, ocazional, amețeli sau oboseală. Dacă observați apariția acestora, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

CoAprovel conține lactoză. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide (de exemplu lactoză), vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

CoAprovel conține sodiu. Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați CoAprovel

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doze

Doza recomandată de CoAprovel este de un comprimat o dată pe zi. De obicei, CoAprovel vă este prescris de către medicul dumneavoastră dacă tratamentul dumneavoastră anterior nu a redus îndeajuns tensiunea dumneavoastră arterială. Medicul dumneavoastră vă va instrui cum trebuie să înlocuiți tratamentul anterior cu CoAprovel.

Mod de administrare

CoAprovel se administrează **pe cale orală**. Înghițiți comprimatele cu o cantitate suficientă de lichid (de exemplu un pahar cu apă). Puteți lua CoAprovel cu sau fără alimente. Încercați să luați doza zilnică la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Este important să continuați să luați CoAprovel până când medicul dumneavoastră vă spune să procedați altfel.

Efectul maxim de scădere a tensiunii arteriale trebuie obținut la 6-8 săptămâni după începerea tratamentului.

Dacă luați mai mult CoAprovel decât trebuie

Dacă ați luat din greșeală un număr prea mare de comprimate, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Copiii și adolescenții nu trebuie să folosească CoAprovel

CoAprovel nu trebuie administrat copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani. Dacă un copil a înghițit câteva comprimate, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Dacă uitați să luați CoAprovel

Dacă ați uitat să luați doza zilnică, luați doza următoare ca de obicei. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Unele dintre aceste reacții pot să fie grave și să necesite supraveghere medicală.

La pacienții care au luat irbesartan s-au raportat cazuri rare de reacții alergice pe piele (erupții cutanate, urticarie), precum și umflarea localizată a feței, buzelor și/sau a limbii.

Dacă prezentați oricare dintre simptomele enumerate mai sus sau dacă simțiți că nu mai aveți aer, încetați să mai luați CoAprovel și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Frecvența reacțiilor adverse menționate mai jos este definită utilizând următoarea convenție:

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

Mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 de persoane.

Reacțiile adverse raportate în studiile clinice, pentru pacienții tratați cu CoAprovel au fost:

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- greață/vărsături
- urinare anormală
- oboseală
- amețeli (inclusiv la ridicarea în picioare din poziția culcat sau așezat)
- analizele de sânge pot arăta concentrații crescute ale unei enzime care indică funcția mușchilor și a inimii (creatin-kinază) sau concentrații crescute ale unor substanțe care măsoară funcția rinichilor (azotul ureic din sânge, creatinina).

Dacă oricare dintre aceste reacții adverse vă cauzează probleme, discutați cu medicul dumneavoastră.

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

- diaree
- scăderea tensiunii arteriale
- leșin
- accelerarea bătăilor inimii
- înroșirea feței
- edeme
- disfuncție sexuală (tulburări ale activității sexuale)
- analizele de sânge pot arăta concentrații scăzute ale potasiului și ale sodiului în sângele dumneavoastră.

Dacă oricare dintre aceste reacții adverse vă cauzează probleme, discutați cu medicul dumneavoastră.

Reacții adverse raportate după punerea pe piață a CoAprovel

Unele reacții adverse au fost raportate după punerea pe piață a CoAprovel. Reacțiile adverse cu frecvență necunoscută sunt: dureri de cap, zgomote în urechi, tuse, tulburări ale gustului, indigestie, dureri articulare și musculare, tulburări ale funcției ficatului și alterarea funcției rinichilor, creșterea concentrației potasiului în sânge și reacții alergice cum ar fi erupții cutanate, urticarie, umflarea feței, a buzelor, a gurii, a limbii sau a gâtului. De asemenea, au fost raportate cazuri mai puțin frecvente de icter (îngălbenirea pielii și/sau a albului ochilor).

Ca pentru orice asociere a două substanțe active, nu pot fi excluse reacțiile adverse induse de fiecare componentă individual.

