



1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Apravel 75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.
Apravel 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.
Apravel 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Apravel 75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 75 mg ιρβεσαρτάνη.

Έκδοχο με γνωστές δράσεις: 25,50 mg μονοδριικής λακτόζης ανά επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

Apravel 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg ιρβεσαρτάνη.

Έκδοχο με γνωστές δράσεις: 51,00 mg μονοδριικής λακτόζης ανά επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

Apravel 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 300 mg ιρβεσαρτάνη.

Έκδοχο με γνωστές δράσεις: 102,00 mg μονοδριικής λακτόζης ανά επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Apravel 75 mg: Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο. Λευκό έως υπόλευκο, αμφίκυρτο και ωοειδές δισκίο με μία καρδιά που απεικονίζεται στη μία πλευρά και τον αριθμό 2871 χαραγμένο στην άλλη πλευρά.

Apravel 150 mg: Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο. Λευκό έως υπόλευκο, αμφίκυρτο και ωοειδές δισκίο με μία καρδιά που απεικονίζεται στη μία πλευρά και τον αριθμό 2872 χαραγμένο στην άλλη πλευρά.

Apravel 300 mg: Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο. Λευκό έως υπόλευκο, αμφίκυρτο και ωοειδές δισκίο με μία καρδιά που απεικονίζεται στη μία πλευρά και τον αριθμό 2873 χαραγμένο στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Apravel ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες για τη θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης. Ενδείκνυται επίσης για τη θεραπεία της νεφροπάθειας σε ενήλικες ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, σαν μέρος της αγωγής με αντιυπερτασικό φαρμακευτικό προϊόν (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4, 4.5 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία: Η συνήθης συνιστώμενη αρχική δόση και δόση συντήρησης είναι 150 mg μία φορά την ημέρα, με ή χωρίς τροφή. Το Apravel με δόση 150 mg μία φορά την ημέρα γενικά εξασφαλίζει μια καλύτερη 24ωρη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης από ότι η δόση των 75 mg. Ωστόσο, έναρξη της θεραπείας με 75 mg θα πρέπει να εξετάζεται, κυρίως σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση και στους ηλικιωμένους πάνω από 75 ετών. Στους ασθενείς που δεν έχει ικανοποιητικά ρυθμισθεί η αρτηριακή πίεση με δόση 150 mg μία φορά την ημέρα, η δόση του Apravel μπορεί να αυξηθεί στα 300 mg ή να προστεθούν άλλοι αντιυπερτασικοί παράγοντες (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4, 4.5 και 5.1). Ιδιαίτερως, η προσθήκη ενός διουρητικού όπως η υδροχλωροθειαζίδη έχει αποδειχθεί ότι έχει αθροιστική δράση με το Apravel (βλ. παράγραφο 4.5). Σε υπερτασικούς ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, η θεραπεία πρέπει να αρχίζει με 150 mg ιρβεσαρτάνη μία φορά την ημέρα και να προσαρμόζεται μέχρι 300 mg μία φορά την ημέρα, ως επιθυμητή δόση συντήρησης για την θεραπεία της νεφροπάθειας. Η αποδίεση του οφέλους στους νεφρούς από το Apravel σε υπερτασικούς με διαβήτη τύπου 2 ασθενείς, στηρίζεται σε μελέτες, όπου η ιρβεσαρτάνη χρησιμοποιήθηκε μαζί με άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες, όπου χρειαζόταν, για να επιτευχθεί η επιθυμητή αρτηριακή πίεση (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4, 4.5 και 5.1). **Ειδικά πληθυσμοί:** **Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας:** Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Μία χαμηλότερη αρχική δόση (75 mg) θα πρέπει να εξετάζεται για ασθενείς που βρίσκονται σε αιμοκάθαρση (βλ. παράγραφο 4.4). **Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας:** Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ελαφρά ως μετρίου βαθμού έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας. Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία για ασθενείς με σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας. **Ηλικιωμένοι:** Αν και θα πρέπει να εξετάζεται έναρξη της θεραπείας με 75 mg για ασθενείς μεγαλύτερους των 75 χρόνων, ρύθμιση της δοσολογίας δεν είναι συνήθως απαραίτητη για τους ηλικιωμένους. **Παιδιατρικός πληθυσμός:** Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Apravel σε παιδιά ηλικίας 0 έως 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στην παράγραφο 4.8, 5.1 και 5.2 αλλά δε μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία. **Τρόπος χορήγησης:** Από στόματος χρήση

