

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

CoAprovel 150 mg/12,5 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 150 mg irbesartan og 12,5 mg hydrochlorthiazid.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver tablet indeholder 26,65 mg lactose (som lactosemonohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Tablet.

Ferskenfarvet, bikonveks, oval, med et hjerte præget på den ene side, og nummeret 2775 præget på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af essentiel hypertension.

Denne faste dosiskombination er indiceret til voksne patienter, hvis blodtryk ikke kan reguleres adækvat med irbesartan eller hydrochlorthiazid alene (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Dosering

CoAprovel kan administreres 1 gang dagligt med eller uden samtidig fødeindtagelse.

Dosistitrering af de enkelte komponenter (dvs. irbesartan og hydrochlorthiazid) kan anbefales.

Når en direkte ændring fra monoterapi til de faste kombinationer påtænkes, bør følgende retningslinjer overvejes:

- CoAprovel 150 mg/12,5 mg kan gives til patienter, hvis blodtryk ikke kan reguleres tilstrækkeligt med hydrochlorthiazid eller irbesartan 150 mg alene;
- CoAprovel 300 mg/12,5 mg kan gives til patienter, der er utilstrækkeligt regulerede med irbesartan 300 mg eller med CoAprovel 150 mg/12,5 mg.
- CoAprovel 300 mg/25 mg kan gives til patienter, der er utilstrækkeligt regulerede med CoAprovel 300 mg/12,5 mg.

Højere doser end 300 mg irbesartan/25 mg hydrochlorthiazid, 1 gang dagligt, frarådes.

Om nødvendigt kan CoAprovel kombineres med andre antihypertensiva (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

Særlige patientgrupper

Nedsat nyrefunktion

På grund af hydrochlorthiazid-komponenten anbefales CoAprovel ikke til patienter med alvorlig nyreinsufficiens (kreatininclearance < 30 ml/min). Loop-diuretika er at foretrække frem for thiazider

til denne patientgruppe. Dosisjustering er ikke nødvendig til patienter med nedsat nyrefunktion, hvis den renale kreatinin-clearance er ≥ 30 ml/min (se pkt. 4.3 og 4.4).

Nedsat leverfunktion

CoAprovel er ikke indiceret til patienter med svært nedsat leverfunktion. Thiazider skal anvendes med forsigtighed til patienter med leverfunktionsnedsættelse. Dosisjustering af CoAprovel til patienter med mild eller moderat leverfunktionsnedsættelse er ikke nødvendig (se pkt. 4.3).

Ældre personer

Dosisjustering af CoAprovel til ældre personer er ikke nødvendig.

Pædiatrisk population

CoAprovel frarådes til behandling af børn og unge, da sikkerhed og virkning ikke er klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Til oral brug.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 eller over for andre sulfonamidderivater (hydrochlorthiazid er et sulfonamidderivat).
- Graviditet i 2. eller 3. trimester (se pkt. 4.4 og 4.6).
- Alvorlig nyrefunktionsnedsættelse (kreatininclearance < 30 ml/min).
- Refraktær hypokaliæmi, hypercalcæmi.
- Alvorlig leverfunktionsnedsættelse, biliær cirrhose og cholestase.
- Samtidig behandling med CoAprovel og aliskiren-holdige lægemidler er kontraindiceret til patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationshastighed (GFR) < 60 ml/min/1,73 m²) (se pkt.4.5 og 5.1).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Hypotension - patienter med hypovolæmi: CoAprovel er kun sjældent blevet associeret med symptomatisk hypotension hos hypertensive patienter uden andre risikofaktorer for hypotension. Symptomatisk hypotension kan forventes at optræde hos patienter med hypovolæmi og/eller hyponatriæmi forårsaget af kraftig diuretisk behandling, nedsat saltindtag gennem kosten, diarré eller opkastning. Sådanne tilstande skal korrigeres inden initiering af behandling med CoAprovel.

Renal arteriestenose - renovaskulær hypertension: Der er øget risiko for alvorlig hypotension og nyreinsufficiens, hvis patienter med bilateral nyrearteriestenose, eller stenose af arterien til den eneste fungerende nyre, behandles med angiotensin-konverterende enzymhæmmere eller angiotensin-II receptor-antagonister. Selvom dette ikke er dokumenteret for CoAprovel, kan der forventes en tilsvarende effekt.

Nedsat nyrefunktion og nyretransplantation: Når CoAprovel anvendes til patienter med nedsat nyrefunktion, anbefales periodisk monitorering af serum-kalium, serum-kreatinin og serum-urinsyre-niveauer. Der er ingen erfaring med administration af CoAprovel til nyligt nyretransplanterede patienter. CoAprovel må ikke anvendes til patienter med alvorlig nyrefunktionsnedsættelse (kreatininclearance < 30 ml/min) (se pkt. 4.3). Der kan forekomme thiaziddiuretika-associeret azotæmi hos patienter med nedsat nyrefunktion. Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med nedsat nyrefunktion, hvis kreatininclearance er ≥ 30 ml/min. Dog skal denne faste dosis-kombination gives med forsigtighed til patienter med mild til moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance ≥ 30 ml/min, men < 60 ml/min).

Dobbelt hæmning af renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS): Der er evidens for, at samtidig brug af ACE-hæmmere, angiotensin-II-receptorblokkere eller aliskiren øger risikoen for hypotension, hyperkaliæmi og nedsætter nyrefunktionen (inklusive akut nyresvigt). Dobbelt hæmning af RAAS ved kombination af ACE-hæmmere, angiotensin-II-receptorblokkere eller aliskiren anbefales derfor ikke (se pkt. 4.5 og 5.1). Hvis behandling med dobbelt hæmning anses for absolut nødvendig, bør det kun udføres under overvågning af specialister og være underlagt hyppig tæt overvågning af nyrefunktionen, elektrolytter og blodtryk. ACE-hæmmere og angiotensin-II-receptorblokkere bør ikke anvendes samtidig hos patienter med diabetisk nefropati.

Nedsat leverfunktion: Thiazider skal anvendes med forsigtighed til patienter med nedsat leverfunktion eller progressiv leversygdom, da mindre ændringer af væske- og elektrolytbalancen kan fremskynde hepatisk koma. Der er ingen klinisk erfaring med CoAprovel hos patienter med nedsat leverfunktion.

Aorta- og mitralklapstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati: Som ved behandling med andre vasodilatorer skal der udvises ekstra forsigtighed hos patienter, der lider af aorta- eller mitralstenose eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Primær aldosteronisme: Patienter med primær aldosteronisme responderer generelt ikke på antihypertensive stoffer, der virker gennem hæmning af renin-angiotensinsystemet. Derfor frarådes brug af CoAprovel.

Metabolisk og endokrin virkning: Thiazidbehandling kan svække glukosetolerancen. Latent diabetes mellitus kan blive manifest under thiazidbehandling. CoAprovel kan medføre hypoglykæmi, især hos patienter med diabetes. Passende monitorering af blodsukkeret skal overvejes for patienter i behandling med insulin eller antidiabetika; ved indikation kan dosisjustering af insulin eller antidiabetika være nødvendig (se pkt 4.5).

Thiazidbehandling er associeret med forhøjede kolesterol- og triglycerid-niveauer. Der er dog rapporteret minimal eller ingen effekt ved en dosis på 12,5 mg, som findes i CoAprovel. Der kan forekomme hyperurikæmi, eller regulær urinsyreigt kan blive fremskyndet, hos visse patienter i thiazidbehandling.

Elektrolytforstyrrelser: Som for alle patienter i diuretisk behandling, skal der med passende mellemrum foretages periodisk kontrol af serum-elektrolytter.

Thiazider, inklusive hydrochlorthiazid, kan medføre væske- eller elektrolytforstyrrelser (hypokaliæmi, hyponatriæmi og hypokloræmisk alkalose). Advarselstegn på væske- eller elektrolytforstyrrelser kan være mundtørhed, tørst, svækkelse, sløvhed, døsighed, rastløshed, muskelsmerter eller kramper, muskulær træthed, hypotension, oliguri, takykardi og gastrointestinale forstyrrelser, såsom kvalme og opkastning.

Selvom thiaziddiuretika kan udvikle hypokaliæmi, kan samtidig behandling med irbesartan reducere diuretika-induceret hypokaliæmi. Risikoen for hypokaliæmi er størst hos patienter med levercirrhose, patienter med hyppig vandladning, patienter der indtager utilstrækkelig mængde elektrolytter oralt, og hos patienter i samtidig behandling med kortikosteroider eller ACTH. Omvendt kan der opstå hyperkaliæmi på grund af irbesartankomponenten i CoAprovel. Det er især tilfældet ved nyrefunktionsnedsættelse og/eller hjertesygdom og diabetes mellitus. Adækvat monitorering af serumkalium anbefales hos patienter i risikogruppen. Kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud eller kaliumholdige saltsubstitutioner skal derfor gives med forsigtighed sammen med CoAprovel (se pkt. 4.5).

Der er ingen tegn på, at irbesartan reducerer eller forebygger diuretika-induceret hyponatriæmi. Kloridmangel er generelt beskeden og kræver normalt ingen behandling.

Thiazider kan sænke urin-calciumudskillelsen og forårsage intermitterende og let forhøjelse af serumcalcium uden kendte forstyrrelser af calciummetabolismen. Markant hypercalcæmi kan være tegn på

skjult hyperparathyreoidisme. Thiazidbehandling skal seponeres, før parathyreoideafunktionen undersøges.

Der er ved behandling med thiazider påvist øget urinudskillelse af magnesium, som kan medføre hypomagnesiæmi.

Lithium: Kombination af lithium og CoAprovel frarådes (se pkt. 4.5).

Doping-test: Indholdet af hydrochlorthiazid i dette lægemiddel kan medføre et positivt fund ved en doping-test.

Generelt: Hos patienter, hvis vaskulære tonus og nyrefunktion hovedsageligt afhænger af renin-angiotensin-aldosteronsystemets aktivitet (fx patienter med alvorlig hjersteinsufficiens eller underliggende nyresygdom, inklusive nyrearteriestenose), er behandling med angiotensin-konverterende enzymhæmmere eller angiotensin-II receptorantagonister, der påvirker dette system, blevet forbundet med akut hypotension, azotæmi, oliguri og i sjældne tilfælde akut nyresvigt (se pkt. 4.5). Ved behandling med et antihypertensivt stof kan en voldsom sænkning af blodtrykket hos patienter med iskæmisk kardiopati eller iskæmisk kardiovaskulær sygdom medføre myokardieinfarkt eller slagtilfælde.

Der kan forekomme overfølsomhedsreaktioner over for hydrochlorthiazid hos patienter med eller uden allergisk eller bronkial astma-anamnese. Sandsynligheden er dog større hos patienter med allergisk eller bronkial astma-anamnese.

Der er rapporteret exacerbation eller provokation af systemisk lupus erythematosus ved brug af thiaziddiuretika.

Der er rapporteret fotosensitivitetsreaktioner med thiazid-diuretika (se pkt. 4.8). Det anbefales at stoppe behandlingen, hvis fotosensitivitetsreaktioner opstår under behandlingen. Hvis det er nødvendigt at genoptage diuretika-behandlingen, anbefales det at beskytte udsatte områder mod sol og kunstige UVA-stråler.

Graviditet: Behandling med Angiotensin II-Receptor-Antagonister (AIIRAer) bør ikke påbegyndes under graviditet. Patienter, der planlægger at blive gravide, bør ændre til anden antihypertensiv behandling hvor sikkerhedsprofilen for anvendelse under graviditet er veletableret, medmindre fortsat behandling med AIIRA skønnes nødvendig. Ved konstateret graviditet, bør behandling med AIIRA seponeres øjeblikkeligt, og hvis det skønnes hensigtsmæssigt bør anden behandling iværksættes (se pkt. 4.3 og 4.6).

Choroidal effusion, akut myopi og sekundært snærvinklet glaukom: Brug af lægemidler, der indeholder sulfonamid eller et sulfonamiderivat, kan medføre en idiosynkratiske reaktion, som kan medføre choroidal effusion med synsfeltsdefekt, forbigående myopi og akut snærvinklet glaukom. Selvom hydrochlorthiazid er et sulfonamid, er der kun rapporteret om isolerede tilfælde af akut snærvinklet glaukom med hydrochlorthiazid. Symptomerne omfatter akut synsnedsættelse eller øjensmerter og opstår typisk inden for timer til uger efter behandlingsstart. Ubehandlet akut snærvinklet glaukom kan medføre permanent synstab. Primær behandling er seponering af lægemidlet så hurtigt som muligt. Øjeblikkelig lægehjælp eller operation kan overvejes, hvis det intraokulære tryk ikke kommer under kontrol. Risikofaktorer for at udvikle akut snærvinklet glaukom kan omfatte allergi over for sulfonamider eller antibiotika i anamnesen (se pkt. 4.8).

Hjælpestoffer:

CoAprovel 150 mg/12,5 mg tabletter indeholder lactose. Patienter med arvelig galactoseintolerans, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorption bør ikke tage dette lægemiddel.

CoAprovel 150 mg/12,5 mg tabletter indeholder natrium. Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Non-melanom hudkræft

I to epidemiologiske studier baseret på det danske Cancerregister er der observeret øget risiko for non-melanom hudkræft (basalcellekarcinom og pladecellekarcinom) ved en stigende kumulativ dosis af hydrochlorthiazid. Hydrochlorthiazids fotosensibiliserende virkning kan være en mulig mekanisme i forhold til non-melanom hudkræft.

Patienter, der tager hydrochlorthiazid, skal informeres om risikoen for non-melanom hudkræft og have at vide, at de skal tjekke deres hud regelmæssigt for nye læsioner og straks kontakte lægen, hvis de observerer mistænkelige hudlæsioner. For at minimere risikoen for hudkræft bør patienterne rådes til at træffe forebyggende foranstaltninger som f.eks. at begrænse eksponeringen for sollys og UV-stråler og, ved eksponering, at sørge for tilstrækkelig beskyttelse. Mistænkelige hudlæsioner bør straks undersøges, herunder eventuelt ved hjælp af histologisk biopsianalyse. Det kan også være nødvendigt at genoverveje, om hydrochlorthiazid bør anvendes hos patienter, der tidligere har haft non-melanom hudkræft (se også pkt. 4.8).

Akut respiratorisk toksicitet

Der er rapporteret meget sjældne, alvorlige tilfælde af akut respiratorisk toksicitet, herunder akut respiratorisk distress syndrom (ARDS), efter indtagelse af hydrochlorthiazid. Lungeødem udvikles typisk inden for minutter til timer efter indtagelse af hydrochlorthiazid. Ved debut er symptomerne dyspnø, feber, nedsat lungefunktion og hypotension. Hvis der er mistanke om ARDS, bør CoAprovel seponeres, og passende behandling gives. Hydrochlorthiazid bør ikke anvendes til patienter, der tidligere har haft ARDS efter indtagelse af hydrochlorthiazid.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Andre antihypertensive stoffer: CoAprovels antihypertensive virkning kan øges ved samtidig administration af andre antihypertensive stoffer. Irbesartan og hydrochlorthiazid (i doser på op til 300 mg irbesartan/25 mg hydrochlorthiazid) er administreret samtidig med andre antihypertensive stoffer, inklusive calcium-blokkere og beta-adrenerge blokkere, uden problemer. Forudgående behandling med store doser diuretika kan resultere i hypovolæmi og risiko for hypotension, når der påbegyndes behandling med irbesartan med eller uden thiaziddiuretika (se pkt. 4.4).

Aliskiren-holdige lægemidler eller ACE-hæmmere: Data fra kliniske studier viser, at dobbelt hæmning af renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) ved samtidig brug af ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorblokkere eller aliskiren er forbundet med en højere frekvens af bivirkninger såsom hypotension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt) sammenlignet med brug af et enkelt RAAS-virkende stof (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Lithium: Der er blevet rapporteret reversibel øgning af serum-lithiumkoncentrationer og toksicitet ved samtidig administration af lithium og angiotensin-konverterende enzymhæmmere. Med irbesartan er en lignende effekt hidtil kun rapporteret i meget sjældne tilfælde. Derudover reducerer thiazider nyreclearance af lithium og dermed øges risikoen for lithiumtoksicitet ved behandling med CoAprovel. Derfor frarådes kombination af lithium og CoAprovel (se pkt. 4.4). Såfremt samtidig administration skønnes nødvendig, anbefales det at kontrollere serum-lithiumværdier omhyggeligt.

Lægemidler der påvirker kalium: Den kalium-depleterende virkning af hydrochlorthiazid dæmpes af irbesartans kalium-besparende effekt. En sådan indvirkning af hydrochlorthiazid på serum-kalium kan dog forventes at blive forstærket af andre stoffer associeret med kaliumtab og hypokaliæmi (fx andre kalium-diuretika, laxantia, amphotericin, carbenoxolon, penicillin G natrium). Baseret på erfaringer med andre præparater, som dæmper renin-angiotensinsystemet, har det omvendt vist sig, at samtidig brug af kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud, kaliumholdige salterstatninger eller andre præparater, der kan øge serum-kalium, fx heparinnatrium, kan øge serum-kalium. For risikopatienter anbefales tilstrækkelig monitorering af serum-kalium (se pkt. 4.4).

Lægemidler der påvirkes af serum-kaliumforstyrrelser: Det anbefales at måle serum-kalium periodisk, når CoAprovel administreres sammen med lægemidler, der påvirkes af serum-kaliumforstyrrelser (fx digitalisglykosider, antiarytmika).

Nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler: Når angiotensin II-antagonister administreres samtidig med nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler (fx selektive COX-2-hæmmere, acetylsalicylsyre (> 3 g/dag) og non-selektive NSAID) kan den antihypertensive virkning svækkes.

Som det er tilfældet med ACE-hæmmere, kan samtidig anvendelse af angiotensin II-antagonister og NSAID medføre øget risiko for forværring af nyrefunktionen, herunder muligt akut nyresvigt samt øgning af serum-kalium. Det gælder især hos patienter, som i forvejen har dårlig nyrefunktion. Der skal udvises forsigtighed, når denne kombination anvendes, især hos ældre. Patienterne skal være tilstrækkeligt hydrerede. Det bør overvejes at monitorere nyrefunktionen efter samtidig behandling er initieret og periodisk derefter.

Repaglinid: Irbesartan kan potentielt inhibere OATP1B1. I et klinisk studie blev det rapporteret, at irbesartan ved administration 1 time før repaglinid øgede C_{max} og AUC for repaglinid (substrat for OATP1B1) henholdsvis 1,8 og 1,3 gange. I et andet studie blev der ikke rapporteret nogen relevante farmakokinetiske interaktioner, når de to lægemidler blev administreret samtidigt. Dosisjustering af antidiabetisk behandling, såsom repaglinid, kan derfor være nødvendig (se pkt. 4.4).

Yderligere information om irbesartaninteraktioner: Irbesartans farmakokinetik er i kliniske forsøg ikke blevet påvirket af hydrochlorthiazid. Irbesartan metaboliseres hovedsageligt af CYP2C9 og i mindre udstrækning ved glucuronidering. Der er ikke observeret signifikante farmakokinetiske eller farmakodynamiske interaktioner ved samtidig administration af irbesartan og warfarin, et lægemiddel, som metaboliseres af CYP2C9. Effekten af CYP2C9-induktorer, som fx rifampicin på irbesartans farmakokinetik er ikke evalueret. Digoxins farmakokinetik blev ikke ændret ved samtidig administration af irbesartan.

Yderligere information om hydrochlorthiazids interaktioner: Ved samtidig administration kan følgende stoffer give anledning til interaktioner med thiaziddiuretika:

Alkohol: Der kan forekomme forstærket ortostatisk hypotension;

Antidiabetika (orale stoffer og insuliner): Det kan være nødvendigt at dosisjustere den antidiabetiske behandling (se pkt. 4.4);

Colestyramin og colestipolresiner: Absorption af hydrochlorthiazid nedsættes ved tilstedeværelse af anioneresiner. CoAprovel bør tages mindst en time før eller fire timer efter disse lægemidler;

Kortikosteroider, ACTH: Elektrolytdepletion, specielt hypokaliæmi, kan forstærkes;

Digitalisglykosider: Thiazidinduceret hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi øger forekomsten af digitalisinducerede kardielle arytmier (se pkt. 4.4);

Non-steroidale antiinflammatoriske lægemidler: Administration af et non-steroidt antiinflammatorisk lægemiddel kan reducere den diuretiske, natriuretiske og antihypertensive virkning af thiaziddiuretika hos nogle patienter;

Pressoraminer (fx noradrenalin): Virkningen af pressoraminer kan nedsættes, men ikke tilstrækkeligt til at udelukke deres anvendelse;

Nondepolariserende skelet/muskel-relaksanter (fx tubocurarin): Virkningen af nondepolariserende skelet/muskel-relaksanter kan forstærkes af hydrochlorthiazid;

Lægemidler mod arthritis urica: Det kan være nødvendigt at justere dosis af lægemidlet mod *arthritis urica*, da hydrochlorthiazid kan øge niveauet af urinsyre i serum. Det kan være nødvendigt at øge dosis af probenecid eller sulfinpyrazon. Samtidig administration af thiaziddiuretika kan øge hyppigheden af overfølsomhedsreaktioner over for allupurinol;

Calciumsalte: Thiaziddiuretika kan øge serum-calciumniveauet på grund af nedsat udskillelse. Hvis der gives calciumsupplement eller calciumbesparende lægemiddel (fx D-vitamin), skal serum-calcium måles, og calcium-dosis justeres herefter;

Carbamazepin: Samtidig brug af carbamazepin og hydrochlorthiazid har været forbundet med risiko for symptomatisk hyponatriæmi. Elektrolytter bør monitoreres ved samtidig brug. Hvis det er muligt, bør der anvendes diuretika af en anden klasse;

Andre interaktioner: Den hyperglykæmiske effekt af beta-blokkere og diazoxid kan forstærkes af thiazider. Antikolinerge stoffer (fx atropin, biperiden) kan øge biotilgængeligheden af thiaziddiuretika ved at nedsætte den gastrointestinale bevægelighed og ventrikeltømmningshastigheden. Thiazider kan øge risikoen for bivirkninger forårsaget af amantidin. Thiazider kan reducere nyreudskillelsen af cytotoxiske stoffer (fx cyclophosphamid, methotrexat) og forstærke deres myelosuppressive effekt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Angiotensin II-receptorantagonister (AIIRAer)

AIIRAer bør ikke anvendes under graviditetens første trimester (se pkt. 4.4). Anvendelsen af AIIRA er kontraindiceret under graviditetens anden og tredje trimester (se pkt. 4.3 og 4.4).

Epidemiologiske data vedrørende risikoen for teratogenicitet efter anvendelse af ACE-hæmmere under graviditetens første trimester er ikke entydige. Imidlertid kan en lille øget risiko ikke udelukkes. Der findes ingen kontrollerede epidemiologiske data vedrørende risikoen med Angiotensin II-Receptor-Antagonister (AIIRAer), men lignende risici kan findes for denne lægemiddelgruppe. Patienter, der planlægger at blive gravide, bør ændre til anden antihypertensiv behandling hvor sikkerhedsprofilen for anvendelse under graviditet er veletableret, medmindre fortsat behandling med AIIRAer skønnes nødvendig. Ved konstateret graviditet, bør behandling med AIIRAer seponeres øjeblikkeligt, og hvis det skønnes hensigtsmæssigt bør anden behandling iværksættes.

Det er kendt, at eksponering for behandling med AIIRA under andet og tredje trimester kan inducere human føtotoksicitet (nedsat nyrefunktion, oligohydramnios, hæmning af kraniets ossifikation) og neonatal toksicitet (nyresvigt, hypotension, hyperkalæmi) (se pkt. 5.3).

Hvis der er givet angiotensin II-receptor-antagonister under graviditetens andet trimester, anbefales ultralydskontrol af nyrefunktionen og kraniet.

Spædbørn, hvis mødre har taget angiotensin II-receptor-antagonister skal observeres omhyggeligt for hypotension (se pkt. 4.3 og 4.4).

Hydrochlorthiazid

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af hydrochlorthiazid til gravide kvinder, særligt i første trimester. Data fra dyrestudier er utilstrækkelige. Hydrochlorthiazid passerer placenta. Baseret på hydrochlorthiazids farmakologiske virkningsmekanisme kan brugen i andet og tredje trimester kompromittere den føto-placentale perfusion og forårsage føtale og neonatale effekter, såsom icterus, forstyrrelse i elektrolytbalancen og trombocytopeni.

Hydrochlorthiazid bør ikke anvendes til gestationelt ødem, gestationel hypertension eller præeklampsi på grund af risiko for nedsat plasmavolumen og hypoperfusion af placenta uden en gavnlig effekt på sygdomsforløbet.

Hydrochlorthiazid bør ikke anvendes til essentiel hypertension hos gravide kvinder, undtagen i sjældne tilfælde, hvor ingen anden behandling kan anvendes.

CoAprovel indeholder hydrochlorthiazid og kan derfor ikke anbefales under graviditetens første trimester. Forud for planlagt graviditet skal der skiftes til anden hensigtsmæssig behandling.

Amning

Angiotensin II-receptorantagonister (AIIRAer)

Da der ikke foreligger oplysninger om anvendelse af CoAprovel under amning, frarådes brugen af CoAprovel, og andre behandlinger med en mere veletableret sikkerhedsprofil for anvendelse under amning foretrækkes. Dette gælder især ved amning af nyfødte eller for tidligt fødte børn.

Det er ukendt, om irbesartan eller dets metabolitter udskilles i human mælk.

De tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra rotteforsøg viser, at irbesartan eller dets metabolitter udskilles i mælk (se pkt. 5.3 for detaljer).

Hydrochlorthiazid

Hydrochlorthiazid udskilles i små mængder i human mælk. Thiazider i høje doser, som forårsager kraftig diurese, kan hæmme mælkeproduktionen. Anvendelse af CoAprovel i ammeperioden frarådes. Hvis CoAprovel anvendes i ammeperioden, bør dosis være så lav som muligt.

Fertilitet

Irbesartan påvirkede ikke fertiliteten hos behandlede rotter eller deres afkom i doser op til det niveau, der fremkaldte de første tegn på toksicitet hos forældrene (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

På baggrund af de farmakodynamiske egenskaber er det usandsynligt, at CoAprovel vil påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Ved bilkørsel eller betjening af maskiner, skal der tages hensyn til, at der kan opstå svimmelhed eller træthed under behandling.

4.8 Bivirkninger

Kombination af irbesartan/hydrochlorthiazid

Blandt 898 hypertensive patienter, der fik forskellige doser af irbesartan/hydrochlorthiazid (interval: 37,5 mg/6,25 mg til 300 mg/25 mg) i placebokontrollerede forsøg, oplevede 29,5% af patienterne bivirkninger. De hyppigst rapporterede bivirkninger var svimmelhed (5,6%), træthed (4,9%), kvalme/opkastning (1,8%) og unormal vandladning (1,4%). Desuden blev også øget blodurinstof (2,3%), kreatinkinase (1,7%) og kreatinin (1,1%) hyppigt rapporteret i forsøgene.

Tabel 1 viser hyppigheden af bivirkninger rapporteret efter markedsføring og bivirkninger observeret i placebokontrollerede studier.

Hyppigheden af uønskede hændelser anført nedenfor defineres i henhold til følgende konventioner: Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$).

Tabel 1: Bivirkninger fra placebokontrollerede studier, og bivirkninger rapporteret efter markedsføring

<i>Undersøgelser:</i>	Almindelig:	Øget serum carbamid, kreatinin og kreatinkinase
	Ikke almindelig:	Fald i serum kalium og natrium
<i>Hjerte:</i>	Ikke almindelige:	Synkope, hypotension, takykardi, ødem
<i>Nervesystemet:</i>	Almindelig:	Svimmelhed

	Ikke almindelig:	Ortostatisk svimmelhed
	Ikke kendt:	Hovedpine
<i>Øre og labyrint:</i>	Ikke kendt:	Tinnitus
<i>Luftveje, thorax og mediastinum:</i>	Ikke kendt:	Hoste
<i>Mave-tarm-kanalen:</i>	Almindelig:	Kvalme/opkastning
	Ikke almindelig:	Diarré
	Ikke kendt:	Dyspepsi, smagsforstyrrelse
<i>Nyrer og urinveje:</i>	Almindelig:	Abnorm vandladning
	Ikke kendt:	Nedsat nyrefunktion inklusive isolerede tilfælde af nyresvigt hos risikopatienter (se pkt. 4.4)
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv:</i>	Ikke almindelig:	Hævelse af ekstremiteter
	Ikke kendt:	Artralgi, myalgi
<i>Metabolisme og ernæring:</i>	Ikke kendt:	Hyperkalæmi
<i>Vaskulære sygdomme:</i>	Ikke almindelig:	Rødme
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:</i>	Almindelig:	Træthed
<i>Immunsystemet:</i>	Ikke kendt:	Sjældne tilfælde af overfølsomhedsreaktioner som fx angioødem, udslæt og urticaria
<i>Lever og galdeveje:</i>	Ikke almindelig	Gulsot
	Ikke kendt:	Hepatitis, abnorm leverfunktion
<i>Det reproduktive system og mammae:</i>	Ikke almindelig:	Seksuel dysfunktion, ændret libido

Yderligere information om de individuelle stoffer: Udover ovenfor nævnte bivirkninger for kombinationspræparatet, kan andre tidligere rapporterede bivirkninger i forbindelse med ét af de individuelle stoffer være potentielle bivirkninger ved CoAprovel. Tabel 2 og 3 viser bivirkningerne af de individuelle stoffer i CoAprovel

Tabel 2: Bivirkninger rapporteret ved anvendelse af **irbesartan** alene

<i>Blod og lymfesystem:</i>	Ikke kendt:	Anæmi, thrombocytopeni
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:</i>	Ikke almindelig:	Brystsmerter
<i>Immunsystemet:</i>	Ikke kendt:	Anafylaktisk reaktion/shock
<i>Metabolisme og ernæring:</i>	Ikke kendt:	Hypoglykæmi

Tabel 3: Bivirkninger rapporteret ved anvendelse af **hydrochlorthiazid** alene

<i>Undersøgelser:</i>	Ikke kendt:	Elektrolytforstyrrelser (inklusive hypokaliæmi og hyponatriæmi, se pkt. 4.4), hyperurikæmi, glukosuri, hyperglykæmi, stigning i kolesterol og triglycerider
<i>Hjerte:</i>	Ikke kendt:	Hjertearytmi
<i>Blod og lymfesystem:</i>	Ikke kendt:	Aplastisk anæmi, knoglemarvsdepression, neutropeni/agranulocytose, hæmolytisk anæmi, leukopeni, trombocytopeni
<i>Nervesystem:</i>	Ikke kendt:	Svimmelhed, paræstesier, uklarhed, rastløshed
<i>Øjne:</i>	Ikke kendt:	Forbigående sløret syn, xanthopsia, akut myopi og sekundært snærvinklet glaukom, choroidal effusion
<i>Luftveje, thorax og mediastinum:</i>	Meget sjælden:	Akut respiratorisk distress syndrom (ARDS) (se pkt. 4.4)
	Ikke kendt:	Åndenød (inklusive pneumoni og

		pulmonalt ødem)
<i>Mave-tarm-kanalen:</i>	Ikke kendt:	Pancreatitis, anoreksi, diarré, forstoppelse, maveirritation, sialoadenitis, appetitløshed
<i>Nyrer og urinveje:</i>	Ikke kendt:	Interstitiel nefritis, nyreinsufficiens
<i>Hud og subkutane væv:</i>	Ikke kendt:	Anafylaktiske reaktioner, toksisk epidermal nekrolyse, nekrotiserende angitis (vasculitis, kutan vasculitis), kutan lupus erythematosus-lignende reaktioner, reaktivering af kutan lupus erythematosus, fotosensitivitetsreaktioner, udslæt, urticaria
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv:</i>	Ikke kendt:	Svækkelse, muskelspasmer
<i>Vaskulære sygdomme:</i>	Ikke kendt:	Postural hypotension
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:</i>	Ikke kendt:	Feber
<i>Lever og galdeveje:</i>	Ikke kendt:	Gulsot (intrahepatisk kolestatisk gulsot)
<i>Psyriske forstyrrelser:</i>	Ikke kendt:	Depression, søvnforstyrrelser
<i>Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)</i>	Ikke kendt:	Non-melanom hudkræft (basalcellekarcinom og pladecellekarcinom)

Non-melanom hudkræft: Tilgængelige data fra epidemiologiske studier viser en kumulativ dosis-afhængig forbindelse mellem hydrochlorthiazid og non-melanom hudkræft (se også pkt. 4.4 og 5.1).

De dosisafhængige bivirkninger med hydrochlorthiazid (specielt elektrolytforstyrrelser) kan øges ved anvendelse af højere dosis af hydrochlorthiazid.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i \[Appendiks V\]\(#\)](#).

4.9 Overdosering

Der foreligger ikke specifikke oplysninger om behandling af overdosering med CoAprovel. Patienten skal monitoreres tæt, og behandlingen skal være symptomatisk og understøttende. Behandlingen afhænger af, hvor længe det er siden, stoffet blev indtaget og graden af symptomer. Foreslåede tiltag omfatter induktion af opkastning og/eller gastrisk udskylning. Aktivt kul kan være nyttig til behandling af overdosering. Serum-elektrolytter og kreatinin monitoreres tæt. Ved hypotension lægges patienten i rygleje og salt- og væsketilskud administreres straks.

Hypotension og takykardi forventes at være de mest sandsynlige symptomer på irbesartan-overdosering. Bradykardi kan dog ligeledes forekomme.

På grund af voldsom diurese medfører overdosis af hydrochlorthiazid elektrolyt-depletion (hypokaliæmi, hypochloræmi, hyponatriæmi) og dehydrering. De mest almindelige tegn og symptomer på overdosering er kvalme og somnolens. Hypokaliæmi kan medføre muskelkramper og/eller medvirke til kardiell arytmi, som er forbundet med samtidig anvendelse af digitalisglykosider eller visse antiarytmiske lægemidler.

Irbesartan fjernes ikke ved hæmodialyse. Det er ikke fastlagt i hvor stor udstrækning hydrochlorthiazid fjernes ved hæmodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: angiotensin-II antagonist, kombinationer.

ATC-kode: C09DA04.

Virkningsmekanisme

CoAprovel er en kombination af en angiotensin-II receptorantagonist, irbesartan, og et thiaziddiuretikum, hydrochlorthiazid. Kombinationen af disse stoffer medfører en større reduktion af blodtrykket, end der opnås med hver komponent alene.

Irbesartan er en potent, oral aktiv, selektiv angiotensin-II receptor (AT_1 undergruppe) antagonist. Stoffet antages at blokere alle virkninger af angiotensin-II, som bliver medieret af AT_1 receptoren, uafhængigt af angiotensin-II-syntesens kilde eller rute. Den selektive antagonisme mod angiotensin-II (AT_1) receptorerne resulterer i enforhøjelse af plasma-renin- og angiotensin-II-niveauerne og i nedsat aldosteron i plasma. Serum-kalium påvirkes ikke nævneværdigt, når irbesartan administreres alene ved de anbefalede doser til patienter, udenudvikling af elektrolytforstyrrelser (se pkt. 4.4 og 4.5). Irbesartan hæmmer ikke ACE (kininase-II), et enzym, som producerer angiotensin-II og også nedbryder bradykinin til inaktive metabolitter. Irbesartan kræver ingen metabolisk aktivering for at blive aktivt.

Hydrochlorthiazid er et thiaziddiuretikum. Mekanismen for thiaziddiuretikas antihypertensive virkning er ikke afklaret. Thiazider påvirker den renale tubulære mekanisme for elektrolyt-reabsorption og øger udskillelsen af natrium og chlorid i omtrent ækvivalente mængder. Den diuretiske virkning af hydrochlorthiazid reducerer plasmavolumen, øger plasma-reninaktiviteten, øger aldosteron-udskillelsen med heraf følgende øget urinært kalium- og bikarbonat-tab og nedsat serum-kalium. Samtidig administration af irbesartan ændrer det kalium-tab, der er forbundet med disse diuretika, formodentligt ved at blokere renin-angiotensin-aldosteronsystemet. Ved behandling med hydrochlorthiazid starter diuresen inden for 2 timer og toppe efter ca. 4 timer, mens virkningen varer ved i ca. 6-12 timer.

Kombinationen af hydrochlorthiazid og irbesartan giver en dosisrelateret additiv reduktion af blodtrykket over hele det terapeutiske dosisinterval for de enkelte lægemidler. Tillæg af 12,5 mg hydrochlorthiazid til 300 mg irbesartan, 1 gang dagligt hos patienter, der ikke er adækvat behandlede med 300 mg irbesartan alene, medførte yderligere placebo-korrigeret diastolisk blodtryksreduktion ved laveste måling (24 timer efter dosis) på 6,1 mmHg. Kombinationen af 300 mg irbesartan og 12,5 mg hydrochlorthiazid medførte en total placebo-korrigeret systolisk/diastolisk reduktion på op til 13,6/11,5 mmHg.

Begrænsede kliniske data (7 patienter ud af 22) tyder på, at patienter, som ikke er tilstrækkelig regulerede med 300 mg/12,5 mg-kombinationen, kan respondere ved dosisøgning til 300/25 mg. Der er hos disse patienter observeret en øgning i blodtryksreduktionen for såvel systolisk blodtryk (SBP) som diastolisk blodtryk (DBP) (henholdsvis 13,3 mmHg og 8,3 mmHg).

Dosering 1 gang dagligt med 150 mg irbesartan og 12,5 mg hydrochlorthiazid gav en systolisk/diastolisk gennemsnitlig placebojusteret blodtryksreduktion ved laveste måling (24 timer efter dosis) på 12,9/6,9 mmHg hos patienter med let til moderat hypertension. Den maksimale effekt blev opnået efter 3-6 timer. Ved ambulant blodtrykskontrol medførte kombinationen af 150 mg irbesartan og 12,5 mg hydrochlorthiazid, 1 gang dagligt, en vedvarende reduktion af blodtrykket over en 24 timers periode med en gennemsnitlig 24 timers placebo-korrigeret systolisk/diastolisk reduktion på 15,8/10,0 mmHg. Forholdet mellem den laveste og den maksimale effekt af CoAprovel 150 mg/12,5 mg var 100%, når blodtrykket blev monitoreret ambulant. Forholdet mellem den laveste og den maksimale effekt var henholdsvis 68% og 76% for CoAprovel 150 mg /12,5 mg og CoAprovel 300 mg /12,5 mg, når effekten blev målt med blodtryksmanchet ved kontrolbesøg. Disse

24-timers resultater blev observeret uden at, der opstod overdreven reduktion af blodtrykket på det maksimale niveau. De er sammenlignelige med den sikre og effektive reduktion af blodtrykket, som opnås med dosering 1 gang dagligt.

Hos patienter, der ikke var tilstrækkeligt kontrolleret med 25 mg hydrochlorthiazid alene, gav et tillæg af irbesartan en yderligere placebo-korrigeret systolisk/diastolisk gennemsnitlig reduktion på 11,1/7,2 mmHg.

Den blodtryksnedsættende effekt af irbesartan i kombination med hydrochlorthiazid viser sig efter første dosis og varer ved i 1-2 uger, med maksimal effekt efter 6-8 uger. I langsigtede opfølgingsstudier blev virkningen af irbesartan/hydrochlorthiazid opretholdt i mere end 1 år. Der er hverken observeret rebound-hypertension for irbesartan eller hydrochlorthiazid. Dette er dog ikke undersøgt specifikt for CoAprovel.

Effekten af en kombinationsbehandling med irbesartan og hydrochlorthiazid på morbiditet og mortalitet er ikke undersøgt. Epidemiologiske undersøgelser har vist, at langtidsbehandling med hydrochlorthiazid reducerer risikoen for kardiovaskulær mortalitet og morbiditet.

Virkningen af CoAprovel afhænger ikke af alder eller køn. Som med andre lægemidler, der påvirker renin-angiotensinsystemer, har sorte, hypertensive patienter betydelig mindre respons på enkeltstofbehandling med irbesartan. Når irbesartan administreres samtidig med en lille dosis hydrochlorthiazid (fx 12,5 mg dagligt), nærmer det antihypertensive respons hos sorte patienter sig det, der ses hos hvide.

Klinisk virkning og sikkerhed

Et randomiseret, dobbeltblindt, aktivt kontrolleret, parallelt multicenterforsøg af 8 ugers varighed har evalueret effekten og sikkerheden af CoAprovel som initial behandling ved svær hypertension (defineret som SeDBT ≥ 110 mmHg). Ialt 697 patienter randomiseredes i forholdet 2:1 til irbesartan/hydrochlorthiazid 150 mg/12,5 mg eller irbesartan 150 mg, og med systematisk titrering (inden evaluering af respons på den lavere dosis) efter 1 uge til henholdsvis irbesartan/hydrochlorthiazid 300 mg/25 mg eller irbesartan 300 mg.

58% af de inkluderede patienter var mænd. Gennemsnitsalderen var 52,5 år; 13% var ≥ 65 år, og kun 2% var ≥ 75 år. 12% af patienterne var diabetikere, 34% var hyperlipidæmiske, og den hyppigste kardiovaskulære tilstand var stabil angina pectoris hos 3,5% af patienterne.

Det primære formål med forsøget var at sammenligne andelen af patienter hvis SeDBT var kontrolleret (SeDBT < 90 mmHg) ved Uge 5. 47,2% af patienterne i kombinationsbehandling nåede et dal-SeDBT < 90 mmHg sammenlignet med 33,2% af patienterne behandlet med irbesartan ($p = 0,0005$). Det gennemsnitlige blodtryk ved baseline var ca. 172/113 mmHg i begge behandlingsgrupper. Faldet i SeSBT/SeDBT ved 5 uger var henholdsvis 30,8/24,0 mmHg og 21,1/19,3 mmHg for irbesartan/hydrochlorthiazid og irbesartan ($p < 0,0001$).

Typen og forekomsten af de bivirkninger, der er indberettet hos patienter, som har modtaget behandling med kombinationen, svarede til bivirkningsprofilen for patienter i enkeltstofbehandling. Der blev under den 8-uger lange behandlingsperiode ikke indberettet tilfælde af syncope i nogen af behandlingsgrupperne. Henholdsvis 0,6% og 0% af patienterne oplevede hypotension og henholdsvis 2,8% og 3,1% oplevede svimmelhed i ved kombinationsbehandling og enkeltstofbehandling.

Dobbelt hæmning af renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)

To store randomiserede, kontrollerede studier (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) og VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) har undersøgt samtidig brug af kombinationen af en ACE-hæmmer og en angiotensin-II-receptorblokker. ONTARGET var et studie i patienter med kardiovaskulær eller

cerebrovaskulær sygdom eller type 2 diabetes mellitus in anamnesen med tegn på en organpåvirkning. VA NEPHRON-D var et studie i patienter med type 2 diabetes mellitus og diabetisk nefropati.

Disse studier viser ikke signifikant gavnlige effekt på nyre og/eller kardiovaskulære resultater og mortalitet, mens en øget risiko for hyperkaliæmi, akut nyreskade og/eller hypotension blev observeret sammenlignet med monoterapi. Disse resultater er også relevante for andre ACE-hæmmere og angiotensin-II-receptorblokkere grundet de identiske farmakodynamiske egenskaber.

ACE-hæmmere og angiotensin-II-receptorblokkere bør derfor ikke anvendes samtidig hos patienter med diabetisk nefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var et studie designet til at undersøge fordele ved at tilføje aliskiren til en standardbehandling med en ACE-hæmmer eller en angiotensin-II-receptorblokker hos patienter med type 2 diabetes mellitus og kronisk nyresygdom, kardiovaskulær sygdom eller begge. Studiet blev afsluttet før tid på grund af en øget risiko for bivirkninger. Kardiovaskulær død og stroke var begge numerisk hyppigere i aliskiren-gruppen end i placebogruppen og bivirkninger og alvorlige bivirkninger (hyperkaliæmi, hypotension og nedsat nyrefunktion) var hyppigere rapporteret i aliskiren-gruppen end i placebogruppen.

Non-melanom hudkræft:

Tilgængelige data fra epidemiologiske studier viser en kumulativ dosis- afhængig forbindelse mellem hydrochlorthiazid og non-melanom hudkræft. Et studie omfattede en population med 71.533 tilfælde af basalecellekarcinom og 8.629 tilfælde af pladecellekarcinom, der blev matchet med hhv. 1.430.833 og 172.462 forsøgspersoner i kontrolgrupper. Stort forbrug af hydrochlorthiazid (≥ 50.000 mg kumulativt) var forbundet med en justeret OR-værdi på 1,29 (95 %-KI: 1,23-1,35) for basalecellekarcinom og på 3,98 (95 %-KI: 3,68-4,31) for pladecellekarcinom. Der sås en klar kumulativ dosis/respons relation, hvad angår både basalecellekarcinom og pladecellekarcinom. Et andet studie viste en mulig forbindelse mellem læbekræft (pladecellekarcinom) og eksponering for hydrochlorthiazid: 633 tilfælde af læbekræft blev matchet med 63.067 forsøgspersoner i kontrolgrupper under anvendelse af en risk set sampling-strategi. Der blev påvist en kumulativ dosis/respons relation med en justeret OR-værdi på 2,1 (95 %-KI: 1,7-2,6), der steg til OR 3,9 (3,0- 4,9) ved et stort forbrug (~ 25.000 mg) og OR 7,7 (5,7-10,5) ved den højeste kumulative dosis (~ 100.000 mg) (se også pkt. 4.4).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Samtidig administration af hydrochlorthiazid og irbesartan har ingen effekt på de 2 lægemidlers farmakokinetik.