Reacții adverse asociate irbesartanului administrat singur

În plus față de reacțiile adverse enumerate mai sus, au fost raportate, de asemenea, durere toracică, reacții alergice severe (șoc anafilactic), scădere a numărului de globule roșii din sânge (anemie – simptomele pot include: oboseală, dureri de cap, senzație de lipsă de aer în timpul exercițiilor fizice, amețeli și aspect palid) și scăderea numărului de trombocite (o celulă sanguină cu rol esențial în coagularea sângelui) și valori mici ale zahărului în sânge.

Reacții adverse asociate hidroclorotiazidei administrată singură

Pierderea apetitului alimentar; iritație la nivelul stomacului; crampe la nivelul stomacului; constipație; icter (îngălbenirea pielii și/sau a albului ochilor); inflamația pancreasului, caracterizată prin dureri severe în partea superioară a abdomenului, deseori cu greață și vărsături; tulburări de somn; depresie; vedere încețoșată; scăderea numărului celulelor albe sanguine, care poate determina infecții frecvente, febră; scăderea numărului de trombocite (celule sanguine esențiale pentru coagularea sângelui);

scăderea numărului de celule roșii sanguine (anemie), caracterizată prin oboseală, dureri de cap, senzație de lipsă de aer în timpul exercițiilor fizice, amețală și aspect palid; boală de rinichi; probleme ale plămânilor inclusiv pneumonie sau acumulare de lichid la nivelul plămânilor; sensibilitate crescută a pielii la soare; inflamația vaselor de sânge, o boală de piele caracterizată prin exfolierea pielii pe toată suprafața corpului; lupus eritematos cutanat, care se recunoaște prin erupții care pot să apară pe față, gât și scalp; reacții alergice; slăbiciune și spasm muscular; ritm anormal al inimii; scăderea tensiunii arteriale după modificarea poziției corpului; inflamația glandelor salivare; concentrații crescute ale glucozei (zahărului) din sânge; prezența glucozei (zahărului) în urină; creșteri ale unor grăsimi din sânge; concentrații mari ale acidului uric în sânge, care pot determina gută.

Foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 de persoane): Detresă respiratorie acută (semnele includ dificultăți severe de respirație, febră, slăbiciune și confuzie).

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile): Cancer de piele și de buză (cancer cutanat de tip non-melanom), scădere a vederii sau durere oculară din cauza presiunii crescute (semne posibile ale acumulării de lichid în stratul vascular al ochiului (efuziune coroidiană) sau glaucom acut cu unghi închis).

Este cunoscut faptul că reacțiile adverse asociate hidroclorotiazidei se pot intensifica la doze mai mari de hidroclorotiazidă.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează CoAprovel

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

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

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține CoAprovel

- Substanțele active sunt irbesartanul și hidroclorotiazida. Fiecare comprimat filmat de CoAprovel 300 mg/25 mg conține irbesartan 300 mg și hidroclorotiazidă 25 mg.
- Celelalte componente sunt lactoză monohidrat, celuloză microcristalină, croscarmeloză sodică, hipromeloză, dioxid de siliciu, stearat de magneziu, dioxid de titan, macrogol 3350, oxizi roșu, galben și negru de fer, amidon pregelatinizat, ceară carnauba. Vezi pct. 2 „CoAprovel conține lactoză”.

Cum arată CoAprovel și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate de CoAprovel 300 mg/25 mg sunt roz, biconvexe, ovale, având o inimă gravată pe o față și numărul 2788 inscripționat pe cealaltă față.

Comprimatele filmate de CoAprovel 300 mg/25 mg sunt disponibile în cutii cu blistere care conțin 14, 28, 30, 56, 84, 90 sau 98 de comprimate filmate. Sunt disponibile și cutii cu blistere pentru eliberarea unei unități dozate care conțin 56 x 1 comprimat filmat, destinate livrării în spitale.

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franța

Fabricantul

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1, rue de la Vierge
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex - Franța

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37100 Tours - Franța

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Espana

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800.536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Polska

Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Acest prospect a fost revizuit în .

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.