4.3 Αντενδείξεις

Υπεραισθησία στο δραστικό συστατικό ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6). Η ταυτόχρονη χρήση του Apravel με προϊόντα που περιέχουν αλκοκρινή αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Μειωμένος ενδοαγγειακός όγκος: συμπτωματική υπόταση, ιδίως μετά την πρώτη δόση, μπορεί να εμφανισθεί σε ασθενείς με μειωμένο όγκο πλάσματος ή/και νατρίου λόγω έντονης θεραπείας με διουρητικά, δίαιτας με περιορισμένο αλάτι, διάρροιας ή εμέτου. Τέτοιου είδους καταστάσεις πρέπει να διορθώνονται πριν από τη χορήγηση του Apravel. **Νεφρογεννητική υπέρταση:** υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για βαρεία υπόταση και νεφρική ανεπάρκεια σε ασθενείς με αμφοτερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας ή με στένωση της αρτηρίας σε ένα νεφρό που λειτουργεί μόνος του, οι οποίοι υποβάλλονται σε θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης. Αν και αυτό δεν έχει αποδειχθεί με το Apravel, ένα παρόμοιο αποτέλεσμα θα μπορούσε να είναι αναμενόμενο με ανταγωνιστές των υποδοχών της αγγειοτασίνης-II. **Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και μετατόχιση νεφρού:** όταν το Apravel χρησιμοποιείται σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, συνιστάται περιοδικός έλεγχος του καλίου και της κρεατινίνης του ορού. Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με την χορήγηση του Apravel σε ασθενείς που έχουν κάνει πρόσφατα μεταμόσχευση νεφρού. **Υπερτασικοί ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και νεφροπάθεια:** οι δράσεις της ιρβεσαρτάνης στους νεφρούς και στα καρδιαγγειακά επεισόδια δεν ήταν ομοιόμορφες σε όλες τις υπο-ομάδες, σε μία ανάλυση που έγινε στα μελέτες σε ασθενείς με προχωρημένη νεφροπάθεια. Ιδιαίτερως, εμφανίσθηκαν λιγότερο ευνοϊκές στις γυναίκες και στους έγχρωμους εθελοντές (βλ. παράγραφο 5.1). **Διπλό αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης – αγγειοτασίνης – αλδοστερόνης (PAA):** υπάρχουν αποδείξεις ότι η ταυτόχρονη χρήση αναστολών MEA, αποκλειστών των υποδοχών αγγειοτασίνης II ή αλκοκρινών αυξάνει τον κίνδυνο υπότασης, υπερκαλιαιμίας και μεμμενής νεφρικής λειτουργίας (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας). Ως εκ τούτου, διπλό αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (RAAS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολών MEA, αποκλειστών των υποδοχών αγγειοτασίνης II ή αλκοκρινών δεν συνιστάται (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1). Εάν η θεραπεία διπλού αποκλεισμού θεωρείται απολύτως απαραίτητη, αυτό θα πρέπει να λάβει χώρα μόνο κάτω από την επίβλεψη ειδικού και με συχνή στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, των ηλεκτρολυτών και της αρτηριακής πίεσης. Οι αναστολείς MEA και οι αποκλειστές των υποδοχών αγγειοτασίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια. **Υπερκαλιαιμία:** όπως και με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, υπερκαλιαιμία μπορεί να εμφανισθεί κατά την διάρκεια της θεραπείας με Apravel, ειδικά όταν υπάρχει έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, εμφανής πρωτεϊνουρία που οφείλεται σε διαβητική νεφροπάθεια και/ή καρδιακή ανεπάρκεια. Συνιστάται διαρκής έλεγχος του καλίου του ορού για ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο (βλ. παράγραφο 4.5). **Υπογλυκαιμία:** το Apravel μπορεί να προκαλέσει υπογλυκαιμία ιδιαίτερα σε ασθενείς με διαβήτη. Σε ασθενείς που λαμβάνουν ινσουλίνη ή αντιδιαβητική θεραπεία συνιστάται συστηματικός έλεγχος των επιπέδων γλυκόζης στο