Absorption

Irbesartan og hydrochlorthiazid er oralt aktive stoffer, som ikke kræver biotransformation for at være aktive. Ved oral administration af CoAprovel er den absolutte orale biotilgængelighed 60-80% for irbesartan og 50-80% for hydrochlorthiazid. Fødeindtagelse påvirker ikke biotilgængeligheden af CoAprovel. Den maksimale plasmakoncentration optræder i løbet af 1,5-2 timer efter oral administration af irbesartan og 1-2,5 timer efter administration af hydrochlorthiazid.

Fordeling

Irbesartans plasma-proteinbindingen er ca. 96%, med en ubetydelig binding til cellulære blodkomponenter. Fordelingsvolumen er 53-93 liter for irbesartan. Hydrochlorthiazid er 68% proteinbundet i plasma, og dets tilsyneladende fordelingsvolumen er 0,83-1,14 l/kg.

Linearitet/non-linearitet

Irbesartan udviser lineær og dosisproportionel farmakokinetik i et dosisinterval på 10-600 mg. Der blev observeret en mindre end proportional øgning af oral absorption ved doser over 600 mg (2 gange

den maksimale anbefalede dosis). Årsagen til dette er ukendt. Total body- og nyreclearance er henholdsvis 157-176 og 3-3,5 ml/min. Den terminale halveringstid for irbesartan er 11-15 timer. Steady-state plasmakonzentration nås i løbet af 3 dage efter påbegyndelse af behandling 1 gang dagligt. Der er set begrænset akkumulering af irbesartan (< 20%) i plasma efter gentagne doseringer, 1 gang dagligt. Der er i en undersøgelse med kvindelige, hypertensive patienter observeret noget højere plasmakonzentrationer af irbesartan. Der var dog ingen forskel i halveringstid og akkumulering. Dosisjustering er ikke nødvendig hos kvindelige patienter. Irbesartan AUC- og C_{max}-værdier var også noget højere hos ældre patienter (≥ 65 år) end hos yngre patienter (18-40 år). Den terminale halveringstid ændredes dog ikke signifikant. Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter. Den gennemsnitlige plasmahalveringstid for hydrochlorthiazid angives at være på 5-15 timer.

Biotransformation

Efter oral eller intravenøs administration af ¹⁴C irbesartan, kan 80-85% af den cirkulerende radioaktivitet i plasma tilskrives uomdannet irbesartan. Irbesartan omdannes i leveren ved konjugering som glucuronid og ved oxidation. Den vigtigste cirkulerende metabolit er glucuronidet af irbesartan (ca. 6%). *In vitro*-undersøgelser viser, at irbesartan primært oxideres af cytokrom P450-enzymet CYP2C9. Isoenzym CYP3A4 har kun ubetydelig effekt.

Elimination

Irbesartan og dets metabolitter udskilles gennem både galde og nyrer. Efter enten oral eller intravenøs administration af ¹⁴C irbesartan, genfindes ca. 20% radioaktivitet i urinen og resten i afføringen. Mindre end 2% af dosis udskilles uomdannet i urinen som irbesartan. Hydrochlorthiazid metaboliseres ikke, men udskilles hurtigt via nyrerne. Mindst 61% af den orale dosis udskilles uomdannet inden for 24 timer. Hydrochlorthiazid passerer placentabarrieren, men ikke blod/hjernebarrieren, og det udskilles i modermælk.

Nedsat nyrefunktion

Irbesartans farmakokinetiske parametre ændres ikke væsentligt hos patienter med nedsat nyrefunktion eller i hæmodialyse. Irbesartan fjernes ikke ved hæmodialyse. Halveringstiden for hydrochlorthiazid forlænges til 21 timer hos patienter med kreatininclearance < 20 ml/min.

Nedsat leverfunktion

Irbesartans farmakokinetiske parametre ændres ikke væsentligt hos patienter med mild/moderat cirrhose.

Der er ikke foretaget undersøgelser af patienter med alvorligt nedsat leverfunktion.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Irbesartan/hydrochlorthiazid

Potentiel toksicitet for irbesartan/hydrochlorthiazid-kombinationen efter oral administration blev undersøgt hos rotter og makakaber i studier af op til 6 måneders varighed. Der blev ikke observeret toksikologiske fund med relevans for human terapeutisk anvendelse.

Følgende ændringer, observeret hos rotter og makakaber, der fik en kombination af irbesartan/hydrochlorthiazid på 10/10 og 90/90 mg/kg/dag, blev også set ved anvendelse af de individuelle stoffer og/eller var sekundære til blodtryksnedsættelse (der blev ikke observeret signifikante toksikologiske interaktioner):

- nyreforandringer karakteriseret ved let øgning af serum-urea og kreatinin samt hyperplasi/hypertrofi af det juxtaglomerulære apparat, hvilket er en direkte konsekvens af interaktion mellem irbesartan og renin-angiotensin-systemet;
- let fald i erytrocytparametre (erythrocytter, hæmoglobin, hæmatokrit);

- i et 6 måneders toksicitetsstudie med irbesartan 90 mg/kg/dag, hydrochlorthiazid 90 mg/kg/dag, og irbesartan/hydrochlorthiazid 10/10 mg/kg/dag blev der observeret misfarvning, sår og fokal nekrose af ventrikelslimhinden hos rotter. Disse læsioner blev ikke observeret hos makakaber;
- et fald i serum-kalium på grund af hydrochlorthiazid og delvis forebyggelse, når hydrochlorthiazid blev givet i kombination med irbesartan.

De fleste af de nævnte virkninger synes at være forårsaget af irbesartans farmakologiske aktivitet (blokering af angiotensin-II-induceret hæmning af reninudskillelse, med stimulation af de reninproducerende celler). De optræder også med angiotensin-konverterende enzymhæmmere. Disse fund synes ikke at have relevans ved anvendelse af terapeutiske doser af irbesartan/hydrochlorthiazid til mennesker.

Der er ikke set tegn på teratogen effekt hos rotter, der fik kombination af irbesartan og hydrochlorthiazid i doser, som forårsager maternal toksicitet. Effekten af irbesartan/hydrochlorthiazid på fertilitet er ikke evalueret i dyrestudier, da der ikke har været tegn på skadelig effekt på fertiliteten hos dyr eller mennesker med de individuelle stoffer. Derimod har en anden angiotensin-II antagonist påvirket fertilitetsparametre i dyrestudier, når denne blev givet alene. Disse fund er også observeret ved lavere doser af denne anden angiotensin-II antagonist, når den blev givet i kombination med hydrochlorthiazid.

Der var ingen tegn på mutagenicitet eller clastogenicitet med irbesartan/hydrochlorthiazid-kombinationen. Det karcinogene potentiale af irbesartan og hydrochlorthiazid i kombination er ikke evalueret i dyrestudier.

Irbesartan

Der var ikke tegn på abnorm systemisk eller målorgan-toksicitet ved klinisk relevante doser. I prækliniske sikkerhedsstudier medførte store doser irbesartan (≥ 250 mg/kg/dag hos rotter og ≥ 100 mg/kg/dag hos makakaber) en reduktion i røde blodlegemeparametre (erythrocytter, hæmoglobin, hæmatokrit). Ved meget store doser (≥ 500 mg/kg/dag) inducerede irbesartan degenerative forandringer i nyrerne (fx interstitiel nefritis, tubulær udvidelse, basofile tubuli, øgede plasmakoncentrationer af carbamid og kreatinin) hos rotter og makakaber. Effekten anses for at være sekundær til den hypotensive effekt af lægemidlet, som medfører nedsat renal perfusion. Derudover inducerede irbesartan hyperplasi/hypertrofi af de juxtaglomerulære celler (hos rotter ved ≥ 90 mg/kg/dag, hos makakaber ved ≥ 10 mg/kg/dag). Alle disse ændringer ansås for at være forårsaget af irbesartans farmakologiske virkning. Ved terapeutiske doser af irbesartan til mennesker, synes hyperplasi/hypertrofi af de renale juxtaglomerulære celler ikke at have nogen relevans.

Der var ingen tegn på mutagenicitet, clastogenicitet eller karcinogenecitet.

Fertilitet og reproduktionsevne blev ikke påvirket ved studier af han- og hunrotter, selv ved orale doser af irbesartan, der fremkaldte nogen toksicitet hos forældrene (fra 50-650 mg/kg/dag), herunder mortalitet ved den højeste dosis. Der blev ikke observeret signifikante forandringer af antallet af corpora lutea, implantater eller levende fostre. Irbesartan påvirkede ikke overlevelse, udvikling eller reproduktion af afkommet. Dyrestudier indikerer, at radioaktivt mærket irbesartan kan påvises i rotte- og kaninfostre. Irbesartan udskilles i mælken hos diegivende rotter.

I dyrestudier med irbesartan sås forbigående toksisk effekt (øget nyrebækkenkavitation, hydroureter eller subkutan ødem) hos rottefostre. Denne toksiske effekt forsvandt efter fødslen. Hos kaniner sås abort eller tidlig resorption ved doser, som forårsagede signifikant maternal toksicitet, inklusive mortalitet. Der blev ikke observeret teratogen effekt hos hverken rotter eller kaniner.

Hydrochlorthiazid

Der er observeret tvetydige tegn på genotoksisk eller karcinogen effekt i nogle eksperimentelle modeller.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Mikrokrystallinsk cellulose
Croscarmellosenatrium
Lactosemonohydrat
Magnesiumstearat
Silica
Prægelatineret majsstivelse
Rød og gul jernoxid (E172).

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Kartoner med 14 tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblister.
Kartoner med 28 tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblister.
Kartoner med 56 tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblister.
Kartoner med 98 tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblister.
Kartoner med 56 x 1 tablet i PVC/PVDC/perforerede aluminiumblister med enkeltdosis.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrig

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 15. oktober 1998

Dato for seneste fornyelse: 15. oktober 2008

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

CoAprovel 300 mg/12,5 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 300 mg irbesartan og 12,5 mg hydrochlorthiazid.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver tablet indeholder 65,8 mg lactose (som lactosemonohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Tablet.

Ferskenfarvet, bikonveks, oval, med et hjerte præget på den ene side, og nummeret 2776 præget på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af essentiel hypertension.

Denne faste dosiskombination er indiceret til voksne patienter, hvis blodtryk ikke kan reguleres adækvat med irbesartan eller hydrochlorthiazid alene (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Dosering

CoAprovel kan administreres 1 gang dagligt med eller uden samtidig fødeindtagelse.

Dosistitrering af de enkelte komponenter (dvs. irbesartan og hydrochlorthiazid) kan anbefales.

Når en direkte ændring fra monoterapi til de faste kombinationer påtænkes, bør følgende retningslinjer overvejes:

- CoAprovel 150 mg/12,5 mg kan gives til patienter, hvis blodtryk ikke kan reguleres tilstrækkeligt med hydrochlorthiazid eller irbesartan 150 mg alene;
- CoAprovel 300 mg/12,5 mg kan gives til patienter, der er utilstrækkeligt regulerede med irbesartan 300 mg eller med CoAprovel 150 mg/12,5 mg.
- CoAprovel 300 mg/25 mg kan gives til patienter, der er utilstrækkeligt regulerede med CoAprovel 300 mg/12,5 mg.

Højere doser end 300 mg irbesartan/25 mg hydrochlorthiazid, 1 gang dagligt, frarådes.

Om nødvendigt kan CoAprovel kombineres med andre antihypertensiva (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

Særlige patientgrupper

Nedsat nyrefunktion

På grund af hydrochlorthiazid-komponenten anbefales CoAprovel ikke til patienter med alvorlig nyreinsufficiens (kreatininclearance < 30 ml/min). Loop-diuretika er at foretrække frem for thiazider

til denne patientgruppe. Dosisjustering er ikke nødvendig til patienter med nedsat nyrefunktion, hvis den renale kreatinin-clearance er ≥ 30 ml/min (se pkt. 4.3 og 4.4).

Nedsat leverfunktion

CoAprovel er ikke indiceret til patienter med svært nedsat leverfunktion. Thiazider skal anvendes med forsigtighed til patienter med leverfunktionsnedsættelse. Dosisjustering af CoAprovel til patienter med mild eller moderat leverfunktionsnedsættelse er ikke nødvendig (se pkt. 4.3).

Ældre personer

Dosisjustering af CoAprovel til ældre personer er ikke nødvendig.

Pædiatrisk population

CoAprovel frarådes til behandling af børn og unge, da sikkerhed og virkning ikke er klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Til oral brug.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 eller over for andre sulfonamidderivater (hydrochlorthiazid er et sulfonamidderivat).
- Graviditet i 2. eller 3. trimester (se pkt. 4.4 og 4.6).
- Alvorlig nyrefunktionsnedsættelse (kreatininclearance < 30 ml/min).
- Refraktær hypokaliæmi, hypercalcæmi.
- Alvorlig leverfunktionsnedsættelse, biliær cirrhose og cholestase.
- Samtidig behandling med CoAprovel og aliskiren-holdige lægemidler er kontraindiceret til patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationshastighed (GFR) < 60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.5 og 5.1).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Hypotension - patienter med hypovolæmi: CoAprovel er kun sjældent blevet associeret med symptomatisk hypotension hos hypertensive patienter uden andre risikofaktorer for hypotension. Symptomatisk hypotension kan forventes at optræde hos patienter med hypovolæmi og/eller hyponatriæmi forårsaget af kraftig diuretisk behandling, nedsat saltindtag gennem kosten, diarré eller opkastning. Sådanne tilstande skal korrigeres inden initiering af behandling med CoAprovel.

Renal arteriellenose - renovaskulær hypertension: Der er øget risiko for alvorlig hypotension og nyreinsufficiens, hvis patienter med bilateral nyrearteriellenose, eller stenose af arterien til den eneste fungerende nyre, behandles med angiotensin-konverterende enzymhæmmere eller angiotensin-II receptor-antagonister. Selvom dette ikke er dokumenteret for CoAprovel, kan der forventes en tilsvarende effekt.

Nedsat nyrefunktion og nyretransplantation: Når CoAprovel anvendes til patienter med nedsat nyrefunktion, anbefales periodisk monitorering af serum-kalium, serum-kreatinin og serum-urinsyre-niveauer. Der er ingen erfaring med administration af CoAprovel til nyligt nyretransplanterede patienter. CoAprovel må ikke anvendes til patienter med alvorlig nyrefunktionsnedsættelse (kreatininclearance < 30 ml/min) (se pkt. 4.3). Der kan forekomme thiaziddiuretika-associeret azotæmi hos patienter med nedsat nyrefunktion. Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med nedsat nyrefunktion, hvis kreatininclearance er ≥ 30 ml/min. Dog skal denne faste dosis-kombination gives med forsigtighed til patienter med mild til moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance ≥ 30 ml/min, men < 60 ml/min).

Dobbelt hæmning af renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS): Der er evidens for, at samtidig brug af ACE-hæmmere, angiotensin-II-receptorblokkere eller aliskiren øger risikoen for hypotension, hyperkaliæmi og nedsætter nyrefunktionen (inklusive akut nyresvigt). Dobbelt hæmning af RAAS ved kombination af ACE-hæmmere, angiotensin-II-receptorblokkere eller aliskiren anbefales derfor ikke (se pkt. 4.5 og 5.1). Hvis behandling med dobbelt hæmning anses for absolut nødvendig, bør det kun udføres under overvågning af specialister og være underlagt hyppig tæt overvågning af nyrefunktionen, elektrolytter og blodtryk. ACE-hæmmere og angiotensin-II-receptorblokkere bør ikke anvendes samtidig hos patienter med diabetisk nefropati.

Nedsat leverfunktion: Thiazider skal anvendes med forsigtighed til patienter med nedsat leverfunktion eller progressiv leversygdom, da mindre ændringer af væske- og elektrolytbalancen kan fremskynde hepatisk koma. Der er ingen klinisk erfaring med CoAprovel hos patienter med nedsat leverfunktion.

Aorta- og mitralklapstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati: Som ved behandling med andre vasodilatorer skal der udvises ekstra forsigtighed hos patienter, der lider af aorta- eller mitralstenose eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Primær aldosteronisme: Patienter med primær aldosteronisme responderer generelt ikke på antihypertensive stoffer, der virker gennem hæmning af renin-angiotensinsystemet. Derfor frarådes brug af CoAprovel.

Metabolisk og endokrin virkning: Thiazidbehandling kan svække glukosetolerancen. Latent diabetes mellitus kan blive manifest under thiazidbehandling. CoAprovel kan medføre hypoglykæmi, især hos patienter med diabetes. Passende monitorering af blodsukkeret skal overvejes for patienter i behandling med insulin eller antidiabetika; ved indikation kan dosisjustering af insulin eller antidiabetika være nødvendig (se pkt 4.5).

Thiazidbehandling er associeret med forhøjede kolesterol- og triglycerid-niveauer. Der er dog rapporteret minimal eller ingen effekt ved en dosis på 12,5 mg, som findes i CoAprovel. Der kan forekomme hyperurikæmi, eller regulær urinsyreigt kan blive fremskyndet, hos visse patienter i thiazidbehandling.

Elektrolytforstyrrelser: Som for alle patienter i diuretisk behandling, skal der med passende mellemrum foretages periodisk kontrol af serum-elektrolytter.

Thiazider, inklusive hydrochlorthiazid, kan medføre væske- eller elektrolytforstyrrelser (hypokaliæmi, hyponatriæmi og hypokloræmisk alkalose). Advarselstegn på væske- eller elektrolytforstyrrelser kan være mundtørhed, tørst, svækkelse, sløvhed, døsighed, rastløshed, muskelsmerter eller kramper, muskulær træthed, hypotension, oliguri, takykardi og gastrointestinale forstyrrelser, såsom kvalme og opkastning.

Selvom thiaziddiuretika kan udvikle hypokaliæmi, kan samtidig behandling med irbesartan reducere diuretika-induceret hypokaliæmi. Risikoen for hypokaliæmi er størst hos patienter med levercirrhose, patienter med hyppig vandladning, patienter der indtager utilstrækkelig mængde elektrolytter oralt, og hos patienter i samtidig behandling med kortikosteroider eller ACTH. Omvendt kan der opstå hyperkaliæmi på grund af irbesartankomponenten i CoAprovel. Det er især tilfældet ved nyrefunktionsnedsættelse og/eller hjertesygdom og diabetes mellitus. Adækvat monitorering af serumkalium anbefales hos patienter i risikogruppen. Kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud eller kaliumholdige saltsubstitutioner skal derfor gives med forsigtighed sammen med CoAprovel (se pkt. 4.5).

Der er ingen tegn på, at irbesartan reducerer eller forebygger diuretika-induceret hyponatriæmi. Kloridmangel er generelt beskeden og kræver normalt ingen behandling.

Thiazider kan sænke urin-calciumudskillelsen og forårsage intermitterende og let forhøjelse af serumcalcium uden kendte forstyrrelser af calciummetabolismen. Markant hypercalcæmi kan være tegn på

skjult hyperparathyreoidisme. Thiazidbehandling skal seponeres, før parathyreoideafunktionen undersøges.

Der er ved behandling med thiazider påvist øget urinudskillelse af magnesium, som kan medføre hypomagnesiæmi.

Lithium: Kombination af lithium og CoAprovel frarådes (se pkt. 4.5).

Doping-test: Indholdet af hydrochlorthiazid i dette lægemiddel kan medføre et positivt fund ved en doping-test.

Generelt: Hos patienter, hvis vaskulære tonus og nyrefunktion hovedsageligt afhænger af renin-angiotensin-aldosteronsystemets aktivitet (fx patienter med alvorlig hjersteinsufficiens eller underliggende nyresygdom, inklusive nyrearteriestenose), er behandling med angiotensin-konverterende enzymhæmmere eller angiotensin-II receptorantagonister, der påvirker dette system, blevet forbundet med akut hypotension, azotæmi, oliguri og i sjældne tilfælde akut nyresvigt (se pkt. 4.5). Ved behandling med et antihypertensivt stof kan en voldsom sænkning af blodtrykket hos patienter med iskæmisk kardiopati eller iskæmisk kardiovaskulær sygdom medføre myokardieinfarkt eller slagtilfælde.

Der kan forekomme overfølsomhedsreaktioner over for hydrochlorthiazid hos patienter med eller uden allergisk eller bronkial astma-anamnese. Sandsynligheden er dog større hos patienter med allergisk eller bronkial astma-anamnese.

Der er rapporteret exacerbation eller provokation af systemisk lupus erythematosus ved brug af thiaziddiuretika.

Der er rapporteret fotosensitivitetsreaktioner med thiazid-diuretika (se pkt. 4.8). Det anbefales at stoppe behandlingen, hvis fotosensitivitetsreaktioner opstår under behandlingen. Hvis det er nødvendigt at genoptage diuretika-behandlingen, anbefales det at beskytte udsatte områder mod sol og kunstige UVA-stråler.

Graviditet: Behandling med Angiotensin II-Receptor-Antagonister (AIIRAer) bør ikke påbegyndes under graviditet. Patienter, der planlægger at blive gravide, bør ændre til anden antihypertensiv behandling hvor sikkerhedsprofilen for anvendelse under graviditet er veletableret, medmindre fortsat behandling med AIIRA skønnes nødvendig. Ved konstateret graviditet, bør behandling med AIIRA seponeres øjeblikkeligt, og hvis det skønnes hensigtsmæssigt bør anden behandling iværksættes (se pkt. 4.3 og 4.6).

Choroidal effusion, akut myopi og sekundært snærvinklet glaukom: Brug af lægemidler, der indeholder sulfonamid eller et sulfonamiderivat, kan medføre en idiosynkratiske reaktion, som kan medføre choroidal effusion med synsfeltsdefekt, forbigående myopi og akut snærvinklet glaukom. Selvom hydrochlorthiazid er et sulfonamid, er der kun rapporteret om isolerede tilfælde af akut snærvinklet glaukom med hydrochlorthiazid. Symptomerne omfatter akut synsnedsættelse eller øjensmerter og opstår typisk inden for timer til uger efter behandlingsstart. Ubehandlet akut snærvinklet glaukom kan medføre permanent synstab. Primær behandling er seponering af lægemidlet så hurtigt som muligt. Øjeblikkelig lægehjælp eller operation kan overvejes, hvis det intraokulære tryk ikke kommer under kontrol. Risikofaktorer for at udvikle akut snærvinklet glaukom kan omfatte allergi over for sulfonamider eller antibiotika i anamnesen (se pkt. 4.8).

Hjælpestoffer:

CoAprovel 300 mg/12,5 mg tabletter indeholder lactose. Patienter med arvelig galactoseintolerans, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorption bør ikke tage dette lægemiddel.

CoAprovel 300 mg/12,5 mg tabletter indeholder natrium. Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Non-melanom hudkræft

I to epidemiologiske studier baseret på det danske Cancerregister er der observeret øget risiko for non-melanom hudkræft (basalcellekarcinom og pladecellekarcinom) ved en stigende kumulativ dosis af hydrochlorthiazid. Hydrochlorthiazids fotosensibiliserende virkning kan være en mulig mekanisme i forhold til non-melanom hudkræft.

Patienter, der tager hydrochlorthiazid, skal informeres om risikoen for non-melanom hudkræft og have at vide, at de skal tjekke deres hud regelmæssigt for nye læsioner og straks kontakte lægen, hvis de observerer mistænkelige hudlæsioner. For at minimere risikoen for hudkræft bør patienterne rådes til at træffe forebyggende foranstaltninger som f.eks. at begrænse eksponeringen for sollys og UV-stråler og, ved eksponering, at sørge for tilstrækkelig beskyttelse. Mistænkelige hudlæsioner bør straks undersøges, herunder eventuelt ved hjælp af histologisk biopsianalyse. Det kan også være nødvendigt at genoverveje, om hydrochlorthiazid bør anvendes hos patienter, der tidligere har haft non-melanom hudkræft (se også pkt. 4.8).

Akut respiratorisk toksicitet

Der er rapporteret meget sjældne, alvorlige tilfælde af akut respiratorisk toksicitet, herunder akut respiratorisk distress syndrom (ARDS), efter indtagelse af hydrochlorthiazid. Lungeødem udvikles typisk inden for minutter til timer efter indtagelse af hydrochlorthiazid. Ved debut er symptomerne dyspnø, feber, nedsat lungefunktion og hypotension. Hvis der er mistanke om ARDS, bør CoAprovel seponeres, og passende behandling gives. Hydrochlorthiazid bør ikke anvendes til patienter, der tidligere har haft ARDS efter indtagelse af hydrochlorthiazid.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Andre antihypertensive stoffer: CoAprovels antihypertensive virkning kan øges ved samtidig administration af andre antihypertensive stoffer. Irbesartan og hydrochlorthiazid (i doser på op til 300 mg irbesartan/25 mg hydrochlorthiazid) er administreret samtidig med andre antihypertensive stoffer, inklusive calcium-blokkere og beta-adrenerge blokkere, uden problemer. Forudgående behandling med store doser diuretika kan resultere i hypovolæmi og risiko for hypotension, når der påbegyndes behandling med irbesartan med eller uden thiaziddiuretika (se pkt. 4.4).

Aliskiren-holdige lægemidler eller ACE-hæmmere: Data fra kliniske studier viser, at dobbelt hæmning af renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) ved samtidig brug af ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorblokkere eller aliskiren er forbundet med en højere frekvens af bivirkninger såsom hypotension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt) sammenlignet med brug af et enkelt RAAS-virkende stof (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Lithium: Der er blevet rapporteret reversibel øgning af serum-lithiumkoncentrationer og toksicitet ved samtidig administration af lithium og angiotensin-konverterende enzymhæmmere. Med irbesartan er en lignende effekt hidtil kun rapporteret i meget sjældne tilfælde. Derudover reducerer thiazider nyreclearance af lithium og dermed øges risikoen for lithiumtoksicitet ved behandling med CoAprovel. Derfor frarådes kombination af lithium og CoAprovel (se pkt. 4.4). Såfremt samtidig administration skønnes nødvendig, anbefales det at kontrollere serum-lithiumværdier omhyggeligt.

Lægemidler der påvirker kalium: Den kalium-depleterende virkning af hydrochlorthiazid dæmpes af irbesartans kalium-besparende effekt. En sådan indvirkning af hydrochlorthiazid på serum-kalium kan dog forventes at blive forstærket af andre stoffer associeret med kaliumtab og hypokaliæmi (fx andre kalium-diuretika, laxantia, amphotericin, carbenoxolon, penicillin G natrium). Baseret på erfaringer med andre præparater, som dæmper renin-angiotensinsystemet, har det omvendt vist sig, at samtidig brug af kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud, kaliumholdige salterstatninger eller andre præparater, der kan øge serum-kalium, fx heparinnatrium, kan øge serum-kalium. For risikopatienter anbefales tilstrækkelig monitorering af serum-kalium (se pkt. 4.4).

Lægemidler der påvirkes af serum-kaliumforstyrrelser: Det anbefales at måle serum-kalium periodisk, når CoAprovel administreres sammen med lægemidler, der påvirkes af serum-kaliumforstyrrelser (fx digitalisglykosider, antiarytmika).

Nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler: Når angiotensin II-antagonister administreres samtidig med nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler (fx selektive COX-2-hæmmere, acetylsalicylsyre (> 3 g/dag) og non-selektive NSAID) kan den antihypertensive virkning svækkes.

Som det er tilfældet med ACE-hæmmere, kan samtidig anvendelse af angiotensin II-antagonister og NSAID medføre øget risiko for forværring af nyrefunktionen, herunder muligt akut nyresvigt samt øgning af serum-kalium. Det gælder især hos patienter, som i forvejen har dårlig nyrefunktion. Der skal udvises forsigtighed, når denne kombination anvendes, især hos ældre. Patienterne skal være tilstrækkeligt hydrerede. Det bør overvejes at monitorere nyrefunktionen efter samtidig behandling er initieret og periodisk derefter.

Repaglinid: Irbesartan kan potentielt inhibere OATP1B1. I et klinisk studie blev det rapporteret, at irbesartan ved administration 1 time før repaglinid øgede C_{max} og AUC for repaglinid (substrat for OATP1B1) henholdsvis 1,8 og 1,3 gange. I et andet studie blev der ikke rapporteret nogen relevante farmakokinetiske interaktioner, når de to lægemidler blev administreret samtidigt. Dosisjustering af antidiabetisk behandling, såsom repaglinid, kan derfor være nødvendig (se pkt. 4.4).

Yderligere information om irbesartaninteraktioner: Irbesartans farmakokinetik er i kliniske forsøg ikke blevet påvirket af hydrochlorthiazid. Irbesartan metaboliseres hovedsageligt af CYP2C9 og i mindre udstrækning ved glucuronidering. Der er ikke observeret signifikante farmakokinetiske eller farmakodynamiske interaktioner ved samtidig administration af irbesartan og warfarin, et lægemiddel, som metaboliseres af CYP2C9. Effekten af CYP2C9-induktorer, som fx rifampicin på irbesartans farmakokinetik er ikke evalueret. Digoxins farmakokinetik blev ikke ændret ved samtidig administration af irbesartan.

Yderligere information om hydrochlorthiazids interaktioner: Ved samtidig administration kan følgende stoffer give anledning til interaktioner med thiaziddiuretika:

Alkohol: Der kan forekomme forstærket ortostatisk hypotension;

Antidiabetika (orale stoffer og insuliner): Det kan være nødvendigt at dosisjustere den antidiabetiske behandling (se pkt. 4.4);

Colestyramin og colestipolresiner: Absorption af hydrochlorthiazid nedsættes ved tilstedeværelse af anioneresiner. CoAprovel bør tages mindst en time før eller fire timer efter disse lægemidler;

Kortikosteroider, ACTH: Elektrolytdepletion, specielt hypokaliæmi, kan forstærkes;

Digitalisglykosider: Thiazidinduceret hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi øger forekomsten af digitalisinducerede kardielle arytmier (se pkt. 4.4);

Non-steroidale antiinflammatoriske lægemidler: Administration af et non-steroidt antiinflammatorisk lægemiddel kan reducere den diuretiske, natriuretiske og antihypertensive virkning af thiaziddiuretika hos nogle patienter;

Pressoraminer (fx noradrenalin): Virkningen af pressoraminer kan nedsættes, men ikke tilstrækkeligt til at udelukke deres anvendelse;

Nondepolariserende skelet/muskel-relaksanter (fx tubocurarin): Virkningen af nondepolariserende skelet/muskel-relaksanter kan forstærkes af hydrochlorthiazid;

Lægemidler mod arthritis urica: Det kan være nødvendigt at justere dosis af lægemidlet mod *arthritis urica*, da hydrochlorthiazid kan øge niveauet af urinsyre i serum. Det kan være nødvendigt at øge dosis af probenecid eller sulfinpyrazon. Samtidig administration af thiaziddiuretika kan øge hyppigheden af overfølsomhedsreaktioner over for allupurinol;

Calciumsalte: Thiaziddiuretika kan øge serum-calciumniveauet på grund af nedsat udskillelse. Hvis der gives calciumsupplement eller calciumbesparende lægemiddel (fx D-vitamin), skal serum-calcium måles, og calcium-dosis justeres herefter;

Carbamazepin: Samtidig brug af carbamazepin og hydrochlorthiazid har været forbundet med risiko for symptomatisk hyponatriæmi. Elektrolytter bør monitoreres ved samtidig brug. Hvis det er muligt, bør der anvendes diuretika af en anden klasse;

Andre interaktioner: Den hyperglykæmiske effekt af beta-blokkere og diazoxid kan forstærkes af thiazider. Antikolinerge stoffer (fx atropin, biperiden) kan øge biotilgængeligheden af thiaziddiuretika ved at nedsætte den gastrointestinale bevægelighed og ventrikeltømmningshastigheden. Thiazider kan øge risikoen for bivirkninger forårsaget af amantidin. Thiazider kan reducere nyreudskillelsen af cytotoxiske stoffer (fx cyclophosphamid, methotrexat) og forstærke deres myelosuppressive effekt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Angiotensin II-receptorantagonister (AIIRAer)

AIIRAer bør ikke anvendes under graviditetens første trimester (se pkt. 4.4). Anvendelsen af AIIRA er kontraindiceret under graviditetens anden og tredje trimester (se pkt. 4.3 og 4.4).

Epidemiologiske data vedrørende risikoen for teratogenicitet efter anvendelse af ACE-hæmmere under graviditetens første trimester er ikke entydige. Imidlertid kan en lille øget risiko ikke udelukkes. Der findes ingen kontrollerede epidemiologiske data vedrørende risikoen med Angiotensin II-Receptor-Antagonister (AIIRAer), men lignende risici kan findes for denne lægemiddelgruppe. Patienter, der planlægger at blive gravide, bør ændre til anden antihypertensiv behandling hvor sikkerhedsprofilen for anvendelse under graviditet er veletableret, medmindre fortsat behandling med AIIRAer skønnes nødvendig. Ved konstateret graviditet, bør behandling med AIIRAer seponeres øjeblikkeligt, og hvis det skønnes hensigtsmæssigt bør anden behandling iværksættes.

Det er kendt, at eksponering for behandling med AIIRA under andet og tredje trimester kan inducere human føtotoksicitet (nedsat nyrefunktion, oligohydramnios, hæmning af kraniets ossifikation) og neonatal toksicitet (nyresvigt, hypotension, hyperkalæmi) (se pkt. 5.3).

Hvis der er givet angiotensin II-receptor-antagonister under graviditetens andet trimester, anbefales ultralydskontrol af nyrefunktionen og kraniet.

Spædbørn, hvis mødre har taget angiotensin II-receptor-antagonister skal observeres omhyggeligt for hypotension (se pkt. 4.3 og 4.4).

Hydrochlorthiazid

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af hydrochlorthiazid til gravide kvinder, særligt i første trimester. Data fra dyrestudier er utilstrækkelige. Hydrochlorthiazid passerer placenta. Baseret på hydrochlorthiazids farmakologiske virkningsmekanisme kan brugen i andet og tredje trimester kompromittere den føto-placentale perfusion og forårsage føtale og neonatale effekter, såsom icterus, forstyrrelse i elektrolytbalancen og trombocytopeni.

Hydrochlorthiazid bør ikke anvendes til gestationelt ødem, gestationel hypertension eller præeklampsi på grund af risiko for nedsat plasmavolumen og hypoperfusion af placenta uden en gavnlig effekt på sygdomsforløbet.

Hydrochlorthiazid bør ikke anvendes til essentiel hypertension hos gravide kvinder, undtagen i sjældne tilfælde, hvor ingen anden behandling kan anvendes.

CoAprovel indeholder hydrochlorthiazid og kan derfor ikke anbefales under graviditetens første trimester. Forud for planlagt graviditet skal der skiftes til anden hensigtsmæssig behandling.

Amning

Angiotensin II-receptorantagonister (AIIRAer)

Da der ikke foreligger oplysninger om anvendelse af CoAprovel under amning, frarådes brugen af CoAprovel, og andre behandlinger med en mere veletableret sikkerhedsprofil for anvendelse under amning foretrækkes. Dette gælder især ved amning af nyfødte eller for tidligt fødte børn.

Det er ukendt, om irbesartan eller dets metabolitter udskilles i human mælk.

De tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra rotteforsøg viser, at irbesartan eller dets metabolitter udskilles i mælk (se pkt. 5.3 for detaljer).

Hydrochlorthiazid

Hydrochlorthiazid udskilles i små mængder i human mælk. Thiazider i høje doser, som forårsager kraftig diurese, kan hæmme mælkeproduktionen. Anvendelse af CoAprovel i ammeperioden frarådes. Hvis CoAprovel anvendes i ammeperioden, bør dosis være så lav som muligt.

Fertilitet

Irbesartan påvirkede ikke fertiliteten hos behandlede rotter eller deres afkom i doser op til det niveau, der fremkaldte de første tegn på toksicitet hos forældrene (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

På baggrund af de farmakodynamiske egenskaber er det usandsynligt, at CoAprovel vil påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Ved bilkørsel eller betjening af maskiner, skal der tages hensyn til, at der kan opstå svimmelhed eller træthed under behandling.

4.8 Bivirkninger

Kombination af irbesartan/hydrochlorthiazid

Blandt 898 hypertensive patienter, der fik forskellige doser af irbesartan/hydrochlorthiazid (interval: 37,5 mg/6,25 mg til 300 mg/25 mg) i placebokontrollerede forsøg, oplevede 29,5% af patienterne bivirkninger. De hyppigst rapporterede bivirkninger var svimmelhed (5,6%), træthed (4,9%), kvalme/opkastning (1,8%) og unormal vandladning (1,4%). Desuden blev også øget blodurinstof (2,3%), kreatinkinase (1,7%) og kreatinin (1,1%) hyppigt rapporteret i forsøgene.

Tabel 1 viser hyppigheden af bivirkninger rapporteret efter markedsføring og bivirkninger observeret i placebokontrollerede studier.

Hyppigheden af uønskede hændelser anført nedenfor defineres i henhold til følgende konventioner: Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$).

Tabel 1: Bivirkninger fra placebokontrollerede studier, og bivirkninger rapporteret efter markedsføring

<i>Undersøgelser:</i>	Almindelig:	Øget serum carbamid, kreatinin og kreatinkinase
	Ikke almindelig:	Fald i serum kalium og natrium
<i>Hjerte:</i>	Ikke almindelige:	Synkope, hypotension, takykardi, ødem
<i>Nervesystemet:</i>	Almindelig:	Svimmelhed

	Ikke almindelig:	Ortostatisk svimmelhed
	Ikke kendt:	Hovedpine
<i>Øre og labyrint:</i>	Ikke kendt:	Tinnitus
<i>Luftveje, thorax og mediastinum:</i>	Ikke kendt:	Hoste
<i>Mave-tarm-kanalen:</i>	Almindelig:	Kvalme/opkastning
	Ikke almindelig:	Diarré
	Ikke kendt:	Dyspepsi, smagsforstyrrelse
<i>Nyrer og urinveje:</i>	Almindelig:	Abnorm vandladning
	Ikke kendt:	Nedsat nyrefunktion inklusive isolerede tilfælde af nyresvigt hos risikopatienter (se pkt. 4.4)
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv:</i>	Ikke almindelig:	Hævelse af ekstremiteter
	Ikke kendt:	Artralgi, myalgi
<i>Metabolisme og ernæring:</i>	Ikke kendt:	Hyperkalæmi
<i>Vaskulære sygdomme:</i>	Ikke almindelig:	Rødme
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:</i>	Almindelig:	Træthed
<i>Immunsystemet:</i>	Ikke kendt:	Sjældne tilfælde af overfølsomhedsreaktioner som fx angioødem, udslæt og urticaria
<i>Lever og galdeveje:</i>	Ikke almindelig	Gulsot
	Ikke kendt:	Hepatitis, abnorm leverfunktion
<i>Det reproduktive system og mammae:</i>	Ikke almindelig:	Seksuel dysfunktion, ændret libido

Yderligere information om de individuelle stoffer: Udover ovenfor nævnte bivirkninger for kombinationspræparatet, kan andre tidligere rapporterede bivirkninger i forbindelse med ét af de individuelle stoffer være potentielle bivirkninger ved CoAprovel. Tabel 2 og 3 viser bivirkningerne af de individuelle stoffer i CoAprovel

Tabel 2: Bivirkninger rapporteret ved anvendelse af irbesartan alene

<i>Blod og lymfesystem:</i>	Ikke kendt:	Anæmi, thrombocytopeni
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:</i>	Ikke almindelig:	Brystsmerter
<i>Immunsystemet:</i>	Ikke kendt:	Anafylaktisk reaktion/shock
<i>Metabolisme og ernæring:</i>	Ikke kendt:	Hypoglykæmi

Tabel 3: Bivirkninger rapporteret ved anvendelse af hydrochlorthiazid alene

<i>Undersøgelser:</i>	Ikke kendt:	Elektrolytforstyrrelser (inklusive hypokaliæmi og hyponatriæmi, se pkt. 4.4), hyperurikæmi, glukosuri, hyperglykæmi, stigning i kolesterol og triglycerider
<i>Hjerte:</i>	Ikke kendt:	Hjertearytmi
<i>Blod og lymfesystem:</i>	Ikke kendt:	Aplastisk anæmi, knoglemarvsdepression, neutropeni/agranulocytose, hæmolytisk anæmi, leukopeni, trombocytopeni
<i>Nervesystem:</i>	Ikke kendt:	Svimmelhed, paræstesier, uklarhed, rastløshed
<i>Øjne:</i>	Ikke kendt:	Forbigående sløret syn, xanthopsia, akut myopi og sekundært snærvinklet glaukom, choroidal effusion
<i>Luftveje, thorax og mediastinum:</i>	Meget sjælden:	Akut respiratorisk distress syndrom (ARDS) (se pkt. 4.4)
	Ikke kendt:	Åndenød (inklusive pneumoni og

		pulmonalt ødem)
Mave-tarm-kanalen:	Ikke kendt:	Pancreatitis, anoreksi, diarré, forstoppelse, maveirritation, sialoadenitis, appetitløshed
Nyrer og urinveje:	Ikke kendt:	Interstitiel nefritis, nyreinsufficiens
Hud og subkutane væv:	Ikke kendt:	Anafylaktiske reaktioner, toksisk epidermal nekrolyse, nekrotiserende angitis (vasculitis, kutan vasculitis), kutan lupus erythematosus-lignende reaktioner, reaktivering af kutan lupus erythematosus, fotosensitivitetsreaktioner, udslæt, urticaria
Knogler, led, muskler og bindevæv:	Ikke kendt:	Svækkelse, muskelspasmer
Vaskulære sygdomme:	Ikke kendt:	Postural hypotension
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:	Ikke kendt:	Feber
Lever og galdeveje:	Ikke kendt:	Gulsot (intrahepatisk kolestatisk gulsot)
Psykiske forstyrrelser:	Ikke kendt:	Depression, søvnforstyrrelser
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polyper)	Ikke kendt:	<u>Non-melanom hudkræft (basalcellekarcinom og pladecellekarcinom)</u>

Non-melanom hudkræft: Tilgængelige data fra epidemiologiske studier viser en kumulativ dosis-afhængig forbindelse mellem hydrochlorthiazid og non-melanom hudkræft (se også pkt. 4.4 og 5.1).

De dosisafhængige bivirkninger med hydrochlorthiazid (specielt elektrolytforstyrrelser) kan øges ved anvendelse af højere dosis af hydrochlorthiazid.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#)

4.9 Overdosering

Der foreligger ikke specifikke oplysninger om behandling af overdosering med CoAprovel. Patienten skal monitoreres tæt, og behandlingen skal være symptomatisk og understøttende. Behandlingen afhænger af, hvor længe det er siden, stoffet blev indtaget og graden af symptomer. Foreslåede tiltag omfatter induktion af opkastning og/eller gastrisk udskylning. Aktivt kul kan være nyttig til behandling af overdosering. Serum-elektrolytter og kreatinin monitoreres tæt. Ved hypotension lægges patienten i rygleje og salt- og væsketilskud administreres straks.

Hypotension og takykardi forventes at være de mest sandsynlige symptomer på irbesartan-overdosering. Bradykardi kan dog ligeledes forekomme.

På grund af voldsom diurese medfører overdosis af hydrochlorthiazid elektrolyt-depletion (hypokaliæmi, hypochloræmi, hyponatriæmi) og dehydrering. De mest almindelige tegn og symptomer på overdosering er kvalme og somnolens. Hypokaliæmi kan medføre muskelkramper og/eller medvirke til kardiell arytmi, som er forbundet med samtidig anvendelse af digitalisglykosider eller visse antiarytmiske lægemidler.

Irbesartan fjernes ikke ved hæmodialyse. Det er ikke fastlagt i hvor stor udstrækning hydrochlorthiazid fjernes ved hæmodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: angiotensin-II antagonist, kombinationer.

ATC-kode: C09DA04.

Virkningsmekanisme

CoAprovel er en kombination af en angiotensin-II receptorantagonist, irbesartan, og et thiaziddiuretikum, hydrochlorthiazid. Kombinationen af disse stoffer medfører en større reduktion af blodtrykket, end der opnås med hver komponent alene.

Irbesartan er en potent, oral aktiv, selektiv angiotensin-II receptor (AT_1 undergruppe) antagonist. Stoffet antages at blokere alle virkninger af angiotensin-II, som bliver medieret af AT_1 receptoren, uafhængigt af angiotensin-II-syntesens kilde eller rute. Den selektive antagonisme mod angiotensin-II (AT_1) receptorerne resulterer i enforhøjelse af plasma-renin- og angiotensin-II-niveauerne og i nedsat aldosteron i plasma. Serum-kalium påvirkes ikke nævneværdigt, når irbesartan administreres alene ved de anbefalede doser til patienter, udenudvikling af elektrolytforstyrrelser (se pkt. 4.4 og 4.5). Irbesartan hæmmer ikke ACE (kininase-II), et enzym, som producerer angiotensin-II og også nedbryder bradykinin til inaktive metabolitter. Irbesartan kræver ingen metabolisk aktivering for at blive aktivt.