αίμα ώστε να γίνει προσαρμογή της δόσης της ινσουλίνης ή των αντιδιαβητικών εφόσον και όταν κριθεί απαραίτητο (βλ. παράγραφο 4.5). **Διέθ:** ο συνδυασμός λιθίου με Apravel δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.5). **Στένωση της αορτικής και μιτροειδούς βαλβίδας, αποφρακτική υπερτροφική καρδιομυοπάθεια:** όπως και με άλλους αγγειοδιασταλτικούς παράγοντες, συνιστάται ειδική προσοχή για τους ασθενείς που υποφέρουν από στένωση της αορτικής ή μιτροειδούς βαλβίδας ή από αποφρακτική, υπερτροφική καρδιομυοπάθεια. **Πρωτογενής αλδοστερονισμός:** ασθενείς με πρωτογενή αλδοστερονισμό γενικά δεν θα ανταποκριθούν σε αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα που δρουν με αναστολή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης. Ως εκ τούτου δεν συνιστάται η χρήση του Apravel. **Γενικά:** σε ασθενείς των οποίων ο αγγειακός τόνος και η νεφρική λειτουργία εξαρτώνται βασικά από τη δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (π.χ. ασθενείς με σοβαρή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή με υποκείμενη νεφρική νόσο, συμπεριλαμβανομένης της στένωσης της νεφρικής αρτηρίας), η θεραπεία με αναστολές του μεταρρηπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης ή ανταγωνιστές των υποδοχών της αγγειοτασίνης-II που επηρεάζουν αυτό το σύστημα έχει συσχετιστεί με οξεία υπόταση, αζωθαιμία, ολιγουρία, ή απάνιως με οξεία νεφρική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.5). Όπως και με κάθε αντιυπερτασικό παράγοντα, υπερβολική μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια ή ισχαιμική καρδιαγγειακή νόσο μπορεί να προκαλέσει έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό αγγειακό επεισόδιο. Όπως έχει παρατηρηθεί με τους αναστολές του μεταρρηπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης, η ιρβεσαρτάνη και οι άλλοι ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης, είναι προφανώς λιγότερο αποτελεσματικοί στη μείωση της αρτηριακής πίεσης στους μαύρους ασθενείς από ότι σε μη μαύρους ασθενείς, πιθανόν λόγω υψηλότερης επίπτωσης καταστάσεων με χαμηλή ρενίνη στον πληθυσμό των μαύρων υπερτασικών (βλ. παράγραφο 5.1). **Κύηση:** η θεραπεία με Ανταγωνιστές των Υποδοχών της Αγγειοτασίνης II (AIIARs) δεν πρέπει να ξεκινά κατά τη διάρκεια της κύησης. Εκτός εάν η συνεχιζόμενη θεραπεία με AIIARs θεωρηθεί απαραίτητη, στους ασθενείς που σχεδιάζουν εγκυμοσύνη πρέπει να γίνεται αλλαγή σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες που έχουν καθιερωμένη εικόνα ασφάλειας για χρήση κατά την κύηση. Όταν διαπιστώνεται εγκυμοσύνη, η θεραπεία με AIIARs πρέπει να διακοπεί αμέσως, και εάν αρμόζει, πρέπει να ξεκινά εναλλακτική θεραπεία (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.6). **Παιδιατρικός πληθυσμός:** η ιρβεσαρτάνη είναι μελετηθεί σε παιδιατρικούς πληθυσμούς με ηλικία από 6 έως 16 ετών, αλλά τα μέχρι τώρα δεδομένα είναι ανεπαρκή για να υποστηρίξουν τη χρήση σε παιδιά μέχρι να υπάρχουν επιπλέον δεδομένα (βλ. παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2). **Έκδοχα:** Το Apravel επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική έλλειψη λακτάσης ή δυσασπορόφιση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο. Το Apravel επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει νάτριο. Η ποσότητα του νατρίου είναι μικρότερη του 1 mmol (23 mg) ανά δισκίο οπότε θεωρείται «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης
Διουρητικά και άλλοι αντιυπερτασικοί παράγοντες: άλλοι αντιυπερτασικοί παράγοντες είναι δυνατόν να αυξήσουν την υποστασιακή δράση της ιρβεσαρτάνης, ωστόσο το Apravel έχει χορηγηθεί με ασφάλεια με άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες, όπως β-αποκλειστές, μακράς διάρκειας δράσεως ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου και θιαζιδικού τύπου διουρητικά. Προηγούμενη θεραπεία με υψηλή δόση διουρητικών μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένο όγκο και να δημιουργήσει κίνδυνο εμφανίσεως υπότασης κατά την έναρξη της θεραπείας με Apravel (βλ. παράγραφο 4.4). **Προϊόντα που περιέχουν αλκοκρινή ή αναστολείς MEA:** τα δεδομένα από κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (RAAS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολών MEA, αποκλειστών των υποδοχών αγγειοτασίνης II ή αλκοκρινών συσχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα ανεπιθύμητων συμβάντων όπως η υπόταση, η υπερκαλιαιμία και η μειωμένη νεφρική λειτουργία (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας) σε σύγκριση με τη χρήση ενός μόνου παράγοντα που δρα στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (RAAS) (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1). **Συμπληρώματα καλίου και καλιοπροστατευτικά διουρητικά:** με βάση την εμπειρία από την χρήση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης, ταυτόχρονη χορήγηση καλιοπροστατευτικών διουρητικών, συμπληρωμάτων καλίου, υποκαταστάτων άλατος που περιέχουν κάλιο ή άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που μπορούν να αυξήσουν τα επίπεδα του καλίου στον ορό (π.χ. ηπαρίνη) μπορεί να οδηγήσει σε αυξήσεις του καλίου στον ορό και ως εκ τούτου, δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4). **Διέθ:** αναστρέψιμες αυξήσεις στις συγκεντρώσεις του λιθίου στον ορό και τοξικότητα έχουν αναφερθεί κατά την διάρκεια ταυτόχρονης χορήγησης λιθίου με αναστολείς του μεταρρηπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης. Παρόμοιες δράσεις έχουν μέχρι στιγμής πολύ σπάνια αναφερθεί με την ιρβεσαρτάνη. Ως εκ τούτου, αυτός ο συνδυασμός δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4). Εάν υπάρχει ανάγκη να χρησιμοποιηθεί ο συνδυασμός, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων του λιθίου στον ορό. **Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα:** όταν ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II χορηγηθούν ταυτόχρονα με μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (δηλ. εκλεκτικοί αναστολείς COX-2, ακετυλοσαλικυλικό οξύ (> 3g/ημέρα) και μη-εκλεκτικοί NSAIDs), μπορεί να παρουσιασθεί εξασθένιση της αντιυπερτασικής δράσης της ιρβεσαρτάνης. Όπως και με τους αναστολείς MEA, ταυτόχρονη χρήση ανταγωνιστών της αγγειοτασίνης II και NSAIDs μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας, περιλαμβανομένης πιθανής οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, και αύξηση του καλίου του ορού, ιδιαίτερως σε ασθενείς με προϋπάρχουσα πτωχή νεφρική λειτουργία. Ο συνδυασμός θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους. Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν επαρκή ποσότητα υγρών και θα πρέπει να δίδεται προσοχή στην παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας μετά την έναρξη της θεραπείας συνδυασμού, και περιοδικά μετά από αυτή. **Ρεταγλινίδη:** η ιρβεσαρτάνη έχει την ικανότητα να καταστέλλει τη δράση του OATP1B1. Κλινική μελέτη έδειξε ότι η χορήγηση ιρβεσαρτάνης 1 ώρα πριν την ρεταγλινίδη είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της C_{max} και του AUC της ρεταγλινίδης (οποσότητα για OATP1B1) κατά 1,8 και 1,3 φορές αντίστοιχα. Σε άλλη μελέτη δεν αναφέρθηκε σχετική αλληλεπίδραση στην φαρμακοκινητική των δύο φαρμάκων μετά την συγχρόνηση τους. Επομένως μπορεί να κριθεί απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης της αντιδιαβητικής θεραπείας π.χ. ρεταγλινίδη (βλ. παράγραφο 4.4). **Πρόσθετες πληροφορίες για αλληλεπιδράσεις της ιρβεσαρτάνης:** σε κλινικές μελέτες, η φαρμακοκινητική της ιρβεσαρτάνης δεν επηρεάστηκε από την υδροχλωροθειαζίδη. Η ιρβεσαρτάνη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP2C9 και σε μικρότερη έκταση με γλυκουρονίδωση. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές φαρμακοκινητικές ή φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις όταν η ιρβεσαρτάνη συγχρόνηθηκε με βαρφαρίνη, ένα φαρμακευτικό προϊόν που μεταβολίζεται από το CYP2C9. Οι επιδράσεις των επαγωγών του CYP2C9 όπως η ριφαμπικίνη στη φαρμακοκινητική της ιρβεσαρτάνης δεν έχουν αξιολογηθεί. Η φαρμακοκινητική της διοξινίνης δεν επηρεάστηκε από συγχρόνηση με ιρβεσαρτάνη.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση: Η χρήση AIIARs δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης (βλέπε παράγραφο 4.4). Η χρήση AIIARs αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και του τρίτου τριμήνου της κύησης (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4). Οι επιδημιολογικές ενδείξεις σχετικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά από έκθεση σε αναστολείς MEA κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης δεν οδήγησαν σε ασφαλή συμπεράσματα. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί μια μικρή αύξηση του κινδύνου. Παρότι δεν υπάρχουν ελεγχόμενα επιδημιολογικά δεδομένα για τον κίνδυνο με τους Ανταγωνιστές των Υποδοχών της Αγγειοτασίνης II (AIIARs), τέτοιου κινδύνου μπορεί να υπάρχουν για την κατηγορία αυτή των φαρμάκων. Εκτός εάν η συνεχιζόμενη θεραπεία με AIIARs θεωρηθεί απαραίτητη, στους ασθενείς που σχεδιάζουν εγκυμοσύνη πρέπει να γίνεται αλλαγή σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες που έχουν καθιερωμένο προφίλ ασφάλειας για χρήση κατά την κύηση. Όταν διαπιστώνεται εγκυμοσύνη, η θεραπεία με AIIARs πρέπει να σταματά αμέσως, και εάν αρμόζει, πρέπει να ξεκινά εναλλακτική θεραπεία. Είναι γνωστό ότι η έκθεση στη θεραπεία με AIIARs κατά τη διάρκεια του δεύτερου και του τρίτου τριμήνου της κύησης, επάνει εμβρυοτοξικότητα στον άνθρωπο (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοδράμιο, επιβράδυνση της οστεοποίησης του κρανίου) και νεογνική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία). (βλ. παράγραφο 5.3). Εάν υπάρχει έκθεση σε AIIARs από το δεύτερο τρίμηνο της κύησης, συνιστάται υπερχορηγούμενος έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας του ορού και κρανίου. Βρέθη των οποίων οι μητέρες έχουν λάβει AIIARs πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση (βλέπε επίσης τις παραγράφους 4.3 και 4.4). **Θηλασμός:** Δεδομένα ότι δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του Apravel κατά τη διάρκεια του θηλασμού, το Apravel δε συνιστάται και προτιμούνται εναλλακτικές θεραπείες με καλύτερα καθιερωμένα προφίλ ασφάλειας κατά τη διάρκεια της γαλουχίας, ιδιαίτερα όταν πρόκειται για το θηλασμό νεογέννητου ή πρόωμου βρέφους. Δεν

είναι γνωστό εάν η ιβρεσαρτάνη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Τα διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα σε αρουρούσιους έδειξαν απέκκριση της ιβρεσαρτάνης ή των μεταβολιτών της στο γάλα (για λεπτομέρειες βλ. παράγραφο 5.3). **Γνωμίματα:** Η ιβρεσαρτάνη δεν είχε επίδραση στη γονιμότητα αρουρούσιων που έλαβαν θεραπεία και στους απογόνους τους μέχρι τα επίπεδα δόσης που προκαλούν τα πρώτα σημάδια της γονικής τοξικότητας (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Με βάση τις φαρμακοδυναμικές της ιδιότητες, η ιβρεσαρτάνη είναι απίθανο να επηρεάζει την ικανότητα οδήγησης και χρήσης μηχανημάτων. Όταν οδηγείτε οχήματα ή χειρίζεστε μηχανήματα, θα πρέπει να λαμβάνετε υπόψη ότι ζάλη ή εξάντληση μπορεί να εμφανισθούν κατά την διάρκεια της θεραπείας.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες ασθενών με υπέρταση, η συνολική συχνότητα εμφανίσεως ανεπιθύμητων συμβαμάτων δεν διέφερε μεταξύ των ομάδων της ιβρεσαρτάνης (56,2%) και του εικονικού φαρμάκου (56,5%). Διακοπή της θεραπείας λόγω κλίσιου κινικού ή εργαστηριακού ανεπιθύμητου συμβαμάτος ήταν λιγότερο συχνή στους ασθενείς που έλαβαν ιβρεσαρτάνη (3,3%) από ότι στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (4,5%). Η συχνότητα εμφανίσεως ανεπιθύμητων συμβαμάτων δε συσχετίστηκε με την δόση (στο εύρος των συνηθισμένων δόσεων), το γένος, την ηλικία, τη φυλή, ή τη διάρκεια της θεραπείας. Σε διαβητικούς υπερτασικούς ασθενείς με μικρολευκωματινουργία και φυσιολογική νεφρική λειτουργία, αναφέρθηκε ορροστατική ζάλη και ορροστατική υπόταση σε 0,5% των ασθενών (δηλ. όχι συχνά), ωστόσο υψηλότερο από ό,τι με εικονικό φάρμακο. Ο παρακάτω πίνακας παρουσιάζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου που αναφέρθηκαν σε μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, στις οποίες 1.965 υπερτασικοί ασθενείς έλαβαν ιβρεσαρτάνη. Οι όροι που έχουν επισημανθεί με αστερίσκο (*) αναφέρονται στις ανεπιθύμητες ενέργειες, που αναφέρθηκαν επιπλέον σε >2% διαβητικών υπερτασικών ασθενών με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και έκδηλη λευκωματινουργία και σε ποσοστό υψηλότερο του εικονικού φαρμάκου. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρονται παρακάτω, έχει οριστεί χρησιμοποιώντας την ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές (≥1/10) συχνές (≥1/100 έως <1/10) όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100) σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000) πολύ σπάνιες (<1/10.000). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Οι επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια της μετρήσιμης κυκλοφορίας εμπίπτουν αναφέρονται παρακάτω επίσης. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες προέρχονται από αυθόρμητες αναφορές.