Hydrochlorthiazid er et thiaziddiuretikum. Mekanismen for thiaziddiuretikas antihypertensive virkning er ikke afklaret. Thiazider påvirker den renale tubulære mekanisme for elektrolyt-reabsorption og øger udskillelsen af natrium og chlorid i omtrent ækvivalente mængder. Den diuretiske virkning af hydrochlorthiazid reducerer plasmavolumen, øger plasma-reninaktiviteten, øger aldosteron-udskillelsen med heraf følgende øget urinært kalium- og bikarbonat-tab og nedsat serum-kalium. Samtidig administration af irbesartan ændrer det kalium-tab, der er forbundet med disse diuretika, formodentligt ved at blokere renin-angiotensin-aldosteronsystemet. Ved behandling med hydrochlorthiazid starter diuresen inden for 2 timer og topper efter ca. 4 timer, mens virkningen varer ved i ca. 6-12 timer.

Kombinationen af hydrochlorthiazid og irbesartan giver en dosisrelateret additiv reduktion af blodtrykket over hele det terapeutiske dosisinterval for de enkelte lægemidler. Tillæg af 12,5 mg hydrochlorthiazid til 300 mg irbesartan, 1 gang dagligt hos patienter, der ikke er adækvat behandlede med 300 mg irbesartan alene, medførte yderligere placebo-korrigeret diastolisk blodtryksreduktion ved laveste måling (24 timer efter dosis) på 6,1 mmHg. Kombinationen af 300 mg irbesartan og 12,5 mg hydrochlorthiazid medførte en total placebo-korrigeret systolisk/diastolisk reduktion på op til 13,6/11,5 mmHg.

Begrænsede kliniske data (7 patienter ud af 22) tyder på, at patienter, som ikke er tilstrækkelig regulerede med 300 mg/12,5 mg-kombinationen, kan respondere ved dosisøgning til 300/25 mg. Der er hos disse patienter observeret en øgning i blodtryksreduktionen for såvel systolisk blodtryk (SBP) som diastolisk blodtryk (DBP) (henholdsvis 13,3 mmHg og 8,3 mmHg).

Dosering 1 gang dagligt med 150 mg irbesartan og 12,5 mg hydrochlorthiazid gav en systolisk/diastolisk gennemsnitlig placebojusteret blodtryksreduktion ved laveste måling (24 timer efter dosis) på 12,9/6,9 mmHg hos patienter med let til moderat hypertension. Den maksimale effekt blev opnået efter 3-6 timer. Ved ambulant blodtrykskontrol medførte kombinationen af 150 mg irbesartan og 12,5 mg hydrochlorthiazid, 1 gang dagligt, en vedvarende reduktion af blodtrykket over en 24 timers periode med en gennemsnitlig 24 timers placebo-korrigeret systolisk/diastolisk reduktion på 15,8/10,0 mmHg. Forholdet mellem den laveste og den maksimale effekt af CoAprovel 150 mg/12,5 mg var 100%, når blodtrykket blev monitoreret ambulant. Forholdet mellem den laveste og den maksimale effekt var henholdsvis 68% og 76% for CoAprovel 150 mg /12,5 mg og CoAprovel 300 mg /12,5 mg, når effekten blev målt med blodtryksmanchet ved kontrolbesøg. Disse

24-timers resultater blev observeret uden at, der opstod overdreven reduktion af blodtrykket på det maksimale niveau. De er sammenlignelige med den sikre og effektive reduktion af blodtrykket, som opnås med dosering 1 gang dagligt.

Hos patienter, der ikke var tilstrækkeligt kontrolleret med 25 mg hydrochlorthiazid alene, gav et tillæg af irbesartan en yderligere placebo-korrigeret systolisk/diastolisk gennemsnitlig reduktion på 11,1/7,2 mmHg.

Den blodtryksnedsættende effekt af irbesartan i kombination med hydrochlorthiazid viser sig efter første dosis og varer ved i 1-2 uger, med maksimal effekt efter 6-8 uger. I langsigtede opfølgingsstudier blev virkningen af irbesartan/hydrochlorthiazid opretholdt i mere end 1 år. Der er hverken observeret rebound-hypertension for irbesartan eller hydrochlorthiazid. Dette er dog ikke undersøgt specifikt for CoAprovel.

Effekten af en kombinationsbehandling med irbesartan og hydrochlorthiazid på morbiditet og mortalitet er ikke undersøgt. Epidemiologiske undersøgelser har vist, at langtidsbehandling med hydrochlorthiazid reducerer risikoen for kardiovaskulær mortalitet og morbiditet.

Virkningen af CoAprovel afhænger ikke af alder eller køn. Som med andre lægemidler, der påvirker renin-angiotensinsystemer, har sorte, hypertensive patienter betydelig mindre respons på enkeltstofbehandling med irbesartan. Når irbesartan administreres samtidig med en lille dosis hydrochlorthiazid (fx 12,5 mg dagligt), nærmer det antihypertensive respons hos sorte patienter sig det, der ses hos hvide.

Klinisk virkning og sikkerhed

Et randomiseret, dobbeltblindt, aktivt kontrolleret, parallelt multicenterforsøg af 8 ugers varighed har evalueret effekten og sikkerheden af CoAprovel som initial behandling ved svær hypertension (defineret som SeDBT ≥ 110 mmHg). Ialt 697 patienter randomiseredes i forholdet 2:1 til irbesartan/hydrochlorthiazid 150 mg/12,5 mg eller irbesartan 150 mg, og med systematisk titrering (inden evaluering af respons på den lavere dosis) efter 1 uge til henholdsvis irbesartan/hydrochlorthiazid 300 mg/25 mg eller irbesartan 300 mg.

58% af de inkluderede patienter var mænd. Gennemsnitsalderen var 52,5 år; 13% var ≥ 65 år, og kun 2% var ≥ 75 år. 12% af patienterne var diabetikere, 34% var hyperlipidæmiske, og den hyppigste kardiovaskulære tilstand var stabil angina pectoris hos 3,5% af patienterne.

Det primære formål med forsøget var at sammenligne andelen af patienter hvis SeDBT var kontrolleret (SeDBT < 90 mmHg) ved Uge 5. 47,2% af patienterne i kombinationsbehandling nåede et dal-SeDBT < 90 mmHg sammenlignet med 33,2% af patienterne behandlet med irbesartan ($p = 0,0005$). Det gennemsnitlige blodtryk ved baseline var ca. 172/113 mmHg i begge behandlingsgrupper. Faldet i SeSBT/SeDBT ved 5 uger var henholdsvis 30,8/24,0 mmHg og 21,1/19,3 mmHg for irbesartan/hydrochlorthiazid og irbesartan ($p < 0,0001$).

Typen og forekomsten af de bivirkninger, der er indberettet hos patienter, som har modtaget behandling med kombinationen, svarede til bivirkningsprofilen for patienter i enkeltstofbehandling. Der blev under den 8-uger lange behandlingsperiode ikke indberettet tilfælde af syncope i nogen af behandlingsgrupperne. Henholdsvis 0,6% og 0% af patienterne oplevede hypotension og henholdsvis 2,8% og 3,1% oplevede svimmelhed i ved kombinationsbehandling og enkeltstofbehandling.

Dobbelt hæmning af renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)

To store randomiserede, kontrollerede studier (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) og VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) har undersøgt samtidig brug af kombinationen af en ACE-hæmmer og en angiotensin-II-receptorblokker. ONTARGET var et studie i patienter med kardiovaskulær eller

cerebrovaskulær sygdom eller type 2 diabetes mellitus in anamnesen med tegn på en organpåvirkning. VA NEPHRON-D var et studie i patienter med type 2 diabetes mellitus og diabetisk nefropati.

Disse studier viser ikke signifikant gavnlige effekt på nyre og/eller kardiovaskulære resultater og mortalitet, mens en øget risiko for hyperkaliæmi, akut nyreskade og/eller hypotension blev observeret sammenlignet med monoterapi. Disse resultater er også relevante for andre ACE-hæmmere og angiotensin-II-receptorblokkere grundet de identiske farmakodynamiske egenskaber.

ACE-hæmmere og angiotensin-II-receptorblokkere bør derfor ikke anvendes samtidig hos patienter med diabetisk nefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var et studie designet til at undersøge fordele ved at tilføje aliskiren til en standardbehandling med en ACE-hæmmer eller en angiotensin-II-receptorblokker hos patienter med type 2 diabetes mellitus og kronisk nyresygdom, kardiovaskulær sygdom eller begge. Studiet blev afsluttet før tid på grund af en øget risiko for bivirkninger. Kardiovaskulær død og stroke var begge numerisk hyppigere i aliskiren-gruppen end i placebogruppen og bivirkninger og alvorlige bivirkninger (hyperkaliæmi, hypotension og nedsat nyrefunktion) var hyppigere rapporteret i aliskiren-gruppen end i placebogruppen.

Non-melanom hudkræft:

Tilgængelige data fra epidemiologiske studier viser en kumulativ dosis- afhængig forbindelse mellem hydrochlorthiazid og non-melanom hudkræft. Et studie omfattede en population med 71.533 tilfælde af basalcellekarcinom og 8.629 tilfælde af pladecellekarcinom, der blev matchet med hhv. 1.430.833 og 172.462 forsøgspersoner i kontrolgrupper. Stort forbrug af hydrochlorthiazid (≥ 50.000 mg kumulativt) var forbundet med en justeret OR-værdi på 1,29 (95 %-KI: 1,23-1,35) for basalcellekarcinom og på 3,98 (95 %-KI: 3,68-4,31) for pladecellekarcinom. Der sås en klar kumulativ dosis/respons relation, hvad angår både basalcellekarcinom og pladecellekarcinom. Et andet studie viste en mulig forbindelse mellem læbekræft (pladecellekarcinom) og eksponering for hydrochlorthiazid: 633 tilfælde af læbekræft blev matchet med 63.067 forsøgspersoner i kontrolgrupper under anvendelse af en risk set sampling-strategi. Der blev påvist en kumulativ dosis/respons relation med en justeret OR-værdi på 2,1 (95 %-KI: 1,7-2,6), der steg til OR 3,9 (3,0- 4,9) ved et stort forbrug (~ 25.000 mg) og OR 7,7 (5,7-10,5) ved den højeste kumulative dosis (~ 100.000 mg) (se også pkt. 4.4).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Samtidig administration af hydrochlorthiazid og irbesartan har ingen effekt på de 2 lægemidlers farmakokinetik.

Absorption

Irbesartan og hydrochlorthiazid er oralt aktive stoffer, som ikke kræver biotransformation for at være aktive. Ved oral administration af CoAprovel er den absolutte orale biotilgængelighed 60-80% for irbesartan og 50-80% for hydrochlorthiazid. Fødeindtagelse påvirker ikke biotilgængeligheden af CoAprovel. Den maksimale plasmakoncentration optræder i løbet af 1,5-2 timer efter oral administration af irbesartan og 1-2,5 timer efter administration af hydrochlorthiazid.

Fordeling

Irbesartans plasma-proteinbindingen er ca. 96%, med en ubetydelig binding til cellulære blodkomponenter. Fordelingsvolumen er 53-93 liter for irbesartan. Hydrochlorthiazid er 68% proteinbundet i plasma, og dets tilsyneladende fordelingsvolumen er 0,83-1,14 l/kg.

Linearitet/non-linearitet

Irbesartan udviser lineær og dosisproportionel farmakokinetik i et dosisinterval på 10-600 mg. Der blev observeret en mindre end proportional øgning af oral absorption ved doser over 600 mg (2 gange

den maksimale anbefalede dosis). Årsagen til dette er ukendt. Total body- og nyreclearance er henholdsvis 157-176 og 3-3,5 ml/min. Den terminale halveringstid for irbesartan er 11-15 timer. Steady-state plasmakonzentration nås i løbet af 3 dage efter påbegyndelse af behandling 1 gang dagligt. Der er set begrænset akkumulering af irbesartan (< 20%) i plasma efter gentagne doseringer, 1 gang dagligt. Der er i en undersøgelse med kvindelige, hypertensive patienter observeret noget højere plasmakonzentrationer af irbesartan. Der var dog ingen forskel i halveringstid og akkumulering. Dosisjustering er ikke nødvendig hos kvindelige patienter. Irbesartan AUC- og C_{max}-værdier var også noget højere hos ældre patienter (≥ 65 år) end hos yngre patienter (18-40 år). Den terminale halveringstid ændredes dog ikke signifikant. Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter. Den gennemsnitlige plasmahalveringstid for hydrochlorthiazid angives at være på 5-15 timer.

Biotransformation

Efter oral eller intravenøs administration af ¹⁴C irbesartan, kan 80-85% af den cirkulerende radioaktivitet i plasma tilskrives uomdannet irbesartan. Irbesartan omdannes i leveren ved konjugering som glucuronid og ved oxidation. Den vigtigste cirkulerende metabolit er glucuronidet af irbesartan (ca. 6%). *In vitro*-undersøgelser viser, at irbesartan primært oxideres af cytokrom P450-enzymet CYP2C9. Isoenzym CYP3A4 har kun ubetydelig effekt.

Elimination

Irbesartan og dets metabolitter udskilles gennem både galde og nyrer. Efter enten oral eller intravenøs administration af ¹⁴C irbesartan, genfindes ca. 20% radioaktivitet i urinen og resten i afføringen. Mindre end 2% af dosis udskilles uomdannet i urinen som irbesartan. Hydrochlorthiazid metaboliseres ikke, men udskilles hurtigt via nyrerne. Mindst 61% af den orale dosis udskilles uomdannet inden for 24 timer. Hydrochlorthiazid passerer placentabarrieren, men ikke blod/hjernebarrieren, og det udskilles i modermælk.

Nedsat nyrefunktion

Irbesartans farmakokinetiske parametre ændres ikke væsentligt hos patienter med nedsat nyrefunktion eller i hæmodialyse. Irbesartan fjernes ikke ved hæmodialyse. Halveringstiden for hydrochlorthiazid forlænges til 21 timer hos patienter med kreatininclearance < 20 ml/min.

Nedsat leverfunktion

Irbesartans farmakokinetiske parametre ændres ikke væsentligt hos patienter med mild/moderat cirrhose.

Der er ikke foretaget undersøgelser af patienter med alvorligt nedsat leverfunktion.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Irbesartan/hydrochlorthiazid

Potentiel toksicitet for irbesartan/hydrochlorthiazid-kombinationen efter oral administration blev undersøgt hos rotter og makakaber i studier af op til 6 måneders varighed. Der blev ikke observeret toksikologiske fund med relevans for human terapeutisk anvendelse.

Følgende ændringer, observeret hos rotter og makakaber, der fik en kombination af irbesartan/hydrochlorthiazid på 10/10 og 90/90 mg/kg/dag, blev også set ved anvendelse af de individuelle stoffer og/eller var sekundære til blodtryksnedsættelse (der blev ikke observeret signifikante toksikologiske interaktioner):

- nyreforandringer karakteriseret ved let øgning af serum-urea og kreatinin samt hyperplasi/hypertrofi af det juxtaglomerulære apparat, hvilket er en direkte konsekvens af interaktion mellem irbesartan og renin-angiotensin-systemet;
- let fald i erytrocytparametre (erytrocytter, hæmoglobin, hæmatokrit);

- i et 6 måneders toksicitetsstudie med irbesartan 90 mg/kg/dag, hydrochlorthiazid 90 mg/kg/dag, og irbesartan/hydrochlorthiazid 10/10 mg/kg/dag blev der observeret misfarvning, sår og fokal nekrose af ventrikelslimhinden hos rotter. Disse læsioner blev ikke observeret hos makakaber;
- et fald i serum-kalium på grund af hydrochlorthiazid og delvis forebyggelse, når hydrochlorthiazid blev givet i kombination med irbesartan.

De fleste af de nævnte virkninger synes at være forårsaget af irbesartans farmakologiske aktivitet (blokering af angiotensin-II-induceret hæmning af reninudskillelse, med stimulation af de reninproducerende celler). De optræder også med angiotensin-konverterende enzymhæmmere. Disse fund synes ikke at have relevans ved anvendelse af terapeutiske doser af irbesartan/hydrochlorthiazid til mennesker.

Der er ikke set tegn på teratogen effekt hos rotter, der fik kombination af irbesartan og hydrochlorthiazid i doser, som forårsager maternal toksicitet. Effekten af irbesartan/hydrochlorthiazid på fertilitet er ikke evalueret i dyrestudier, da der ikke har været tegn på skadelig effekt på fertiliteten hos dyr eller mennesker med de individuelle stoffer. Derimod har en anden angiotensin-II antagonist påvirket fertilitetsparametre i dyrestudier, når denne blev givet alene. Disse fund er også observeret ved lavere doser af denne anden angiotensin-II antagonist, når den blev givet i kombination med hydrochlorthiazid.

Der var ingen tegn på mutagenicitet eller clastogenicitet med irbesartan/hydrochlorthiazid-kombinationen. Det karcinogene potentiale af irbesartan og hydrochlorthiazid i kombination er ikke evalueret i dyrestudier.

Irbesartan

Der var ikke tegn på abnorm systemisk eller målorgan-toksicitet ved klinisk relevante doser. I prækliniske sikkerhedsstudier medførte store doser irbesartan (≥ 250 mg/kg/dag hos rotter og ≥ 100 mg/kg/dag hos makakaber) en reduktion i røde blodlegemeparametre (erythrocytter, hæmoglobin, hæmatokrit). Ved meget store doser (≥ 500 mg/kg/dag) inducerede irbesartan degenerative forandringer i nyrerne (fx interstitiel nefritis, tubulær udvidelse, basofile tubuli, øgede plasmakoncentrationer af carbamid og kreatinin) hos rotter og makakaber. Effekten anses for at være sekundær til den hypotensive effekt af lægemidlet, som medfører nedsat renal perfusion. Derudover inducerede irbesartan hyperplasi/hypertrofi af de juxtaglomerulære celler (hos rotter ved ≥ 90 mg/kg/dag, hos makakaber ved ≥ 10 mg/kg/dag). Alle disse ændringer ansås for at være forårsaget af irbesartans farmakologiske virkning. Ved terapeutiske doser af irbesartan til mennesker, synes hyperplasi/hypertrofi af de renale juxtaglomerulære celler ikke at have nogen relevans.

Der var ingen tegn på mutagenicitet, clastogenicitet eller karcinogenecitet.

Fertilitet og reproduktionsevne blev ikke påvirket ved studier af han- og hunrotter, selv ved orale doser af irbesartan, der fremkaldte nogen toksicitet hos forældrene (fra 50-650 mg/kg/dag), herunder mortalitet ved den højeste dosis. Der blev ikke observeret signifikante forandringer af antallet af corpora lutea, implantater eller levende fostre. Irbesartan påvirkede ikke overlevelse, udvikling eller reproduktion af afkommet. Dyrestudier indikerer, at radioaktivt mærket irbesartan kan påvises i rotte- og kaninfostre. Irbesartan udskilles i mælken hos diegivende rotter.

I dyrestudier med irbesartan sås forbigående toksisk effekt (øget nyrebækkenkavitation, hydroureter eller subkutan ødem) hos rottefostre. Denne toksiske effekt forsvandt efter fødslen. Hos kaniner sås abort eller tidlig resorption ved doser, som forårsagede signifikant maternal toksicitet, inklusive mortalitet. Der blev ikke observeret teratogen effekt hos hverken rotter eller kaniner.

Hydrochlorthiazid

Der er observeret tvetydige tegn på genotoksisk eller karcinogen effekt i nogle eksperimentelle modeller.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Mikrokrystallinsk cellulose
Croscarmellosematrium
Lactosemonohydrat
Magnesiumstearat
Silica
Prægelatineret majsstivelse
Rød og gul jernoxid (E172).

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Kartoner med 14 tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblister.
Kartoner med 28 tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblister.
Kartoner med 56 tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblister.
Kartoner med 98 tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblister.
Kartoner med 56 x 1 tablet i PVC/PVDC/perforerede aluminiumblister med enkeltdosis.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrig

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 15. oktober 1998

Dato for seneste fornyelse: 15. oktober 2008

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

CoAprovel 150 mg/12,5 mg filmoverttrukne tabletter.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmoverttrukken tablet indeholder 150 mg irbesartan og 12,5 mg hydrochlorthiazid.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver filmoverttrukken tablet indeholder 38,5 mg lactose (som lactosemonohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmoverttrukken tablet.

Ferskenfarvet, bikonveks, oval, med et hjerte præget på den ene side, og nummeret 2875 præget på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af essentiel hypertension.

Denne faste dosiskombination er indiceret til voksne patienter, hvis blodtryk ikke kan reguleres adækvat med irbesartan eller hydrochlorthiazid alene (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Dosering

CoAprovel kan administreres 1 gang dagligt med eller uden samtidig fødeindtagelse.

Dosistitrering af de enkelte komponenter (dvs. irbesartan og hydrochlorthiazid) kan anbefales.

Når en direkte ændring fra monoterapi til de faste kombinationer påtænkes, bør følgende retningslinjer overvejes:

- CoAprovel 150 mg/12,5 mg kan gives til patienter, hvis blodtryk ikke kan reguleres tilstrækkeligt med hydrochlorthiazid eller irbesartan 150 mg alene;
- CoAprovel 300 mg/12,5 mg kan gives til patienter, der er utilstrækkeligt regulerede med irbesartan 300 mg eller med CoAprovel 150 mg/12,5 mg.
- CoAprovel 300 mg/25 mg kan gives til patienter, der er utilstrækkeligt regulerede med CoAprovel 300 mg /12,5 mg.

Højere doser end 300 mg irbesartan/25 mg hydrochlorthiazid, 1 gang dagligt frarådes.

Om nødvendigt kan CoAprovel kombineres med andre antihypertensiva (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

Særlige patientgrupper

Nedsat nyrefunktion

På grund af hydrochlorthiazid-komponenten anbefales CoAprovel ikke til patienter med alvorlig nyreinsufficiens (kreatininclearance < 30 ml/min). Loop-diuretika er at foretrække frem for thiazider

til denne patientgruppe. Dosisjustering er ikke nødvendig til patienter med nedsat nyrefunktion, hvis den renale kreatinin-clearance er ≥ 30 ml/min (se pkt. 4.3 og 4.4).

Nedsat leverfunktion

CoAprovel er ikke indiceret til patienter med svært nedsat leverfunktion. Thiazider skal anvendes med forsigtighed til patienter med leverfunktionsnedsættelse. Dosisjustering af CoAprovel til patienter med mild eller moderat leverfunktionsnedsættelse er ikke nødvendig (se pkt. 4.3).

Ældre personer

Dosisjustering af CoAprovel til ældre personer er ikke nødvendig.

Pædiatrisk population

CoAprovel frarådes til behandling af børn og unge, da sikkerhed og virkning ikke er klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Til oral brug.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 eller over for andre sulfonamidderivater (hydrochlorthiazid er et sulfonamidderivat)
- Graviditet i 2. eller 3. trimester (se pkt. 4.4 og 4.6)
- Alvorlig nyrefunktionsnedsættelse (kreatininclearance < 30 ml/min)
- Refraktær hypokaliæmi, hypercalcæmi
- Alvorlig leverfunktionsnedsættelse, biliær cirrhose og cholestase
- Samtidig behandling med CoAprovel og aliskiren-holdige lægemidler er kontraindiceret til patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationshastighed (GFR) < 60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.5 og 5.1).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Hypotension - patienter med hypovolæmi: CoAprovel er kun sjældent blevet associeret med symptomatisk hypotension hos hypertensive patienter uden andre risikofaktorer for hypotension. Symptomatisk hypotension kan forventes at optræde hos patienter med hypovolæmi og/eller hyponatriæmi forårsaget af kraftig diuretisk behandling, nedsat saltindtag gennem kosten, diarré eller opkastning. Sådanne tilstande skal korrigeres inden påbegyndelse af behandling med CoAprovel.

Renal arteriestenose - renovaskulær hypertension: Der er øget risiko for alvorlig hypotension og nyreinsufficiens, hvis patienter med bilateral nyrearteriestenose eller stenose af arterien til den eneste fungerende nyre behandles med angiotensin-konverterende enzymhæmmere eller angiotensin-II receptor-antagonister. Selvom dette ikke er dokumenteret for CoAprovel, kan der forventes en tilsvarende effekt.

Nedsat nyrefunktion og nyretransplantation: Når CoAprovel anvendes til patienter med nedsat nyrefunktion, anbefales periodisk monitorering af serum-kalium, serum-kreatinin og serum-urinsyre-niveauer. Der er ingen erfaring med administration af CoAprovel til nyligt nyretransplanterede patienter. CoAprovel må ikke anvendes til patienter med alvorlig nyrefunktionsnedsættelse (kreatininclearance < 30 ml/min) (se pkt. 4.3). Der kan forekomme thiaziddiuretika-associeret azotæmi hos patienter med nedsat nyrefunktion. Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med nedsat nyrefunktion, hvis kreatininclearance er ≥ 30 ml/min. Dog skal denne faste dosis-kombination gives med forsigtighed til patienter med mildt til moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance ≥ 30 ml/min, men < 60 ml/min).

Dobbelt hæmning af renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS): Der er evidens for, at samtidig brug af ACE-hæmmere, angiotensin-II-receptorblokkere eller aliskiren øger risikoen for hypotension, hyperkaliæmi og nedsætter nyrefunktionen (inklusive akut nyresvigt). Dobbelt hæmning af RAAS ved kombination af ACE-hæmmere, angiotensin-II-receptorblokkere eller aliskiren anbefales derfor ikke (se pkt. 4.5 og 5.1). Hvis behandling med dobbelt hæmning anses for absolut nødvendig, bør det kun udføres under overvågning af specialister og være underlagt hyppig tæt overvågning af nyrefunktionen, elektrolytter og blodtryk. ACE-hæmmere og angiotensin-II-receptorblokkere bør ikke anvendes samtidig hos patienter med diabetisk nefropati.

Nedsat leverfunktion: Thiazider skal anvendes med forsigtighed til patienter med nedsat leverfunktion eller progressiv leversygdom, da mindre ændringer af væske- og elektrolytbalancen kan fremskynde hepatisk koma. Der er ingen klinisk erfaring med CoAprovel hos patienter med nedsat leverfunktion.

Aorta- og mitralklapstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati: Som ved behandling med andre vasodilatorer skal der udvises ekstra forsigtighed hos patienter, der lider af aorta- eller mitralstenose eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Primær aldosteronisme: Patienter med primær aldosteronisme responderer generelt ikke på antihypertensive stoffer, der virker gennem hæmning af renin-angiotensinsystemet. Derfor frarådes brug af CoAprovel.

Metabolisk og endokrin virkning: Thiazidbehandling kan svække glukosetolerancen. Latent diabetes mellitus kan blive manifest under thiazidbehandling. CoAprovel kan medføre hypoglykæmi, især hos patienter med diabetes. Passende monitorering af blodsukkeret skal overvejes for patienter i behandling med insulin eller antidiabetika; ved indikation kan dosisjustering af insulin eller antidiabetika være nødvendig (se pkt 4.5).

Thiazidbehandling er associeret med forhøjede kolesterol- og triglycerid-niveauer, Der er dog rapporteret minimal eller ingen effekt ved en dosis på 12,5 mg som findes i CoAprovel. Der kan forekomme hyperurikæmi, eller regulær urinsyreigt kan blive fremskyndet, hos visse patienter i thiazidbehandling.

Elektrolytforstyrrelser: Som for alle patienter i diuretisk behandling, skal der med passende mellemrum foretages periodisk kontrol af serum-elektrolytter.

Thiazider, inklusive hydrochlorthiazid, kan medføre væske- eller elektrolytforstyrrelser (hypokaliæmi, hyponatriæmi og hypokloræmisk alkalose). Advarselstegn på væske- eller elektrolytforstyrrelser kan være mundtørhed, tørst, svækkelse, sløvhed, døsighed, rastløshed, muskelsmerter eller kramper, muskulær træthed, hypotension, oliguri, takykardi og gastrointestinale forstyrrelser, såsom kvalme og opkastning.

Selvom thiaziddiuretika kan udvikle hypokaliæmi, kan samtidig behandling med irbesartan reducere diuretika-induceret hypokaliæmi. Risikoen for hypokaliæmi er størst hos patienter med levercirrhose, patienter med hyppig vandladning, patienter der indtager utilstrækkelig mængde elektrolytter oralt, og hos patienter i samtidig behandling med kortikosteroider eller ACTH. Omvendt kan der opstå hyperkaliæmi på grund af irbesartankomponenten i CoAprovel. Det er især tilfældet ved nyrefunktionsnedsættelse og/eller hjertesygdom og diabetes mellitus. Adækvat monitorering af serumkalium anbefales hos patienter i risikogruppen. Kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud eller kaliumholdige saltsubstitutioner skal derfor gives med forsigtighed sammen med CoAprovel (se pkt. 4.5).

Der er ingen tegn på, at irbesartan reducerer eller forebygger diuretika-induceret hyponatriæmi. Kloridmangel er generelt beskeden og kræver normalt ingen behandling.

Thiazider kan sænke urin-calciumudskillelsen og forårsage intermitterende og let forhøjelse af serumcalcium uden kendte forstyrrelser af calciummetabolismen. Markant hypercalcæmi kan være tegn på

skjult hyperparathyreoidisme. Thiazidbehandling skal seponeres, før parathyreoideafunktionen undersøges.

Der er ved behandling med thiazider påvist øget urinudskillelse af magnesium, som kan medføre hypomagnesiæmi.

Lithium: Kombination af lithium og CoAprovel frarådes (se pkt. 4.5).

Doping-test: Indholdet af hydrochlorthiazid i dette lægemiddel kan medføre et positivt fund ved en Doping-test.

Generelt: Hos patienter, hvis vaskulære tonus og nyrefunktion hovedsageligt afhænger af renin-angiotensin-aldosteronsystemets aktivitet (fx patienter med alvorlig hjersteinsufficiens eller underliggende nyresygdom, inklusive nyrearteriestenose), er behandling med angiotensin-konverterende enzymhæmmere eller angiotensin-II receptorantagonister, der påvirker dette system, blevet forbundet med akut hypotension, azotæmi, oliguri og i sjældne tilfælde akut nyresvigt (se pkt. 4.5). Ved behandling med et antihypertensivt stof kan en voldsom sænkning af blodtrykket hos patienter med iskæmisk kardiopati eller iskæmisk kardiovaskulær sygdom medføre myokardieinfarkt eller slagtilfælde.

Der kan forekomme overfølsomhedsreaktioner over for hydrochlorthiazid hos patienter med eller uden allergisk eller bronkial astma-anamnese. Sandsynligheden er dog større hos patienter med allergisk eller bronkial astma-anamnese.

Der er rapporteret exacerbation eller provokation af systemisk lupus erythematosus ved brug af thiaziddiuretika.

Der er rapporteret fotosensitivitetsreaktioner med thiazid-diuretika (se pkt. 4.8). Det anbefales at stoppe behandlingen, hvis fotosensitivitetsreaktioner opstår under behandlingen. Hvis det er nødvendigt at genoptage diuretika-behandlingen, anbefales det at beskytte udsatte områder mod for sol og kunstige UVA-stråler.

Graviditet: Behandling med Angiotensin II-Receptor-Antagonister (AIIRAer) bør ikke påbegyndes under graviditet. Patienter, der planlægger at blive gravide, bør ændre til anden antihypertensiv behandling hvor sikkerhedsprofilen for anvendelse under graviditet er veletableret, medmindre fortsat behandling med AIIRA skønnes nødvendig. Ved konstateret graviditet, bør behandling med AIIRA seponeres øjeblikkeligt, og hvis det skønnes hensigtsmæssigt bør anden behandling iværksættes (se pkt. 4.3 og 4.6).

Choroidal effusion, akut myopi og sekundært snærvinklet glaukom: Brug af lægemidler, der indeholder sulfonamid eller et sulfonamiderivat, kan medføre en idiosynkratiske reaktion, som kan medføre choroidal effusion med synsfeltsdefekt, forbigående myopi og akut snærvinklet glaukom. Selvom hydrochlorthiazid er et sulfonamid, er der kun rapporteret om isolerede tilfælde af akut snærvinklet glaukom med hydrochlorthiazid. Symptomerne omfatter akut synsnedsættelse eller øjensmerter og opstår typisk inden for timer til uger efter behandlingsstart. Ubehandlet akut snærvinklet glaukom kan medføre permanent synstab. Primær behandling er seponering af lægemidlet så hurtigt som muligt. Øjeblikkelig lægehjælp eller operation kan overvejes, hvis det intraokulære tryk ikke kommer under kontrol. Risikofaktorer for at udvikle akut snærvinklet glaukom kan omfatte allergi over for sulfonamider eller antibiotika i anamnesen (se pkt. 4.8).

Hjælpestoffer:

CoAprovel 150 mg/12,5 mg filmovertukne tabletter indeholder lactose. Patienter med arvelig galactoseintolerans, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorption bør ikke tage dette lægemiddel.

CoAprovel 150 mg/12,5 mg filmovertukne tabletter indeholder natrium. Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Non-melanom hudkræft

I to epidemiologiske studier baseret på det danske Cancerregister er der observeret øget risiko for non-melanom hudkræft (basalcellekarcinom og pladecellekarcinom) ved en stigende kumulativ dosis af hydrochlorthiazid. Hydrochlorthiazids fotosensibiliserende virkning kan være en mulig mekanisme i forhold til non-melanom hudkræft.

Patienter, der tager hydrochlorthiazid, skal informeres om risikoen for non-melanom hudkræft og have at vide, at de skal tjekke deres hud regelmæssigt for nye læsioner og straks kontakte lægen, hvis de observerer mistænkelige hudlæsioner. For at minimere risikoen for hudkræft bør patienterne rådes til at træffe forebyggende foranstaltninger som f.eks. at begrænse eksponeringen for sollys og UV-stråler og, ved eksponering, at sørge for tilstrækkelig beskyttelse. Mistænkelige hudlæsioner bør straks undersøges, herunder eventuelt ved hjælp af histologisk biopsianalyse. Det kan også være nødvendigt at genoverveje, om hydrochlorthiazid bør anvendes hos patienter, der tidligere har haft non-melanom hudkræft (se også pkt. 4.8).

Akut respiratorisk toksicitet

Der er rapporteret meget sjældne, alvorlige tilfælde af akut respiratorisk toksicitet, herunder akut respiratorisk distress syndrom (ARDS), efter indtagelse af hydrochlorthiazid. Lungeødem udvikles typisk inden for minutter til timer efter indtagelse af hydrochlorthiazid. Ved debut er symptomerne dyspnø, feber, nedsat lungefunktion og hypotension. Hvis der er mistanke om ARDS, bør CoAprovel seponeres, og passende behandling gives. Hydrochlorthiazid bør ikke anvendes til patienter, der tidligere har haft ARDS efter indtagelse af hydrochlorthiazid.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Andre antihypertensive stoffer: CoAprovels antihypertensive virkning kan øges ved samtidig administration af andre antihypertensive stoffer. Irbesartan og hydrochlorthiazid (i doser på op til 300 mg irbesartan/25 mg hydrochlorthiazid) er administreret samtidig med andre antihypertensive stoffer, inklusive calcium-blokkere og beta-adrenerge blokkere, uden problemer. Forudgående behandling med store doser diuretika kan resultere i hypovolæmi og risiko for hypotension, når der påbegyndes behandling med irbesartan med eller uden thiaziddiuretika (se pkt. 4.4).

Aliskiren-holdige lægemidler eller ACE-hæmmere: Data fra kliniske studier viser, at dobbelt hæmning af renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) ved samtidig brug af ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorblokkere eller aliskiren er forbundet med en højere frekvens af bivirkninger såsom hypotension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt) sammenlignet med brug af et enkelt RAAS-virkende stof (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Lithium: Der er blevet rapporteret reversibel øgning af serum-lithiumkoncentrationer og toksicitet ved samtidig administration af lithium og angiotensin-konverterende enzymhæmmere. Med irbesartan er en lignende effekt hidtil kun rapporteret i meget sjældne tilfælde. Derudover reducerer thiazider nyreclearance af lithium og dermed øges risikoen for lithium toksicitet ved behandling med CoAprovel. Derfor frarådes kombination af lithium og CoAprovel (se pkt. 4.4). Såfremt samtidig administration skønnes nødvendig, anbefales det at kontrollere serum-lithiumværdier omhyggeligt.

Lægemidler, der påvirker kalium: Den kalium-depleterende virkning af hydrochlorthiazid dæmpes af irbesartans kalium-besparende effekt. En sådan indvirkning af hydrochlorthiazid på serum-kalium kan dog forventes at blive forstærket af andre stoffer associeret med kaliumtab og hypokaliæmi (fx andre kalium-diuretika, laxantia, amphotericin, carbenoxolon, penicillin G natrium). Baseret på erfaringer med andre præparater, som dæmper renin-angiotensinsystemet, har det omvendt vist sig, at samtidig brug af kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud, kaliumholdige salterstatninger eller andre præparater, der kan øge serum-kalium, fx heparinnatrium, kan øge serum-kalium. For risikopatienter anbefales tilstrækkelig monitorering af serum-kalium (se pkt. 4.4).

Lægemidler, der påvirkes af serum-kaliumforstyrrelser: Det anbefales at måle serum-kalium periodisk, når CoAprovel administreres sammen med lægemidler, der påvirkes af serum-kaliumforstyrrelser (fx digitalis glykosider, antiarytmika).

Nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler: Når angiotensin II-antagonister administreres samtidig med nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler (fx selektive COX-2-hæmmere, acetylsalicylsyre (> 3 g/dag) og non-selektive NSAID) kan den antihypertensive virkning svækkes.

Som det er tilfældet med ACE-hæmmere, kan samtidig anvendelse af angiotensin II-antagonister og NSAID medføre øget risiko for forværring af nyrefunktionen, herunder muligt akut nyresvigt samt øgning af serum-kalium. Det gælder især hos patienter som i forvejen har dårlig nyrefunktion. Der skal udvises forsigtighed, når denne kombination anvendes, især hos ældre. Patienterne skal være tilstrækkeligt hydrerede. Det bør overvejes at monitorere nyrefunktionen efter samtidig behandling er initieret og periodisk derefter.

Repaglinid: Irbesartan kan potentielt inhibere OATP1B1. I et klinisk studie blev det rapporteret, at irbesartan ved administration 1 time før repaglinid øgede C_{max} og AUC for repaglinid (substrat for OATP1B1) henholdsvis 1,8 og 1,3 gange. I et andet studie blev der ikke rapporteret nogen relevante farmakokinetiske interaktioner, når de to lægemidler blev administreret samtidigt. Dosisjustering af antidiabetisk behandling, såsom repaglinid, kan derfor være nødvendig (se pkt. 4.4).

Yderligere information om irbesartaninteraktioner: Irbesartans farmakokinetik er i kliniske forsøg ikke blevet påvirket af hydrochlorthiazid. Irbesartan metaboliseres hovedsageligt af CYP2C9 og i mindre udstrækning ved glucuronidering. Der er ikke observeret signifikante farmakokinetiske eller farmakodynamiske interaktioner ved samtidig administration af irbesartan og warfarin, et lægemiddel som metaboliseres af CYP2C9. Effekten af CYP2C9-induktorer, som fx rifampicin på irbesartans farmakokinetik er ikke evalueret. Digoxins farmakokinetik blev ikke ændret ved samtidig administration af irbesartan.

Yderligere information om hydrochlorthiazids interaktioner: Ved samtidig administration kan følgende stoffer give anledning til interaktioner med thiaziddiuretika:

Alkohol: Der kan forekomme forstærket ortostatisk hypotension;

Antidiabetika (orale stoffer og insuliner): Det kan være nødvendigt at dosisjustere den antidiabetiske behandling (se pkt. 4.4);

Colestyramin og colestipolresiner: Absorption af hydrochlorthiazid nedsættes ved tilstedeværelse af anioneresiner. CoAprovel bør tages mindst en time før eller fire timer efter disse lægemidler;

Kortikosteroider, ACTH: Elektrolytdepletion, specielt hypokaliæmi, kan forstærkes;

Digitalisglykosider: Thiazidinduceret hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi øger forekomsten af digitalisinducerede kardielle arytmier (se pkt. 4.4);

Non-steroidale antiinflammatoriske lægemidler: Administration af et non-steroidt antiinflammatorisk lægemiddel kan reducere den diuretiske, natriuretiske og antihypertensive virkning af thiaziddiuretika hos nogle patienter;

Pressoraminer (fx noradrenalin): Virkningen af pressoraminer kan nedsættes, men ikke tilstrækkeligt til at udelukke deres anvendelse;

Nondepolariserende skelet/muskel-relaksanter (fx tubocurarin): Virkningen af nondepolariserende skelet/muskel-relaksanter kan forstærkes af hydrochlorthiazid;

Lægemidler mod arthritis urica: Det kan være nødvendigt at justere dosis af lægemidler mod arthritis urica, da hydrochlorthiazid kan øge niveauet af urinsyre i serum. Det kan være nødvendigt at øge dosis af probenecid eller sulfinpyrazon. Samtidig administration af thiaziddiuretika kan øge hyppigheden af overfølsomhedsreaktioner over for allupurinol;

Calciumsalte: Thiaziddiuretika kan øge serum-calcium niveauet på grund af nedsat udskillelse. Hvis der gives calciumsupplement eller calciumsparende lægemiddel (fx D-vitamin), skal serum-calcium måles, og calcium-dosis justeres herefter;

Carbamazepin: Samtidig brug af carbamazepin og hydrochlorthiazid har været forbundet med risiko for symptomatisk hyponatriæmi. Elektrolytter bør monitoreres ved samtidig brug. Hvis det er muligt, bør der anvendes diuretika af en anden klasse;

Andre interaktioner: Den hyperglykæmiske effekt af beta-blokkere og diazoxid forstærkes af thiazider. Antikolinerge stoffer (fx atropin, biperiden) kan øge biotilgængeligheden af thiaziddiuretika ved at nedsætte den gastrointestinale bevægelighed og ventrikeltømmningshastigheden. Thiazider kan øge risikoen for bivirkninger forårsaget af amantidin. Thiazider kan reducere nyreudskillelsen af cytotoxiske stoffer (f.x cyclophosphamid, methotrexat) og forstærke deres myelosuppressive effekt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Angiotensin II-receptorantagonister (AIIRAer)

AIIRAer bør ikke anvendes under graviditetens første trimester (se pkt. 4.4). Anvendelsen af AIIRA er kontraindiceret under graviditetens anden og tredje trimester (se pkt. 4.3 og 4.4).

Epidemiologiske data vedrørende risikoen for teratogenicitet efter anvendelse af ACE-hæmmere under graviditetens første trimester er ikke entydige. Imidlertid kan en lille øget risiko ikke udelukkes. Der findes ingen kontrollerede epidemiologiske data vedrørende risikoen med Angiotensin II-Receptor-Antagonister (AIIRAer), men lignende risici kan findes for denne lægemiddelgruppe. Patienter, der planlægger at blive gravide, bør ændre til anden antihypertensiv behandling hvor sikkerhedsprofilen for anvendelse under graviditet er veletableret, medmindre fortsat behandling med AIIRAer skønnes nødvendig. Ved konstateret graviditet, bør behandling med AIIRAer seponeres øjeblikkeligt, og hvis det skønnes hensigtsmæssigt bør anden behandling iværksættes.

Det er kendt, at eksponering for behandling med AIIRA under andet og tredje trimester kan inducere human føtotoksicitet (nedsat nyrefunktion, oligohydramnios, hæmning af kraniets knogledannelse) og neonatal toksicitet (nyresvigt, hypotension, hyperkalæmi) (se pkt. 5.3).

Hvis der er givet AIIRAer under graviditetens andet trimester, anbefales ultralydskontrol af nyrefunktionen og kraniet.

Spædbørn, hvis mødre har taget AIIRAer skal observeres omhyggeligt for hypotension (se pkt. 4.3 og 4.4).

Hydrochlorthiazid

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af hydrochlorthiazid til gravide kvinder, særligt i første trimester. Data fra dyrestudier er utilstrækkelige. Hydrochlorthiazid passerer placenta. Baseret på hydrochlorthiazids farmakologiske virkningsmekanisme kan brugen i andet og tredje trimester kompromittere den føto-placentale perfusion og forårsage føtale og neonatale effekter, såsom icterus, forstyrrelse i elektrolytbalancen og trombocytopeni.

Hydrochlorthiazid bør ikke anvendes til gestationelt ødem, gestationel hypertension eller præeklampsi på grund af risiko for nedsat plasmavolumen og hypoperfusion af placenta uden en gavnlig effekt på sygdomsforløbet.

Hydrochlorthiazid bør ikke anvendes til essentiel hypertension hos gravide kvinder, undtagen i sjældne tilfælde, hvor ingen anden behandling kan anvendes.