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος: Μη γνωστές: αναιμία, θρομβοπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος: Μη γνωστές: αντιδράσεις υπερευαισθησίας όπως αγγειοοίδημα, εξάνθημα, κνίδωση, αναφυλακτική αντίδραση, αναφυλακτική καταπληξία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της ενέργειας: Μη γνωστές: υπερχοληστερόλη, υπογλυκαιμία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος: Συχνές: ζάλη, ορροστατική ζάλη* Μη γνωστές: ίλιγγος, κεφαλαλγία
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου: Μη γνωστές: εμβοές
Καρδιακές διαταραχές: Όχι συχνές: ταχυκαρδία
Αγγειακές διαταραχές: Συχνές: ορροστατική υπόταση* Όχι συχνές: έξαψη
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου: Όχι συχνές: βήχας
Διαταραχές του νασπρενερικού: Συχνές: ναυτία/έμετος Όχι συχνές: διάρροια, δυσπεψία/αίσθημα καύσου Μη γνωστές: δυσανεξία
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων: Όχι συχνές: ίκτερος Μη γνωστές: ηπατίτιδα, μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού: Μη γνωστές: λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού: Συχνές: μυοσκελετικός πόνος* Μη γνωστές: αρθραλγία, μυαλγία (σε ορισμένες περιπτώσεις σχετιζόμενη με αυξημένα επίπεδα κίνησης της κρεατινίνης στο πλάσμα), μυϊκές κράμπες
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών: Μη γνωστές: διαταραχή νεφρικής λειτουργίας περιλαμβανομένων περιπτώσεων νεφρικής ανεπάρκειας σε ασθενείς σε κίνδυνο (βλ. παράγραφο 4.4)
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού: Όχι συχνές: σεξουαλική δυσλειτουργία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης: Συχνές: κόπωση Όχι συχνές: πόνος στο στήθος
Εργασίες: Πολύ συχνές: υπερχοληστερόλη* εμφανίστηκε πιο συχνά σε διαβητικούς ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε ιβρεσαρτάνη από ό,τι σε αυτούς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Σε διαβητικούς υπερτασικούς ασθενείς με μικρολευκωματινουργία και φυσιολογική νεφρική λειτουργία εμφανίστηκε υπερχοληστερόλη (≥5,5 mEq/L) στο 29,4% των ασθενών στην ομάδα της ιβρεσαρτάνης 300 mg και στο 22% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Σε διαβητικούς υπερτασικούς ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και έκδηλη πρωτεϊνουρία εμφανίστηκε υπερχοληστερόλη (≥5,5 mEq/L) στο 46,3% των ασθενών στην ομάδα της ιβρεσαρτάνης και στο 26,3% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Συχνές: συχνά (1,7%) παρατηρήθηκαν σημαντικές αυξήσεις της κίνησης της κρεατινίνης στο πλάσμα σε ασθενείς που χορηγήθηκε ιβρεσαρτάνη. Καμία από τις αυξήσεις αυτές δεν συνδέθηκε με κλινικά ανησυχησιμα μυοσκελετικά συμβαμάτα. Στο 1,7% των υπερτασικών ασθενών με προχωρημένη διαβητική νεφρική ανεπάρκεια στους οποίους χορηγήθηκε ιβρεσαρτάνη, παρατηρήθηκε μείωση της αιμοσφαιρίνης*, που δεν ήταν κλινικά σημαντική.