CoAprovel indeholder hydrochlorthiazid og kan derfor ikke anbefales under graviditetens første trimester. Forud for planlagt graviditet skal der skiftes til anden hensigtsmæssig behandling.

Amning

Angiotensin II-receptorantagonister (AIIRAer)

Da der ikke foreligger oplysninger om anvendelse af CoAprovel under amning, frarådes brugen af CoAprovel, og andre behandlinger med en mere veletableret sikkerhedsprofil for anvendelse under amning foretrækkes. Dette gælder især ved amning af nyfødte eller for tidligt fødte børn.

Det er ukendt, om irbesartan eller dets metabolitter udskilles i human mælk.

De tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra rotteforsøg viser, at irbesartan eller dets metabolitter udskilles i mælk (se pkt. 5.3 for detaljer).

Hydrochlorthiazid

Hydrochlorthiazid udskilles i små mængder i human mælk. Thiazider i høje doser, som forårsager kraftig diurese, kan hæmme mælkeproduktionen. Anvendelse af CoAprovel i ammeperioden frarådes. Hvis CoAprovel anvendes i ammeperioden, bør dosis være så lav som muligt.

Fertilitet

Irbesartan påvirkede ikke fertiliteten hos behandlede rotter eller deres afkom i doser op til det niveau, der fremkaldte de første tegn på toksicitet hos forældrene (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

På baggrund af de farmakodynamiske egenskaber er det usandsynligt, at CoAprovel vil påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Ved bilkørsel eller betjening af maskiner, skal der tages hensyn til, at der kan opstå svimmelhed eller træthed under behandling.

4.8 Bivirkninger

Kombination af irbesartan/hydrochlorthiazid

Blandt 898 hypertensive patienter, der fik forskellige doser af irbesartan/hydrochlorthiazid (interval: 37,5 mg/6,25 mg til 300 mg/25 mg) i placebokontrollerede forsøg, oplevede 29,5% af patienterne bivirkninger. De hyppigst rapporterede bivirkninger var svimmelhed (5,6%), træthed (4,9%), kvalme/opkastning (1,8%) og unormal vandladning (1,4%). Desuden blev også øget blodurinstof (2,3%), kreatinkinase (1,7%) og kreatinin (1,1%) hyppigt rapporteret i forsøgene.

Tabel 1 viser hyppigheden af bivirkninger rapporteret efter markedsføring og bivirkninger observeret i placebokontrollerede studier.

Hyppigheden af uønskede hændelser anført nedenfor defineres i henhold til følgende konventioner: Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjældent ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjældent ($< 1/10.000$).

Inden for hver enkelt frekvensgruppe skal bivirkningerne opstilles efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger skal anføres først.

Tabel 1: Bivirkninger fra placebokontrollerede studier, og bivirkninger rapporteret efter markedsføring

<i>Undersøgelser:</i>	Almindelig:	Øget serum carbamid, kreatinin og kreatinkinase
	Ikke almindelig:	Fald i serum kalium og natrium
<i>Hjerte:</i>	Ikke almindelige:	Synkope, hypotension, takykardi, ødem

<i>Nervesystemet:</i>	Almindelig: Ikke almindelig: Ikke kendt:	Svimmelhed Ortostatisk svimmelhed Hovedpine
<i>Øre og labyrint:</i>	Ikke kendt:	Tinnitus
<i>Luftveje, thorax og mediastinum:</i>	Ikke kendt:	Hoste
<i>Mave-tarm-kanalen:</i>	Almindelig: Ikke almindelig: Ikke kendt:	Kvalme/opkastning Diarré Dyspepsi, smagsforstyrrelse
<i>Nyrer og urinveje:</i>	Almindelig: Ikke kendt:	Abnorm vandladning Nedsat nyrefunktion inklusive isolerede tilfælde af nyresvigt hos risikopatienter (se pkt. 4.4)
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv:</i>	Ikke almindelig: Ikke kendt:	Hævelse af ekstremiteter artralgi, myalgi
<i>Metabolisme og ernæring:</i>	Ikke kendt:	Hyperkalæmi
<i>Vaskulære sygdomme:</i>	Ikke almindelig:	Rødme
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:</i>	Almindelig:	Træthed
<i>Immunsystemet:</i>	Ikke kendt:	Sjældne tilfælde af overfølsomhedsreaktioner som fx angioødem, udslæt og urticaria
<i>Lever og galdeveje:</i>	Ikke almindelig: Ikke kendt:	Gulsot Hepatitis, abnorm leverfunktion
<i>Det reproduktive system og mammae:</i>	Ikke almindelig:	Seksuel dysfunktion, ændret libido

Yderligere information om de individuelle stoffer: Udover ovenfor nævnte bivirkninger for kombinationspræparatet, kan andre tidligere rapporterede bivirkninger i forbindelse med ét af de individuelle stoffer være potentielle bivirkninger ved CoAprovel. Tabel 2 og 3 viser bivirkningerne af de individuelle stoffer i CoAprovel.

Tabel 2: Bivirkninger rapporteret ved anvendelse af **irbesartan** alene

<i>Blod og lymfesystem:</i>	Ikke kendt:	Anæmi, trombocytopeni
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:</i>	Ikke almindelig:	Brystsmerter
<i>Immunsystemet:</i>	Ikke kendt:	Anafylaktisk reaktion/shock
<i>Metabolisme og ernæring:</i>	Ikke kendt:	Hypoglykæmi

Tabel 3: Bivirkninger rapporteret ved anvendelse af **hydrochlorthiazid** alene

<i>Undersøgelser:</i>	Ikke kendt:	Elektrolytforstyrrelser (inklusive hypokaliæmi og hyponatriæmi, se pkt. 4.4), hyperurikæmi, glukosuri, hyperglykæmi, stigning i kolesterol og triglycerider
<i>Hjerte:</i>	Ikke kendt:	Hjertearytmi
<i>Blod og lymfesystem:</i>	Ikke kendt:	Aplastisk anæmi, knoglemarvsdepression, neutropeni/agranulocytose, hæmolytisk anæmi, leukopeni, trombocytopeni
<i>Nervesystem:</i>	Ikke kendt:	Svimmelhed, paræstesier, uklarhed, rastløshed
<i>Øjne:</i>	Ikke kendt:	Forbigående sløret syn, xanthopsia, akut myopi og sekundært snærvinklet glaukom, choroidal effusion
<i>Luftveje, thorax og</i>	Meget sjælden:	Akut respiratorisk distress syndrom (ARDS)

<i>mediastinum:</i>	Ikke kendt:	(se pkt. 4.4) Åndenød (inklusive pneumoni og pulmonalt ødem)
<i>Mave-tarm-kanalen:</i>	Ikke kendt:	Pancreatitis, anoreksi, diarré, forstoppelse, maveirritation, sialoadenitis, appetitløshed
<i>Nyrer og urinveje:</i>	Ikke kendt:	Interstitiel nefritis, nyreinsufficiens
<i>Hud og subkutane væv:</i>	Ikke kendt:	Anafylaktiske reaktioner, toksisk epidermal nekrolyse, nekrotiserende angitis (vasculitis, kutan vasculitis), kutan lupus erythematosus-lignende reaktioner, reaktivering af kutan lupus erythematosus, fotosensitivitetsreaktioner, udslæt, urticaria
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv:</i>	Ikke kendt:	Svækkelse, muskelspasmer
<i>Vaskulære sygdomme:</i>	Ikke kendt:	Postural hypotension
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:</i>	Ikke kendt:	Feber
<i>Lever og galdeveje:</i>	Ikke kendt:	Gulsot (intrahepatisk kolestatisk gulsot)
<i>Psykiske forstyrrelser:</i>	Ikke kendt:	Depression, søvnforstyrrelser
<i>Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polyper)</i>	Ikke kendt:	Non-melanom hudkræft (basalcellekarcinom og pladecellekarcinom)

Non-melanom hudkræft: Tilgængelige data fra epidemiologiske studier viser en kumulativ dosisafhængig forbindelse mellem hydrochlorthiazid og non-melanom hudkræft (se også pkt. 4.4 og 5.1).

De dosisafhængige bivirkninger med hydrochlorthiazid (specielt elektrolytforstyrrelser) kan øges ved anvendelse af højere dosis af hydrochlorthiazid.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der foreligger ikke specifikke oplysninger om behandling af overdosering med CoAprovel. Patienten skal monitoreres tæt, og behandlingen skal være symptomatisk og understøttende. Behandlingen afhænger af, hvor længe det er siden, stoffet blev indtaget og graden af symptomer. Foreslåede tiltag omfatter induktion af opkastning og/eller gastrisk udskylning. Aktivt kul kan være nyttig til behandling af overdosering. Serum-elektrolytter og kreatinin monitoreres tæt. Ved hypotension lægges patienten i rygleje og salt- og væsketilskud administreres straks.

Hypotension og takykardi forventes at være de mest sandsynlige symptomer på irbesartan-overdosering. Bradykardi kan dog ligeledes forekomme.

På grund af voldsom diurese medfører overdosis af hydrochlorthiazid elektrolyt-depletion (hypokaliæmi, hypochloræmi, hyponatriæmi) og dehydrering. De mest almindelige tegn og symptomer på overdosering er kvalme og somnolens. Hypokaliæmi kan medføre muskelkramper og/eller medvirke til kardiell arytmi, som er forbundet med samtidig anvendelse af digitalisglykosider eller visse antiarytmiske lægemidler.

Irbesartan fjernes ikke ved hæmodialyse. Det er ikke fastlagt i hvor stor udstrækning hydrochlorthiazid fjernes ved hæmodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: angiotensin-II antagonist, kombinationer.

ATC-kode: C09DA04.

Virkningsmekanisme

CoAprovel er en kombination af en angiotensin-II receptorantagonist, irbesartan, og et thiaziddiuretikum, hydrochlorthiazid. Kombinationen af disse stoffer medfører en større reduktion af blodtrykket end der opnås med hver komponent alene.

Irbesartan er en potent, oral aktiv, selektiv angiotensin-II receptor (AT_1 undergruppe) antagonist. Stoffet antages at blokere alle virkninger af angiotensin-II, som bliver medieret af AT_1 receptoren, uafhængigt af angiotensin-II-syntesens kilde eller rute. Den selektive antagonisme mod angiotensin-II (AT_1) receptorerne resulterer i en forhøjelse af plasma-renin- og angiotensin-II-niveauerne og i nedsat aldosteron i plasma. Serum-kalium påvirkes ikke nævneværdigt, når irbesartan administreres alene ved de anbefalede doser til patienter, uden udvikling af elektrolytforstyrrelser (se pkt. 4.4 og 4.5). Irbesartan hæmmer ikke ACE (kininase-II), et enzym som producerer angiotensin-II og også nedbryder bradykinin til inaktive metabolitter. Irbesartan kræver ingen metabolisk aktivering for at blive aktivt.

Hydrochlorthiazid er et thiaziddiuretikum. Mekanismen for thiaziddiuretikas antihypertensive virkning er ikke afklaret. Thiazider påvirker den renale tubulære mekanisme for elektrolyt-reabsorption og øger udskillelsen af natrium og chlorid i omtrent ækvivalente mængder. Den diuretiske virkning af hydrochlorthiazid reducerer plasmavolumen, øger plasma-reninaktiviteten, øger aldosteron-udskillelsen med heraf følgende øget urinært kalium- og bikarbonat-tab og nedsat serum-kalium. Samtidig administration af irbesartan ændrer det kalium-tab, der er forbundet med disse diuretika, formodentligt ved at blokere renin-angiotensin-aldosteronsystemet. Ved behandling med hydrochlorthiazid starter diuresen inden for 2 timer og topper efter ca. 4 timer, mens virkningen varer ved i ca. 6-12 timer.

Kombinationen af hydrochlorthiazid og irbesartan giver en dosisrelateret additiv reduktion af blodtrykket over hele det terapeutiske dosisinterval for de enkelte lægemidler. Tillæg af 12,5 mg hydrochlorthiazid til 300 mg irbesartan 1 gang dagligt hos patienter, der ikke er adækvat behandlede med 300 mg irbesartan alene, medførte yderligere placebo-korrigeret diastolisk blodtryksreduktion ved laveste måling (24 timer efter dosis) på 6,1 mmHg. Kombinationen af 300 mg irbesartan og 12,5 mg hydrochlorthiazid medførte en total placebo-korrigeret systolisk/diastolisk reduktion på op til 13,6/11,5 mmHg.

Begrænsede kliniske data (7 patienter ud af 22) tyder på, at patienter, som ikke er tilstrækkeligt regulerede med 300 mg/12,5 mg-kombinationen, kan respondere ved dosisøgning til 300/25 mg. Der er hos disse patienter observeret en øgning i blodtryksreduktionen for såvel systolisk blodtryk (SBP) som diastolisk blodtryk (DBP) (henholdsvis 13,3 mmHg og 8,3 mmHg).

Dosering 1 gang dagligt med 150 mg irbesartan og 12,5 mg hydrochlorthiazid gav en systolisk/diastolisk gennemsnitlig placebojusteret blodtryksreduktion ved laveste måling (24 timer efter dosis) på 12,9/6,9 mmHg hos patienter med let til moderat hypertension. Den maksimale effekt blev opnået efter 3-6 timer. Ved ambulant blodtrykskontrol medførte kombinationen af 150 mg irbesartan og 12,5 mg hydrochlorthiazid, 1 gang dagligt, en vedvarende reduktion af blodtrykket over en 24 timers periode med en gennemsnitlig 24 timers placebo-korrigeret systolisk/diastolisk reduktion på 15,8/10,0 mmHg. Forholdet mellem den laveste og den maksimale effekt af CoAprovel 150 mg /12,5 mg var 100%, når blodtrykket blev monitoreret ambulant. Forholdet mellem den laveste og den maksimale effekt var henholdsvis 68% og 76% for CoAprovel 150 mg /12,5 mg og CoAprovel 300 mg /12,5 mg, når effekten blev målt med blodtryksmanchet ved kontrolbesøg. Disse

24-timers resultater blev observeret uden at der opstod overdreven reduktion af blodtrykket på det maksimale niveau. De er sammenlignelige med den sikre og effektive reduktion af blodtrykket, som opnås med dosering 1 gang dagligt.

Hos patienter, der ikke var tilstrækkeligt kontrolleret med 25 mg hydrochlorthiazid alene, gav et tillæg af irbesartan en yderligere placebo-korrigeret systolisk/diastolisk gennemsnitlig reduktion på 11,1/7,2 mmHg.

Den blodtryksnedsættende effekt af irbesartan i kombination med hydrochlorthiazid viser sig efter første dosis og varer ved i 1-2 uger, med maksimal effekt efter 6-8 uger. I langsigtede opfølgingsstudier blev virkningen af irbesartan/hydrochlorthiazid opretholdt i mere end 1 år. Der er hverken observeret rebound-hypertension for irbesartan eller hydrochlorthiazid. Dette er dog ikke undersøgt specifikt for CoAprovel.

Effekten af en kombinationsbehandling med irbesartan og hydrochlorthiazid på morbiditet og mortalitet er ikke undersøgt. Epidemiologiske undersøgelser har vist, at langtidsbehandling med hydrochlorthiazid reducerer risikoen for kardiovaskulær mortalitet og morbiditet.

Virkningen af CoAprovel afhænger ikke af alder eller køn. Som med andre lægemidler, der påvirker renin-angiotensinsystemer, har sorte, hypertensive patienter betydelig mindre respons på enkeltstofbehandling med irbesartan. Når irbesartan administreres samtidig med en lille dosis hydrochlorthiazid (fx 12,5 mg dagligt), nærmer det antihypertensive respons hos sorte patienter sig det, der ses hos hvide.

Klinisk virkning og sikkerhed

Et randomiseret, dobbeltblindt, aktivt kontrolleret, parallelt multicenterforsøg af 8 ugers varighed har evalueret effekten og sikkerheden af CoAprovel som initial behandling ved svær hypertension (defineret som SeDBT ≥ 110 mmHg). Ialt 697 patienter randomiseredes i forholdet 2:1 til irbesartan/hydrochlorthiazid 150 mg/12,5 mg eller irbesartan 150 mg, og med systematisk titrering (inden evaluering af respons på den lavere dosis) efter 1 uge til henholdsvis irbesartan/hydrochlorthiazid 300 mg/25 mg eller irbesartan 300 mg.

58% af de inkluderede patienter var mænd. Gennemsnitsalderen var 52,5 år; 13% var ≥ 65 år, og kun 2% var ≥ 75 år. 12% af patienterne var diabetikere, 34% var hyperlipidæmiske, og den hyppigste kardiovaskulære tilstand var stabil angina pectoris hos 3,5% af patienterne.

Det primære formål med forsøget var at sammenligne andelen af patienter hvis SeDBT var kontrolleret (SeDBT < 90 mmHg) ved Uge 5. 47,2% af patienterne i kombinationsbehandling nåede et dal-SeDBT < 90 mmHg sammenlignet med 33,2% af patienterne behandlet med irbesartan ($p = 0,0005$). Det gennemsnitlige blodtryk ved baseline var ca. 172/113 mmHg i begge behandlingsgrupper. Faldet i SeSBT/SeDBT ved 5 uger var henholdsvis 30,8/24,0 mmHg og 21,1/19,3 mmHg for irbesartan/hydrochlorthiazid og irbesartan ($p < 0,0001$).

Typen og forekomsten af de bivirkninger, der er indberettet hos patienter, som har modtaget behandling med kombinationen, svarede til bivirkningsprofilen for patienter i enkeltstofbehandling. Der blev under den 8-uger lange behandlingsperiode ikke indberettet tilfælde af syncope i nogen af behandlingsgrupperne. Henholdsvis 0,6% og 0% af patienterne oplevede hypotension og henholdsvis 2,8% og 3,1% oplevede svimmelhed i ved kombinationsbehandling og enkeltstofbehandling.

Dobbelt hæmning af renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)

To store randomiserede, kontrollerede studier (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) og VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) har undersøgt samtidig brug af kombinationen af en ACE-hæmmer og en angiotensin-II-receptorblokker. ONTARGET var et studie i patienter med kardiovaskulær eller

cerebrovaskulær sygdom eller type 2 diabetes mellitus in anamnesen med tegn på en organpåvirkning. VA NEPHRON-D var et studie i patienter med type 2 diabetes mellitus og diabetisk nefropati.

Disse studier viser ikke signifikant gavnlige effekt på nyre og/eller kardiovaskulære resultater og mortalitet, mens en øget risiko for hyperkaliæmi, akut nyreskade og/eller hypotension blev observeret sammenlignet med monoterapi. Disse resultater er også relevante for andre ACE-hæmmere og angiotensin-II-receptorblokkere grundet de identiske farmakodynamiske egenskaber.

ACE-hæmmere og angiotensin-II-receptorblokkere bør derfor ikke anvendes samtidig hos patienter med diabetisk nefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var et studie designet til at undersøge fordele ved at tilføje aliskiren til en standardbehandling med en ACE-hæmmer eller en angiotensin-II-receptorblokker hos patienter med type 2 diabetes mellitus og kronisk nyresygdom, kardiovaskulær sygdom eller begge. Studiet blev afsluttet før tid på grund af en øget risiko for bivirkninger. Kardiovaskulær død og stroke var begge numerisk hyppigere i aliskiren-gruppen end i placebogruppen og bivirkninger og alvorlige bivirkninger (hyperkaliæmi, hypotension og nedsat nyrefunktion) var hyppigere rapporteret i aliskiren-gruppen end i placebogruppen.

Non-melanom hudkræft:

Tilgængelige data fra epidemiologiske studier viser en kumulativ dosis- afhængig forbindelse mellem hydrochlorthiazid og non-melanom hudkræft. Et studie omfattede en population med 71.533 tilfælde af basalecellekarcinom og 8.629 tilfælde af pladecellekarcinom, der blev matchet med hhv. 1.430.833 og 172.462 forsøgspersoner i kontrolgrupper. Stort forbrug af hydrochlorthiazid (≥ 50.000 mg kumulativt) var forbundet med en justeret OR-værdi på 1,29 (95 %-KI: 1,23-1,35) for basalecellekarcinom og på 3,98 (95 %-KI: 3,68-4,31) for pladecellekarcinom. Der sås en klar kumulativ dosis/respons relation, hvad angår både basalecellekarcinom og pladecellekarcinom. Et andet studie viste en mulig forbindelse mellem læbekræft (pladecellekarcinom) og eksponering for hydrochlorthiazid: 633 tilfælde af læbekræft blev matchet med 63.067 forsøgspersoner i kontrolgrupper under anvendelse af en risk set sampling-strategi. Der blev påvist en kumulativ dosis/respons relation med en justeret OR-værdi på 2,1 (95 %-KI: 1,7-2,6), der steg til OR 3,9 (3,0- 4,9) ved et stort forbrug (~ 25.000 mg) og OR 7,7 (5,7-10,5) ved den højeste kumulative dosis (~ 100.000 mg) (se også pkt. 4.4).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Samtidig administration af hydrochlorthiazid og irbesartan har ingen effekt på de 2 lægemidlers farmakokinetik.

Absorption

Irbesartan og hydrochlorthiazid er oralt aktive stoffer, som ikke kræver biotransformation for at være aktive. Ved oral administration af CoAprovel er den absolutte orale biotilgængelighed 60-80% for irbesartan og 50-80% for hydrochlorthiazid. Fødeindtagelse påvirker ikke biotilgængeligheden af CoAprovel. Den maksimale plasmakoncentration optræder i løbet af 1,5-2 timer efter oral administration af irbesartan og 1-2,5 timer efter administration af hydrochlorthiazid.

Fordeling

Irbesartans plasma-proteinbindingen er ca. 96%, med en ubetydelig binding til cellulære blodkomponenter. Fordelingsvolumen er 53-93 liter for irbesartan. Hydrochlorthiazid er 68% proteinbundet i plasma, og dets tilsyneladende fordelingsvolumen er 0,83-1,14 l/kg.

Linearitet/non-linearitet

Irbesartan udviser lineær og dosisproportionel farmakokinetik i et dosisinterval på 10-600 mg. Der blev observeret en mindre end proportional øgning af oral absorption ved doser over 600 mg (2 gange

den maksimale anbefalede dosis). Årsagen til dette er ukendt. Total body- og nyreclearance er henholdsvis 157-176 og 3-3,5 ml/min. Den terminale halveringstid for irbesartan er 11-15 timer. Steady-state plasmakonzentration nås i løbet af 3 dage efter påbegyndelse af behandling 1 gang dagligt. Der er set begrænset akkumulering af irbesartan (< 20%) i plasma efter gentagne doseringer, 1 gang dagligt. Der er i en undersøgelse med kvindelige, hypertensive patienter observeret noget højere plasmakonzentrationer af irbesartan. Der var dog ingen forskel i halveringstid og akkumulering. Dosisjustering er ikke nødvendig hos kvindelige patienter. Irbesartan AUC- og C_{max}-værdier var også noget højere hos ældre patienter (≥ 65 år) end hos yngre patienter (18-40 år). Den terminale halveringstid ændredes dog ikke signifikant. Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter. Den gennemsnitlige plasmahalveringstid for hydrochlorthiazid angives at være på 5-15 timer.

Biotransformation

Efter oral eller intravenøs administration af ¹⁴C irbesartan, kan 80-85% af den cirkulerende radioaktivitet i plasma tilskrives uomdannet irbesartan. Irbesartan omdannes i leveren ved konjugering som glucuronid og ved oxidation. Den vigtigste cirkulerende metabolit er glucuronidet af irbesartan (ca. 6%). *In-vitro* undersøgelser viser at irbesartan primært oxideres af cytokrom P450-enzymet CYP2C9. Isoenzym CYP3A4 har kun ubetydelig effekt.

Elimination

Irbesartan og dets metabolitter udskilles gennem både galde og nyrer. Efter enten oral eller intravenøs administration af ¹⁴C irbesartan, genfindes ca. 20% radioaktivitet i urinen og resten i afføringen. Mindre end 2% af dosis udskilles uomdannet i urinen som irbesartan. Hydrochlorthiazid metaboliseres ikke, men udskilles hurtigt via nyrerne. Mindst 61% af den orale dosis udskilles uomdannet inden for 24 timer. Hydrochlorthiazid passerer placentabarrieren, men ikke blod/hjernebarrieren, og det udskilles i modermælk.

Nedsat nyrefunktion

Irbesartans farmakokinetiske parametre ændres ikke væsentligt hos patienter med nedsat nyrefunktion eller i hæmodialyse. Irbesartan fjernes ikke ved hæmodialyse. Halveringstiden for hydrochlorthiazid forlænges til 21 timer hos patienter med kreatininclearance < 20 ml/min.

Nedsat leverfunktion

Irbesartans farmakokinetiske parametre ændres ikke væsentligt hos patienter med mild/moderat cirrhose.

Der er ikke foretaget undersøgelser af patienter med alvorligt nedsat leverfunktion.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Irbesartan/hydrochlorthiazid

Potentiel toksicitet for irbesartan/hydrochlorthiazid-kombinationen efter oral administration blev undersøgt hos rotter og makakaber i studier af op til 6 måneders varighed. Der blev ikke observeret toksikologiske fund med relevans for human terapeutisk anvendelse.

Følgende ændringer, observeret hos rotter og makakaber, der fik en kombination af irbesartan/hydrochlorthiazid på 10/10 og 90/90 mg/kg/dag, blev også set ved anvendelse af de individuelle stoffer og/eller var sekundære til blodtryksnedsættelse (der blev ikke observeret signifikante toksikologiske interaktioner):

- nyreforandringer karakteriseret ved let øgning af serum-urea og kreatinin samt hyperplasi/hypertrofi af det juxtaglomerulære apparat, hvilket er en direkte konsekvens af interaktion mellem irbesartan og renin angiotensin systemet;
- let fald i erytrocytparametre (erytrocytter, hæmoglobin, hæmatokrit);

- i et 6 måneders toksicitetsstudie med irbesartan 90 mg/kg/dag, hydrochlorthiazid 90 mg/kg/dag, og irbesartan/hydrochlorthiazid 10/10 mg/kg/dag blev der observeret misfarvning, sår og fokal nekrose af ventrikelslimhinden hos rotter. Disse læsioner blev ikke observeret hos makakaber;
- et fald i serum-kalium på grund af hydrochlorthiazid og delvis forebyggelse, når hydrochlorthiazid blev givet i kombination med irbesartan.

De fleste af de nævnte virkninger synes at være forårsaget af irbesartans farmakologiske aktivitet (blokering af angiotensin-II-induceret hæmning af reninudskillelse, med stimulation af de reninproducerende celler). De optræder også med angiotensin-konverterende enzymhæmmere. Disse fund synes ikke at have relevans ved anvendelse af terapeutiske doser af irbesartan/hydrochlorthiazid til mennesker.

Der er ikke set tegn på teratogen effekt hos rotter, der fik kombination af irbesartan og hydrochlorthiazid i doser, som forårsager maternal toksicitet. Effekten af irbesartan/hydrochlorthiazid på fertilitet er ikke evalueret i dyrestudier, da der ikke har været tegn på skadelig effekt på fertiliteten hos dyr eller mennesker med de individuelle stoffer. Derimod har en anden angiotensin-II antagonist påvirket fertilitetsparametre i dyrestudier, når denne blev givet alene. Disse fund er også observeret ved lavere doser af denne anden angiotensin-II antagonist, når den blev givet i kombination med hydrochlorthiazid.

Der var ingen tegn på mutagenicitet eller clastogenicitet med irbesartan/hydrochlorthiazid-kombinationen. Det karcinogene potentiale af irbesartan og hydrochlorthiazid i kombination er ikke evalueret i dyrestudier.

Irbesartan

Der var ikke tegn på abnorm systemisk eller målorgan-toksicitet ved klinisk relevante doser. I prækliniske sikkerhedsstudier medførte store doser irbesartan (≥ 250 mg/kg/dag hos rotter og ≥ 100 mg/kg/dag hos makakaber) en reduktion i røde blodlegemeparametre (erythrocytter, hæmoglobin, hæmatokrit). Ved meget store doser (≥ 500 mg/kg/dag) inducerede irbesartan degenerative forandringer i nyrerne (fx interstitiel nefritis, tubulær udvidelse, basofile tubuli, øgede plasmakoncentrationer af carbamid og kreatinin) hos rotter og makakaber. Effekten anses for at være sekundær til den hypotensive effekt af lægemidlet, som medfører nedsat renal perfusion. Derudover inducerede irbesartan hyperplasi/hypertrofi af de juxtaglomerulære celler (hos rotter ved ≥ 90 mg/kg/dag, hos makakaber ved ≥ 10 mg/kg/dag). Alle disse ændringer ansås for at være forårsaget af irbesartans farmakologiske virkning. Ved terapeutiske doser af irbesartan til mennesker, synes hyperplasi/hypertrofi af de renale juxtaglomerulære celler ikke at have nogen relevans.

Der var ingen tegn på mutagenicitet, clastogenicitet eller karcinogenecitet.

Fertilitet og reproduktionsevne blev ikke påvirket ved studier af han- og hunrotter, selv ved orale doser af irbesartan, der fremkaldte nogen toksicitet hos forældrene (fra 50-650 mg/kg/dag), herunder mortalitet ved den højeste dosis. Der blev ikke observeret signifikante forandringer af antallet af corpora lutea, implantater eller levende fostre. Irbesartan påvirkede ikke overlevelse, udvikling eller reproduktion af afkommet. Dyrestudier indikerer, at radioaktivt mærket irbesartan kan påvises i rotte- og kaninfostre. Irbesartan udskilles i mælken hos diegivende rotter.

I dyrestudier med irbesartan sås forbigående toksisk effekt (øget nyrebækkenkavitation, hydroureter eller subkutan ødem) hos rottefostre. Denne toksiske effekt forsvandt efter fødslen. Hos kaniner sås abort eller tidlig resorption ved doser, som forårsagede signifikant maternal toksicitet, inklusive mortalitet. Der blev ikke observeret teratogen effekt hos hverken rotter eller kaniner.

Hydrochlorthiazid

Der er observeret tvetydige tegn på genotoksisk eller karcinogen effekt i nogle eksperimentelle modeller.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletterne:

Lactosemonohydrat

Mikrokrystallinsk cellulose

Croscarmellosenatrium

Hypromellose

Silica

Magnesiumstearat

Filmovertrek:

Lactosemonohydrat

Hypromellose

Titaniumdioxid (E 171)

Macrogol 3000

Rød og gul jernoxid

Carnaubavoks.

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Kartoner med 14 tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblister.

Kartoner med 28 tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblister.

Kartoner med 30 tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblister.

Kartoner med 56 tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblister.

Kartoner med 84 tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblister.

Kartoner med 90 tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblister.

Kartoner med 98 tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblister.

Kartoner med 56 x 1 tablet i PVC/PVDC/perforerede aluminiumblister med enkeltdosis.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Frankrig

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/98/086/011-015

EU/1/98/086/021

EU/1/98/086/029

EU/1/98/086/032

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 15. oktober 1998

Dato for seneste fornyelse: 15. oktober 2008

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

CoAprovel 300 mg/12,5 mg filmoverttrukne tabletter.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmoverttrukken tablet indeholder 300 mg irbesartan og 12,5 mg hydrochlorthiazid.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver filmoverttrukken tablet indeholder 89,5 mg lactose (som lactosemonohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmoverttrukken tablet.

Ferskenfarvet, bikonveks, oval, med et hjerte præget på den ene side, og nummeret 2876 præget på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af essentiel hypertension.

Denne faste dosiskombination er indiceret til voksne patienter, hvis blodtryk ikke kan reguleres adækvat med irbesartan eller hydrochlorthiazid alene (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Dosering

CoAprovel kan administreres 1 gang dagligt med eller uden samtidig fødeindtagelse.

Dosistitrering af de enkelte komponenter (dvs. irbesartan og hydrochlorthiazid) kan anbefales.

Når en direkte ændring fra monoterapi til de faste kombinationer påtænkes, bør følgende retningslinjer overvejes:

- CoAprovel 150 mg/12,5 mg kan gives til patienter, hvis blodtryk ikke kan reguleres tilstrækkeligt med hydrochlorthiazid eller irbesartan 150 mg alene;
- CoAprovel 300 mg/12,5 mg kan gives til patienter, der er utilstrækkeligt regulerede med irbesartan 300 mg eller med CoAprovel 150 mg/12,5 mg.
- CoAprovel 300 mg/25 mg kan gives til patienter, der er utilstrækkeligt regulerede med CoAprovel 300 mg /12,5 mg.

Højere doser end 300 mg irbesartan/25 mg hydrochlorthiazid, 1 gang dagligt frarådes.

Om nødvendigt kan CoAprovel kombineres med andre antihypertensiva (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

Særlige patientgrupper

Nedsat nyrefunktion

På grund af hydrochlorthiazid-komponenten anbefales CoAprovel ikke til patienter med alvorlig nyreinsufficiens (kreatininclearance < 30 ml/min). Loop-diuretika er at foretrække frem for thiazider

til denne patientgruppe. Dosisjustering er ikke nødvendig til patienter med nedsat nyrefunktion, hvis den renale kreatinin-clearance er ≥ 30 ml/min (se pkt. 4.3 og 4.4).

Nedsat leverfunktion

CoAprovel er ikke indiceret til patienter med svært nedsat leverfunktion. Thiazider skal anvendes med forsigtighed til patienter med leverfunktionsnedsættelse. Dosisjustering af CoAprovel til patienter med mild eller moderat leverfunktionsnedsættelse er ikke nødvendig (se pkt. 4.3).

Ældre personer

Dosisjustering af CoAprovel til ældre personer er ikke nødvendig.

Pædiatrisk population

CoAprovel frarådes til behandling af børn og unge, da sikkerhed og virkning ikke er klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Til oral brug.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 eller over for andre sulfonamidderivater (hydrochlorthiazid er et sulfonamidderivat)
- Graviditet i 2. eller 3. trimester (se pkt. 4.4 og 4.6)
- Alvorlig nyrefunktionsnedsættelse (kreatininclearance < 30 ml/min)
- Refraktær hypokaliæmi, hypercalcæmi
- Alvorlig leverfunktionsnedsættelse, biliær cirrhose og cholestase
- Samtidig behandling med CoAprovel og aliskiren-holdige lægemidler er kontraindiceret til patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationshastighed (GFR) < 60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.5 og 5.1).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Hypotension - patienter med hypovolæmi: CoAprovel er kun sjældent blevet associeret med symptomatisk hypotension hos hypertensive patienter uden andre risikofaktorer for hypotension. Symptomatisk hypotension kan forventes at optræde hos patienter med hypovolæmi og/eller hyponatriæmi forårsaget af kraftig diuretisk behandling, nedsat saltindtag gennem kosten, diarré eller opkastning. Sådanne tilstande skal korrigeres inden påbegyndelse af behandling med CoAprovel.

Renal arteriestenose - renovaskulær hypertension: Der er øget risiko for alvorlig hypotension og nyreinsufficiens, hvis patienter med bilateral nyrearteriestenose eller stenose af arterien til den eneste fungerende nyre behandles med angiotensin-konverterende enzymhæmmere eller angiotensin-II receptor-antagonister. Selvom dette ikke er dokumenteret for CoAprovel, kan der forventes en tilsvarende effekt.

Nedsat nyrefunktion og nyretransplantation: Når CoAprovel anvendes til patienter med nedsat nyrefunktion, anbefales periodisk monitorering af serum-kalium, serum-kreatinin og serum-urinsyre-niveauer. Der er ingen erfaring med administration af CoAprovel til nyligt nyretransplanterede patienter. CoAprovel må ikke anvendes til patienter med alvorlig nyrefunktionsnedsættelse (kreatininclearance < 30 ml/min) (se pkt. 4.3). Der kan forekomme thiaziddiuretika-associeret azotæmi hos patienter med nedsat nyrefunktion. Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med nedsat nyrefunktion, hvis kreatininclearance er ≥ 30 ml/min. Dog skal denne faste dosis-kombination gives med forsigtighed til patienter med mildt til moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance ≥ 30 ml/min, men < 60 ml/min).

Dobbelt hæmning af renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS): Der er evidens for, at samtidig brug af ACE-hæmmere, angiotensin-II-receptorblokkere eller aliskiren øger risikoen for hypotension, hyperkaliæmi og nedsætter nyrefunktionen (inklusive akut nyresvigt). Dobbelt hæmning af RAAS ved kombination af ACE-hæmmere, angiotensin-II-receptorblokkere eller aliskiren anbefales derfor ikke (se pkt. 4.5 og 5.1). Hvis behandling med dobbelt hæmning anses for absolut nødvendig, bør det kun udføres under overvågning af specialister og være underlagt hyppig tæt overvågning af nyrefunktionen, elektrolytter og blodtryk. ACE-hæmmere og angiotensin-II-receptorblokkere bør ikke anvendes samtidig hos patienter med diabetisk nefropati.

Nedsat leverfunktion: Thiazider skal anvendes med forsigtighed til patienter med nedsat leverfunktion eller progressiv leversygdom, da mindre ændringer af væske- og elektrolytbalancen kan fremskynde hepatisk koma. Der er ingen klinisk erfaring med CoAprovel hos patienter med nedsat leverfunktion.

Aorta- og mitralklapstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati: Som ved behandling med andre vasodilatorer skal der udvises ekstra forsigtighed hos patienter, der lider af aorta- eller mitralstenose eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Primær aldosteronisme: Patienter med primær aldosteronisme responderer generelt ikke på antihypertensive stoffer, der virker gennem hæmning af renin-angiotensinsystemet. Derfor frarådes brug af CoAprovel.

Metabolisk og endokrin virkning: Thiazidbehandling kan svække glukosetolerancen. Latent diabetes mellitus kan blive manifest under thiazidbehandling. CoAprovel kan medføre hypoglykæmi, især hos patienter med diabetes. Passende monitorering af blodsukkeret skal overvejes for patienter i behandling med insulin eller antidiabetika; ved indikation kan dosisjustering af insulin eller antidiabetika være nødvendig (se pkt 4.5).

Thiazidbehandling er associeret med forhøjede kolesterol- og triglycerid-niveauer, Der er dog rapporteret minimal eller ingen effekt ved en dosis på 12,5 mg som findes i CoAprovel. Der kan forekomme hyperurikæmi, eller regulær urinsyreigt kan blive fremskyndet, hos visse patienter i thiazidbehandling.

Elektrolytforstyrrelser: Som for alle patienter i diuretisk behandling, skal der med passende mellemrum foretages periodisk kontrol af serum-elektrolytter.

Thiazider, inklusive hydrochlorthiazid, kan medføre væske- eller elektrolytforstyrrelser (hypokaliæmi, hyponatriæmi og hypokloræmisk alkalose). Advarselstegn på væske- eller elektrolytforstyrrelser kan være mundtørhed, tørst, svækkelse, sløvhed, døsighed, rastløshed, muskelsmerter eller kramper, muskulær træthed, hypotension, oliguri, takykardi og gastrointestinale forstyrrelser, såsom kvalme og opkastning.

Selvom thiaziddiuretika kan udvikle hypokaliæmi, kan samtidig behandling med irbesartan reducere diuretika-induceret hypokaliæmi. Risikoen for hypokaliæmi er størst hos patienter med levercirrhose, patienter med hyppig vandladning, patienter der indtager utilstrækkelig mængde elektrolytter oralt, og hos patienter i samtidig behandling med kortikosteroider eller ACTH. Omvendt kan der opstå hyperkaliæmi på grund af irbesartankomponenten i CoAprovel. Det er især tilfældet ved nyrefunktionsnedsættelse og/eller hjertesygdom og diabetes mellitus. Adækvat monitorering af serumkalium anbefales hos patienter i risikogruppen. Kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud eller kaliumholdige saltsubstitutioner skal derfor gives med forsigtighed sammen med CoAprovel (se pkt. 4.5).

Der er ingen tegn på, at irbesartan reducerer eller forebygger diuretika-induceret hyponatriæmi. Kloridmangel er generelt beskeden og kræver normalt ingen behandling.

Thiazider kan sænke urin-calciumudskillelsen og forårsage intermitterende og let forhøjelse af serumcalcium uden kendte forstyrrelser af calciummetabolismen. Markant hypercalcæmi kan være tegn på

skjult hyperparathyreoidisme. Thiazidbehandling skal seponeres, før parathyreoideafunktionen undersøges.

Der er ved behandling med thiazider påvist øget urinudskillelse af magnesium, som kan medføre hypomagnesiæmi.

Lithium: Kombination af lithium og CoAprovel frarådes (se pkt. 4.5).

Doping-test: Indholdet af hydrochlorthiazid i dette lægemiddel kan medføre et positivt fund ved en Doping-test.

Generelt: Hos patienter, hvis vaskulære tonus og nyrefunktion hovedsageligt afhænger af renin-angiotensin-aldosteronsystemets aktivitet (fx patienter med alvorlig hjertheinsufficiens eller underliggende nyresygdom, inklusive nyrearteriestenose), er behandling med angiotensin-konverterende enzymhæmmere eller angiotensin-II receptorantagonister, der påvirker dette system, blevet forbundet med akut hypotension, azotæmi, oliguri og i sjældne tilfælde akut nyresvigt (se pkt. 4.5). Ved behandling med et antihypertensivt stof kan en voldsom sænkning af blodtrykket hos patienter med iskæmisk kardiopati eller iskæmisk kardiovaskulær sygdom medføre myokardieinfarkt eller slagtilfælde.

Der kan forekomme overfølsomhedsreaktioner over for hydrochlorthiazid hos patienter med eller uden allergisk eller bronkial astma-anamnese. Sandsynligheden er dog større hos patienter med allergisk eller bronkial astma-anamnese.

Der er rapporteret exacerbation eller provokation af systemisk lupus erythematosus ved brug af thiaziddiuretika.

Der er rapporteret fotosensitivitetsreaktioner med thiazid-diuretika (se pkt. 4.8). Det anbefales at stoppe behandlingen, hvis fotosensitivitetsreaktioner opstår under behandlingen. Hvis det er nødvendigt at genoptage diuretika-behandlingen, anbefales det at beskytte udsatte områder mod for sol og kunstige UVA-stråler.

Graviditet: Behandling med Angiotensin II-Receptor-Antagonister (AIIRAer) bør ikke påbegyndes under graviditet. Patienter, der planlægger at blive gravide, bør ændre til anden antihypertensiv behandling hvor sikkerhedsprofilen for anvendelse under graviditet er veletableret, medmindre fortsat behandling med AIIRA skønnes nødvendig. Ved konstateret graviditet, bør behandling med AIIRA seponeres øjeblikkeligt, og hvis det skønnes hensigtsmæssigt bør anden behandling iværksættes (se pkt. 4.3 og 4.6).

Choroidal effusion, akut myopi og sekundært snærvinklet glaukom: Brug af lægemidler, der indeholder sulfonamid eller et sulfonamidderivat, kan medføre en idiosynkratiske reaktion, som kan medføre choroidal effusion med synsfeltsdefekt, forbigående myopi og akut snærvinklet glaukom. Selvom hydrochlorthiazid er et sulfonamid, er der kun rapporteret om isolerede tilfælde af akut snærvinklet glaukom med hydrochlorthiazid. Symptomerne omfatter akut synsnedsættelse eller øjensmerter og opstår typisk inden for timer til uger efter behandlingsstart. Ubehandlet akut snærvinklet glaukom kan medføre permanent synstab. Primær behandling er seponering af lægemidlet så hurtigt som muligt. Øjeblikkelig lægehjælp eller operation kan overvejes, hvis det intraokulære tryk ikke kommer under kontrol. Risikofaktorer for at udvikle akut snærvinklet glaukom kan omfatte allergi over for sulfonamider eller antibiotika i anamnesen (se pkt. 4.8).

Hjælpestoffer:

CoAprovel 300 mg/12,5 mg filmovertukne tabletter indeholder lactose. Patienter med arvelig galactoseintolerans, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorption bør ikke tage dette lægemiddel.

CoAprovel 300 mg/12,5 mg filmovertukne tabletter indeholder natrium. Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Non-melanom hudkræft

I to epidemiologiske studier baseret på det danske Cancerregister er der observeret øget risiko for non-melanom hudkræft (basalcellekarcinom og pladecellekarcinom) ved en stigende kumulativ dosis af hydrochlorthiazid. Hydrochlorthiazids fotosensibiliserende virkning kan være en mulig mekanisme i forhold til non-melanom hudkræft.

Patienter, der tager hydrochlorthiazid, skal informeres om risikoen for non-melanom hudkræft og have at vide, at de skal tjekke deres hud regelmæssigt for nye læsioner og straks kontakte lægen, hvis de observerer mistænkelige hudlæsioner. For at minimere risikoen for hudkræft bør patienterne rådes til at træffe forebyggende foranstaltninger som f.eks. at begrænse eksponeringen for sollys og UV-stråler og, ved eksponering, at sørge for tilstrækkelig beskyttelse. Mistænkelige hudlæsioner bør straks undersøges, herunder eventuelt ved hjælp af histologisk biopsianalyse. Det kan også være nødvendigt at genoverveje, om hydrochlorthiazid bør anvendes hos patienter, der tidligere har haft non-melanom hudkræft (se også pkt. 4.8).

Akut respiratorisk toksicitet

Der er rapporteret meget sjældne, alvorlige tilfælde af akut respiratorisk toksicitet, herunder akut respiratorisk distress syndrom (ARDS), efter indtagelse af hydrochlorthiazid. Lungeødem udvikles typisk inden for minutter til timer efter indtagelse af hydrochlorthiazid. Ved debut er symptomerne dyspnø, feber, nedsat lungefunktion og hypotension. Hvis der er mistanke om ARDS, bør CoAprovel seponeres, og passende behandling gives. Hydrochlorthiazid bør ikke anvendes til patienter, der tidligere har haft ARDS efter indtagelse af hydrochlorthiazid.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Andre antihypertensive stoffer: CoAprovels antihypertensive virkning kan øges ved samtidig administration af andre antihypertensive stoffer. Irbesartan og hydrochlorthiazid (i doser på op til 300 mg irbesartan/25 mg hydrochlorthiazid) er administreret samtidig med andre antihypertensive stoffer, inklusive calcium-blokkere og beta-adrenerge blokkere, uden problemer. Forudgående behandling med store doser diuretika kan resultere i hypovolæmi og risiko for hypotension, når der påbegyndes behandling med irbesartan med eller uden thiaziddiuretika (se pkt. 4.4).

Aliskiren-holdige lægemidler eller ACE-hæmmere: Data fra kliniske studier viser, at dobbelt hæmning af renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) ved samtidig brug af ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorblokkere eller aliskiren er forbundet med en højere frekvens af bivirkninger såsom hypotension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt) sammenlignet med brug af et enkelt RAAS-virkende stof (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Lithium: Der er blevet rapporteret reversibel øgning af serum-lithiumkoncentrationer og toksicitet ved samtidig administration af lithium og angiotensin-konverterende enzymhæmmere. Med irbesartan er en lignende effekt hidtil kun rapporteret i meget sjældne tilfælde. Derudover reducerer thiazider nyreclearance af lithium og dermed øges risikoen for lithium toksicitet ved behandling med CoAprovel. Derfor frarådes kombination af lithium og CoAprovel (se pkt. 4.4). Såfremt samtidig administration skønnes nødvendig, anbefales det at kontrollere serum-lithiumværdier omhyggeligt.

Lægemidler, der påvirker kalium: Den kalium-depleterende virkning af hydrochlorthiazid dæmpes af irbesartans kalium-besparende effekt. En sådan indvirkning af hydrochlorthiazid på serum-kalium kan dog forventes at blive forstærket af andre stoffer associeret med kaliumtab og hypokaliæmi (fx andre kalium-diuretika, laxantia, amphotericin, carbenoxolon, penicillin G natrium). Baseret på erfaringer med andre præparater, som dæmper renin-angiotensinsystemet, har det omvendt vist sig, at samtidig brug af kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud, kaliumholdige salterstatninger eller andre præparater, der kan øge serum-kalium, fx heparinnatrium, kan øge serum-kalium. For risikopatienter anbefales tilstrækkelig monitorering af serum-kalium (se pkt. 4.4).

Lægemidler, der påvirkes af serum-kaliumforstyrrelser: Det anbefales at måle serum-kalium periodisk, når CoAprovel administreres sammen med lægemidler, der påvirkes af serum-kaliumforstyrrelser (fx digitalis glykosider, antiarytmika).

Nonsteroidie antiinflammatoriske lægemidler: Når angiotensin II-antagonister administreres samtidig med nonsteroidie antiinflammatoriske lægemidler (fx selektive COX-2-hæmmere, acetylsalicylsyre (> 3 g/dag) og non-selektive NSAID) kan den antihypertensive virkning svækkes.

Som det er tilfældet med ACE-hæmmere, kan samtidig anvendelse af angiotensin II-antagonister og NSAID medføre øget risiko for forværring af nyrefunktionen, herunder muligt akut nyresvigt samt øgning af serum-kalium. Det gælder især hos patienter som i forvejen har dårlig nyrefunktion. Der skal udvises forsigtighed, når denne kombination anvendes, især hos ældre. Patienterne skal være tilstrækkeligt hydrerede. Det bør overvejes at monitorere nyrefunktionen efter samtidig behandling er initieret og periodisk derefter.

Repaglinid: Irbesartan kan potentielt inhibere OATP1B1. I et klinisk studie blev det rapporteret, at irbesartan ved administration 1 time før repaglinid øgede C_{max} og AUC for repaglinid (substrat for OATP1B1) henholdsvis 1,8 og 1,3 gange. I et andet studie blev der ikke rapporteret nogen relevante farmakokinetiske interaktioner, når de to lægemidler blev administreret samtidigt. Dosisjustering af antidiabetisk behandling, såsom repaglinid, kan derfor være nødvendig (se pkt. 4.4).

Yderligere information om irbesartaninteraktioner: Irbesartans farmakokinetik er i kliniske forsøg ikke blevet påvirket af hydrochlorthiazid. Irbesartan metaboliseres hovedsageligt af CYP2C9 og i mindre udstrækning ved glucuronidering. Der er ikke observeret signifikante farmakokinetiske eller farmakodynamiske interaktioner ved samtidig administration af irbesartan og warfarin, et lægemiddel som metaboliseres af CYP2C9. Effekten af CYP2C9-induktorer, som fx rifampicin på irbesartans farmakokinetik er ikke evalueret. Digoxins farmakokinetik blev ikke ændret ved samtidig administration af irbesartan.

Yderligere information om hydrochlorthiazids interaktioner: Ved samtidig administration kan følgende stoffer give anledning til interaktioner med thiaziddiuretika:

Alkohol: Der kan forekomme forstærket ortostatisk hypotension;

Antidiabetika (orale stoffer og insuliner): Det kan være nødvendigt at dosisjustere den antidiabetiske behandling (se pkt. 4.4);

Colestyramin og colestipolresiner: Absorption af hydrochlorthiazid nedsættes ved tilstedeværelse af anioneresiner. CoAprovel bør tages mindst en time før eller fire timer efter disse lægemidler;

Kortikosteroider, ACTH: Elektrolytdepletion, specielt hypokaliæmi, kan forstærkes;

Digitalisglykosider: Thiazidinduceret hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi øger forekomsten af digitalisinducerede kardielle arytmier (se pkt. 4.4);

Non-steroidie antiinflammatoriske lægemidler: Administration af et non-steroidt antiinflammatorisk lægemiddel kan reducere den diuretiske, natriuretiske og antihypertensive virkning af thiaziddiuretika hos nogle patienter;

Pressoraminer (fx noradrenalin): Virkningen af pressoraminer kan nedsættes, men ikke tilstrækkeligt til at udelukke deres anvendelse;

Nondepolariserende skelet/muskel-relaksanter (fx tubocurarin): Virkningen af nondepolariserende skelet/muskel-relaksanter kan forstærkes af hydrochlorthiazid;

Lægemidler mod arthritis urica: Det kan være nødvendigt at justere dosis af lægemidler mod arthritis urica, da hydrochlorthiazid kan øge niveauet af urinsyre i serum. Det kan være nødvendigt at øge dosis af probenecid eller sulfinpyrazon. Samtidig administration af thiaziddiuretika kan øge hyppigheden af overfølsomhedsreaktioner over for allupurinol;

Calciumsalte: Thiaziddiuretika kan øge serum-calcium niveauet på grund af nedsat udskillelse. Hvis der gives calciumsupplement eller calciumsparende lægemiddel (fx D-vitamin), skal serum-calcium måles, og calcium-dosis justeres herefter;

Carbamazepin: Samtidig brug af carbamazepin og hydrochlorthiazid har været forbundet med risiko for symptomatisk hyponatriæmi. Elektrolytter bør monitoreres ved samtidig brug. Hvis det er muligt, bør der anvendes diuretika af en anden klasse;

Andre interaktioner: Den hyperglykæmiske effekt af beta-blokkere og diazoxid forstærkes af thiazider. Antikolinerge stoffer (fx atropin, biperiden) kan øge biotilgængeligheden af thiaziddiuretika ved at nedsætte den gastrointestinale bevægelighed og ventrikeltømmningshastigheden. Thiazider kan øge risikoen for bivirkninger forårsaget af amantidin. Thiazider kan reducere nyreudskillelsen af cytotoxiske stoffer (f.x cyclophosphamid, methotrexat) og forstærke deres myelosuppressive effekt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Angiotensin II-receptorantagonister (AIIRAer)

AIIRAer bør ikke anvendes under graviditetens første trimester (se pkt. 4.4). Anvendelsen af AIIRA er kontraindiceret under graviditetens anden og tredje trimester (se pkt. 4.3 og 4.4).

Epidemiologiske data vedrørende risikoen for teratogenicitet efter anvendelse af ACE-hæmmere under graviditetens første trimester er ikke entydige. Imidlertid kan en lille øget risiko ikke udelukkes. Der findes ingen kontrollerede epidemiologiske data vedrørende risikoen med Angiotensin II-Receptor-Antagonister (AIIRAer), men lignende risici kan findes for denne lægemiddelgruppe. Patienter, der planlægger at blive gravide, bør ændre til anden antihypertensiv behandling hvor sikkerhedsprofilen for anvendelse under graviditet er veletableret, medmindre fortsat behandling med AIIRAer skønnes nødvendig. Ved konstateret graviditet, bør behandling med AIIRAer seponeres øjeblikkeligt, og hvis det skønnes hensigtsmæssigt bør anden behandling iværksættes.

Det er kendt, at eksponering for behandling med AIIRA under andet og tredje trimester kan inducere human føtotoxicitet (nedsat nyrefunktion, oligohydramnios, hæmning af kraniets knogledannelse) og neonatal toksicitet (nyresvigt, hypotension, hyperkalæmi) (se pkt. 5.3).

Hvis der er givet AIIRAer under graviditetens andet trimester, anbefales ultralydskontrol af nyrefunktionen og kraniet.

Spædbørn, hvis mødre har taget AIIRAer skal observeres omhyggeligt for hypotension (se pkt. 4.3 og 4.4).

Hydrochlorthiazid

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af hydrochlorthiazid til gravide kvinder, særligt i første trimester. Data fra dyrestudier er utilstrækkelige. Hydrochlorthiazid passerer placenta. Baseret på hydrochlorthiazids farmakologiske virkningsmekanisme kan brugen i andet og tredje trimester kompromittere den føto-placentale perfusion og forårsage føtale og neonatale effekter, såsom icterus, forstyrrelse i elektrolytbalancen og trombocytopeni.

Hydrochlorthiazid bør ikke anvendes til gestationelt ødem, gestationel hypertension eller præeklampsi på grund af risiko for nedsat plasmavolumen og hypoperfusion af placenta uden en gavnlig effekt på sygdomsforløbet.

Hydrochlorthiazid bør ikke anvendes til essentiel hypertension hos gravide kvinder, undtagen i sjældne tilfælde, hvor ingen anden behandling kan anvendes.

CoAprovel indeholder hydrochlorthiazid og kan derfor ikke anbefales under graviditetens første trimester. Forud for planlagt graviditet skal der skiftes til anden hensigtsmæssig behandling.

Amning

Angiotensin II-receptorantagonister (AIIRAer)

Da der ikke foreligger oplysninger om anvendelse af CoAprovel under amning, frarådes brugen af CoAprovel, og andre behandlinger med en mere veletableret sikkerhedsprofil for anvendelse under amning foretrækkes. Dette gælder især ved amning af nyfødte eller for tidligt fødte børn.

Det er ukendt, om irbesartan eller dets metabolitter udskilles i human mælk.

De tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra rotteforsøg viser, at irbesartan eller dets metabolitter udskilles i mælk (se pkt. 5.3 for detaljer).

Hydrochlorthiazid

Hydrochlorthiazid udskilles i små mængder i human mælk. Thiazider i høje doser, som forårsager kraftig diurese, kan hæmme mælkeproduktionen. Anvendelse af CoAprovel i ammeperioden frarådes. Hvis CoAprovel anvendes i ammeperioden, bør dosis være så lav som muligt.

Fertilitet

Irbesartan påvirkede ikke fertiliteten hos behandlede rotter eller deres afkom i doser op til det niveau, der fremkaldte de første tegn på toksicitet hos forældrene (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

På baggrund af de farmakodynamiske egenskaber er det usandsynligt, at CoAprovel vil påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Ved bilkørsel eller betjening af maskiner, skal der tages hensyn til, at der kan opstå svimmelhed eller træthed under behandling.

4.8 Bivirkninger

Kombination af irbesartan/hydrochlorthiazid

Blandt 898 hypertensive patienter, der fik forskellige doser af irbesartan/hydrochlorthiazid (interval: 37,5 mg/6,25 mg til 300 mg/25 mg) i placebokontrollerede forsøg, oplevede 29,5% af patienterne bivirkninger. De hyppigst rapporterede bivirkninger var svimmelhed (5,6%), træthed (4,9%), kvalme/opkastning (1,8%) og unormal vandladning (1,4%). Desuden blev også øget blodurinstof (2,3%), kreatinkinase (1,7%) og kreatinin (1,1%) hyppigt rapporteret i forsøgene.

Tabel 1 viser hyppigheden af bivirkninger rapporteret efter markedsføring og bivirkninger observeret i placebokontrollerede studier.

Hyppigheden af uønskede hændelser anført nedenfor defineres i henhold til følgende konventioner: Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjældent ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjældent ($< 1/10.000$).

Inden for hver enkelt frekvensgruppe skal bivirkningerne opstilles efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger skal anføres først.

Tabel 1: Bivirkninger fra placebokontrollerede studier, og bivirkninger rapporteret efter markedsføring

<i>Undersøgelser:</i>	Almindelig:	Øget serum carbamid, kreatinin og kreatinkinase
	Ikke almindelig:	Fald i serum kalium og natrium
<i>Hjerte:</i>	Ikke almindelige:	Synkope, hypotension, takykardi, ødem

<i>Nervesystemet:</i>	Almindelig: Ikke almindelig: Ikke kendt:	Svimmelhed Ortostatisk svimmelhed Hovedpine
<i>Øre og labyrint:</i>	Ikke kendt:	Tinnitus
<i>Luftveje, thorax og mediastinum:</i>	Ikke kendt:	Hoste
<i>Mave-tarm-kanalen:</i>	Almindelig: Ikke almindelig: Ikke kendt:	Kvalme/opkastning Diarré Dyspepsi, smagsforstyrrelse
<i>Nyrer og urinveje:</i>	Almindelig: Ikke kendt:	Abnorm vandladning Nedsat nyrefunktion inklusive isolerede tilfælde af nyresvigt hos risikopatienter (se pkt. 4.4)
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv:</i>	Ikke almindelig: Ikke kendt:	Hævelse af ekstremiteter artralgi, myalgi
<i>Metabolisme og ernæring:</i>	Ikke kendt:	Hyperkalæmi
<i>Vaskulære sygdomme:</i>	Ikke almindelig:	Rødme
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:</i>	Almindelig:	Træthed
<i>Immunsystemet:</i>	Ikke kendt:	Sjældne tilfælde af overfølsomhedsreaktioner som fx angioødem, udslæt og urticaria
<i>Lever og galdeveje:</i>	Ikke almindelig: Ikke kendt:	Gulsot Hepatitis, abnorm leverfunktion
<i>Det reproduktive system og mammae:</i>	Ikke almindelig:	Seksuel dysfunktion, ændret libido

Yderligere information om de individuelle stoffer: Udover ovenfor nævnte bivirkninger for kombinationspræparatet, kan andre tidligere rapporterede bivirkninger i forbindelse med ét af de individuelle stoffer være potentielle bivirkninger ved CoAprovel. Tabel 2 og 3 viser bivirkningerne af de individuelle stoffer i CoAprovel.

Tabel 2: Bivirkninger rapporteret ved anvendelse af **irbesartan** alene

<i>Blod og lymfesystem:</i>	Ikke kendt:	Anæmi, thrombocytopeni
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:</i>	Ikke almindelig:	Brystsmerter
<i>Immunsystemet:</i>	Ikke kendt:	Anafylaktisk reaktion/shock
<i>Metabolisme og ernæring:</i>	Ikke kendt:	Hypoglykæmi

Tabel 3: Bivirkninger rapporteret ved anvendelse af **hydrochlorthiazid** alene

<i>Undersøgelser:</i>	Ikke kendt:	Elektrolytforstyrrelser (inklusive hypokaliæmi og hyponatriæmi, se pkt. 4.4), hyperurikæmi, glukosuri, hyperglykæmi, stigning i kolesterol og triglycerider
<i>Hjerte:</i>	Ikke kendt:	Hjertearytmi
<i>Blod og lymfesystem:</i>	Ikke kendt:	Aplastisk anæmi, knoglemarvsdepression, neutropeni/agranulocytose, hæmolytisk anæmi, leukopeni, trombocytopeni
<i>Nervesystem:</i>	Ikke kendt:	Svimmelhed, paræstesier, uklarhed, rastløshed
<i>Øjne:</i>	Ikke kendt:	Forbigående sløret syn, xanthopsia, akut myopi og sekundært snærvinklet glaukom, choroidal effusion
<i>Luftveje, thorax og</i>	Meget sjælden:	Akut respiratorisk distress syndrom (ARDS)

<i>mediastinum:</i>	Ikke kendt:	(se pkt. 4.4) Åndenød (inklusive pneumoni og pulmonalt ødem)
<i>Mave-tarm-kanalen:</i>	Ikke kendt:	Pancreatitis, anoreksi, diarré, forstoppelse, maveirritation, sialoadenitis, appetitløshed
<i>Nyrer og urinveje:</i>	Ikke kendt:	Interstitiel nefritis, nyreinsufficiens
<i>Hud og subkutane væv:</i>	Ikke kendt:	Anafylaktiske reaktioner, toksisk epidermal nekrolyse, nekrotiserende angitis (vasculitis, kutan vasculitis), kutan lupus erythematosus-lignende reaktioner, reaktivering af kutan lupus erythematosus, fotosensitivitetsreaktioner, udslæt, urticaria
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv:</i>	Ikke kendt:	Svækkelse, muskelpasmer
<i>Vaskulære sygdomme:</i>	Ikke kendt:	Postural hypotension
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:</i>	Ikke kendt:	Feber
<i>Lever og galdeveje:</i>	Ikke kendt:	Gulsot (intrahepatisk kolestatisk gulsot)
<i>Psykiske forstyrrelser:</i>	Ikke kendt:	Depression, søvnforstyrrelser
<i>Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)</i>	Ikke kendt:	<u>Non-melanom hudkræft (basalcellekarcinom og pladecellekarcinom)</u>

Non-melanom hudkræft: Tilgængelige data fra epidemiologiske studier viser en kumulativ dosisafhængig forbindelse mellem hydrochlorthiazid og non-melanom hudkræft (se også pkt. 4.4 og 5.1).

De dosisafhængige bivirkninger med hydrochlorthiazid (specielt elektrolytforstyrrelser) kan øges ved anvendelse af højere dosis af hydrochlorthiazid.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der foreligger ikke specifikke oplysninger om behandling af overdosering med CoAprovel. Patienten skal monitoreres tæt, og behandlingen skal være symptomatisk og understøttende. Behandlingen afhænger af, hvor længe det er siden, stoffet blev indtaget og graden af symptomer. Foreslåede tiltag omfatter induktion af opkastning og/eller gastrisk udskylning. Aktivt kul kan være nyttig til behandling af overdosering. Serum-elektrolytter og kreatinin monitoreres tæt. Ved hypotension lægges patienten i rygleje og salt- og væsketilskud administreres straks.

Hypotension og takykardi forventes at være de mest sandsynlige symptomer på irbesartan-overdosering. Bradykardi kan dog ligeledes forekomme.

På grund af voldsom diurese medfører overdosis af hydrochlorthiazid elektrolyt-depletion (hypokaliæmi, hypochloræmi, hyponatriæmi) og dehydrering. De mest almindelige tegn og symptomer på overdosering er kvalme og somnolens. Hypokaliæmi kan medføre muskelkramper og/eller medvirke til kardiell arytmi, som er forbundet med samtidig anvendelse af digitalisglykosider eller visse antiarytmiske lægemidler.

Irbesartan fjernes ikke ved hæmodialyse. Det er ikke fastlagt i hvor stor udstrækning hydrochlorthiazid fjernes ved hæmodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: angiotensin-II antagonist, kombinationer.

ATC-kode: C09DA04.

Virkningsmekanisme

CoAprovel er en kombination af en angiotensin-II receptorantagonist, irbesartan, og et thiaziddiuretikum, hydrochlorthiazid. Kombinationen af disse stoffer medfører en større reduktion af blodtrykket end der opnås med hver komponent alene.

Irbesartan er en potent, oral aktiv, selektiv angiotensin-II receptor (AT_1 undergruppe) antagonist. Stoffet antages at blokere alle virkninger af angiotensin-II, som bliver medieret af AT_1 receptoren, uafhængigt af angiotensin-II-syntesens kilde eller rute. Den selektive antagonisme mod angiotensin-II (AT_1) receptorerne resulterer i en forhøjelse af plasma-renin- og angiotensin-II-niveauerne og i nedsat aldosteron i plasma. Serum-kalium påvirkes ikke nævneværdigt, når irbesartan administreres alene ved de anbefalede doser til patienter, uden udvikling af elektrolytforstyrrelser (se pkt. 4.4 og 4.5). Irbesartan hæmmer ikke ACE (kininase-II), et enzym som producerer angiotensin-II og også nedbryder bradykinin til inaktive metabolitter. Irbesartan kræver ingen metabolisk aktivering for at blive aktivt.

Hydrochlorthiazid er et thiaziddiuretikum. Mekanismen for thiaziddiuretikas antihypertensive virkning er ikke afklaret. Thiazider påvirker den renale tubulære mekanisme for elektrolyt-reabsorption og øger udskillelsen af natrium og chlorid i omtrent ækvivalente mængder. Den diuretiske virkning af hydrochlorthiazid reducerer plasmavolumen, øger plasma-reninaktiviteten, øger aldosteron-udskillelsen med heraf følgende øget urinært kalium- og bikarbonat-tab og nedsat serum-kalium. Samtidig administration af irbesartan ændrer det kalium-tab, der er forbundet med disse diuretika, formodentligt ved at blokere renin-angiotensin-aldosteronsystemet. Ved behandling med hydrochlorthiazid starter diuresen inden for 2 timer og toppe efter ca. 4 timer, mens virkningen varer ved i ca. 6-12 timer.

Kombinationen af hydrochlorthiazid og irbesartan giver en dosisrelateret additiv reduktion af blodtrykket over hele det terapeutiske dosisinterval for de enkelte lægemidler. Tillæg af 12,5 mg hydrochlorthiazid til 300 mg irbesartan 1 gang dagligt hos patienter, der ikke er adækvat behandlede med 300 mg irbesartan alene, medførte yderligere placebo-korrigeret diastolisk blodtryksreduktion ved laveste måling (24 timer efter dosis) på 6,1 mmHg. Kombinationen af 300 mg irbesartan og 12,5 mg hydrochlorthiazid medførte en total placebo-korrigeret systolisk/diastolisk reduktion på op til 13,6/11,5 mmHg.

Begrænsede kliniske data (7 patienter ud af 22) tyder på, at patienter, som ikke er tilstrækkeligt regulerede med 300 mg/12,5 mg-kombinationen, kan respondere ved dosisøgning til 300/25 mg. Der er hos disse patienter observeret en øgning i blodtryksreduktionen for såvel systolisk blodtryk (SBP) som diastolisk blodtryk (DBP) (henholdsvis 13,3 mmHg og 8,3 mmHg).

Dosering 1 gang dagligt med 150 mg irbesartan og 12,5 mg hydrochlorthiazid gav en systolisk/diastolisk gennemsnitlig placebojusteret blodtryksreduktion ved laveste måling (24 timer efter dosis) på 12,9/6,9 mmHg hos patienter med let til moderat hypertension. Den maksimale effekt blev opnået efter 3-6 timer. Ved ambulant blodtrykskontrol medførte kombinationen af 150 mg irbesartan og 12,5 mg hydrochlorthiazid, 1 gang dagligt, en vedvarende reduktion af blodtrykket over en 24 timers periode med en gennemsnitlig 24 timers placebo-korrigeret systolisk/diastolisk reduktion på 15,8/10,0 mmHg. Forholdet mellem den laveste og den maksimale effekt af CoAprovel 150 mg /12,5 mg var 100%, når blodtrykket blev monitoreret ambulant. Forholdet mellem den laveste og den maksimale effekt var henholdsvis 68% og 76% for CoAprovel 150 mg /12,5 mg og CoAprovel 300 mg /12,5 mg, når effekten blev målt med blodtryksmanchet ved kontrolbesøg. Disse

24-timers resultater blev observeret uden at der opstod overdreven reduktion af blodtrykket på det maksimale niveau. De er sammenlignelige med den sikre og effektive reduktion af blodtrykket, som opnås med dosering 1 gang dagligt.

Hos patienter, der ikke var tilstrækkeligt kontrolleret med 25 mg hydrochlorthiazid alene, gav et tillæg af irbesartan en yderligere placebo-korrigeret systolisk/diastolisk gennemsnitlig reduktion på 11,1/7,2 mmHg.

Den blodtryksnedsættende effekt af irbesartan i kombination med hydrochlorthiazid viser sig efter første dosis og varer ved i 1-2 uger, med maksimal effekt efter 6-8 uger. I langsigtede opfølgingsstudier blev virkningen af irbesartan/hydrochlorthiazid opretholdt i mere end 1 år. Der er hverken observeret rebound-hypertension for irbesartan eller hydrochlorthiazid. Dette er dog ikke undersøgt specifikt for CoAprovel.

Effekten af en kombinationsbehandling med irbesartan og hydrochlorthiazid på morbiditet og mortalitet er ikke undersøgt. Epidemiologiske undersøgelser har vist, at langtidsbehandling med hydrochlorthiazid reducerer risikoen for kardiovaskulær mortalitet og morbiditet.

Virkningen af CoAprovel afhænger ikke af alder eller køn. Som med andre lægemidler, der påvirker renin-angiotensinsystemer, har sorte, hypertensive patienter betydelig mindre respons på enkeltstofbehandling med irbesartan. Når irbesartan administreres samtidig med en lille dosis hydrochlorthiazid (fx 12,5 mg dagligt), nærmer det antihypertensive respons hos sorte patienter sig det, der ses hos hvide.

Klinisk virkning og sikkerhed

Et randomiseret, dobbeltblindt, aktivt kontrolleret, parallelt multicenterforsøg af 8 ugers varighed har evalueret effekten og sikkerheden af CoAprovel som initial behandling ved svær hypertension (defineret som SeDBT ≥ 110 mmHg). Ialt 697 patienter randomiseredes i forholdet 2:1 til irbesartan/hydrochlorthiazid 150 mg/12,5 mg eller irbesartan 150 mg, og med systematisk titrering (inden evaluering af respons på den lavere dosis) efter 1 uge til henholdsvis irbesartan/hydrochlorthiazid 300 mg/25 mg eller irbesartan 300 mg.

58% af de inkluderede patienter var mænd. Gennemsnitsalderen var 52,5 år; 13% var ≥ 65 år, og kun 2% var ≥ 75 år. 12% af patienterne var diabetikere, 34% var hyperlipidæmiske, og den hyppigste kardiovaskulære tilstand var stabil angina pectoris hos 3,5% af patienterne.

Det primære formål med forsøget var at sammenligne andelen af patienter hvis SeDBT var kontrolleret (SeDBT < 90 mmHg) ved Uge 5. 47,2% af patienterne i kombinationsbehandling nåede et dal-SeDBT < 90 mmHg sammenlignet med 33,2% af patienterne behandlet med irbesartan ($p = 0,0005$). Det gennemsnitlige blodtryk ved baseline var ca. 172/113 mmHg i begge behandlingsgrupper. Faldet i SeSBT/SeDBT ved 5 uger var henholdsvis 30,8/24,0 mmHg og 21,1/19,3 mmHg for irbesartan/hydrochlorthiazid og irbesartan ($p < 0,0001$).

Typen og forekomsten af de bivirkninger, der er indberettet hos patienter, som har modtaget behandling med kombinationen, svarede til bivirkningsprofilen for patienter i enkeltstofbehandling. Der blev under den 8-uger lange behandlingsperiode ikke indberettet tilfælde af syncope i nogen af behandlingsgrupperne. Henholdsvis 0,6% og 0% af patienterne oplevede hypotension og henholdsvis 2,8% og 3,1% oplevede svimmelhed i ved kombinationsbehandling og enkeltstofbehandling.

Dobbelt hæmning af renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)

To store randomiserede, kontrollerede studier (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) og VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) har undersøgt samtidig brug af kombinationen af en ACE-hæmmer og en angiotensin-II-receptorblokker. ONTARGET var et studie i patienter med kardiovaskulær eller

cerebrovaskulær sygdom eller type 2 diabetes mellitus in anamnesen med tegn på en organpåvirkning. VA NEPHRON-D var et studie i patienter med type 2 diabetes mellitus og diabetisk nefropati.

Disse studier viser ikke signifikant gavnlige effekt på nyre og/eller kardiovaskulære resultater og mortalitet, mens en øget risiko for hyperkaliæmi, akut nyreskade og/eller hypotension blev observeret sammenlignet med monoterapi. Disse resultater er også relevante for andre ACE-hæmmere og angiotensin-II-receptorblokkere grundet de identiske farmakodynamiske egenskaber.

ACE-hæmmere og angiotensin-II-receptorblokkere bør derfor ikke anvendes samtidig hos patienter med diabetisk nefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var et studie designet til at undersøge fordele ved at tilføje aliskiren til en standardbehandling med en ACE-hæmmer eller en angiotensin-II-receptorblokker hos patienter med type 2 diabetes mellitus og kronisk nyresygdom, kardiovaskulær sygdom eller begge. Studiet blev afsluttet før tid på grund af en øget risiko for bivirkninger. Kardiovaskulær død og stroke var begge numerisk hyppigere i aliskiren-gruppen end i placebogruppen og bivirkninger og alvorlige bivirkninger (hyperkaliæmi, hypotension og nedsat nyrefunktion) var hyppigere rapporteret i aliskiren-gruppen end i placebogruppen.

Non-melanom hudkræft:

Tilgængelige data fra epidemiologiske studier viser en kumulativ dosis- afhængig forbindelse mellem hydrochlorthiazid og non-melanom hudkræft. Et studie omfattede en population med 71.533 tilfælde af basalcellekarcinom og 8.629 tilfælde af pladecellekarcinom, der blev matchet med hhv. 1.430.833 og 172.462 forsøgspersoner i kontrolgrupper. Stort forbrug af hydrochlorthiazid (≥ 50.000 mg kumulativt) var forbundet med en justeret OR-værdi på 1,29 (95 %-KI: 1,23-1,35) for basalcellekarcinom og på 3,98 (95 %-KI: 3,68-4,31) for pladecellekarcinom. Der sås en klar kumulativ dosis/respons relation, hvad angår både basalcellekarcinom og pladecellekarcinom. Et andet studie viste en mulig forbindelse mellem læbekræft (pladecellekarcinom) og eksponering for hydrochlorthiazid: 633 tilfælde af læbekræft blev matchet med 63.067 forsøgspersoner i kontrolgrupper under anvendelse af en risk set sampling-strategi. Der blev påvist en kumulativ dosis/respons relation med en justeret OR-værdi på 2,1 (95 %-KI: 1,7-2,6), der steg til OR 3,9 (3,0- 4,9) ved et stort forbrug (~ 25.000 mg) og OR 7,7 (5,7-10,5) ved den højeste kumulative dosis (~ 100.000 mg) (se også pkt. 4.4).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Samtidig administration af hydrochlorthiazid og irbesartan har ingen effekt på de 2 lægemidlers farmakokinetik.

Absorption

Irbesartan og hydrochlorthiazid er oralt aktive stoffer, som ikke kræver biotransformation for at være aktive. Ved oral administration af CoAprovel er den absolutte orale biotilgængelighed 60-80% for irbesartan og 50-80% for hydrochlorthiazid. Fødeindtagelse påvirker ikke biotilgængeligheden af CoAprovel. Den maksimale plasmakoncentration optræder i løbet af 1,5-2 timer efter oral administration af irbesartan og 1-2,5 timer efter administration af hydrochlorthiazid.

Fordeling

Irbesartans plasma-proteinbindingen er ca. 96%, med en ubetydelig binding til cellulære blodkomponenter. Fordelingsvolumen er 53-93 liter for irbesartan. Hydrochlorthiazid er 68% proteinbundet i plasma, og dets tilsyneladende fordelingsvolumen er 0,83-1,14 l/kg.

Linearitet/non-linearitet

Irbesartan udviser lineær og dosisproportionel farmakokinetik i et dosisinterval på 10-600 mg. Der blev observeret en mindre end proportional øgning af oral absorption ved doser over 600 mg (2 gange

den maksimale anbefalede dosis). Årsagen til dette er ukendt. Total body- og nyreclearance er henholdsvis 157-176 og 3-3,5 ml/min. Den terminale halveringstid for irbesartan er 11-15 timer. Steady-state plasmakonzentration nås i løbet af 3 dage efter påbegyndelse af behandling 1 gang dagligt. Der er set begrænset akkumulering af irbesartan (< 20%) i plasma efter gentagne doseringer, 1 gang dagligt. Der er i en undersøgelse med kvindelige, hypertensive patienter observeret noget højere plasmakonzentrationer af irbesartan. Der var dog ingen forskel i halveringstid og akkumulering. Dosisjustering er ikke nødvendig hos kvindelige patienter. Irbesartan AUC- og C_{max}-værdier var også noget højere hos ældre patienter (≥ 65 år) end hos yngre patienter (18-40 år). Den terminale halveringstid ændredes dog ikke signifikant. Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter. Den gennemsnitlige plasmahalveringstid for hydrochlorthiazid angives at være på 5-15 timer.

Biotransformation

Efter oral eller intravenøs administration af ¹⁴C irbesartan, kan 80-85% af den cirkulerende radioaktivitet i plasma tilskrives uomdannet irbesartan. Irbesartan omdannes i leveren ved konjugering som glucuronid og ved oxidation. Den vigtigste cirkulerende metabolit er glucuronidet af irbesartan (ca. 6%). *In-vitro* undersøgelser viser at irbesartan primært oxideres af cytokrom P450-enzymet CYP2C9. Isoenzym CYP3A4 har kun ubetydelig effekt.

Elimination

Irbesartan og dets metabolitter udskilles gennem både galde og nyrer. Efter enten oral eller intravenøs administration af ¹⁴C irbesartan, genfindes ca. 20% radioaktivitet i urinen og resten i afføringen. Mindre end 2% af dosis udskilles uomdannet i urinen som irbesartan. Hydrochlorthiazid metaboliseres ikke, men udskilles hurtigt via nyrerne. Mindst 61% af den orale dosis udskilles uomdannet inden for 24 timer. Hydrochlorthiazid passerer placentabarrieren, men ikke blod/hjernebarrieren, og det udskilles i modermælk.

Nedsat nyrefunktion

Irbesartans farmakokinetiske parametre ændres ikke væsentligt hos patienter med nedsat nyrefunktion eller i hæmodialyse. Irbesartan fjernes ikke ved hæmodialyse. Halveringstiden for hydrochlorthiazid forlænges til 21 timer hos patienter med kreatininclearance < 20 ml/min.

Nedsat leverfunktion

Irbesartans farmakokinetiske parametre ændres ikke væsentligt hos patienter med mild/moderat cirrhose.

Der er ikke foretaget undersøgelser af patienter med alvorligt nedsat leverfunktion.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Irbesartan/hydrochlorthiazid

Potentiel toksicitet for irbesartan/hydrochlorthiazid-kombinationen efter oral administration blev undersøgt hos rotter og makakaber i studier af op til 6 måneders varighed. Der blev ikke observeret toksikologiske fund med relevans for human terapeutisk anvendelse.

Følgende ændringer, observeret hos rotter og makakaber, der fik en kombination af irbesartan/hydrochlorthiazid på 10/10 og 90/90 mg/kg/dag, blev også set ved anvendelse af de individuelle stoffer og/eller var sekundære til blodtryksnedsættelse (der blev ikke observeret signifikante toksikologiske interaktioner):

- nyreforandringer karakteriseret ved let øgning af serum-urea og kreatinin samt hyperplasi/hypertrofi af det juxtaglomerulære apparat, hvilket er en direkte konsekvens af interaktion mellem irbesartan og renin angiotensin systemet;
- let fald i erytrocytparametre (erytrocytter, hæmoglobin, hæmatokrit);

- i et 6 måneders toksicitetsstudie med irbesartan 90 mg/kg/dag, hydrochlorthiazid 90 mg/kg/dag, og irbesartan/hydrochlorthiazid 10/10 mg/kg/dag blev der observeret misfarvning, sår og fokal nekrose af ventrikelslimhinden hos rotter. Disse læsioner blev ikke observeret hos makakaber;
- et fald i serum-kalium på grund af hydrochlorthiazid og delvis forebyggelse, når hydrochlorthiazid blev givet i kombination med irbesartan.

De fleste af de nævnte virkninger synes at være forårsaget af irbesartans farmakologiske aktivitet (blokering af angiotensin-II-induceret hæmning af reninudskillelse, med stimulation af de reninproducerende celler). De optræder også med angiotensin-konverterende enzymhæmmere. Disse fund synes ikke at have relevans ved anvendelse af terapeutiske doser af irbesartan/hydrochlorthiazid til mennesker.

Der er ikke set tegn på teratogen effekt hos rotter, der fik kombination af irbesartan og hydrochlorthiazid i doser, som forårsager maternal toksicitet. Effekten af irbesartan/hydrochlorthiazid på fertilitet er ikke evalueret i dyrestudier, da der ikke har været tegn på skadelig effekt på fertiliteten hos dyr eller mennesker med de individuelle stoffer. Derimod har en anden angiotensin-II antagonist påvirket fertilitetsparametre i dyrestudier, når denne blev givet alene. Disse fund er også observeret ved lavere doser af denne anden angiotensin-II antagonist, når den blev givet i kombination med hydrochlorthiazid.

Der var ingen tegn på mutagenicitet eller clastogenicitet med irbesartan/hydrochlorthiazid-kombinationen. Det karcinogene potentiale af irbesartan og hydrochlorthiazid i kombination er ikke evalueret i dyrestudier.

Irbesartan

Der var ikke tegn på abnorm systemisk eller målorgan-toksicitet ved klinisk relevante doser. I prækliniske sikkerhedsstudier medførte store doser irbesartan (≥ 250 mg/kg/dag hos rotter og ≥ 100 mg/kg/dag hos makakaber) en reduktion i røde blodlegemeparametre (erythrocytter, hæmoglobin, hæmatokrit). Ved meget store doser (≥ 500 mg/kg/dag) inducerede irbesartan degenerative forandringer i nyrerne (fx interstitiel nefritis, tubulær udvidelse, basofile tubuli, øgede plasmakoncentrationer af carbamid og kreatinin) hos rotter og makakaber. Effekten anses for at være sekundær til den hypotensive effekt af lægemidlet, som medfører nedsat renal perfusion. Derudover inducerede irbesartan hyperplasi/hypertrofi af de juxtaglomerulære celler (hos rotter ved ≥ 90 mg/kg/dag, hos makakaber ved ≥ 10 mg/kg/dag). Alle disse ændringer ansås for at være forårsaget af irbesartans farmakologiske virkning. Ved terapeutiske doser af irbesartan til mennesker, synes hyperplasi/hypertrofi af de renale juxtaglomerulære celler ikke at have nogen relevans.

Der var ingen tegn på mutagenicitet, clastogenicitet eller karcinogenecitet.

Fertilitet og reproduktionsevne blev ikke påvirket ved studier af han- og hunrotter, selv ved orale doser af irbesartan, der fremkaldte nogen toksicitet hos forældrene (fra 50-650 mg/kg/dag), herunder mortalitet ved den højeste dosis. Der blev ikke observeret signifikante forandringer af antallet af corpora lutea, implantater eller levende fostre. Irbesartan påvirkede ikke overlevelse, udvikling eller reproduktion af afkommet. Dyrestudier indikerer, at radioaktivt mærket irbesartan kan påvises i rotte- og kaninfostre. Irbesartan udskilles i mælken hos diegivende rotter.

I dyrestudier med irbesartan sås forbigående toksisk effekt (øget nyrebækkenkavitation, hydroureter eller subkutan ødem) hos rottefostre. Denne toksiske effekt forsvandt efter fødslen. Hos kaniner sås abort eller tidlig resorption ved doser, som forårsagede signifikant maternal toksicitet, inklusive mortalitet. Der blev ikke observeret teratogen effekt hos hverken rotter eller kaniner.

Hydrochlorthiazid

Der er observeret tvetydige tegn på genotoksisk eller karcinogen effekt i nogle eksperimentelle modeller.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletterne:

Lactosemonohydrat

Mikrokrystallinsk cellulose

Croscarmellosenatrium

Hypromellose

Silica

Magnesiumstearat

Filmovertrek:

Lactosemonohydrat

Hypromellose

Titaniumdioxid (E 171)

Macrogol 3000

Rød og gul jernoxid

Carnaubavoks.

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Kartoner med 14 tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblister.

Kartoner med 28 tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblister.

Kartoner med 30 tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblister.

Kartoner med 56 tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblister.

Kartoner med 84 tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblister.

Kartoner med 90 tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblister.

Kartoner med 98 tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblister.

Kartoner med 56 x 1 tablet i PVC/PVDC/perforerede aluminiumblister med enkeltdosis.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Frankrig

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/98/086/016-020

EU/1/98/086/022

EU/1/98/086/030

EU/1/98/086/033

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 15. oktober 1998

Dato for seneste fornyelse: 15. oktober 2008

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

CoAprovel 300 mg/25 mg filmovertrukne tabletter.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukken tablet indeholder 300 mg irbesartan og 25 mg hydrochlorthiazid.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver filmovertrukken tablet indeholder 53,3 mg lactose (som lactosemonohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet.

Lyserød, bikonveks, oval, med et hjerte præget på den ene side, og nummeret 2788 præget på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af essentiel hypertension.

Denne faste dosiskombination er indiceret til voksne patienter, hvis blodtryk ikke kan reguleres adækvat med irbesartan eller hydrochlorthiazid alene (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Dosering

CoAprovel kan administreres 1 gang dagligt med eller uden samtidig fødeindtagelse.

Dosistitrering af de enkelte komponenter (dvs. irbesartan og hydrochlorthiazid) kan anbefales.

Når en direkte ændring fra monoterapi til de faste kombinationer påtænkes, bør følgende retningslinjer overvejes:

- CoAprovel 150 mg/12,5 mg kan gives til patienter, hvis blodtryk ikke kan reguleres tilstrækkeligt med hydrochlorthiazid eller irbesartan 150 mg alene;
- CoAprovel 300 mg/12,5 mg kan gives til patienter, der er utilstrækkeligt regulerede med irbesartan 300 mg eller med CoAprovel 150 mg/12,5 mg.
- CoAprovel 300 mg/25 mg kan gives til patienter, der er utilstrækkeligt regulerede med CoAprovel 300 mg /12,5 mg.

Højere doser end 300 mg irbesartan/25 mg hydrochlorthiazid, 1 gang dagligt frarådes.

Om nødvendigt kan CoAprovel kombineres med andre antihypertensiva (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

Særlige patientgrupper

Nedsat nyrefunktion

På grund af hydrochlorthiazid-komponenten anbefales CoAprovel ikke til patienter med alvorlig nyreinsufficiens (kreatininclearance < 30 ml/min). Loop-diuretika er at foretrække frem for thiazider

til denne patientgruppe. Dosisjustering er ikke nødvendig til patienter med nedsat nyrefunktion, hvis den renale kreatinin-clearance er ≥ 30 ml/min (se pkt. 4.3 og 4.4).

Nedsat leverfunktion

CoAprovel er ikke indiceret til patienter med svært nedsat leverfunktion. Thiazider skal anvendes med forsigtighed til patienter med leverfunktionsnedsættelse. Dosisjustering af CoAprovel til patienter med mild eller moderat leverfunktionsnedsættelse er ikke nødvendig (se pkt. 4.3).

Ældre personer

Dosisjustering af CoAprovel til ældre personer er ikke nødvendig.

Pædiatrisk population

CoAprovel frarådes til behandling af børn og unge, da sikkerhed og virkning ikke er klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Til oral brug.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 eller over for andre sulfonamidderivater (hydrochlorthiazid er et sulfonamidderivat)
- Graviditet i 2. eller 3. trimester (se pkt. 4.4 og 4.6)
- Alvorlig nyrefunktionsnedsættelse (kreatininclearance < 30 ml/min)
- Refraktær hypokaliæmi, hypercalcæmi
- Alvorlig leverfunktionsnedsættelse, biliær cirrhose og cholestase
- Samtidig behandling med CoAprovel og aliskiren-holdige lægemidler er kontraindiceret til patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationshastighed (GFR) < 60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.5 og 5.1).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Hypotension - patienter med hypovolæmi: CoAprovel er kun sjældent blevet associeret med symptomatisk hypotension hos hypertensive patienter uden andre risikofaktorer for hypotension. Symptomatisk hypotension kan forventes at optræde hos patienter med hypovolæmi og/eller hyponatriæmi forårsaget af kraftig diuretisk behandling, nedsat saltindtag gennem kosten, diarré eller opkastning. Sådanne tilstande skal korrigeres inden påbegyndelse af behandling med CoAprovel.