Παιδιατρικός πληθυσμός: Σε μια τυχαίοποιημένη δοκιμή με 318 υπερτασικά παιδιά και εφήβους ηλικίας από 6 έως 16 ετών, παρατηρήθηκαν οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της διπλής-τυφλής φάσης των 3 εβδομάδων: κεφαλαλγία (7,9%), υπόταση (2,2%), ζάλη (1,9%), βήχας (0,9%). Κατά τις 26 εβδομάδες της ανοικτής περιόδου της δοκιμής αυτής, οι πιο συχνά παρατηρηθείσες μη φυσιολογικές εργαστηριακές εξετάσεις ήταν αυξήσεις της κρεατινίνης (6,5%) και αυξημένες τιμές της CK στο 2% των παιδιών που συμμετείχαν. **Αναφορά των πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών:** Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς: **Ελλάδα:** Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>. **Κύπρος:** Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Τηλ +357 22608607, Φαξ + 357 22608669, Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Εμπερία σε ενήλικες που έλαβαν δόσεις έως 900 mg/ημέρα επί 8 εβδομάδες δεν έδειξε τοξικότητα. Οι πιο πιθανές εκδηλώσεις υπερδοσολογίας αναμένεται να είναι η υπόταση και η ταχυκαρδία. Βραδυκαρδία επίσης είναι δυνατόν να εμφανισθεί σε υπερδοσολογία. Δεν υπάρχει ειδική πληροφόρηση για την αντιμετώπιση υπερδοσολογίας με το Aprevel. Ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται στενά και η αντιμετώπιση πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική. Στα προτεινόμενα μέτρα περιλαμβάνονται πρόκληση εμέτου ή και πλύση στομάχου. Ενεργός άνθρακας ίσως να είναι χρήσιμος για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας. Το ιβρεσαρτάνη δεν απομακρύνεται με αιμοκάθαρση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης-II, απλοί. Κωδικός ATC: C09C A04.

Μηχανισμός δράσης:

Η ιβρεσαρτάνη είναι ένας ισχυρός, δραστικός μετά την από του στόματος λήψη εκλεκτικός ανταγωνιστής των υποδοχών της αγγειοτασίνης-II (τύπου AT₁). Αναμένεται να αποκλείει όλες τις δράσεις της αγγειοτασίνης-II στις οποίες μεσολαβεί ο υποδοχέας AT₁, ανεξάρτητα από την πηγή ή την οδό σύνθεσης της αγγειοτασίνης-II. Ο εκλεκτικός ανταγωνισμός των υποδοχών της αγγειοτασίνης-II (AT₁) οδηγεί σε αυξήσεις των επιπέδων της ρενίνης και της αγγειοτασίνης-II στο πλάσμα και μία μείωση της συγκέντρωσης της αλδοστερόνης στο πλάσμα. Τα επίπεδα του καλίου στον ορό δεν επηρεάζονται σημαντικά από την ιβρεσαρτάνη μόνο στις συνηθισμένες δόσεις. Η ιβρεσαρτάνη δεν αναστέλλει το MEA (κινινασή-II), ένα ένζυμο που συμμετέχει στην παραγωγή της αγγειοτασίνης-II και επίσης διασπάζει τη βραδυκίνη σε ανενεργούς μεταβολίτες. Η ιβρεσαρτάνη δεν χρειάζεται μεταβολική ενεργοποίηση για τη δράση του. **Κλινική απαιλεματική:** **Υπέρταση:** Η ιβρεσαρτάνη ελαττώνει την αρτηριακή πίεση αλλάζοντας ελάχιστα τον καρδιακό ρυθμό. Η μείωση της αρτηριακής πίεσης είναι δόσοεξαρτώμενη για δόσεις μία φορά την ημέρα με τάση προς οριζόντιωση (plateau) με δόσεις μεγαλύτερες των 300 mg. Δόσεις των 150-300 mg μία φορά την ημέρα ελαττώνουν την αρτηριακή πίεση σε ύπτιο ή καθήμενη στάση στην κοιλιά (δηλαδή 24 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης) κατά μέσο όρο 8-13/5-8 mmHg (συστολική/διαστολική) μεγαλύτερη από αυτές που σχετίζονται με λήψη εικονικού φαρμάκου. Η μέγιστη μείωση της αρτηριακής πίεσης επιτυγχάνεται 3-6 ώρες μετά τη χορήγηση και το αποτέλεσμα της μείωσης της αρτηριακής πίεσης διατηρείται για τουλάχιστον 24 ώρες. Σε 24 ώρες η αρτηριακή πίεση μειώθηκε κατά 60%-70% της αντίστοιχης μέγιστης τιμής των διαστολικών ανταποκρίσεων στις συνηθισμένες δόσεις. Η χορήγηση μία φορά την ημέρα 150 mg έδωσε καλύτερες και μείωσε 24 ώρες ανταποκρίσεις, ανάλογες με χορήγηση δύο φορές την ημέρα με την ίδια ολική δόσολογία. Η δράση του Aprevel στην ελάττωση της αρτηριακής πίεσης είναι εμφανής μέσα σε 1-2 εβδομάδες με την μέγιστη δράση να εμφανίζεται σε 4-6 εβδομάδες μετά από την έναρξη της θεραπείας. Η αντιυπερτασική δράση διατηρείται κατά τη μακροχρόνια θεραπεία. Μετά την διακοπή της θεραπείας, η αρτηριακή πίεση επανέρχεται σταδιακά στην αρχική τιμή. Με την απότομη διακοπή της θεραπείας, δεν έχει παρατηρηθεί απότομη αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Οι επιδράσεις στην ελάττωση της αρτηριακής πίεσης της ιβρεσαρτάνης και των θειαζιδικού τύπου διουρητικών είναι αθροιστικές. Στους ασθενείς που δεν έχει ρυθμισθεί ικανοποιητικά η αρτηριακή τους πίεση και λαμβάνουν μόνο ιβρεσαρτάνη, η προσθήκη χαμηλής δόσεως υδροχλωροθειαζιδίου (12,5 mg) στην ιβρεσαρτάνη μία φορά ημερησίως, έχει αποτέλεσμα περαιτέρω προσαρμοσμένης ως προς το εικονικό φάρμακο ελάττωσης της αρτηριακής πίεσης στην κοιλιά κατά 7-10/3-6 mmHg (συστολική/διαστολική). Η αποτελεσματικότητα του Aprevel δεν επηρεάζεται από την ηλικία ή το φύλο. Όπως στην περίπτωση με τα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που επιδρούν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης, μαύροι υπερτασικοί ασθενείς έχουν αξιολογία χαμηλότερη ανταπόκριση στη μονοθεραπεία με ιβρεσαρτάνη. Όταν η ιβρεσαρτάνη χορηγείται ταυτόχρονα με μία μικρή δόση υδροχλωροθειαζιδίου (π.χ. 12,5 mg ημερησίως), η αντιυπερτασική ανταπόκριση στους μαύρους ασθενείς πλησιάζει εκείνη των λευκών ασθενών. Δεν υπάρχει κλινική σημαντική δράση στο ουρικό οξύ του ορού ή στην απέκκριση του ουρικού οξέος στα ούρα. **Παιδιατρικός πληθυσμός:** Μείωση της αρτηριακής πίεσης με 0,5 mg/kg (χαμηλές), 1,5 mg/kg (μέτριες) και 4,5 mg/kg (υψηλές) τιλοποιημένες δόσεις στόχους της ιβρεσαρτάνης αξιολογήθηκαν σε 318 υπερτασικά ή σε κίνδυνο (διαβητικά, με οικογενειακό ιστορικό υπέρτασης) παιδιά και εφήβους ηλικίας από 6 έως 16 ετών για μια περίοδο τριών εβδομάδων. Κατά το πέρας των τριών εβδομάδων η μέση μείωση από την έναρξη της κύριας μεταβλητής αποτελεσματικότητας, η τιμή της αρτηριακής συστολικής πίεσης σε καθιστή θέση στο κατώτατο σημείο (SeSBP) ήταν 11,7 mmHg (χαμηλή δόση), 9,3 mmHg (μέτρια δόση), 13,2 mmHg (υψηλή δόση). Δεν εμφανίστηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των δόσεων αυτών. Προσαρμοσμένη μέση αλλαγή της διαστολικής αρτηριακής πίεσης στο κατώτατο σημείο (SeDBP) ήταν όπως ακολούθει: 3,8 mmHg (χαμηλή δόση), 3,2 mmHg (μέτρια δόση), 5,6 mmHg (υψηλή δόση). Κατά τη διάρκεια