Renal arteriellenose - renovaskulær hypertension: Der er øget risiko for alvorlig hypotension og nyreinsufficiens, hvis patienter med bilateral nyrearteriellenose eller stenose af arterien til den eneste fungerende nyre behandles med angiotensin-konverterende enzymhæmmere eller angiotensin-II receptor-antagonister. Selvom dette ikke er dokumenteret for CoAprovel, kan der forventes en tilsvarende effekt.

Nedsat nyrefunktion og nyretransplantation: Når CoAprovel anvendes til patienter med nedsat nyrefunktion, anbefales periodisk monitorering af serum-kalium, serum-kreatinin og serum-urinsyre-niveauer. Der er ingen erfaring med administration af CoAprovel til nyligt nyretransplanterede patienter. CoAprovel må ikke anvendes til patienter med alvorlig nyrefunktionsnedsættelse (kreatininclearance < 30 ml/min) (se pkt. 4.3). Der kan forekomme thiaziddiuretika-associeret azotæmi hos patienter med nedsat nyrefunktion. Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med nedsat nyrefunktion, hvis kreatininclearance er ≥ 30 ml/min. Dog skal denne faste dosis-kombination gives med forsigtighed til patienter med mildt til moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance ≥ 30 ml/min, men < 60 ml/min).

Dobbelt hæmning af renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS): Der er evidens for, at samtidig brug af ACE-hæmmere, angiotensin-II-receptorblokkere eller aliskiren øger risikoen for hypotension, hyperkaliæmi og nedsætter nyrefunktionen (inklusive akut nyresvigt). Dobbelt hæmning af RAAS ved kombination af ACE-hæmmere, angiotensin-II-receptorblokkere eller aliskiren anbefales derfor ikke (se pkt. 4.5 og 5.1). Hvis behandling med dobbelt hæmning anses for absolut nødvendig, bør det kun udføres under overvågning af specialister og være underlagt hyppig tæt overvågning af nyrefunktionen, elektrolytter og blodtryk. ACE-hæmmere og angiotensin-II-receptorblokkere bør ikke anvendes samtidig hos patienter med diabetisk nefropati.

Nedsat leverfunktion: Thiazider skal anvendes med forsigtighed til patienter med nedsat leverfunktion eller progressiv leversygdom, da mindre ændringer af væske- og elektrolytbalancen kan fremskynde hepatisk koma. Der er ingen klinisk erfaring med CoAprovel hos patienter med nedsat leverfunktion.

Aorta- og mitralklapstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati: Som ved behandling med andre vasodilatorer skal der udvises ekstra forsigtighed hos patienter, der lider af aorta- eller mitralstenose eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Primær aldosteronisme: Patienter med primær aldosteronisme responderer generelt ikke på antihypertensive stoffer, der virker gennem hæmning af renin-angiotensinsystemet. Derfor frarådes brug af CoAprovel.

Metabolisk og endokrin virkning: Thiazidbehandling kan svække glukosetolerancen. Latent diabetes mellitus kan blive manifest under thiazidbehandling. CoAprovel kan medføre hypoglykæmi, især hos patienter med diabetes. Passende monitorering af blodsukkeret skal overvejes for patienter i behandling med insulin eller antidiabetika; ved indikation kan dosisjustering af insulin eller antidiabetika være nødvendig (se pkt 4.5).

Thiazidbehandling er associeret med forhøjede kolesterol- og triglycerid-niveauer, Der er dog rapporteret minimal eller ingen effekt ved en dosis på 12,5 mg som findes i CoAprovel. Der kan forekomme hyperurikæmi, eller regulær urinsyreigt kan blive fremskyndet, hos visse patienter i thiazidbehandling.

Elektrolytforstyrrelser: Som for alle patienter i diuretisk behandling, skal der med passende mellemrum foretages periodisk kontrol af serum-elektrolytter.

Thiazider, inklusive hydrochlorthiazid, kan medføre væske- eller elektrolytforstyrrelser (hypokaliæmi, hyponatriæmi og hypokloræmisk alkalose). Advarselstegn på væske- eller elektrolytforstyrrelser kan være mundtørhed, tørst, svækkelse, sløvhed, døsighed, rastløshed, muskelsmerter eller kramper, muskulær træthed, hypotension, oliguri, takykardi og gastrointestinale forstyrrelser, såsom kvalme og opkastning.

Selvom thiaziddiuretika kan udvikle hypokaliæmi, kan samtidig behandling med irbesartan reducere diuretika-induceret hypokaliæmi. Risikoen for hypokaliæmi er størst hos patienter med levercirrhose, patienter med hyppig vandladning, patienter der indtager utilstrækkelig mængde elektrolytter oralt, og hos patienter i samtidig behandling med kortikosteroider eller ACTH. Omvendt kan der opstå hyperkaliæmi på grund af irbesartankomponenten i CoAprovel. Det er især tilfældet ved nyrefunktionsnedsættelse og/eller hjertesygdom og diabetes mellitus. Adækvat monitorering af serumkalium anbefales hos patienter i risikogruppen. Kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud eller kaliumholdige saltsubstitutioner skal derfor gives med forsigtighed sammen med CoAprovel (se pkt. 4.5).

Der er ingen tegn på, at irbesartan reducerer eller forebygger diuretika-induceret hyponatriæmi. Kloridmangel er generelt beskeden og kræver normalt ingen behandling.

Thiazider kan sænke urin-calciumudskillelsen og forårsage intermitterende og let forhøjelse af serumcalcium uden kendte forstyrrelser af calciummetabolismen. Markant hypercalcæmi kan være tegn på

skjult hyperparathyreoidisme. Thiazidbehandling skal seponeres, før parathyreoideafunktionen undersøges.

Der er ved behandling med thiazider påvist øget urinudskillelse af magnesium, som kan medføre hypomagnesiæmi.

Lithium: Kombination af lithium og CoAprovel frarådes (se pkt. 4.5).

Doping-test: Indholdet af hydrochlorthiazid i dette lægemiddel kan medføre et positivt fund ved en Doping-test.

Generelt: Hos patienter, hvis vaskulære tonus og nyrefunktion hovedsageligt afhænger af renin-angiotensin-aldosteronsystemets aktivitet (fx patienter med alvorlig hjersteinsufficiens eller underliggende nyresygdom, inklusive nyrearteriestenose), er behandling med angiotensin-konverterende enzymhæmmere eller angiotensin-II receptorantagonister, der påvirker dette system, blevet forbundet med akut hypotension, azotæmi, oliguri og i sjældne tilfælde akut nyresvigt (se pkt. 4.5). Ved behandling med et antihypertensivt stof kan en voldsom sænkning af blodtrykket hos patienter med iskæmisk kardiopati eller iskæmisk kardiovaskulær sygdom medføre myokardieinfarkt eller slagtilfælde.

Der kan forekomme overfølsomhedsreaktioner over for hydrochlorthiazid hos patienter med eller uden allergisk eller bronkial astma-anamnese. Sandsynligheden er dog større hos patienter med allergisk eller bronkial astma-anamnese.

Der er rapporteret exacerbation eller provokation af systemisk lupus erythematosus ved brug af thiaziddiuretika.

Der er rapporteret fotosensitivitetsreaktioner med thiazid-diuretika (se pkt. 4.8). Det anbefales at stoppe behandlingen, hvis fotosensitivitetsreaktioner opstår under behandlingen. Hvis det er nødvendigt at genoptage diuretika-behandlingen, anbefales det at beskytte udsatte områder mod for sol og kunstige UVA-stråler.

Graviditet: Behandling med Angiotensin II-Receptor-Antagonister (AIIRAer) bør ikke påbegyndes under graviditet. Patienter, der planlægger at blive gravide, bør ændre til anden antihypertensiv behandling hvor sikkerhedsprofilen for anvendelse under graviditet er veletableret, medmindre fortsat behandling med AIIRA skønnes nødvendig. Ved konstateret graviditet, bør behandling med AIIRA seponeres øjeblikkeligt, og hvis det skønnes hensigtsmæssigt bør anden behandling iværksættes (se pkt. 4.3 og 4.6).

Choroidal effusion, akut myopi og sekundært snærvinklet glaukom: Brug af lægemidler, der indeholder sulfonamid eller et sulfonamiderivat, kan medføre en idiosynkratiske reaktion, som kan medføre choroidal effusion med synsfeltsdefekt, forbigående myopi og akut snærvinklet glaukom. Selvom hydrochlorthiazid er et sulfonamid, er der kun rapporteret om isolerede tilfælde af akut snærvinklet glaukom med hydrochlorthiazid. Symptomerne omfatter akut synsnedsættelse eller øjensmerter og opstår typisk inden for timer til uger efter behandlingsstart. Ubehandlet akut snærvinklet glaukom kan medføre permanent synstab. Primær behandling er seponering af lægemidlet så hurtigt som muligt. Øjeblikkelig lægehjælp eller operation kan overvejes, hvis det intraokulære tryk ikke kommer under kontrol. Risikofaktorer for at udvikle akut snærvinklet glaukom kan omfatte allergi over for sulfonamider eller antibiotika i anamnesen (se pkt. 4.8).

Hjælpestoffer:

CoAprovel 300 mg/25 mg filmovertukne tabletter indeholder lactose. Patienter med arvelig galactoseintolerans, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorption bør ikke tage dette lægemiddel.

CoAprovel 300 mg/25 mg filmovertukne tabletter indeholder natrium. Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Non-melanom hudkræft

I to epidemiologiske studier baseret på det danske Cancerregister er der observeret øget risiko for non-melanom hudkræft (basalcellekarcinom og pladecellekarcinom) ved en stigende kumulativ dosis af hydrochlorthiazid. Hydrochlorthiazids fotosensibiliserende virkning kan være en mulig mekanisme i forhold til non-melanom hudkræft.

Patienter, der tager hydrochlorthiazid, skal informeres om risikoen for non-melanom hudkræft og have at vide, at de skal tjekke deres hud regelmæssigt for nye læsioner og straks kontakte lægen, hvis de observerer mistænkelige hudlæsioner. For at minimere risikoen for hudkræft bør patienterne rådes til at træffe forebyggende foranstaltninger som f.eks. at begrænse eksponeringen for sollys og UV-stråler og, ved eksponering, at sørge for tilstrækkelig beskyttelse. Mistænkelige hudlæsioner bør straks undersøges, herunder eventuelt ved hjælp af histologisk biopsianalyse. Det kan også være nødvendigt at genoverveje, om hydrochlorthiazid bør anvendes hos patienter, der tidligere har haft non-melanom hudkræft (se også pkt. 4.8).

Akut respiratorisk toksicitet

Der er rapporteret meget sjældne, alvorlige tilfælde af akut respiratorisk toksicitet, herunder akut respiratorisk distress syndrom (ARDS), efter indtagelse af hydrochlorthiazid. Lungeødem udvikles typisk inden for minutter til timer efter indtagelse af hydrochlorthiazid. Ved debut er symptomerne dyspnø, feber, nedsat lungefunktion og hypotension. Hvis der er mistanke om ARDS, bør CoAprovel seponeres, og passende behandling gives. Hydrochlorthiazid bør ikke anvendes til patienter, der tidligere har haft ARDS efter indtagelse af hydrochlorthiazid.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Andre antihypertensive stoffer: CoAprovels antihypertensive virkning kan øges ved samtidig administration af andre antihypertensive stoffer. Irbesartan og hydrochlorthiazid (i doser på op til 300 mg irbesartan/25 mg hydrochlorthiazid) er administreret samtidig med andre antihypertensive stoffer, inklusive calcium-blokkere og beta-adrenerge blokkere, uden problemer. Forudgående behandling med store doser diuretika kan resultere i hypovolæmi og risiko for hypotension, når der påbegyndes behandling med irbesartan med eller uden thiaziddiuretika (se pkt. 4.4).

Aliskiren-holdige lægemidler eller ACE-hæmmere: Data fra kliniske studier viser, at dobbelt hæmning af renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) ved samtidig brug af ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorblokkere eller aliskiren er forbundet med en højere frekvens af bivirkninger såsom hypotension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt) sammenlignet med brug af et enkelt RAAS-virkende stof (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Lithium: Der er blevet rapporteret reversibel øgning af serum-lithiumkoncentrationer og toksicitet ved samtidig administration af lithium og angiotensin-konverterende enzymhæmmere. Med irbesartan er en lignende effekt hidtil kun rapporteret i meget sjældne tilfælde. Derudover reducerer thiazider nyreclearance af lithium og dermed øges risikoen for lithium toksicitet ved behandling med CoAprovel. Derfor frarådes kombination af lithium og CoAprovel (se pkt. 4.4). Såfremt samtidig administration skønnes nødvendig, anbefales det at kontrollere serum-lithiumværdier omhyggeligt.

Lægemidler, der påvirker kalium: Den kalium-depleterende virkning af hydrochlorthiazid dæmpes af irbesartans kalium-besparende effekt. En sådan indvirkning af hydrochlorthiazid på serum-kalium kan dog forventes at blive forstærket af andre stoffer associeret med kaliumtab og hypokaliæmi (fx andre kalium-diuretika, laxantia, amphotericin, carbenoxolon, penicillin G natrium). Baseret på erfaringer med andre præparater, som dæmper renin-angiotensinsystemet, har det omvendt vist sig, at samtidig brug af kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud, kaliumholdige salterstatninger eller andre præparater, der kan øge serum-kalium, fx heparinnatrium, kan øge serum-kalium. For risikopatienter anbefales tilstrækkelig monitorering af serum-kalium (se pkt. 4.4).

Lægemidler, der påvirkes af serum-kaliumforstyrrelser: Det anbefales at måle serum-kalium periodisk, når CoAprovel administreres sammen med lægemidler, der påvirkes af serum-kaliumforstyrrelser (fx digitalis glykosider, antiarytmika).

Nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler: Når angiotensin II-antagonister administreres samtidig med nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler (fx selektive COX-2-hæmmere, acetylsalicylsyre (> 3 g/dag) og non-selektive NSAID) kan den antihypertensive virkning svækkes.

Som det er tilfældet med ACE-hæmmere, kan samtidig anvendelse af angiotensin II-antagonister og NSAID medføre øget risiko for forværring af nyrefunktionen, herunder muligt akut nyresvigt samt øgning af serum-kalium. Det gælder især hos patienter som i forvejen har dårlig nyrefunktion. Der skal udvises forsigtighed, når denne kombination anvendes, især hos ældre. Patienterne skal være tilstrækkeligt hydrerede. Det bør overvejes at monitorere nyrefunktionen efter samtidig behandling er initieret og periodisk derefter.

Repaglinid: Irbesartan kan potentielt inhibere OATP1B1. I et klinisk studie blev det rapporteret, at irbesartan ved administration 1 time før repaglinid øgede C_{max} og AUC for repaglinid (substrat for OATP1B1) henholdsvis 1,8 og 1,3 gange. I et andet studie blev der ikke rapporteret nogen relevante farmakokinetiske interaktioner, når de to lægemidler blev administreret samtidigt. Dosisjustering af antidiabetisk behandling, såsom repaglinid, kan derfor være nødvendig (se pkt. 4.4).

Yderligere information om irbesartaninteraktioner: Irbesartans farmakokinetik er i kliniske forsøg ikke blevet påvirket af hydrochlorthiazid. Irbesartan metaboliseres hovedsageligt af CYP2C9 og i mindre udstrækning ved glucuronidering. Der er ikke observeret signifikante farmakokinetiske eller farmakodynamiske interaktioner ved samtidig administration af irbesartan og warfarin, et lægemiddel som metaboliseres af CYP2C9. Effekten af CYP2C9-induktorer, som fx rifampicin på irbesartans farmakokinetik er ikke evalueret. Digoxins farmakokinetik blev ikke ændret ved samtidig administration af irbesartan.

Yderligere information om hydrochlorthiazids interaktioner: Ved samtidig administration kan følgende stoffer give anledning til interaktioner med thiaziddiuretika:

Alkohol: Der kan forekomme forstærket ortostatisk hypotension;

Antidiabetika (orale stoffer og insuliner): Det kan være nødvendigt at dosisjustere den antidiabetiske behandling (se pkt. 4.4);

Colestyramin og colestipolresiner: Absorption af hydrochlorthiazid nedsættes ved tilstedeværelse af anioneresiner. CoAprovel bør tages mindst en time før eller fire timer efter disse lægemidler;

Kortikosteroider, ACTH: Elektrolytdepletion, specielt hypokaliæmi, kan forstærkes;

Digitalisglykosider: Thiazidinduceret hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi øger forekomsten af digitalisinducerede kardielle arytmier (se pkt. 4.4);

Non-steroidale antiinflammatoriske lægemidler: Administration af et non-steroidt antiinflammatorisk lægemiddel kan reducere den diuretiske, natriuretiske og antihypertensive virkning af thiaziddiuretika hos nogle patienter;

Pressoraminer (fx noradrenalin): Virkningen af pressoraminer kan nedsættes, men ikke tilstrækkeligt til at udelukke deres anvendelse;

Nondepolariserende skelet/muskel-relaksanter (fx tubocurarin): Virkningen af nondepolariserende skelet/muskel-relaksanter kan forstærkes af hydrochlorthiazid;

Lægemidler mod arthritis urica: Det kan være nødvendigt at justere dosis af lægemidler mod arthritis urica, da hydrochlorthiazid kan øge niveauet af urinsyre i serum. Det kan være nødvendigt at øge dosis af probenecid eller sulfinpyrazon. Samtidig administration af thiaziddiuretika kan øge hyppigheden af overfølsomhedsreaktioner over for allupurinol;

Calciumsalte: Thiaziddiuretika kan øge serum-calcium niveauet på grund af nedsat udskillelse. Hvis der gives calciumsupplement eller calciumsparende lægemiddel (fx D-vitamin), skal serum-calcium måles, og calcium-dosis justeres herefter;

Carbamazepin: Samtidig brug af carbamazepin og hydrochlorthiazid har været forbundet med risiko for symptomatisk hyponatriæmi. Elektrolytter bør monitoreres ved samtidig brug. Hvis det er muligt, bør der anvendes diuretika af en anden klasse;

Andre interaktioner: Den hyperglykæmiske effekt af beta-blokkere og diazoxid forstærkes af thiazider. Antikolinerge stoffer (fx atropin, biperiden) kan øge biotilgængeligheden af thiaziddiuretika ved at nedsætte den gastrointestinale bevægelighed og ventrikeltømmningshastigheden. Thiazider kan øge risikoen for bivirkninger forårsaget af amantidin. Thiazider kan reducere nyreudskillelsen af cytotoxiske stoffer (f.x cyclophosphamid, methotrexat) og forstærke deres myelosuppressive effekt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Angiotensin II-receptorantagonister (AIIRAer)

AIIRAer bør ikke anvendes under graviditetens første trimester (se pkt. 4.4). Anvendelsen af AIIRA er kontraindiceret under graviditetens anden og tredje trimester (se pkt. 4.3 og 4.4).

Epidemiologiske data vedrørende risikoen for teratogenicitet efter anvendelse af ACE-hæmmere under graviditetens første trimester er ikke entydige. Imidlertid kan en lille øget risiko ikke udelukkes. Der findes ingen kontrollerede epidemiologiske data vedrørende risikoen med Angiotensin II-Receptor-Antagonister (AIIRAer), men lignende risici kan findes for denne lægemiddelgruppe. Patienter, der planlægger at blive gravide, bør ændre til anden antihypertensiv behandling hvor sikkerhedsprofilen for anvendelse under graviditet er veletableret, medmindre fortsat behandling med AIIRAer skønnes nødvendig. Ved konstateret graviditet, bør behandling med AIIRAer seponeres øjeblikkeligt, og hvis det skønnes hensigtsmæssigt bør anden behandling iværksættes.

Det er kendt, at eksponering for behandling med AIIRA under andet og tredje trimester kan inducere human føtotoxicitet (nedsat nyrefunktion, oligohydramnios, hæmning af kraniets knogledannelse) og neonatal toksicitet (nyresvigt, hypotension, hyperkalæmi) (se pkt. 5.3).

Hvis der er givet AIIRAer under graviditetens andet trimester, anbefales ultralydskontrol af nyrefunktionen og kraniet.

Spædbørn, hvis mødre har taget AIIRAer skal observeres omhyggeligt for hypotension (se pkt. 4.3 og 4.4).

Hydrochlorthiazid

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af hydrochlorthiazid til gravide kvinder, særligt i første trimester. Data fra dyrestudier er utilstrækkelige. Hydrochlorthiazid passerer placenta. Baseret på hydrochlorthiazids farmakologiske virkningsmekanisme kan brugen i andet og tredje trimester kompromittere den føto-placentale perfusion og forårsage føtale og neonatale effekter, såsom icterus, forstyrrelse i elektrolytbalancen og trombocytopeni.

Hydrochlorthiazid bør ikke anvendes til gestationelt ødem, gestationel hypertension eller præeklampsi på grund af risiko for nedsat plasmavolumen og hypoperfusion af placenta uden en gavnlig effekt på sygdomsforløbet.

Hydrochlorthiazid bør ikke anvendes til essentiel hypertension hos gravide kvinder, undtagen i sjældne tilfælde, hvor ingen anden behandling kan anvendes.

CoAprovel indeholder hydrochlorthiazid og kan derfor ikke anbefales under graviditetens første trimester. Forud for planlagt graviditet skal der skiftes til anden hensigtsmæssig behandling.

Amning

Angiotensin II-receptorantagonister (AIIRAer)

Da der ikke foreligger oplysninger om anvendelse af CoAprovel under amning, frarådes brugen af CoAprovel, og andre behandlinger med en mere veletableret sikkerhedsprofil for anvendelse under amning foretrækkes. Dette gælder især ved amning af nyfødte eller for tidligt fødte børn.

Det er ukendt, om irbesartan eller dets metabolitter udskilles i human mælk.

De tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra rotteforsøg viser, at irbesartan eller dets metabolitter udskilles i mælk (se pkt. 5.3 for detaljer).

Hydrochlorthiazid

Hydrochlorthiazid udskilles i små mængder i human mælk. Thiazider i høje doser, som forårsager kraftig diurese, kan hæmme mælkeproduktionen. Anvendelse af CoAprovel i ammeperioden frarådes. Hvis CoAprovel anvendes i ammeperioden, bør dosis være så lav som muligt.

Fertilitet:

Irbesartan påvirkede ikke fertiliteten hos behandlede rotter eller deres afkom i doser op til det niveau, der fremkaldte de første tegn på toksicitet hos forældrene (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

På baggrund af de farmakodynamiske egenskaber er det usandsynligt, at CoAprovel vil påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Ved bilkørsel eller betjening af maskiner, skal der tages hensyn til, at der kan opstå svimmelhed eller træthed under behandling.

4.8 Bivirkninger

Kombination af irbesartan/hydrochlorthiazid

Blandt 898 hypertensive patienter, der fik forskellige doser af irbesartan/hydrochlorthiazid (interval: 37,5 mg/6,25 mg til 300 mg/25 mg) i placebokontrollerede forsøg, oplevede 29,5% af patienterne bivirkninger. De hyppigst rapporterede bivirkninger var svimmelhed (5,6%), træthed (4,9%), kvalme/opkastning (1,8%) og unormal vandladning (1,4%). Desuden blev også øget blodurinstof (2,3%), kreatinkinase (1,7%) og kreatinin (1,1%) hyppigt rapporteret i forsøgene.

Tabel 1 viser hyppigheden af bivirkninger rapporteret efter markedsføring og bivirkninger observeret i placebokontrollerede studier.

Hyppigheden af uønskede hændelser anført nedenfor defineres i henhold til følgende konventioner: Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjældent ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjældent ($< 1/10.000$).

Inden for hver enkelt frekvensgruppe skal bivirkningerne opstilles efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger skal anføres først.

Tabel 1: Bivirkninger fra placebokontrollerede studier, og bivirkninger rapporteret efter markedsføring

<i>Undersøgelser:</i>	Almindelig:	Øget serum carbamid, kreatinin og kreatinkinase
	Ikke almindelig:	Fald i serum kalium og natrium
<i>Hjerte:</i>	Ikke almindelige:	Synkope, hypotension, takykardi, ødem

<i>Nervesystemet:</i>	Almindelig: Ikke almindelig: Ikke kendt:	Svimmelhed Ortostatisk svimmelhed Hovedpine
<i>Øre og labyrint:</i>	Ikke kendt:	Tinnitus
<i>Luftveje, thorax og mediastinum:</i>	Ikke kendt:	Hoste
<i>Mave-tarm-kanalen:</i>	Almindelig: Ikke almindelig: Ikke kendt:	Kvalme/opkastning Diarré Dyspepsi, smagsforstyrrelse
<i>Nyrer og urinveje:</i>	Almindelig: Ikke kendt:	Abnorm vandladning Nedsat nyrefunktion inklusive isolerede tilfælde af nyresvigt hos risikopatienter (se pkt. 4.4)
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv:</i>	Ikke almindelig: Ikke kendt:	Hævelse af ekstremiteter artralgi, myalgi
<i>Metabolisme og ernæring:</i>	Ikke kendt:	Hyperkalæmi
<i>Vaskulære sygdomme:</i>	Ikke almindelig:	Rødme
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:</i>	Almindelig:	Træthed
<i>Immunsystemet:</i>	Ikke kendt:	Sjældne tilfælde af overfølsomhedsreaktioner som fx angioødem, udslæt og urticaria
<i>Lever og galdeveje:</i>	Ikke almindelig: Ikke kendt:	Gulsot Hepatitis, abnorm leverfunktion
<i>Det reproduktive system og mammae:</i>	Ikke almindelig:	Seksuel dysfunktion, ændret libido

Yderligere information om de individuelle stoffer: Udover ovenfor nævnte bivirkninger for kombinationspræparatet, kan andre tidligere rapporterede bivirkninger i forbindelse med ét af de individuelle stoffer være potentielle bivirkninger ved CoAprovel. Tabel 2 og 3 viser bivirkningerne af de individuelle stoffer i CoAprovel.

Tabel 2: Bivirkninger rapporteret ved anvendelse af **irbesartan** alene

<i>Blod og lymfesystem:</i>	Ikke kendt:	Anæmi, thrombocytopeni
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:</i>	Ikke almindelig:	Brystsmerter
<i>Immunsystemet:</i>	Ikke kendt:	Anafylaktisk reaktion/shock
<i>Metabolisme og ernæring:</i>	Ikke kendt:	Hypoglykæmi

Tabel 3: Bivirkninger rapporteret ved anvendelse af **hydrochlorthiazid** alene

<i>Undersøgelser:</i>	Ikke kendt:	Elektrolytforstyrrelser (inklusive hypokaliæmi og hyponatriæmi, se pkt. 4.4), hyperurikæmi, glukosuri, hyperglykæmi, stigning i kolesterol og triglycerider
<i>Hjerte:</i>	Ikke kendt:	Hjertearytmi
<i>Blod og lymfesystem:</i>	Ikke kendt:	Aplastisk anæmi, knoglemarvsdepression, neutropeni/agranulocytose, hæmolytisk anæmi, leukopeni, trombocytopeni
<i>Nervesystem:</i>	Ikke kendt:	Svimmelhed, paræstesier, uklarhed, rastløshed
<i>Øjne:</i>	Ikke kendt:	Forbigående sløret syn, xanthopsia, akut myopi og sekundært snærvinklet glaukom, choroidal effusion
<i>Luftveje, thorax og</i>	Meget sjælden:	Akut respiratorisk distress syndrom (ARDS)

<i>mediastinum:</i>	Ikke kendt:	(se pkt. 4.4) Åndenød (inklusive pneumoni og pulmonalt ødem)
<i>Mave-tarm-kanalen:</i>	Ikke kendt:	Pancreatitis, anoreksi, diarré, forstoppelse, maveirritation, sialoadenitis, appetitløshed
<i>Nyrer og urinveje:</i>	Ikke kendt:	Interstitiel nefritis, nyreinsufficiens
<i>Hud og subkutane væv:</i>	Ikke kendt:	Anafylaktiske reaktioner, toksisk epidermal nekrolyse, nekrotiserende angitis (vasculitis, kutan vasculitis), kutan lupus erythematosus-lignende reaktioner, reaktivering af kutan lupus erythematosus, fotosensitivitetsreaktioner, udslæt, urticaria
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv:</i>	Ikke kendt:	Svækkelse, muskelpasmer
<i>Vaskulære sygdomme:</i>	Ikke kendt:	Postural hypotension
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:</i>	Ikke kendt:	Feber
<i>Lever og galdeveje:</i>	Ikke kendt:	Gulsot (intrahepatisk kolestatisk gulsot)
<i>Psykiske forstyrrelser:</i>	Ikke kendt:	Depression, søvnforstyrrelser
<i>Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polyper)</i>	Ikke kendt:	<u>Non-melanom hudkræft (basalcellekarcinom og pladecellekarcinom)</u>

Non-melanom hudkræft: Tilgængelige data fra epidemiologiske studier viser en kumulativ dosisafhængig forbindelse mellem hydrochlorthiazid og non-melanom hudkræft (se også pkt. 4.4 og 5.1).

De dosisafhængige bivirkninger med hydrochlorthiazid (specielt elektrolytforstyrrelser) kan øges ved anvendelse af højere dosis af hydrochlorthiazid.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#)

4.9 Overdosering

Der foreligger ikke specifikke oplysninger om behandling af overdosering med CoAprovel. Patienten skal monitoreres tæt, og behandlingen skal være symptomatisk og understøttende. Behandlingen afhænger af, hvor længe det er siden, stoffet blev indtaget og graden af symptomer. Foreslåede tiltag omfatter induktion af opkastning og/eller gastrisk udskylning. Aktivt kul kan være nyttig til behandling af overdosering. Serum-elektrolytter og kreatinin monitoreres tæt. Ved hypotension lægges patienten i rygleje og salt- og væsketilskud administreres straks.

Hypotension og takykardi forventes at være de mest sandsynlige symptomer på irbesartan-overdosering. Bradykardi kan dog ligeledes forekomme.

På grund af voldsom diurese medfører overdosis af hydrochlorthiazid elektrolyt-depletion (hypokaliæmi, hypochloræmi, hyponatriæmi) og dehydrering. De mest almindelige tegn og symptomer på overdosering er kvalme og somnolens. Hypokaliæmi kan medføre muskelkramper og/eller medvirke til kardiell arytmi, som er forbundet med samtidig anvendelse af digitalisglykosider eller visse antiarytmiske lægemidler.

Irbesartan fjernes ikke ved hæmodialyse. Det er ikke fastlagt i hvor stor udstrækning hydrochlorthiazid fjernes ved hæmodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: angiotensin-II antagonist, kombinationer.

ATC-kode: C09DA04.

Virkningsmekanisme

CoAprovel er en kombination af en angiotensin-II receptorantagonist, irbesartan, og et thiaziddiuretikum, hydrochlorthiazid. Kombinationen af disse stoffer medfører en større reduktion af blodtrykket end der opnås med hver komponent alene.

Irbesartan er en potent, oral aktiv, selektiv angiotensin-II receptor (AT_1 undergruppe) antagonist. Stoffet antages at blokere alle virkninger af angiotensin-II, som bliver medieret af AT_1 receptoren, uafhængigt af angiotensin-II-syntesens kilde eller rute. Den selektive antagonisme mod angiotensin-II (AT_1) receptorerne resulterer i en forhøjelse af plasma-renin- og angiotensin-II-niveauerne og i nedsat aldosteron i plasma. Serum-kalium påvirkes ikke nævneværdigt, når irbesartan administreres alene ved de anbefalede doser til patienter, uden udvikling af elektrolytforstyrrelser (se pkt. 4.4 og 4.5). Irbesartan hæmmer ikke ACE (kininase-II), et enzym som producerer angiotensin-II og også nedbryder bradykinin til inaktive metabolitter. Irbesartan kræver ingen metabolisk aktivering for at blive aktivt.

Hydrochlorthiazid er et thiaziddiuretikum. Mekanismen for thiaziddiuretikas antihypertensive virkning er ikke afklaret. Thiazider påvirker den renale tubulære mekanisme for elektrolyt-reabsorption og øger udskillelsen af natrium og chlorid i omtrent ækvivalente mængder. Den diuretiske virkning af hydrochlorthiazid reducerer plasmavolumen, øger plasma-reninaktiviteten, øger aldosteron-udskillelsen med heraf følgende øget urinært kalium- og bikarbonat-tab og nedsat serum-kalium. Samtidig administration af irbesartan ændrer det kalium-tab, der er forbundet med disse diuretika, formodentligt ved at blokere renin-angiotensin-aldosteronsystemet. Ved behandling med hydrochlorthiazid starter diuresen inden for 2 timer og toppe efter ca. 4 timer, mens virkningen varer ved i ca. 6-12 timer.

Kombinationen af hydrochlorthiazid og irbesartan giver en dosisrelateret additiv reduktion af blodtrykket over hele det terapeutiske dosisinterval for de enkelte lægemidler. Tillæg af 12,5 mg hydrochlorthiazid til 300 mg irbesartan 1 gang dagligt hos patienter, der ikke er adækvat behandlede med 300 mg irbesartan alene, medførte yderligere placebo-korrigeret diastolisk blodtryksreduktion ved laveste måling (24 timer efter dosis) på 6,1 mmHg. Kombinationen af 300 mg irbesartan og 12,5 mg hydrochlorthiazid medførte en total placebo-korrigeret systolisk/diastolisk reduktion på op til 13,6/11,5 mmHg.

Begrænsede kliniske data (7 patienter ud af 22) tyder på, at patienter, som ikke er tilstrækkeligt regulerede med 300 mg/12,5 mg-kombinationen, kan respondere ved dosisøgning til 300/25 mg. Der er hos disse patienter observeret en øgning i blodtryksreduktionen for såvel systolisk blodtryk (SBP) som diastolisk blodtryk (DBP) (henholdsvis 13,3 mmHg og 8,3 mmHg).

Dosering 1 gang dagligt med 150 mg irbesartan og 12,5 mg hydrochlorthiazid gav en systolisk/diastolisk gennemsnitlig placebojusteret blodtryksreduktion ved laveste måling (24 timer efter dosis) på 12,9/6,9 mmHg hos patienter med let til moderat hypertension. Den maksimale effekt blev opnået efter 3-6 timer. Ved ambulant blodtrykskontrol medførte kombinationen af 150 mg irbesartan og 12,5 mg hydrochlorthiazid, 1 gang dagligt, en vedvarende reduktion af blodtrykket over en 24 timers periode med en gennemsnitlig 24 timers placebo-korrigeret systolisk/diastolisk reduktion på 15,8/10,0 mmHg. Forholdet mellem den laveste og den maksimale effekt af CoAprovel 150 mg /12,5 mg var 100%, når blodtrykket blev monitoreret ambulant. Forholdet mellem den laveste og den maksimale effekt var henholdsvis 68% og 76% for CoAprovel 150 mg /12,5 mg og CoAprovel 300 mg /12,5 mg, når effekten blev målt med blodtryksmanchet ved kontrolbesøg. Disse

24-timers resultater blev observeret uden at der opstod overdreven reduktion af blodtrykket på det maksimale niveau. De er sammenlignelige med den sikre og effektive reduktion af blodtrykket, som opnås med dosering 1 gang dagligt.

Hos patienter, der ikke var tilstrækkeligt kontrolleret med 25 mg hydrochlorthiazid alene, gav et tillæg af irbesartan en yderligere placebo-korrigeret systolisk/diastolisk gennemsnitlig reduktion på 11,1/7,2 mmHg.

Den blodtryksnedsættende effekt af irbesartan i kombination med hydrochlorthiazid viser sig efter første dosis og varer ved i 1-2 uger, med maksimal effekt efter 6-8 uger. I langsigtede opfølgingsstudier blev virkningen af irbesartan/hydrochlorthiazid opretholdt i mere end 1 år. Der er hverken observeret rebound-hypertension for irbesartan eller hydrochlorthiazid. Dette er dog ikke undersøgt specifikt for CoAprovel.

Effekten af en kombinationsbehandling med irbesartan og hydrochlorthiazid på morbiditet og mortalitet er ikke undersøgt. Epidemiologiske undersøgelser har vist, at langtidsbehandling med hydrochlorthiazid reducerer risikoen for kardiovaskulær mortalitet og morbiditet.

Virkningen af CoAprovel afhænger ikke af alder eller køn. Som med andre lægemidler, der påvirker renin-angiotensinsystemer, har sorte, hypertensive patienter betydelig mindre respons på enkeltstofbehandling med irbesartan. Når irbesartan administreres samtidig med en lille dosis hydrochlorthiazid (fx 12,5 mg dagligt), nærmer det antihypertensive respons hos sorte patienter sig det, der ses hos hvide.

Klinisk virkning og sikkerhed

Et randomiseret, dobbeltblindt, aktivt kontrolleret, parallelt multicenterforsøg af 8 ugers varighed har evalueret effekten og sikkerheden af CoAprovel som initial behandling ved svær hypertension (defineret som SeDBT ≥ 110 mmHg). Ialt 697 patienter randomiseredes i forholdet 2:1 til irbesartan/hydrochlorthiazid 150 mg/12,5 mg eller irbesartan 150 mg, og med systematisk titrering (inden evaluering af respons på den lavere dosis) efter 1 uge til henholdsvis irbesartan/hydrochlorthiazid 300 mg/25 mg eller irbesartan 300 mg.

58% af de inkluderede patienter var mænd. Gennemsnitsalderen var 52,5 år; 13% var ≥ 65 år, og kun 2% var ≥ 75 år. 12% af patienterne var diabetikere, 34% var hyperlipidæmiske, og den hyppigste kardiovaskulære tilstand var stabil angina pectoris hos 3,5% af patienterne.

Det primære formål med forsøget var at sammenligne andelen af patienter hvis SeDBT var kontrolleret (SeDBT < 90 mmHg) ved Uge 5. 47,2% af patienterne i kombinationsbehandling nåede et dal-SeDBT < 90 mmHg sammenlignet med 33,2% af patienterne behandlet med irbesartan ($p = 0,0005$). Det gennemsnitlige blodtryk ved baseline var ca. 172/113 mmHg i begge behandlingsgrupper. Faldet i SeSBT/SeDBT ved 5 uger var henholdsvis 30,8/24,0 mmHg og 21,1/19,3 mmHg for irbesartan/hydrochlorthiazid og irbesartan ($p < 0,0001$).

Typen og forekomsten af de bivirkninger, der er indberettet hos patienter, som har modtaget behandling med kombinationen, svarede til bivirkningsprofilen for patienter i enkeltstofbehandling. Der blev under den 8-uger lange behandlingsperiode ikke indberettet tilfælde af syncope i nogen af behandlingsgrupperne. Henholdsvis 0,6% og 0% af patienterne oplevede hypotension og henholdsvis 2,8% og 3,1% oplevede svimmelhed i ved kombinationsbehandling og enkeltstofbehandling.

Dobbelt hæmning af renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)

To store randomiserede, kontrollerede studier (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) og VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) har undersøgt samtidig brug af kombinationen af en ACE-hæmmer og en angiotensin-II-receptorblokker. ONTARGET var et studie i patienter med kardiovaskulær eller

cerebrovaskulær sygdom eller type 2 diabetes mellitus in anamnesen med tegn på en organpåvirkning. VA NEPHRON-D var et studie i patienter med type 2 diabetes mellitus og diabetisk nefropati.

Disse studier viser ikke signifikant gavnlige effekt på nyre og/eller kardiovaskulære resultater og mortalitet, mens en øget risiko for hyperkaliæmi, akut nyreskade og/eller hypotension blev observeret sammenlignet med monoterapi. Disse resultater er også relevante for andre ACE-hæmmere og angiotensin-II-receptorblokkere grundet de identiske farmakodynamiske egenskaber.

ACE-hæmmere og angiotensin-II-receptorblokkere bør derfor ikke anvendes samtidig hos patienter med diabetisk nefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var et studie designet til at undersøge fordele ved at tilføje aliskiren til en standardbehandling med en ACE-hæmmer eller en angiotensin-II-receptorblokker hos patienter med type 2 diabetes mellitus og kronisk nyresygdom, kardiovaskulær sygdom eller begge. Studiet blev afsluttet før tid på grund af en øget risiko for bivirkninger. Kardiovaskulær død og stroke var begge numerisk hyppigere i aliskiren-gruppen end i placebogruppen og bivirkninger og alvorlige bivirkninger (hyperkaliæmi, hypotension og nedsat nyrefunktion) var hyppigere rapporteret i aliskiren-gruppen end i placebogruppen.

Non-melanom hudkræft:

Tilgængelige data fra epidemiologiske studier viser en kumulativ dosis- afhængig forbindelse mellem hydrochlorthiazid og non-melanom hudkræft. Et studie omfattede en population med 71.533 tilfælde af basalecellekarcinom og 8.629 tilfælde af pladecellekarcinom, der blev matchet med hhv. 1.430.833 og 172.462 forsøgspersoner i kontrolgrupper. Stort forbrug af hydrochlorthiazid (≥ 50.000 mg kumulativt) var forbundet med en justeret OR-værdi på 1,29 (95 %-KI: 1,23-1,35) for basalecellekarcinom og på 3,98 (95 %-KI: 3,68-4,31) for pladecellekarcinom. Der sås en klar kumulativ dosis/respons relation, hvad angår både basalecellekarcinom og pladecellekarcinom. Et andet studie viste en mulig forbindelse mellem læbekræft (pladecellekarcinom) og eksponering for hydrochlorthiazid: 633 tilfælde af læbekræft blev matchet med 63.067 forsøgspersoner i kontrolgrupper under anvendelse af en risk set sampling-strategi. Der blev påvist en kumulativ dosis/respons relation med en justeret OR-værdi på 2,1 (95 %-KI: 1,7-2,6), der steg til OR 3,9 (3,0- 4,9) ved et stort forbrug (~ 25.000 mg) og OR 7,7 (5,7-10,5) ved den højeste kumulative dosis (~ 100.000 mg) (se også pkt. 4.4).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Samtidig administration af hydrochlorthiazid og irbesartan har ingen effekt på de 2 lægemidlers farmakokinetik.

Absorption

Irbesartan og hydrochlorthiazid er oralt aktive stoffer, som ikke kræver biotransformation for at være aktive. Ved oral administration af CoAprovel er den absolutte orale biotilgængelighed 60-80% for irbesartan og 50-80% for hydrochlorthiazid. Fødeindtagelse påvirker ikke biotilgængeligheden af CoAprovel. Den maksimale plasmakoncentration optræder i løbet af 1,5-2 timer efter oral administration af irbesartan og 1-2,5 timer efter administration af hydrochlorthiazid.

Fordeling

Irbesartans plasma-proteinbindingen er ca. 96%, med en ubetydelig binding til cellulære blodkomponenter. Fordelingsvolumen er 53-93 liter for irbesartan. Hydrochlorthiazid er 68% proteinbundet i plasma, og dets tilsyneladende fordelingsvolumen er 0,83-1,14 l/kg.

Linearitet/non-linearitet

Irbesartan udviser lineær og dosisproportionel farmakokinetik i et dosisinterval på 10-600 mg. Der blev observeret en mindre end proportional øgning af oral absorption ved doser over 600 mg (2 gange

den maksimale anbefalede dosis). Årsagen til dette er ukendt. Total body- og nyreclearance er henholdsvis 157-176 og 3-3,5 ml/min. Den terminale halveringstid for irbesartan er 11-15 timer. Steady-state plasmakonzentration nås i løbet af 3 dage efter påbegyndelse af behandling 1 gang dagligt. Der er set begrænset akkumulering af irbesartan (< 20%) i plasma efter gentagne doseringer, 1 gang dagligt. Der er i en undersøgelse med kvindelige, hypertensive patienter observeret noget højere plasmakonzentrationer af irbesartan. Der var dog ingen forskel i halveringstid og akkumulering. Dosisjustering er ikke nødvendig hos kvindelige patienter. Irbesartan AUC- og C_{max}-værdier var også noget højere hos ældre patienter (≥ 65 år) end hos yngre patienter (18-40 år). Den terminale halveringstid ændredes dog ikke signifikant. Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter. Den gennemsnitlige plasmahalveringstid for hydrochlorthiazid angives at være på 5-15 timer.

Biotransformation

Efter oral eller intravenøs administration af ¹⁴C irbesartan, kan 80-85% af den cirkulerende radioaktivitet i plasma tilskrives uomdannet irbesartan. Irbesartan omdannes i leveren ved konjugering som glucuronid og ved oxidation. Den vigtigste cirkulerende metabolit er glucuronidet af irbesartan (ca. 6%). *In-vitro* undersøgelser viser at irbesartan primært oxideres af cytokrom P450-enzymet CYP2C9. Isoenzym CYP3A4 har kun ubetydelig effekt.

Elimination

Irbesartan og dets metabolitter udskilles gennem både galde og nyrer. Efter enten oral eller intravenøs administration af ¹⁴C irbesartan, genfindes ca. 20% radioaktivitet i urinen og resten i afføringen. Mindre end 2% af dosis udskilles uomdannet i urinen som irbesartan. Hydrochlorthiazid metaboliseres ikke, men udskilles hurtigt via nyrerne. Mindst 61% af den orale dosis udskilles uomdannet inden for 24 timer. Hydrochlorthiazid passerer placentalbarrieren, men ikke blod/hjernebarrieren, og det udskilles i modermælk.

Nedsat nyrefunktion

Irbesartans farmakokinetiske parametre ændres ikke væsentligt hos patienter med nedsat nyrefunktion eller i hæmodialyse. Irbesartan fjernes ikke ved hæmodialyse. Halveringstiden for hydrochlorthiazid forlænges til 21 timer hos patienter med kreatininclearance < 20 ml/min.

Nedsat leverfunktion:

Irbesartans farmakokinetiske parametre ændres ikke væsentligt hos patienter med mild/moderat cirrhose.

Der er ikke foretaget undersøgelser af patienter med alvorligt nedsat leverfunktion.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Irbesartan/hydrochlorthiazid

Potentiel toksicitet for irbesartan/hydrochlorthiazid-kombinationen efter oral administration blev undersøgt hos rotter og makakaber i studier af op til 6 måneders varighed. Der blev ikke observeret toksikologiske fund med relevans for human terapeutisk anvendelse.

Følgende ændringer, observeret hos rotter og makakaber, der fik en kombination af irbesartan/hydrochlorthiazid på 10/10 og 90/90 mg/kg/dag, blev også set ved anvendelse af de individuelle stoffer og/eller var sekundære til blodtryksnedsættelse (der blev ikke observeret signifikante toksikologiske interaktioner):

- nyreforandringer karakteriseret ved let øgning af serum-urea og kreatinin samt hyperplasi/hypertrofi af det juxtaglomerulære apparat, hvilket er en direkte konsekvens af interaktion mellem irbesartan og renin angiotensin systemet;
- let fald i erytrocytparametre (erythrocytter, hæmoglobin, hæmatokrit);

- i et 6 måneders toksicitetsstudie med irbesartan 90 mg/kg/dag, hydrochlorthiazid 90 mg/kg/dag, og irbesartan/hydrochlorthiazid 10/10 mg/kg/dag blev der observeret misfarvning, sår og fokal nekrose af ventrikelslimhinden hos rotter. Disse læsioner blev ikke observeret hos makakaber;
- et fald i serum-kalium på grund af hydrochlorthiazid og delvis forebyggelse, når hydrochlorthiazid blev givet i kombination med irbesartan.

De fleste af de nævnte virkninger synes at være forårsaget af irbesartans farmakologiske aktivitet (blokering af angiotensin-II-induceret hæmning af reninudskillelse, med stimulation af de reninproducerende celler). De optræder også med angiotensin-konverterende enzymhæmmere. Disse fund synes ikke at have relevans ved anvendelse af terapeutiske doser af irbesartan/hydrochlorthiazid til mennesker.

Der er ikke set tegn på teratogen effekt hos rotter, der fik kombination af irbesartan og hydrochlorthiazid i doser, som forårsager maternal toksicitet. Effekten af irbesartan/hydrochlorthiazid på fertilitet er ikke evalueret i dyrestudier, da der ikke har været tegn på skadelig effekt på fertiliteten hos dyr eller mennesker med de individuelle stoffer. Derimod har en anden angiotensin-II antagonist påvirket fertilitetsparametre i dyrestudier, når denne blev givet alene. Disse fund er også observeret ved lavere doser af denne anden angiotensin-II antagonist, når den blev givet i kombination med hydrochlorthiazid.

Der var ingen tegn på mutagenicitet eller clastogenicitet med irbesartan/hydrochlorthiazid-kombinationen. Det karcinogene potentiale af irbesartan og hydrochlorthiazid i kombination er ikke evalueret i dyrestudier.

Irbesartan

Der var ikke tegn på abnorm systemisk eller målorgan-toksicitet ved klinisk relevante doser. I prækliniske sikkerhedsstudier medførte store doser irbesartan (≥ 250 mg/kg/dag hos rotter og ≥ 100 mg/kg/dag hos makakaber) en reduktion i røde blodlegemeparametre (erythrocytter, hæmoglobin, hæmatokrit). Ved meget store doser (≥ 500 mg/kg/dag) inducerede irbesartan degenerative forandringer i nyrerne (fx interstitiel nefritis, tubulær udvidelse, basofile tubuli, øgede plasmakoncentrationer af carbamid og kreatinin) hos rotter og makakaber. Effekten anses for at være sekundær til den hypotensive effekt af lægemidlet, som medfører nedsat renal perfusion. Derudover inducerede irbesartan hyperplasi/hypertrofi af de juxtaglomerulære celler (hos rotter ved ≥ 90 mg/kg/dag, hos makakaber ved ≥ 10 mg/kg/dag). Alle disse ændringer ansås for at være forårsaget af irbesartans farmakologiske virkning. Ved terapeutiske doser af irbesartan til mennesker, synes hyperplasi/hypertrofi af de renale juxtaglomerulære celler ikke at have nogen relevans.

Der var ingen tegn på mutagenicitet, clastogenicitet eller karcinogenecitet.

Fertilitet og reproduktionsevne blev ikke påvirket ved studier af han- og hunrotter, selv ved orale doser af irbesartan, der fremkaldte nogen toksicitet hos forældrene (fra 50-650 mg/kg/dag), herunder mortalitet ved den højeste dosis. Der blev ikke observeret signifikante forandringer af antallet af corpora lutea, implantater eller levende fostre. Irbesartan påvirkede ikke overlevelse, udvikling eller reproduktion af afkommet. Dyrestudier indikerer, at radioaktivt mærket irbesartan kan påvises i rotte- og kaninfostre. Irbesartan udskilles i mælken hos diegivende rotter.

I dyrestudier med irbesartan sås forbigående toksisk effekt (øget nyrebækkenkavitation, hydroureter eller subkutan ødem) hos rottefostre. Denne toksiske effekt forsvandt efter fødslen. Hos kaniner sås abort eller tidlig resorption ved doser, som forårsagede signifikant maternal toksicitet, inklusive mortalitet. Der blev ikke observeret teratogen effekt hos hverken rotter eller kaniner.

Hydrochlorthiazid

Der er observeret tvetydige tegn på genotoksisk eller karcinogen effekt i nogle eksperimentelle modeller.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletkerne:

Lactosemonohydrat

Mikrokrystallinsk cellulose

Croscarmellosenatrium

Prægelatiniseret majsstivelse

Silica

Magnesiumstearat

Rød og gul jernoxid

Filmovertrek:

Lactosemonohydrat

Hypromellose

Titaniumdioxid (E 171)

Macrogol 3350

Rød og sort jernoxid

Carnaubavoks.

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Kartoner med 14 tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblister.

Kartoner med 28 tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblister.

Kartoner med 30 tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblister.

Kartoner med 56 tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblister.

Kartoner med 84 tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblister.

Kartoner med 90 tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblister.

Kartoner med 98 tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblister.

Kartoner med 56 x 1 tablet i PVC/PVDC/perforerede aluminiumblister med enkeltdosis.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly
Frankrig

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/98/086/023-028

EU/1/98/086/031

EU/1/98/086/034

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF
TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 15. oktober 1998

Dato for seneste fornyelse: 15. oktober 2008

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR
 BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
 VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
 MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
 HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
 LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

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

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

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af det pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Ikke relevant

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE EMBALLAGE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

CoAprovel 150 mg/12,5 mg tabletter
irbesartan/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder: irbesartan 150 mg og hydrochlorthiazid 12,5 mg

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: indeholder også lactosemonohydrat. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 tabletter
28 tabletter
56 tabletter
56 x 1 tabletter
98 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

CoAprovel 150 mg/12,5 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP
--

1. LÆGEMIDLETS NAVN

CoAprovel 150 mg/12,5 mg tabletter
irbesartan/hydrochlorthiazid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Sanofi Winthrop Industrie

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

14 - 28 - 56 - 98 tabletter:

Ma
Ti
On
To
Fr
Lø
Sø

56 x 1 tabletter:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE EMBALLAGE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

CoAprovel 300 mg/12,5 mg tabletter
irbesartan/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder: irbesartan 300 mg og hydrochlorthiazid 12,5 mg

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: indeholder også lactosemonohydrat. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 tabletter
28 tabletter
56 tabletter
56 x 1 tabletter
98 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

CoAprovel 300 mg/12,5 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP
--

1. LÆGEMIDLETS NAVN

CoAprovel 300 mg/12,5 mg tabletter
irbesartan/hydrochlorthiazid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Sanofi Winthrop Industrie

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

14 - 28 - 56 - 98 tabletter:

Ma
Ti
On
To
Fr
Lø
Sø

56 x 1 tabletter:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE EMBALLAGE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

CoAprovel 150 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter
irbesartan/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder: irbesartan 150 mg og hydrochlorthiazid 12,5 mg

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer: indeholder også lactosemonohydrat. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

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

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

CoAprovel 150 mg/12,5 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP
--

1. LÆGEMIDLETS NAVN

CoAprovel 150 mg/12,5 mg tabletter
irbesartan/hydrochlorthiazid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Sanofi Winthrop Industrie

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

14 - 28 - 56 - 84 - 98 tabletter:

Ma
Ti
On
To
Fr
Lø
Sø

30 - 56 x 1 - 90 tabletter:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE EMBALLAGE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

CoAprovel 300 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter
irbesartan/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder: irbesartan 300 mg og hydrochlorthiazid 12,5 mg

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: indeholder også lactosemonohydrat. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

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

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLIVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

CoAprovel 300 mg/12,5 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP
--

1. LÆGEMIDLETS NAVN

CoAprovel 300 mg/12,5 mg tabletter
irbesartan/hydrochlorthiazid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Sanofi Winthrop Industrie

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

14 - 28 - 56 - 84 - 98 tabletter:

Ma
Ti
On
To
Fr
Lø
Sø

30 - 56 x 1 - 90 tabletter:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE EMBALLAGE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

CoAprovel 300 mg/25 mg filmovertrukne tabletter
irbesartan/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder: irbesartan 300 mg og hydrochlorthiazid 25 mg

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: indeholder også lactosemonohydrat. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

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

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

CoAprovel 300 mg/25 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:

SN:

NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP
--

1. LÆGEMIDLETS NAVN

CoAprovel 300 mg/25 mg tabletter
irbesartan/hydrochlorthiazid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Sanofi Winthrop Industrie

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

14 - 28 - 56 - 84 - 98 tabletter:

Ma
Ti
On
To
Fr
Lø
Sø

30 - 56 x 1 - 90 tabletter:

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren
CoAprovel 150 mg/12,5 mg tabletter
irbesartan/hydrochlorthiazid

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide
- Lægen har ordineret CoAprovel til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage CoAprovel
3. Sådan skal du tage CoAprovel
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

CoAprovel indeholder en kombination af to aktive lægemidler, irbesartan og hydrochlorthiazid. Irbesartan tilhører en medicingruppe der kaldes angiotensin-II receptorantagonister. Angiotensin-II er et stof, der produceres i kroppen, og som binder sig til receptorer i blodårerne og får dem til at trække sig sammen. Det medfører, at blodtrykket øges. Irbesartan forebygger at angiotensin-II binder sig til disse receptorer. Derved afslappes blodårerne, og blodtrykket falder.

Hydrochlorthiazid tilhører en medicingruppe, der kaldes thiaziddiuretika. Thiaziddiuretika øger urinudskillelse og sænker derved blodtrykket.

Når de to aktive stoffer i CoAprovel gives samtidigt, er deres effekt på blodtrykket større, end hvis de blev givet hver for sig.

CoAprovel bruges til at behandle forhøjet blodtryk, når behandling med irbesartan eller hydrochlorthiazid hver for sig ikke har givet tilstrækkelig kontrol over blodtrykket.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage CoAprovel

Tag ikke CoAprovel:

- hvis du er allergisk over for irbesartan eller et af de øvrige indholdsstoffer i CoAprovel (angivet i punkt 6)
- hvis du er allergisk over for hydrochlorthiazid eller over for sulfonamidholdig medicin
- hvis du er **længere end 3. måned henne i din graviditet**. (Du bør heller ikke tage CoAprovel i begyndelsen af graviditeten – se afsnittet om graviditet)
- hvis du har **alvorlige lever- eller nyreproblemer** (spørg lægen, hvis du er i tvivl)
- hvis du har **problemer med urinproduktionen**
- hvis din læge har konstateret, at du har **konstant forhøjet calcium eller lavt kalium i blodet**
- **hvis du har diabetes eller nedsat nyrefunktion**, og du bliver behandlet med et lægemiddel, der sænker blodtrykket, som indeholder aliskiren.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager CoAprovel, hvis du oplever følgende:

- hvis du får **hyppig opkastning eller diarré**

- hvis du lider af **nyreproblemer** eller er **nyretransplanteret**
- hvis du lider af **hjerterproblemer**
- hvis du lider af **leverproblemer**
- hvis du lider af **diabetes**
- hvis du udvikler **lavt blodsukkerniveau** (symptomerne kan inkludere svedtendens, svaghed, sult, svimmelhed, skælven, hovedpine, rødmen eller bleghed, følelsesløshed, hurtige og hamrende hjerteslag), især hvis du er i behandling for diabetes
- hvis du lider af **erytematøs lupus** (også kaldet lupus eller systemisk lupus erythematosus)
- hvis du lider af **primær aldosteronisme** (tilstand med høj produktion af hormonet aldosteron, som gør, at der ophobes natriumsalt i kroppen, og blodtrykket derfor stiger)
- hvis du tager en af følgende lægemidler, der anvendes til at behandle forhøjet blodtryk:
 - en ACE-hæmmer (f.eks. enalapril, lisinopril, ramipril) især hvis du har nyreproblemer, der skyldes diabetes.
 - Aliskiren
- hvis du har haft **hudkræft**, eller hvis du udvikler en **uventet hudlæsion** under behandlingen. Behandling med hydrochlorthiazid, navnlig ved langtidsbrug af høje doser, kan øge risikoen for visse typer hud- og læbekræft (non-melanom hudkræft). Beskyt huden mod sollys og UV- stråler, mens du tager CoAprovel.
- hvis du tidligere har haft vejrtræknings- eller lungeproblemer (herunder betændelse eller væske i lungerne) efter indtagelse af hydrochlorthiazid. Hvis du udvikler alvorlig åndenød eller vejrtrækningsbesvær efter at have taget CoAprovel, skal du straks søge lægehjælp.

Din læge vil måske regelmæssigt kontrollere din nyrefunktion, dit blodtryk og mængden af elektrolytter (f.eks. kalium) i dit blod.

Se også information under ”Tag ikke CoAprovel”.

Du skal fortælle det til din læge, hvis du tror du er gravid eller planlægger at blive gravid. CoAprovel frarådes tidligt i graviditeten, og du må ikke tage CoAprovel, hvis du er længere end 3 måneder henne i din graviditet, da det kan skade dit barn alvorligt, hvis det tages i denne periode (se afsnittet om graviditet).

Du skal også oplyse lægen om det:

- hvis du er på en **saltfattig diæt**
- hvis du har symptomer som **voldsom tørst, mundtørhed, følelse af svaghed, sløvhed, muskelsmerter eller -kramper, kvalme, opkastning** eller en **voldsom hjertebanken**, som kan være tegn på for kraftig effekt af hydrochlorthiazid (der er indeholdt i CoAprovel)
- hvis du oplever øget **følsomhed af huden for sol** med solskoldningssymptomer (såsom rødme, kløe, hævelse, blæredannelse), som forekommer hurtigere end normalt
- hvis du skal **opereres** eller **bedøves**
- hvis du oplever **nedsat syn, eller du får smerter i et af eller begge dine øjne**, mens du tager CoAprovel. Dette kan være symptomer på væskeansamling i det vaskulære lag i øjet (choroidal effusion) eller et øget tryk i øjet (glaukom), og det kan opstå i løbet af timer eller op til en uge efter at have taget CoAprovel. Dette kan føre til permanent synstab, hvis det ikke behandles. Hvis du tidligere har haft en penicillin- eller sulfonamidallergi, kan du have en højere risiko for at udvikle dette. Du skal stoppe behandlingen med CoAprovel og omgående søge lægehjælp.

Indholdet af hydrochlorthiazid i medicinen kan give et positivt analysesvar ved dopingtest.

Børn og unge

CoAprovel må ikke gives til børn og unge (under 18 år).

Brug af anden medicin sammen med CoAprovel

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

Vanddrivende stoffer som hydrochlorthiazider, der findes i CoAprovel, kan påvirke anden medicin. Tag ikke medicin, der indeholder lithium, samtidig med at du tager CoAprovel uden grundig vejledning fra lægen.

Din læge kan blive nødt til at ændre din dosis og/eller tage andre forholdsregler:

Hvis du tager en ACE-hæmmer eller aliskiren (se også information under ”Tag ikke CoAprovel” og ”Advarsler og forsigtighedsregler”).

Det kan være nødvendigt at tage blodprøver, hvis du tager:

- kaliumtilskud
- salterstatninger, der indeholder kalium
- kalium-besparende medicin eller andre vanddrivende midler
- visse afføringsmidler
- medicin til behandling af urinsyreigt
- terapeutisk vitamin D-tilskud
- medicin til kontrol af hjerterytmen
- medicin for diabetes (tabletter såsom repaglinid eller insulin)
- carbamazepin (medicin, der bruges mod epilepsi)

Det er også vigtigt at fortælle lægen, hvis du tager anden medicin for at nedsætte blodtrykket, steroider, kræftmedicin, smertestillende medicin, gigtmedicin, eller colestyramin og colestipolresiner til at sænke blodets kolesterol.

Brug af CoAprovel sammen med mad og drikke

CoAprovel kan tages med og uden mad.

Hvis du drikker alkohol, mens du er i behandling med dette produkt, kan du opleve, at du bliver mere svimmel, især når du rejser dig op fra siddende stilling. Dette skyldes stoffet hydrochlorthiazid, som findes i CoAprovel.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Graviditet

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager CoAprovel.

Din læge vil normalt anbefale, at du stopper med at tage CoAprovel, inden du bliver gravid, eller så snart du ved, at du er gravid. Lægen vil anbefale, at du tager anden medicin i stedet for CoAprovel. CoAprovel bør ikke tages i den tidlige graviditet og må ikke tages, hvis du er længere end 3 måneder henne i graviditeten, da det kan skade dit barn alvorligt, hvis det tages efter tredje måned af graviditeten.

Amning

Fortæl det til lægen, hvis du ammer eller skal begynde at amme. CoAprovel frarådes til ammende mødre, og lægen vil sædvanligvis vælge en anden behandling til dig, hvis du ønsker at amme dit barn, især hvis dit barn er nyfødt eller født for tidligt.

Trafik- og arbejdssikkerhed

CoAprovel påvirker sandsynligvis ikke din evne til at køre bil eller betjene maskiner. Men man kan opleve svimmelhed eller træthed, når man behandles for forhøjet blodtryk. Hvis du bliver svimmel eller træt, skal du tale med lægen, inden du kører bil eller betjener maskiner.

CoAprovel indeholder lactose

Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

CoAprovel indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage CoAprovel

Tag altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Dosis:

Den anbefalede dosis af CoAprovel er en eller to tabletter dagligt. Lægen vil sandsynligvis starte behandling med CoAprovel, hvis den tidligere behandling ikke sænkede dit blodtryk tilstrækkeligt. Lægen vil forklare, hvordan du skifter fra den tidligere behandling til behandling med CoAprovel.

Sådan tages medicinen

CoAprovel skal tages **gennem munden**. Tabletterne skal synkes med en tilstrækkelig mængde væske (for eksempel 1 glas vand). Du kan tage CoAprovel med eller uden mad. Prøv at tage medicinen på ca. samme tidspunkt hver dag. Det er vigtigt, at du fortsætter med at tage CoAprovel, indtil lægen siger, du kan stoppe.

Den maksimale blodtryks-sænkende effekt nås 6-8 uger efter behandlingen er påbegyndt.

Hvis du har taget for mange CoAprovel

Hvis du ved et uheld har taget for mange tabletter, skal du omgående kontakte lægen.

Børn og unge må ikke få CoAprovel

CoAprovel må ikke gives til børn under 18 år. Hvis et barn sluger en eller flere tabletter, skal du straks kontakte lægen.

Hvis du har glemt at tage CoAprovel

Hvis du har glemt at tage en dosis, skal du blot tage den næste til sædvanlig tid. Tag ikke dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Nogle af bivirkningerne kan dog være alvorlige og kan kræve medicinsk behandling.

Der er indberettet sjældne tilfælde af allergiske hudreaktioner (udslæt, nældefeber) samt opsvulmet ansigt, læber og/eller tunge hos patienter, der har modtaget behandling med irbesartan. **Hvis du får et eller flere af disse symptomer eller får åndenød**, skal du holde op med at tage CoAprovel og straks søge lægehjælp.

Hyppigheden af nedenstående bivirkninger er angivet på følgende måde:

Almindelig: kan påvirke op til 1 ud af 10 patienter

Ikke almindelig: kan påvirke op til 1 ud af 100 patienter

Følgende bivirkninger er indberettet i medicinske forsøg med patienter, som fik CoAprovel:

Almindelige bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 10 patienter)

- kvalme/opkastning
- unormal vandladning
- træthed
- svimmelhed (også når man rejser sig fra liggende eller siddende stilling)
- blodprøver, der viser en forhøjet mængde af et enzym, der måler muskel- og hjertefunktionen (kreatinkinase) eller stigning i stoffer, som måler nyrefunktionen (carbamid, kreatinin).

Hvis nogen af disse bivirkninger medfører problemer for dig, kontakt da lægen.

Ikke almindelige bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 100 patienter)

- diarré
- lavt blodtryk
- besvimelse
- hjertebanken
- rødmen
- hævelse
- problemer med seksuel formåen
- blodprøver kan vise nedsat mængde af kalium og natrium i blodet.

Hvis nogen af disse bivirkninger medfører problemer for dig, kontakt da lægen.

Bivirkninger indberettet efter markedsføring af CoAprovel

Der er indberettet bivirkninger efter markedsføring af CoAprovel. Bivirkninger, hvor hyppigheden ikke er kendt, er: hovedpine, ringen for ørerne, hoste, smagsforstyrrelser, forstoppelse, led- og muskelsmerter, leversygdom og nedsat nyrefunktion, øget mængde af kalium i blodet og allergiske reaktioner såsom udslæt, nældefeber, opsvulmet ansigt, læber, mund, tunge og hals. Der er i sjældne tilfælde også indberettet gulsot (gulfarvning af huden og/eller det hvide i øjnene).

Som ved al behandling med kombination af 2 aktive stoffer, kan det ikke udelukkes, at der forekommer bivirkninger, som er forårsaget af hvert af de enkelte stoffer.

Bivirkninger forbundet med irbesartan alene

Foruden de ovennævnte bivirkninger er der også indberettet brystmerter, alvorlige allergiske reaktioner (anafylaktisk shock), nedsat antal røde blodlegemer (blodmangel – symptomerne kan inkludere træthed, hovedpine, stakåndethed under motion, svimmelhed og bleghed), fald i antallet af blodplader (en blodcelle, der er afgørende for størkning af blodet) og lavt blodsukterniveau.

Bivirkninger forbundet med hydrochlorthiazid alene

Appetitmangel; maveirritation; mavekramper; forstoppelse; gulsot (hvor huden og/eller det hvide i øjnene bliver gulfarvet); bugspytkirtelbetændelse, med stærke smerter i øvre mave-region, ofte forbundet med kvalme og opkastning; søvnproblemer; depression; sløret syn; mangel på hvide blodceller, som kan resultere i hyppige infektioner; feber; nedsat antal blodplader (blodceller, som er nødvendige for, at blodet kan størkne); nedsat antal af røde blodceller (blodmangel), som karakteriseres ved træthed, hovedpine, forpustethed ved motion, svimmelhed og bleghed; nyresygdom; lungeproblemer, inklusive lungebetændelse eller ophobning af væske i lungerne; øget følsomhed af huden for sol; årebetændelse; hudsygdom som karakteriseres ved afskalning af huden over hele kroppen; kutan lupus erythematosus, som ses i form af udslæt i ansigt, hals og hovedbund; allergiske reaktioner; svækkelse og muskelkramper; ændring i puls; nedsat blodtryk efter ændringer i kropstillig; hævelse af spytkirtler; højt sukkerindhold i blodet; sukker i urinen; øgning i bestemte typer af fedt i blod; høj mængde urinsyre i blodet, som kan lede til urinsyregigt.

Meget sjældne bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 10.000 patienter): Akut åndedrætsbesvær (symptomer omfatter svær åndenød, feber, svaghed og forvirring).

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data): Hud- og læbekræft (non-melanom hudkræft), nedsat syn eller øjensmerter som følge af højt tryk (mulige tegn på væskeansamling i det vaskulære lag i øjet (choroidal effusion) eller akut snærvinklet glaukom).

De bivirkninger, der er forbundet med hydrochlorthiazid, kan blive forstærket ved højere doser.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og blisterpakningen efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

CoAprovel indeholder:

- Aktive stoffer: irbesartan og hydrochlorthiazid. Hver tablet af CoAprovel 150 mg/12,5 mg tabletter indeholder 150 mg irbesartan og 12,5 mg hydrochlorthiazid.
- Øvrige indholdsstoffer: mikrokrySTALLinsk cellulose, croscarmelloseNatrium, lactosemonohydrat, magnesiumstearat, kolloid silica, prægelatineret majsstivelse, rød og gul jernoxid (E172).
Se punkt 2 "CoAprovel indeholder lactose"

Udseende og pakningsstørrelser

CoAprovel 150 mg/12,5 mg tabletter er ferskenfarvet, bikonvekse, ovalformede med et hjerte præget på den ene side og nummeret 2775 på den anden side.

CoAprovel 150 mg/12,5 mg tabletter leveres i blisterpakninger af 14, 28, 56 eller 98 tabletter. Der fås også enkeltdosisblisterpakninger med 56 x 1 tablet til hospitalsbrug.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrig

Fremstiller

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1, rue de la Vierge
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex - Frankrig

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37100 Tours - Frankrig

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη 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

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország

sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel.: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA

Tel: +371 6 616 47 50

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +44 (0) 800 035 2525

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

Indlægsseddel: Information til brugeren
CoAprovel 300 mg/12,5 mg tabletter
irbesartan/hydrochlorthiazid

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide
- Lægen har ordineret CoAprovel til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage CoAprovel
3. Sådan skal du tage CoAprovel
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

CoAprovel indeholder en kombination af to aktive lægemidler, irbesartan og hydrochlorthiazid. Irbesartan tilhører en medicingruppe der kaldes angiotensin-II receptorantagonister. Angiotensin-II er et stof, der produceres i kroppen, og som binder sig til receptorer i blodårerne og får dem til at trække sig sammen. Det medfører, at blodtrykket øges. Irbesartan forebygger at angiotensin-II binder sig til disse receptorer. Derved afslappes blodårerne, og blodtrykket falder. Hydrochlorthiazid tilhører en medicingruppe, der kaldes thiaziddiuretika. Thiaziddiuretika øger urinudskillelse og sænker derved blodtrykket. Når de to aktive stoffer i CoAprovel gives samtidigt, er deres effekt på blodtrykket større, end hvis de blev givet hver for sig.

CoAprovel bruges til at behandle forhøjet blodtryk, når behandling med irbesartan eller hydrochlorthiazid hver for sig ikke har givet tilstrækkelig kontrol over blodtrykket.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage CoAprovel

Tag ikke CoAprovel:

- hvis du er allergisk over for irbesartan eller et af de øvrige indholdsstoffer i CoAprovel (angivet i punkt 6)
- hvis du er allergisk over for hydrochlorthiazid eller over for sulfonamidholdig medicin
- hvis du er **længere end 3. måned henne i din graviditet**. (Du bør heller ikke tage CoAprovel i begyndelsen af graviditeten – se afsnittet om graviditet)
- hvis du har **alvorlige lever- eller nyreproblemer** (spørg lægen, hvis du er i tvivl)
- hvis du har **problemer med urinproduktionen**
- hvis din læge har konstateret, at du har **konstant forhøjet calcium eller lavt kalium i blodet**
- **hvis du har diabetes eller nedsat nyrefunktion**, og du bliver behandlet med et lægemiddel, der sænker blodtrykket, som indeholder aliskiren

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager CoAprovel, hvis du oplever følgende:

- hvis du får **hyppig opkastning eller diarré**

- hvis du lider af **nyreproblemer** eller er **nyretransplanteret**
- hvis du lider af **hjerterproblemer**
- hvis du lider af **leverproblemer**
- hvis du lider af **diabetes**
- hvis du udvikler **lavt blodsukkerniveau** (symptomerne kan inkludere svedtendens, svaghed, sult, svimmelhed, skælven, hovedpine, rødmen eller bleghed, følelsesløshed, hurtige og hamrende hjerteslag), især hvis du er i behandling for diabetes
- hvis du lider af **erytematøs lupus** (også kaldet lupus eller systemisk lupus erythematosus)
- hvis du lider af **primær aldosteronisme** (tilstand med høj produktion af hormonet aldosteron, som gør, at der ophobes natriumsalt i kroppen, og blodtrykket derfor stiger)
- hvis du tager en af følgende lægemidler, der anvendes til at behandle forhøjet blodtryk:
 - en ACE-hæmmer (f.eks. enalapril, lisinopril, ramipril) især hvis du har nyreproblemer, der skyldes diabetes.
 - aliskiren.
- hvis du har haft **hudkræft, eller hvis du udvikler en uventet hudlæsion** under behandlingen. Behandling med hydrochlorthiazid, navnlig ved langtidsbrug af høje doser, kan øge risikoen for visse typer hud- og læbekræft (non-melanom hudkræft). Beskyt huden mod sollys og UV- stråler, mens du tager CoAprovel.
- hvis du tidligere har haft vejrtræknings- eller lungeproblemer (herunder betændelse eller væske i lungerne) efter indtagelse af hydrochlorthiazid. Hvis du udvikler alvorlig åndenød eller vejrtrækningsbesvær efter at have taget CoAprovel, skal du straks søge lægehjælp.

Din læge vil måske regelmæssigt kontrollere din nyrefunktion, dit blodtryk og mængden af elektrolytter (f.eks. kalium) i dit blod.

Se også information under ”Tag ikke CoAprovel”.

Du skal fortælle det til din læge, hvis du tror du er gravid eller planlægger at blive gravid. CoAprovel frarådes tidligt i graviditeten, og du må ikke tage CoAprovel, hvis du er længere end 3 måneder henne i din graviditet, da det kan skade dit barn alvorligt, hvis det tages i denne periode (se afsnittet om graviditet).

Du skal også oplyse lægen om det:

- hvis du er på en **saltfattig diæt**
- hvis du har symptomer som **voldsom tørst, mundtørhed, følelse af svaghed, sløvhed, muskelsmerter eller -kramper, kvalme, opkastning** eller en **voldsom hjertebanken**, som kan være tegn på for kraftig effekt af hydrochlorthiazid (der er indeholdt i CoAprovel)
- hvis du oplever øget **følsomhed af huden for sol** med solskoldningssymptomer (såsom rødme, kløe, hævelse, blæredannelse), som forekommer hurtigere end normalt
- hvis du skal **opereres** eller **bedøves**
- hvis du oplever **nedsat syn, eller du får smerter i et af eller begge dine øjne**, mens du tager CoAprovel. Dette kan være symptomer på væskeansamling i det vaskulære lag i øjet (choroidal effusion) eller et øget tryk i øjet (glaukom), og det kan opstå i løbet af timer eller op til en uge efter at have taget CoAprovel. Dette kan føre til permanent synstab, hvis det ikke behandles. Hvis du tidligere har haft en penicillin- eller sulfonamidallergi, kan du have en højere risiko for at udvikle dette. Du skal stoppe behandlingen med CoAprovel og omgående søge lægehjælp.

Indholdet af hydrochlorthiazid i medicinen kan give et positivt analysesvar ved dopingtest.

Børn og unge

CoAprovel må ikke gives til børn og unge (under 18 år).

Brug af anden medicin sammen med CoAprovel

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

Vanddrivende stoffer som hydrochlorthiazider, der findes i CoAprovel, kan påvirke anden medicin. Tag ikke medicin, der indeholder lithium, samtidig med at du tager CoAprovel uden grundig vejledning fra lægen.

Din læge kan blive nødt til at ændre din dosis og/eller tage andre forholdsregler:

Hvis du tager en ACE-hæmmer eller aliskiren (se også information under ”Tag ikke CoAprovel” og ”Advarsler og forsigtighedsregler”).

Det kan være nødvendigt at tage blodprøver, hvis du tager:

- kaliumtilskud
- salterstatninger, der indeholder kalium
- kalium-besparende medicin eller andre vanddrivende midler
- visse afføringsmidler
- medicin til behandling af urinsyreigt
- terapeutisk vitamin D-tilskud
- medicin til kontrol af hjerterytmen
- medicin for diabetes (tabletter såsom repaglinid eller insulin)
- carbamazepin (medicin, der bruges mod epilepsi)

Det er også vigtigt at fortælle lægen, hvis du tager anden medicin for at nedsætte blodtrykket, steroider, kræftmedicin, smertestillende medicin, gigtmedicin, eller colestyramin og colestipolresiner til at sænke blodets kolesterol.

Brug af CoAprovel sammen med mad og drikke

CoAprovel kan tages med og uden mad.

Hvis du drikker alkohol, mens du er i behandling med dette produkt, kan du opleve, at du bliver mere svimmel, især når du rejser dig op fra siddende stilling. Dette skyldes stoffet hydrochlorthiazid, som findes i CoAprovel.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Graviditet

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager CoAprovel.

Din læge vil normalt anbefale, at du stopper med at tage CoAprovel, inden du bliver gravid, eller så snart du ved, at du er gravid. Lægen vil anbefale, at du tager anden medicin i stedet for CoAprovel. CoAprovel bør ikke tages i den tidlige graviditet og må ikke tages, hvis du er længere end 3 måneder henne i graviditeten, da det kan skade dit barn alvorligt, hvis det tages efter tredje måned af graviditeten.

Amning

Fortæl det til lægen, hvis du ammer eller skal begynde at amme. CoAprovel frarådes til ammende mødre, og lægen vil sædvanligvis vælge en anden behandling til dig, hvis du ønsker at amme dit barn, især hvis dit barn er nyfødt eller født for tidligt.

Trafik- og arbejdssikkerhed

CoAprovel påvirker sandsynligvis ikke din evne til at køre bil eller betjene maskiner. Men man kan opleve svimmelhed eller træthed, når man behandles for forhøjet blodtryk. Hvis du bliver svimmel eller træt, skal du tale med lægen, inden du kører bil eller betjener maskiner.

CoAprovel indeholder lactose

Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

CoAprovel indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage CoAprovel

Tag altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Dosis:

Den anbefalede dosis af CoAprovel er en tablet dagligt. Lægen vil sandsynligvis starte behandling med CoAprovel, hvis den tidligere behandling ikke sænkede dit blodtryk tilstrækkeligt. Lægen vil forklare, hvordan du skifter fra den tidligere behandling til behandling med CoAprovel.

Sådan tages medicinen

CoAprovel skal tages **gennem munden**. Tabletterne skal synkes med en tilstrækkelig mængde væske (for eksempel 1 glas vand). Du kan tage CoAprovel med eller uden mad. Prøv at tage medicinen på ca. samme tidspunkt hver dag. Det er vigtigt, at du fortsætter med at tage CoAprovel, indtil lægen siger, du kan stoppe.

Den maksimale blodtryksænkende effekt nås 6-8 uger efter behandlingen er påbegyndt.

Hvis du har taget for mange CoAprovel

Hvis du ved et uheld har taget for mange tabletter, skal du omgående kontakte lægen.

Børn og unge må ikke få CoAprovel

CoAprovel må ikke gives til børn under 18 år. Hvis et barn sluger en eller flere tabletter, skal du straks kontakte lægen.

Hvis du har glemt at tage CoAprovel

Hvis du har glemt at tage en dosis, skal du blot tage den næste til sædvanlig tid. Tag ikke dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Nogle af bivirkningerne kan dog være alvorlige og kan kræve medicinsk behandling.

Der er indberettet sjældne tilfælde af allergiske hudreaktioner (udslæt, nældefeber) samt opsvulmet ansigt, læber og/eller tunge hos patienter, der har modtaget behandling med irbesartan. **Hvis du får et eller flere af disse symptomer eller får åndenød**, skal du holde op med at tage CoAprovel og straks søge lægehjælp.

Hyppigheden af nedenstående bivirkninger er angivet på følgende måde:

Almindelig: kan påvirke op til 1 ud af 10 patienter

Ikke almindelig: kan påvirke op til 1 ud af 100 patienter

Følgende bivirkninger er indberettet i medicinske forsøg med patienter, som fik CoAprovel:

Almindelige bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 10 patienter)

- kvalme/opkastning
- unormal vandladning
- træthed
- svimmelhed (også når man rejser sig fra liggende eller siddende stilling)
- blodprøver, der viser en forhøjet mængde af et enzym, der måler muskel- og hjertefunktionen (kreatinkinase) eller stigning i stoffer, som måler nyrefunktionen (carbamid, kreatinin).

Hvis nogen af disse bivirkninger medfører problemer for dig, kontakt da lægen.

Ikke almindelige bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 100 patienter)

- diarré
- lavt blodtryk
- besvimelse
- hjertebanken
- rødmen
- hævelse
- problemer med seksuel formåen
- blodprøver kan vise nedsat mængde af kalium og natrium i blodet.

Hvis nogen af disse bivirkninger medfører problemer for dig, kontakt da lægen.

Bivirkninger indberettet efter markedsføring af CoAprovel

Der er indberettet bivirkninger efter markedsføring af CoAprovel. Bivirkninger, hvor hyppigheden ikke er kendt, er: hovedpine, ringen for ørerne, hoste, smagsforstyrrelser, forstoppelse, led- og muskelsmerter, leversygdom og nedsat nyrefunktion, øget mængde af kalium i blodet og allergiske reaktioner såsom udslæt, nældefeber, opsvulmet ansigt, læber, mund, tunge og hals. Der er i sjældne tilfælde også indberettet gulsot (gulfarvning af huden og/eller det hvide i øjnene).

Som ved al behandling med kombination af 2 aktive stoffer, kan det ikke udelukkes, at der forekommer bivirkninger, som er forårsaget af hvert af de enkelte stoffer.

Bivirkninger forbundet med irbesartan alene

Foruden de ovennævnte bivirkninger er der også indberettet brystmerter, alvorlige allergiske reaktioner (anafylaktisk shock), nedsat antal røde blodlegemer (blodmangel – symptomerne kan inkludere træthed, hovedpine, stakåndethed under motion, svimmelhed og bleghed), fald i antallet af blodplader (en blodcelle, der er afgørende for størkning af blodet) og lavt blodsukterniveau.

Bivirkninger forbundet med hydrochlorthiazid alene

Appetitmangel; maveirritation; mavekramper; forstoppelse; gulsot (hvor huden og/eller det hvide i øjnene bliver gulfarvet); bugspytkirtelbetændelse, med stærke smerter i øvre mave-region, ofte forbundet med kvalme og opkastning; søvnproblemer; depression; sløret syn; mangel på hvide blodceller, som kan resultere i hyppige infektioner; feber; nedsat antal blodplader (blodceller, som er nødvendige for, at blodet kan størkne); nedsat antal af røde blodceller (blodmangel), som karakteriseres ved træthed, hovedpine, forpustethed ved motion, svimmelhed og bleghed; nyresygdom; lungeproblemer, inklusive lungebetændelse eller ophobning af væske i lungerne; øget følsomhed af huden for sol; årebetændelse; hudsygdom som karakteriseres ved afskalning af huden over hele kroppen; kutan lupus erythematosus, som ses i form af udslæt i ansigt, hals og hovedbund; allergiske reaktioner; svækkelse og muskelkramper; ændring i puls; nedsat blodtryk efter ændringer i kropstillig; hævelse af spytkirtler; højt sukkerindhold i blodet; sukker i urinen; øgning i bestemte typer af fedt i blod; høj mængde urinsyre i blodet, som kan lede til urinsyregigt.

Meget sjældne bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 10.000 patienter): Akut åndedrætsbesvær (symptomer omfatter svær åndenød, feber, svaghed og forvirring).

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data): Hud- og læbekræft (non-melanom hudkræft), Nedsat syn eller øjensmerter som følge af højt tryk (mulige tegn på væskeansamling i det vaskulære lag i øjet (choroidal effusion) eller akut snærvinklet glaukom).

De bivirkninger, der er forbundet med hydrochlorthiazid, kan blive forstærket ved højere doser.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og blisterpakningen efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

CoAprovel indeholder:

- Aktive stoffer: irbesartan og hydrochlorthiazid. Hver tablet af CoAprovel 300 mg/12,5 mg tabletter indeholder 300 mg irbesartan og 12,5 mg hydrochlorthiazid.
- Øvrige indholdsstoffer: mikrokrySTALLinsk cellulose, croscarmellosenatrium, lactosemonohydrat, magnesiumstearat, kolloid silica, prægelatineret majsstivelse, rød og gul jernoxid (E172).
Se punkt 2 "CoAprovel indeholder lactose"

Udseende og pakningsstørrelser

CoAprovel 300 mg/12,5 mg tabletter er ferskenfarvet, bikonvekse, ovalformede med et hjerte præget på den ene side og nummeret 2776 på den anden side.

CoAprovel 300 mg/12,5 mg tabletter leveres i blisterpakninger af 14, 28, 56 eller 98 tabletter. Der fås også enkeltdosisblisterpakninger med 56 x 1 tablet til hospitalsbrug.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrig

Fremstiller

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1, rue de la Vierge
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex - Frankrig

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37100 Tours - Frankrig

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Česká republika

Sanofi s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Danmark

Sanofi A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel: 0800 52 52 010

Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη 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

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország

sanofi-aventis zrt., Magyarország

Tel.: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi S.r.l.

Tel: +39 02 39394275

Nederland

Sanofi B.V.

Tel: +31 20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

Sanofi Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 35 89 400

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA

Tel: +371 6 616 47 50

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +44 (0) 800 035 2525

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

Indlægsseddel: Information til brugeren
CoAprovel 150 mg/12,5 mg filmoverttrukne tabletter
irbesartan/hydrochlorthiazid

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide
- Lægen har ordineret CoAprovel til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage CoAprovel
3. Sådan skal du tage CoAprovel
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

CoAprovel indeholder en kombination af to aktive lægemidler, irbesartan og hydrochlorthiazid. Irbesartan tilhører en medicingruppe der kaldes angiotensin-II receptorantagonister. Angiotensin-II er et stof, der produceres i kroppen, og som binder sig til receptorer i blodårerne og får dem til at trække sig sammen. Dette medfører, at blodtrykket øges. Irbesartan forebygger at angiotensin-II binder sig til disse receptorer. Derved afslappes blodårerne, og blodtrykket falder.

Hydrochlorthiazid tilhører en medicingruppe, der kaldes thiaziddiuretika. Thiaziddiuretika øger urinudskillelse og sænker derved blodtrykket.

Når de to aktive stoffer i CoAprovel gives samtidigt, er deres effekt på blodtrykket større, end hvis de blev givet hver for sig.

CoAprovel bruges til at behandle forhøjet blodtryk, når behandling med irbesartan eller hydrochlorthiazid hver for sig ikke har givet tilstrækkelig kontrol over blodtrykket.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage CoAprovel

Tag ikke CoAprovel:

- hvis du er allergisk over for irbesartan eller et af de øvrige indholdsstoffer i CoAprovel (angivet i punkt 6)
- hvis du er allergisk over for hydrochlorthiazid eller over for sulfonamidholdig medicin
- hvis du er **længere end 3. måned henne i din graviditet**. (Du bør heller ikke tage CoAprovel i begyndelsen af graviditeten – se afsnittet om graviditet)
- hvis du har **alvorlige lever- eller nyreproblemer** (spørg lægen, hvis du er i tvivl)
- hvis du har **problemer med urinproduktionen**
- hvis din læge har konstateret, at du har **konstant forhøjet calcium eller lavt kalium i blodet**
- **hvis du har diabetes eller nedsat nyrefunktion**, og du bliver behandlet med et lægemiddel, der sænker blodtrykket, som indeholder aliskiren.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager CoAprovel, hvis du oplever følgende:

- hvis du får **hyppig opkastning eller diarré**

- hvis du lider af **nyreproblemer** eller er **nyretransplanteret**
- hvis du lider af **hjerterproblemer**
- hvis du lider af **leverproblemer**
- hvis du lider af **diabetes**
- hvis du udvikler **lavt blodsukkerniveau** (symptomerne kan inkludere svedtendens, svaghed, sult, svimmelhed, skælven, hovedpine, rødmen eller bleghed, følelsesløshed, hurtige og hamrende hjerteslag), især hvis du er i behandling for diabetes
- hvis du lider af **erytematøs lupus** (også kaldet lupus eller systemisk lupus erythematosus)
- hvis du lider af **primær aldosteronisme** (tilstand med høj produktion af hormonet aldosteron, som gør, at der ophobes natriumsalt i kroppen, og blodtrykket derfor stiger)
- hvis du tager en af følgende lægemidler, der anvendes til at behandle forhøjet blodtryk:
 - en ACE-hæmmer (f.eks. enalapril, lisinopril, ramipril) især hvis du har nyreproblemer, der skyldes diabetes.
 - aliskiren.
- hvis du har haft **hudkræft, eller hvis du udvikler en uventet hudlæsion** under behandlingen. Behandling med hydrochlorthiazid, navnlig ved langtidsbrug af høje doser, kan øge risikoen for visse typer hud- og læbekræft (non-melanom hudkræft). Beskyt huden mod sollys og UV- stråler, mens du tager CoAprovel.
- hvis du tidligere har haft vejrtræknings- eller lungeproblemer (herunder betændelse eller væske i lungerne) efter indtagelse af hydrochlorthiazid. Hvis du udvikler alvorlig åndenød eller vejrtrækningsbesvær efter at have taget CoAprovel, skal du straks søge lægehjælp.

Din læge vil måske regelmæssigt kontrollere din nyrefunktion, dit blodtryk og mængden af elektrolytter (f.eks. kalium) i dit blod.

Se også information under ”Tag ikke CoAprovel”.

Du skal fortælle det til din læge, hvis du tror du er gravid eller planlægger at blive gravid. CoAprovel frarådes tidligt i graviditeten, og du må ikke tage CoAprovel, hvis du er længere end 3 måneder henne i din graviditet, da det kan skade dit barn alvorligt, hvis det tages i denne periode (se afsnittet om graviditet).

Du skal også oplyse lægen om det:

- hvis du er på en **saltfattig diæt**
- hvis du har symptomer som **voldsom tørst, mundtørhed, følelse af svaghed, sløvhed, muskelsmerter eller -kramper, kvalme, opkastning** eller en **voldsom hjertebanken**, som kan være tegn på for kraftig effekt af hydrochlorthiazid (der er indeholdt i CoAprovel)
- hvis du oplever **øget følsomhed af huden for sol** med solskoldningssymptomer (såsom rødme, kløe, hævelse, blæredannelse), som forekommer hurtigere end normalt
- hvis du skal **opereres** eller **bedøves**
- hvis du oplever **nedsat syn, eller du får smerter i et af eller begge dine øjne**, mens du tager CoAprovel. Dette kan være symptomer på væskeansamling i det vaskulære lag i øjet (choroidal effusion) eller et øget tryk i øjet (glaukom), og det kan opstå i løbet af timer eller op til en uge efter at have taget CoAprovel. Dette kan føre til permanent synstab, hvis det ikke behandles. Hvis du tidligere har haft en penicillin- eller sulfonamidallergi, kan du have en højere risiko for at udvikle dette. Du skal stoppe behandlingen med CoAprovel og omgående søge lægehjælp.

Indholdet af hydrochlorthiazid i medicinen kan give et positivt analysesvar ved dopingtest.

Børn og unge

CoAprovel må ikke gives til børn og unge (under 18 år).

Brug af anden medicin sammen med CoAprovel

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

Vanddrivende stoffer som hydrochlorthiazider, der findes i CoAprovel, kan påvirke anden medicin. Tag ikke medicin, der indeholder lithium, samtidig med at du tager CoAprovel uden grundig vejledning fra lægen.

Din læge kan blive nødt til at ændre din dosis og/eller tage andre forholdsregler:

Hvis du tager en ACE-hæmmer eller aliskiren (se også information under ”Tag ikke CoAprovel” og ”Advarsler og forsigtighedsregler”).

Det kan være nødvendigt at tage blodprøver, hvis du tager:

- kaliumtilskud
- salterstatninger, der indeholder kalium
- kalium-besparende medicin eller andre vanddrivende midler
- visse afføringsmidler
- medicin til behandling af urinsyreigt
- terapeutisk vitamin D-tilskud
- medicin til kontrol af hjerterytmen
- medicin for diabetes (tabletter såsom repaglinid eller insulin)
- carbamazepin (medicin, der bruges mod epilepsi)

Det er også vigtigt at fortælle lægen, hvis du tager anden medicin for at nedsætte blodtrykket, steroider, kræftmedicin, smertestillende medicin, gigtmedicin, eller colestyramin og colestipolresiner til at sænke blodets kolesterol.

Brug af CoAprovel sammen med mad og drikke

CoAprovel kan tages med og uden mad.

Hvis du drikker alkohol, mens du er i behandling med dette produkt, kan du opleve, at du bliver mere svimmel, især når du rejser dig op fra siddende stilling. Dette skyldes stoffet hydrochlorthiazid, som findes i CoAprovel.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Graviditet

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager CoAprovel.

Din læge vil normalt anbefale, at du stopper med at tage CoAprovel, inden du bliver gravid, eller så snart du ved, at du er gravid. Lægen vil anbefale, at du tager anden medicin i stedet for CoAprovel. CoAprovel bør ikke tages i den tidlige graviditet og må ikke tages, hvis du er længere end 3 måneder henne i graviditeten, da det kan skade dit barn alvorligt, hvis det tages efter tredje måned af graviditeten.

Amning

Fortæl det til lægen, hvis du ammer eller skal begynde at amme. CoAprovel frarådes til ammende mødre, og lægen vil sædvanligvis vælge en anden behandling til dig, hvis du ønsker at amme dit barn, især hvis dit barn er nyfødt eller født for tidligt.

Trafik- og arbejdssikkerhed

CoAprovel påvirker sandsynligvis ikke din evne til at køre bil eller betjene maskiner. Men man kan opleve svimmelhed eller træthed, når man behandles for forhøjet blodtryk. Hvis du bliver svimmel eller træt, skal du tale med lægen, inden du kører bil eller betjener maskiner.

CoAprovel indeholder lactose

Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

CoAprovel indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage CoAprovel

Tag altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl så spørg lægen eller på apoteket.

Dosis:

Den anbefalede dosis af CoAprovel er en eller to tabletter dagligt. Lægen vil sandsynligvis starte behandling med CoAprovel, hvis den tidligere behandling ikke sænkede dit blodtryk tilstrækkeligt. Lægen vil forklare, hvordan du skifter fra den tidligere behandling til behandling med CoAprovel.

Sådan tages medicinen

CoAprovel skal tages **gennem munden**. Tabletterne skal synkes med en tilstrækkelig mængde væske (for eksempel 1 glas vand). Du kan tage CoAprovel med eller uden mad. Prøv at tage medicinen på ca. samme tidspunkt hver dag. Det er vigtigt, at du fortsætter med at tage CoAprovel, indtil lægen siger, du kan stoppe.

Den maksimale blodtryksænkende effekt nås 6-8 uger efter behandlingen er påbegyndt.

Hvis du har taget for mange CoAprovel

Hvis du ved et uheld har taget for mange tabletter, skal du omgående kontakte lægen.

Børn og unge må ikke få CoAprovel

CoAprovel må ikke gives til børn under 18 år. Hvis et barn sluger en eller flere tabletter, skal du straks kontakte lægen.

Hvis du har glemt at tage CoAprovel

Hvis du har glemt at tage en dosis, skal du blot tage den næste til sædvanlig tid. Tag ikke dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Spørg lægen eller apotekspersonalet hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Nogle af bivirkningerne kan dog være alvorlige og kan kræve medicinsk behandling.

Der er indberettet sjældne tilfælde af allergiske hudreaktioner (udslæt, nældefeber) samt opsvulmet ansigt, læber og/eller tunge hos patienter, der har modtaget behandling med irbesartan. **Hvis du får et eller flere af disse symptomer eller får åndenød**, skal du holde op med at tage CoAprovel og straks søge lægehjælp.

Hyppigheden af nedenstående bivirkninger er angivet på følgende måde:

Almindelig: kan påvirke op til 1 ud af 10 patienter

Ikke almindelig: kan påvirke op til 1 ud af 100 patienter

Følgende bivirkninger er indberettet i medicinske forsøg med patienter, som fik CoAprovel:

Almindelige bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 10 patienter)

- kvalme/opkastning
- unormal vandladning
- træthed
- svimmelhed (også når man rejser sig fra liggende eller siddende stilling)
- blodprøver, der viser en forhøjet mængde af et enzym, der måler muskel- og hjertefunktionen (kreatinkinase) eller stigning i stoffer, som måler nyrefunktionen (carbamid, kreatinin).

Hvis nogen af disse bivirkninger medfører problemer for dig, kontakt da lægen.

Ikke almindelige bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 100 patienter)

- diarré
- lavt blodtryk
- besvimelse
- hjertebanken
- rødmen
- hævelse
- problemer med seksuel formåen
- blodprøver kan vise nedsat mængde af kalium og natrium i blodet.

Hvis nogen af disse bivirkninger medfører problemer for dig, kontakt da lægen.

Bivirkninger indberettet efter markedsføring af CoAprovel

Der er indberettet bivirkninger efter markedsføring af CoAprovel. Bivirkninger, hvor hyppigheden ikke er kendt, er: hovedpine, ringen for ørerne, hoste, smagsforstyrrelser, forstoppelse, led- og muskelsmerter, leversygdom og nedsat nyrefunktion, øget mængde af kalium i blodet og allergiske reaktioner såsom udslæt, nældefeber, opsvulmet ansigt, læber, mund, tunge og hals. Der er i sjældne tilfælde også indberettet gulsot (gulfarvning af huden og/eller det hvide i øjnene).

Som ved al behandling med kombination af 2 aktive stoffer, kan det ikke udelukkes, at der forekommer bivirkninger, som er forårsaget af hvert af de enkelte stoffer.

Bivirkninger forbundet med irbesartan alene

Foruden de ovennævnte bivirkninger er der også indberettet brystmerter, alvorlige allergiske reaktioner (anafylaktisk shock), nedsat antal røde blodlegemer (blodmangel – symptomerne kan inkludere træthed, hovedpine, stakåndethed under motion, svimmelhed og bleghed), fald i antallet af blodplader (en blodcelle, der er afgørende for størkning af blodet) og lavt blodsukterniveau.

Bivirkninger forbundet med hydrochlorthiazid alene

Appetitmangel; maveirritation; mavekramper; forstoppelse; gulsot (hvor huden og/eller det hvide i øjnene bliver gulfarvet); bugspytkirtelbetændelse, med stærke smerter i øvre mave-region, ofte forbundet med kvalme og opkastning; søvnproblemer; depression; sløret syn; mangel på hvide blodceller, som kan resultere i hyppige infektioner; feber; nedsat antal blodplader (blodceller, som er nødvendige for, at blodet kan størkne); nedsat antal af røde blodceller (blodmangel), som karakteriseres ved træthed, hovedpine, forpustethed ved motion, svimmelhed og bleghed; nyresygdom; lungeproblemer, inklusive lungebetændelse eller ophobning af væske i lungerne; øget følsomhed af huden for sol; årebetændelse; hudsygdom som karakteriseres ved afskalning af huden over hele kroppen; kutan lupus erythematosus, som ses i form af udslæt i ansigt, hals og hovedbund; allergiske reaktioner; svækkelse og muskelkramper; ændring i puls; nedsat blodtryk efter ændringer i kropstilling; hævelse af spytkirtler; højt sukkerindhold i blodet; sukker i urinen; øgning i bestemte typer af fedt i blod; høj mængde urinsyre i blodet, som kan lede til urinsyregigt.

Meget sjældne bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 10.000 patienter): Akut åndedrætsbesvær (symptomer omfatter svær åndenød, feber, svaghed og forvirring).

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data): Hud- og læbekræft (non-melanom hudkræft), nedsat syn eller øjensmerter som følge af højt tryk (mulige tegn på væskeansamling i det vaskulære lag i øjet (choroidal effusion) eller akut snærvinklet glaukom).

De bivirkninger, der er forbundet med hydrochlorthiazid, kan blive forstærket ved højere doser.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og blisterpakningen efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

CoAprovel indeholder:

- De aktive stoffer er irbesartan og hydrochlorthiazid. Hver tablet af CoAprovel 150 mg/12,5 mg tabletter indeholder 150 mg irbesartan og 12,5 mg hydrochlorthiazid.
 - Øvrige indholdsstoffer: lactosemonohydrat, mikrokrySTALLinsk cellulose, croscarmellosenatrium, hypromellose, silica, magnesiumstearat, titaniumdioxid (E 171), macrogol 3000, rød og gul jernoxid, carnaubavoks.
- Se punkt 2 "CoAprovel indeholder lactose"

Udseende og pakningsstørrelser

CoAprovel 150 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter er ferskenfarvet, bikonvekse, ovalformede med et hjerte præget på den ene side og nummeret 2875 på den anden side.

CoAprovel 150 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter leveres i blisterpakninger af 14, 28, 30, 56, 84, 90 eller 98 filmovertrukne tabletter. Der fås også enkeltdosisblisterpakninger med 56 x 1 tablet til hospitalsbrug.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrig

Fremstiller

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1, rue de la Vierge
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex - Frankrig

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37100 Tours – Frankrig

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη 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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország

sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel.: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

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

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.

Τηλ: +357 22 741741

Sverige

Sanofi AB

Tel: +46 (0)8 634 50 00

Latvija

Swixx Biopharma SIA

Tel: +371 6 616 47 50

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +44 (0) 800 035 2525

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

Indlægsseddel: Information til brugeren
CoAprovel 300 mg/12,5 mg fillovertrukne tabletter
irbesartan/hydrochlorthiazid

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide
- Lægen har ordineret CoAprovel til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage CoAprovel
3. Sådan skal du tage CoAprovel
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

CoAprovel indeholder en kombination af to aktive lægemidler, irbesartan og hydrochlorthiazid. Irbesartan tilhører en medicingruppe der kaldes angiotensin-II receptorantagonister. Angiotensin-II er et stof, der produceres i kroppen, og som binder sig til receptorer i blodårerne og får dem til at trække sig sammen. Dette medfører, at blodtrykket øges. Irbesartan forebygger at angiotensin-II binder sig til disse receptorer. Derved afslappes blodårerne, og blodtrykket falder.

Hydrochlorthiazid tilhører en medicingruppe, der kaldes thiaziddiuretika. Thiaziddiuretika øger urinudskillelse og sænker derved blodtrykket.

Når de to aktive stoffer i CoAprovel gives samtidigt, er deres effekt på blodtrykket større, end hvis de blev givet hver for sig.

CoAprovel bruges til at behandle forhøjet blodtryk, når behandling med irbesartan eller hydrochlorthiazid hver for sig ikke har givet tilstrækkelig kontrol over blodtrykket.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage CoAprovel

Tag ikke CoAprovel:

- hvis du er allergisk over for irbesartan eller et af de øvrige indholdsstoffer i CoAprovel (angivet i punkt 6)
- hvis du er allergisk over for hydrochlorthiazid eller over for sulfonamidholdig medicin
- hvis du er **længere end 3. måned henne i din graviditet**. (Du bør heller ikke tage CoAprovel i begyndelsen af graviditeten – se afsnittet om graviditet)
- hvis du har **alvorlige lever- eller nyreproblemer** (spørg lægen, hvis du er i tvivl)
- hvis du har **problemer med urinproduktionen**
- hvis din læge har konstateret, at du har **konstant forhøjet calcium eller lavt kalium i blodet**
- **hvis du har diabetes eller nedsat nyrefunktion**, og du bliver behandlet med et lægemiddel, der sænker blodtrykket, som indeholder aliskiren.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager CoAprovel, hvis du oplever følgende:

- hvis du får **hyppig opkastning eller diarré**

- hvis du lider af **nyreproblemer** eller er **nyretransplanteret**
- hvis du lider af **hjerterproblemer**
- hvis du lider af **leverproblemer**
- hvis du lider af **diabetes**
- hvis du udvikler **lavt blodsukkerniveau** (symptomerne kan inkludere svedtendens, svaghed, sult, svimmelhed, skælven, hovedpine, rødmen eller bleghed, følelsesløshed, hurtige og hamrende hjerteslag), især hvis du er i behandling for diabetes
- hvis du lider af **erytematøs lupus** (også kaldet lupus eller systemisk lupus erythematosus)
- hvis du lider af **primær aldosteronisme** (tilstand med høj produktion af hormonet aldosteron, som gør, at der ophobes natriumsalt i kroppen, og blodtrykket derfor stiger)
- hvis du tager en af følgende lægemidler, der anvendes til at behandle forhøjet blodtryk:
 - en ACE-hæmmer (f.eks. enalapril, lisinopril, ramipril) især hvis du har nyreproblemer, der skyldes diabetes.
 - aliskiren.
- hvis du har haft **hudkræft, eller hvis du udvikler en uventet hudlæsion** under behandlingen. Behandling med hydrochlorthiazid, navnlig ved langtidsbrug af høje doser, kan øge risikoen for visse typer hud- og læbekræft (non-melanom hudkræft). Beskyt huden mod sollys og UV- stråler, mens du tager CoAprovel.
- hvis du tidligere har haft vejrtræknings- eller lungeproblemer (herunder betændelse eller væske i lungerne) efter indtagelse af hydrochlorthiazid. Hvis du udvikler alvorlig åndenød eller vejrtrækningsbesvær efter at have taget CoAprovel, skal du straks søge lægehjælp.

Din læge vil måske regelmæssigt kontrollere din nyrefunktion, dit blodtryk og mængden af elektrolytter (f.eks. kalium) i dit blod.

Se også information under ”Tag ikke CoAprovel”.

Du skal fortælle det til din læge, hvis du tror du er gravid eller planlægger at blive gravid. CoAprovel frarådes tidligt i graviditeten, og du må ikke tage CoAprovel, hvis du er længere end 3 måneder henne i din graviditet, da det kan skade dit barn alvorligt, hvis det tages i denne periode (se afsnittet om graviditet).

Du skal også oplyse lægen om det:

- hvis du er på en **saltfattig diæt**
- hvis du har symptomer som **voldsom tørst, mundtørhed, følelse af svaghed, sløvhed, muskelsmerter eller -kramper, kvalme, opkastning** eller en **voldsom hjertebanken**, som kan være tegn på for kraftig effekt af hydrochlorthiazid (der er indeholdt i CoAprovel)
- hvis du oplever **øget følsomhed af huden for sol** med solskoldningssymptomer (såsom rødme, kløe, hævelse, blæredannelse), som forekommer hurtigere end normalt
- hvis du skal **opereres** eller **bedøves**
- hvis du oplever **nedsat syn, eller du får smerter i et af eller begge dine øjne**, mens du tager CoAprovel. Dette kan være symptomer på væskeansamling i det vaskulære lag i øjet (choroidal effusion) eller et øget tryk i øjet (glaukom), og det kan opstå i løbet af timer eller op til en uge efter at have taget CoAprovel. Dette kan føre til permanent synstab, hvis det ikke behandles. Hvis du tidligere har haft en penicillin- eller sulfonamidallergi, kan du have en højere risiko for at udvikle dette. Du skal stoppe behandlingen med CoAprovel og omgående søge lægehjælp.

Indholdet af hydrochlorthiazid i medicinen kan give et positivt analysesvar ved dopingtest.

Børn og unge

CoAprovel må ikke gives til børn og unge (under 18 år).

Brug af anden medicin sammen med CoAprovel

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

Vanddrivende stoffer som hydrochlorthiazider, der findes i CoAprovel, kan påvirke anden medicin. Tag ikke medicin, der indeholder lithium, samtidig med at du tager CoAprovel uden grundig vejledning fra lægen.

Din læge kan blive nødt til at ændre din dosis og/eller tage andre forholdsregler:

Hvis du tager en ACE-hæmmer eller aliskiren (se også information under ”Tag ikke CoAprovel” og ”Advarsler og forsigtighedsregler”).

Det kan være nødvendigt at tage blodprøver, hvis du tager:

- kaliumtilskud
- salterstatninger, der indeholder kalium
- kalium-besparende medicin eller andre vanddrivende midler
- visse afføringsmidler
- medicin til behandling af urinsyreigt
- terapeutisk vitamin D-tilskud
- medicin til kontrol af hjerterytmen
- medicin for diabetes (tabletter såsom repaglinid eller insulin)
- carbamazepin (medicin, der bruges mod epilepsi)

Det er også vigtigt at fortælle lægen, hvis du tager anden medicin for at nedsætte blodtrykket, steroider, kræftmedicin, smertestillende medicin, gigtmedicin, eller colestyramin og colestipolresiner til at sænke blodets kolesterol.

Brug af CoAprovel sammen med mad og drikke

CoAprovel kan tages med og uden mad.

Hvis du drikker alkohol, mens du er i behandling med dette produkt, kan du opleve, at du bliver mere svimmel, især når du rejser dig op fra siddende stilling. Dette skyldes stoffet hydrochlorthiazid, som findes i CoAprovel.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Graviditet

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager CoAprovel.

Din læge vil normalt anbefale, at du stopper med at tage CoAprovel, inden du bliver gravid, eller så snart du ved, at du er gravid. Lægen vil anbefale, at du tager anden medicin i stedet for CoAprovel. CoAprovel bør ikke tages i den tidlige graviditet og må ikke tages, hvis du er længere end 3 måneder henne i graviditeten, da det kan skade dit barn alvorligt, hvis det tages efter tredje måned af graviditeten.

Amning

Fortæl det til lægen, hvis du ammer eller skal begynde at amme. CoAprovel frarådes til ammende mødre, og lægen vil sædvanligvis vælge en anden behandling til dig, hvis du ønsker at amme dit barn, især hvis dit barn er nyfødt eller født for tidligt.

Trafik- og arbejdssikkerhed

CoAprovel påvirker sandsynligvis ikke din evne til at køre bil eller betjene maskiner. Men man kan opleve svimmelhed eller træthed, når man behandles for forhøjet blodtryk. Hvis du bliver svimmel eller træt, skal du tale med lægen, inden du kører bil eller betjener maskiner.

CoAprovel indeholder lactose

Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

CoAprovel indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage CoAprovel

Tag altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl så spørg lægen eller på apoteket.

Dosis:

Den anbefalede dosis af CoAprovel er en tablet dagligt. Lægen vil sandsynligvis starte behandling med CoAprovel, hvis den tidligere behandling ikke sænkede dit blodtryk tilstrækkeligt. Lægen vil forklare, hvordan du skifter fra den tidligere behandling til behandling med CoAprovel.

Sådan tages medicinen

CoAprovel skal tages **gennem munden**. Tabletterne skal synkes med en tilstrækkelig mængde væske (for eksempel 1 glas vand). Du kan tage CoAprovel med eller uden mad. Prøv at tage medicinen på ca. samme tidspunkt hver dag. Det er vigtigt, at du fortsætter med at tage CoAprovel, indtil lægen siger, du kan stoppe.

Den maksimale blodtryksænkende effekt nås 6-8 uger efter behandlingen er påbegyndt.

Hvis du har taget for mange CoAprovel

Hvis du ved et uheld har taget for mange tabletter, skal du omgående kontakte lægen.

Børn og unge må ikke få CoAprovel

CoAprovel må ikke gives til børn under 18 år. Hvis et barn sluger en eller flere tabletter, skal du straks kontakte lægen.

Hvis du har glemt at tage CoAprovel

Hvis du har glemt at tage en dosis, skal du blot tage den næste til sædvanlig tid. Tag ikke dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Spørg lægen eller apotekspersonalet hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Nogle af bivirkningerne kan dog være alvorlige og kan kræve medicinsk behandling.

Der er indberettet sjældne tilfælde af allergiske hudreaktioner (udslæt, nældefeber) samt opsvulmet ansigt, læber og/eller tunge hos patienter, der har modtaget behandling med irbesartan. **Hvis du får et eller flere af disse symptomer eller får åndenød**, skal du holde op med at tage CoAprovel og straks søge lægehjælp.

Hyppigheden af nedenstående bivirkninger er angivet på følgende måde:

Almindelig: kan påvirke op til 1 ud af 10 patienter

Ikke almindelig: kan påvirke op til 1 ud af 100 patienter

Følgende bivirkninger er indberettet i medicinske forsøg med patienter, som fik CoAprovel:

Almindelige bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 10 patienter)

- kvalme/opkastning
- unormal vandladning
- træthed
- svimmelhed (også når man rejser sig fra liggende eller siddende stilling)
- blodprøver, der viser en forhøjet mængde af et enzym, der måler muskel- og hjertefunktionen (kreatinkinase) eller stigning i stoffer, som måler nyrefunktionen (carbamid, kreatinin).

Hvis nogen af disse bivirkninger medfører problemer for dig, kontakt da lægen.

Ikke almindelige bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 100 patienter)

- diarré
- lavt blodtryk
- besvimelse
- hjertebanken
- rødmen
- hævelse
- problemer med seksuel formåen
- blodprøver kan vise nedsat mængde af kalium og natrium i blodet.

Hvis nogen af disse bivirkninger medfører problemer for dig, kontakt da lægen.

Bivirkninger indberettet efter markedsføring af CoAprovel

Der er indberettet bivirkninger efter markedsføring af CoAprovel. Bivirkninger, hvor hyppigheden ikke er kendt, er: hovedpine, ringen for ørerne, hoste, smagsforstyrrelser, forstoppelse, led- og muskelsmerter, leversygdom og nedsat nyrefunktion, øget mængde af kalium i blodet og allergiske reaktioner såsom udslæt, nældefeber, opsvulmet ansigt, læber, mund, tunge og hals. Der er i sjældne tilfælde også indberettet gulsot (gulfarvning af huden og/eller det hvide i øjnene).

Som ved al behandling med kombination af 2 aktive stoffer, kan det ikke udelukkes, at der forekommer bivirkninger, som er forårsaget af hvert af de enkelte stoffer.

Bivirkninger forbundet med irbesartan alene

Foruden de ovennævnte bivirkninger er der også indberettet brystmerter, alvorlige allergiske reaktioner (anafylaktisk shock), nedsat antal røde blodlegemer (blodmangel – symptomerne kan inkludere træthed, hovedpine, stakåndethed under motion, svimmelhed og bleghed), fald i antallet af blodplader (en blodcelle, der er afgørende for størkning af blodet) og lavt blodsukterniveau.

Bivirkninger forbundet med hydrochlorthiazid alene

Appetitmangel; maveirritation; mavekramper; forstoppelse; gulsot (hvor huden og/eller det hvide i øjnene bliver gulfarvet); bugspytkirtelbetændelse, med stærke smerter i øvre mave-region, ofte forbundet med kvalme og opkastning; søvnproblemer; depression; sløret syn; mangel på hvide blodceller, som kan resultere i hyppige infektioner; feber; nedsat antal blodplader (blodceller, som er nødvendige for, at blodet kan størkne); nedsat antal af røde blodceller (blodmangel), som karakteriseres ved træthed, hovedpine, forpustethed ved motion, svimmelhed og bleghed; nyresygdom; lungeproblemer, inklusive lungebetændelse eller ophobning af væske i lungerne; øget følsomhed af huden for sol; årebetændelse; hudsygdom som karakteriseres ved afskalning af huden over hele kroppen; kutan lupus erythematosus, som ses i form af udslæt i ansigt, hals og hovedbund; allergiske reaktioner; svækkelse og muskelkramper; ændring i puls; nedsat blodtryk efter ændringer i kropsstilling; hævelse af spytkirtler; højt sukkerindhold i blodet; sukker i urinen; øgning i bestemte typer af fedt i blod; høj mængde urinsyre i blodet, som kan lede til urinsyregigt.

Meget sjældne bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 10.000 patienter): Akut åndedrætsbesvær (symptomer omfatter svær åndenød, feber, svaghed og forvirring).

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data): Hud- og læbekræft (non-melanom hudkræft), nedsat syn eller øjensmerter som følge af højt tryk (mulige tegn på væskeansamling i det vaskulære lag i øjet (choroidal effusion) eller akut snærvinklet glaukom).

De bivirkninger, der er forbundet med hydrochlorthiazid, kan blive forstærket ved højere doser.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og blisterpakningen efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

CoAprovel indeholder:

- De aktive stoffer er irbesartan og hydrochlorthiazid. Hver tablet af CoAprovel 300 mg/12,5 mg tabletter indeholder 300 mg irbesartan og 12,5 mg hydrochlorthiazid.
 - Øvrige indholdsstoffer: lactosemonohydrat, mikrokrySTALLinsk cellulose, croscarmellosenatrium, hypromellose, silica, magnesiumstearat, titaniumdioxid (E 171), macrogol 3000, rød og gul jernoxid, carnaubavoks.
- Se punkt 2 "CoAprovel indeholder lactose"

Udseende og pakningsstørrelser

CoAprovel 300 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter er ferskenfarvet, bikonvekse, ovalformede med et hjerte præget på den ene side og nummeret 2876 på den anden side.

CoAprovel 300 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter leveres i blisterpakninger af 14, 28, 30, 56, 84, 90 eller 98 filmovertrukne tabletter. Der fås også enkeltdosisblisterpakninger med 56 x 1 tablet til hospitalsbrug.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrig

Fremstiller

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1, rue de la Vierge
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex - Frankrig

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37100 Tours – Frankrig

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη 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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország

sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel.: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

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

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.

Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA

Tel: +371 6 616 47 50

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

Indlægsseddel: Information til brugeren
CoAprovel 300 mg/25 mg filmovertrukne tabletter
irbesartan/hydrochlorthiazid

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide
- Lægen har ordineret CoAprovel til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage CoAprovel
3. Sådan skal du tage CoAprovel
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

CoAprovel indeholder en kombination af to aktive lægemidler, irbesartan og hydrochlorthiazid. Irbesartan tilhører en medicingruppe der kaldes angiotensin-II receptorantagonister. Angiotensin-II er et stof, der produceres i kroppen, og som binder sig til receptorer i blodårerne og får dem til at trække sig sammen. Dette medfører, at blodtrykket øges. Irbesartan forebygger at angiotensin-II binder sig til disse receptorer. Derved afslappes blodårerne, og blodtrykket falder.

Hydrochlorthiazid tilhører en medicingruppe, der kaldes thiaziddiuretika. Thiaziddiuretika øger urinudskillelse og sænker derved blodtrykket.

Når de to aktive stoffer i CoAprovel gives samtidigt, er deres effekt på blodtrykket større, end hvis de blev givet hver for sig.

CoAprovel bruges til at behandle forhøjet blodtryk, når behandling med irbesartan eller hydrochlorthiazid hver for sig ikke har givet tilstrækkelig kontrol over blodtrykket.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage CoAprovel

Tag ikke CoAprovel:

- hvis du er allergisk over for irbesartan eller et af de øvrige indholdsstoffer i CoAprovel (angivet i punkt 6)
- hvis du er allergisk over for hydrochlorthiazid eller over for sulfonamidholdig medicin
- hvis du er **længere end 3. måned henne i din graviditet**. (Du bør heller ikke tage CoAprovel i begyndelsen af graviditeten – se afsnittet om graviditet)
- hvis du har **alvorlige lever- eller nyreproblemer** (spørg lægen, hvis du er i tvivl)
- hvis du har **problemer med urinproduktionen**
- hvis din læge har konstateret, at du har **konstant forhøjet calcium eller lavt kalium i blodet**
- **hvis du har diabetes eller nedsat nyrefunktion**, og du bliver behandlet med et lægemiddel, der sænker blodtrykket, som indeholder aliskiren.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager CoAprovel, hvis du oplever følgende:

- hvis du får **hyppig opkastning eller diarré**

- hvis du lider af **nyreproblemer** eller er **nyretransplanteret**
- hvis du lider af **hjerterproblemer**
- hvis du lider af **leverproblemer**
- hvis du lider af **diabetes**
- hvis du udvikler **lavt blodsukkerniveau** (symptomerne kan inkludere svedtendens, svaghed, sult, svimmelhed, skælven, hovedpine, rødmen eller bleghed, følelsesløshed, hurtige og hamrende hjerteslag), især hvis du er i behandling for diabetes
- hvis du lider af **erytematøs lupus** (også kaldet lupus eller systemisk lupus erythematosus)
- hvis du lider af **primær aldosteronisme** (tilstand med høj produktion af hormonet aldosteron, som gør, at der ophobes natriumsalt i kroppen, og blodtrykket derfor stiger)
- hvis du tager en af følgende lægemidler, der anvendes til at behandle forhøjet blodtryk:
 - en ACE-hæmmer (f.eks. enalapril, lisinopril, ramipril) især hvis du har nyreproblemer, der skyldes diabetes.
 - aliskiren.
- hvis du har haft **hudkræft, eller hvis du udvikler en uventet hudlæsion** under behandlingen. Behandling med hydrochlorthiazid, navnlig ved langtidsbrug af høje doser, kan øge risikoen for visse typer hud- og læbekræft (non-melanom hudkræft). Beskyt huden mod sollys og UV- stråler, mens du tager CoAprovel.
- hvis du tidligere har haft vejrtræknings- eller lungeproblemer (herunder betændelse eller væske i lungerne) efter indtagelse af hydrochlorthiazid. Hvis du udvikler alvorlig åndenød eller vejrtrækningsbesvær efter at have taget CoAprovel, skal du straks søge lægehjælp.

Din læge vil måske regelmæssigt kontrollere din nyrefunktion, dit blodtryk og mængden af elektrolytter (f.eks. kalium) i dit blod.

Se også information under ”Tag ikke CoAprovel”.

Du skal fortælle det til din læge, hvis du tror du er gravid eller planlægger at blive gravid. CoAprovel frarådes tidligt i graviditeten, og du må ikke tage CoAprovel, hvis du er længere end 3 måneder henne i din graviditet, da det kan skade dit barn alvorligt, hvis det tages i denne periode (se afsnittet om graviditet).

Du skal også oplyse lægen om det:

- hvis du er på en **saltfattig diæt**
- hvis du har symptomer som **voldsom tørst, mundtørhed, følelse af svaghed, sløvhed, muskelsmerter eller -kramper, kvalme, opkastning** eller en **voldsom hjertebanken**, som kan være tegn på for kraftig effekt af hydrochlorthiazid (der er indeholdt i CoAprovel)
- hvis du oplever **øget følsomhed af huden for sol** med solskoldningssymptomer (såsom rødme, kløe, hævelse, blæredannelse), som forekommer hurtigere end normalt
- hvis du skal **opereres** eller **bedøves**
- hvis du **oplever nedsat syn, eller du får smerter i et af eller begge dine øjne**, mens du tager CoAprovel. Dette kan være symptomer på væskeansamling i det vaskulære lag i øjet (choroidal effusion) eller et øget tryk i øjet (glaukom), og det kan opstå i løbet af timer eller op til en uge efter at have taget CoAprovel. Dette kan føre til permanent synstab, hvis det ikke behandles. Hvis du tidligere har haft en penicillin- eller sulfonamidallergi, kan du have en højere risiko for at udvikle dette. Du skal stoppe behandlingen med CoAprovel og omgående søge lægehjælp.

Indholdet af hydrochlorthiazid i medicinen kan give et positivt analysesvar ved dopingtest.

Børn og unge

CoAprovel må ikke gives til børn og unge (under 18 år).

Brug af anden medicin sammen med CoAprovel

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

Vanddrivende stoffer som hydrochlorthiazider, der findes i CoAprovel, kan påvirke anden medicin. Tag ikke medicin, der indeholder lithium, samtidig med at du tager CoAprovel uden grundig vejledning fra lægen.

Din læge kan blive nødt til at ændre din dosis og/eller tage andre forholdsregler:

Hvis du tager en ACE-hæmmer eller aliskiren (se også information under ”Tag ikke CoAprovel” og ”Advarsler og forsigtighedsregler”).

Det kan være nødvendigt at tage blodprøver, hvis du tager:

- kaliumtilskud
- salterstatninger, der indeholder kalium
- kalium-besparende medicin eller andre vanddrivende midler
- visse afføringsmidler
- medicin til behandling af urinsyreigt
- terapeutisk vitamin D-tilskud
- medicin til kontrol af hjerterytmen
- medicin for diabetes (tabletter såsom repaglinid eller insulin)
- carbamazepin (medicin, der bruges mod epilepsi)

Det er også vigtigt at fortælle lægen, hvis du tager anden medicin for at nedsætte blodtrykket, steroider, kræftmedicin, smertestillende medicin, gigtmedicin, eller colestyramin og colestipolresiner til at sænke blodets kolesterol.

Brug af CoAprovel sammen med mad og drikke

CoAprovel kan tages med og uden mad.

Hvis du drikker alkohol, mens du er i behandling med dette produkt, kan du opleve, at du bliver mere svimmel, især når du rejser dig op fra siddende stilling. Dette skyldes stoffet hydrochlorthiazid, som findes i CoAprovel.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Graviditet

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager CoAprovel.

Din læge vil normalt anbefale, at du stopper med at tage CoAprovel, inden du bliver gravid, eller så snart du ved, at du er gravid. Lægen vil anbefale, at du tager anden medicin i stedet for CoAprovel. CoAprovel bør ikke tages i den tidlige graviditet og må ikke tages, hvis du er længere end 3 måneder henne i graviditeten, da det kan skade dit barn alvorligt, hvis det tages efter tredje måned af graviditeten.

Amning

Fortæl det til lægen, hvis du ammer eller skal begynde at amme. CoAprovel frarådes til ammende mødre, og lægen vil sædvanligvis vælge en anden behandling til dig, hvis du ønsker at amme dit barn, især hvis dit barn er nyfødt eller født for tidligt.

Trafik- og arbejdssikkerhed

CoAprovel påvirker sandsynligvis ikke din evne til at køre bil eller betjene maskiner. Men man kan opleve svimmelhed eller træthed, når man behandles for forhøjet blodtryk. Hvis du bliver svimmel eller træt, skal du tale med lægen, inden du kører bil eller betjener maskiner.

CoAprovel indeholder lactose

Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

CoAprovel indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage CoAprovel

Tag altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl så spørg lægen eller på apoteket.

Dosis:

Den anbefalede dosis af CoAprovel er en tablet dagligt. Lægen vil sandsynligvis starte behandling med CoAprovel, hvis den tidligere behandling ikke sænkede dit blodtryk tilstrækkeligt. Lægen vil forklare, hvordan du skifter fra den tidligere behandling til behandling med CoAprovel.

Sådan tages medicinen

CoAprovel skal tages **gennem munden**. Tabletterne skal synkes med en tilstrækkelig mængde væske (for eksempel 1 glas vand). Du kan tage CoAprovel med eller uden mad. Prøv at tage medicinen på ca. samme tidspunkt hver dag. Det er vigtigt, at du fortsætter med at tage CoAprovel, indtil lægen siger, du kan stoppe.

Den maksimale blodtryksænkende effekt nås 6-8 uger efter behandlingen er påbegyndt.

Hvis du har taget for mange CoAprovel

Hvis du ved et uheld har taget for mange tabletter, skal du omgående kontakte lægen.

Børn og unge må ikke få CoAprovel

CoAprovel må ikke gives til børn under 18 år. Hvis et barn sluger en eller flere tabletter, skal du straks kontakte lægen.

Hvis du har glemt at tage CoAprovel

Hvis du har glemt at tage en dosis, skal du blot tage den næste til sædvanlig tid. Tag ikke dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Spørg lægen eller på apoteket hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Nogle af bivirkningerne kan dog være alvorlige og kan kræve medicinsk behandling.

Der er indberettet sjældne tilfælde af allergiske hudreaktioner (udslæt, nældefeber) samt opsvulmet ansigt, læber og/eller tunge hos patienter, der har modtaget behandling med irbesartan. **Hvis du får et eller flere af disse symptomer eller får åndenød**, skal du holde op med at tage CoAprovel og straks søge lægehjælp.

Hyppigheden af nedenstående bivirkninger er angivet på følgende måde:

Almindelig: kan påvirke op til 1 ud af 10 patienter

Ikke almindelig: kan påvirke op til 1 ud af 100 patienter

Følgende bivirkninger er indberettet i medicinske forsøg med patienter, som fik CoAprovel:

Almindelige bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 10 patienter)

- kvalme/opkastning
- unormal vandladning
- træthed
- svimmelhed (også når man rejser sig fra liggende eller siddende stilling)
- blodprøver, der viser en forhøjet mængde af et enzym, der måler muskel- og hjertefunktionen (kreatinkinase) eller stigning i stoffer, som måler nyrefunktionen (carbamid, kreatinin).

Hvis nogen af disse bivirkninger medfører problemer for dig, kontakt da lægen.

Ikke almindelige bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 100 patienter)

- diarré
- lavt blodtryk
- besvimelse
- hjertebanken
- rødmen
- hævelse
- problemer med seksuel formåen
- blodprøver kan vise nedsat mængde af kalium og natrium i blodet.

Hvis nogen af disse bivirkninger medfører problemer for dig, kontakt da lægen.

Bivirkninger indberettet efter markedsføring af CoAprovel

Der er indberettet bivirkninger efter markedsføring af CoAprovel. Bivirkninger, hvor hyppigheden ikke er kendt, er: hovedpine, ringen for ørerne, hoste, smagsforstyrrelser, forstoppelse, led- og muskelsmerter, leversygdom og nedsat nyrefunktion, øget mængde af kalium i blodet og allergiske reaktioner såsom udslæt, nældefeber, opsvulmet ansigt, læber, mund, tunge og hals. Der er i sjældne tilfælde også indberettet gulsot (gulfarvning af huden og/eller det hvide i øjnene).

Som ved al behandling med kombination af 2 aktive stoffer, kan det ikke udelukkes, at der forekommer bivirkninger, som er forårsaget af hvert af de enkelte stoffer.

Bivirkninger forbundet med irbesartan alene

Foruden de ovennævnte bivirkninger er der også indberettet brystmerter, alvorlige allergiske reaktioner (anafylaktisk shock), nedsat antal røde blodlegemer (blodmangel – symptomerne kan inkludere træthed, hovedpine, stakåndethed under motion, svimmelhed og bleghed), fald i antallet af blodplader (en blodcelle, der er afgørende for størkning af blodet) og lavt blodsukterniveau.

Bivirkninger forbundet med hydrochlorthiazid alene

Appetitmangel; maveirritation; mavekramper; forstoppelse; gulsot (hvor huden og/eller det hvide i øjnene bliver gulfarvet); bugspytkirtelbetændelse, med stærke smerter i øvre mave-region, ofte forbundet med kvalme og opkastning; søvnproblemer; depression; sløret syn; mangel på hvide blodceller, som kan resultere i hyppige infektioner; feber; nedsat antal blodplader (blodceller, som er nødvendige for, at blodet kan størkne); nedsat antal af røde blodceller (blodmangel), som karakteriseres ved træthed, hovedpine, forpustethed ved motion, svimmelhed og bleghed; nyresygdom; lungeproblemer, inklusive lungebetændelse eller ophobning af væske i lungerne; øget følsomhed af huden for sol; årebetændelse; hudsygdom som karakteriseres ved afskalning af huden over hele kroppen; kutan lupus erythematosus, som ses i form af udslæt i ansigt, hals og hovedbund; allergiske reaktioner; svækkelse og muskelkramper; ændring i puls; nedsat blodtryk efter ændringer i kropsstilling; hævelse af spytkirtler; højt sukkerindhold i blodet; sukker i urinen; øgning i bestemte typer af fedt i blod; høj mængde urinsyre i blodet, som kan lede til urinsyregigt.

Meget sjældne bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 10.000 patienter): Akut åndedrætsbesvær (symptomer omfatter svær åndenød, feber, svaghed og forvirring).

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data): Hud- og læbekræft (non-melanom hudkræft), nedsat syn eller øjensmerter som følge af højt tryk (mulige tegn på væskeansamling i det vaskulære lag i øjet (choroidal effusion) eller akut snærvinklet glaukom).

De bivirkninger, der er forbundet med hydrochlorthiazid, kan blive forstærket ved højere doser.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og blisterpakningen efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

CoAprovel indeholder:

- De aktive stoffer er irbesartan og hydrochlorthiazid. Hver tablet af CoAprovel 300 mg/25 mg tabletter indeholder 300 mg irbesartan og 25 mg hydrochlorthiazid.
- Øvrige indholdsstoffer: lactosemonohydrat, mikrokrySTALLinsk cellulose, croscarmellose, hypromellose, silica, magnesiumstearat, titaniumdioxid (E 171), macrogol 3350, rød, gul og sort jernoxid, prægelatiniseret majsstivelse, carnaubavoks.
Se punkt 2 "CoAprovel indeholder lactose"

Udseende og pakningsstørrelser

CoAprovel 300 mg/25 mg filmovertrukne tabletter er lyserød, bikonvekse, ovalformede med et hjerte præget på den ene side og nummeret 2788 på den anden side.

CoAprovel 300 mg/25 mg filmovertrukne tabletter leveres i blisterpakninger af 14, 28, 30, 56, 84, 90 eller 98 filmovertrukne tabletter. Der fås også enkeltdosisblisterpakninger med 56 x 1 tablet til hospitalsbrug.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrig

Fremstiller

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1, rue de la Vierge
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex - Frankrig

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37100 Tours - Frankrig

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika

Sanofi s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Danmark

Sanofi A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel: 0800 52 52 010

Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη 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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország

sanofi-aventis zrt., Magyarország

Tel.: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi S.r.l.

Tel: +39 02 39394275

Nederland

Sanofi B.V.

Tel: +31 20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

Sanofi Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 35 89 400

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

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.

Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA

Tel: +371 6 616 47 50

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.