περιόδου δύο εβδομάδων, που επακολούθησε, όπου οι ασθενείς επανατυχοποιήθηκαν είτε σε δραστικό φαρμακευτικό προϊόν ή σε εικονικό φάρμακο, οι ασθενείς σε εικονικό φάρμακο είχαν αύξηση κατά 2,4 και 2,0 mmHg στην SeSBP και SeDBP σε σύγκριση με +0,1 and -0,3 mmHg μεταβολές αντίστοιχα, ιδιαίτερα σε αυτούς σε όλες τις δόσεις της ιβρεσαρτάνης (βλ. παράγραφο 4.2). **Υπέρταση και διαβητική τύπου 2 με νεφροπάθεια:** Η Μελέτη Ιβρεσαρτάνη Διαβητική Νεφροπάθεια «Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)» δείχνει ότι η ιβρεσαρτάνη ελαττώνει την εξέλιξη της νεφροπάθειας σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και εμφανή πρωτεϊνουρία. Η IDNT ήταν μία διπλά τυφλή, ελεγχόμενη μελέτη νοσηρότητας και θνησιμότητας, που συνέκρινε το Aprevel, την αμλοδιπίνη από το εικονικό φάρμακο. Σε 1.715 υπερτασικούς ασθενείς με διαβητική τύπου 2, πρωτεϊνουρία ≥ 900 mg/ημερησίως και κρεατινίνη ορού που κυμαίνονταν από 1,0-3,0 mg/dl, εξετάθηκαν οι δράσεις μακράς διάρκειας (μέση διάρκεια 2,6 έτη) του Aprevel στην εξέλιξη της νεφροπάθειας και στη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες. Οι ασθενείς τιλοποιήθηκαν από 75 mg μέχρι μία δόση συντήρησης 300 mg Aprevel, από 2,5 mg μέχρι 10 mg αμλοδιπίνης, ή εικονικό φάρμακο ανάλογα με την ανοχή. Οι ασθενείς σε όλες τις ομάδες θεραπείας έλαβαν τυπικά μεταξύ 2 και 4 αντιυπερτασικούς παράγοντες (π.χ διουρητικά, βήτα αποκλειστές, άλφα αποκλειστές) για να επιτύχουν μία προκαθορισμένη αρτηριακή πίεση ≤135/85 mmHg ή μία ελάττωση κατά 10 mmHg στη συστολική πίεση, εάν η τιμή κατά την έναρξη της θεραπείας ήταν 160 mmHg. Στην επιθυμητή αυτή αρτηριακή πίεση έφθασε το 60% των ασθενών της ομάδας του εικονικού φαρμάκου, ενώ το ποσοστό αυτό για τις ομάδες της ιβρεσαρτάνης και της αμλοδιπίνης ήταν αντίστοιχως 76% και 78%. Η ιβρεσαρτάνη μείωσε σημαντικά το σχετικό κίνδυνο ως προς το πρωταρχικό συνδυασμένο τελικό σημείο διπλασιασμού της κρεατινίνης του ορού, νεφροπάθεια τελικού σταδίου (end-stage renal disease-ESRD) ή τη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες. Περίπου το 33% των ασθενών στην ομάδα της ιβρεσαρτάνης έφθασε το πρωταρχικό σύνθετο τελικό σημείο νεφρικής λειτουργίας, σε σύγκριση με το 39% και το 41% στις ομάδες του εικονικού φαρμάκου και της αμλοδιπίνης [20% σχετικός κίνδυνος μείωσης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (p=0,024) και 23% σχετικός κίνδυνος μείωσης σε σύγκριση με την αμλοδιπίνη (p=0,006)]. Όταν οι μεμονωμένοι παράγοντες του πρωταρχικού τελικού σημείου αναλύθηκαν, δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση στη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες, ενώ παρατηρήθηκε μία θετική δράση στη μείωση της ESRD και μία σημαντική μείωση στο διπλασιασμό της κρεατινίνης του ορού. Υπο-ομάδες ανάλογα με το φύλο, τη φυλή, την ηλικία, την διάρκεια του διαβήτη, την αρτηριακή πίεση κατά την έναρξη της θεραπείας, την κρεατινίνη ορού, το ποσοστό έκκρισης λευκωματινής, αξιολογήθηκαν για την αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Στις υπο-ομάδες με γυναίκες και μαύρους ασθενείς που αντιπροσώπευαν το 32% και το 26% του ολικού πληθυσμού προς μελέτη αντίστοιχως, μία ευνοϊκή δράση στους νεφρούς δεν ήταν εμφανής, αν και τα όρια αξιοπιστίας δεν την εξαιρούν. Όσον αφορά το δευτερεύον τελικό σημείο θανατηφόρων ή μη θανατηφόρων καρδιαγγειακών επεισοδίων, δεν υπήρξε διαφορά μεταξύ των τριών ομάδων στον ολικό πληθυσμό, αν και μία αυξημένη συχνότητα εμφάνισης μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου παρατηρήθηκε για τις γυναίκες και μία μειωμένη συχνότητα εμφάνισης μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου εμφανίστηκε στους άνδρες στην ομάδα της ιβρεσαρτάνης σε σύγκριση με το δόσοολογικό σχήμα στριζζόμενο στο εικονικό φάρμακο. Μία αυξημένη συχνότητα εμφάνισης μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου παρασιτάσθηκε στις γυναίκες με το δόσοολογικό σχήμα με ιβρεσαρτάνη σε σύγκριση με το δόσοολογικό σχήμα με αμλοδιπίνη, ενώ η περιβαλλόμενη στο νοσοκομείο λόγω καρδιακής ανεπάρκειας μείωσε για όλο το πληθυσμό. Ωστόσο, δεν έχει διατυπωθεί σαφής εξήγηση, για τα ευρήματα αυτά στις γυναίκες. Η μελέτη «Επιδράσεις της ιβρεσαρτάνης στην Μικρολευκωματινουργία σε Υπερτασικούς Ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2» (Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus -IRMA 2) δείχνει ότι 300 mg ιβρεσαρτάνης καθυστερούν την εξέλιξη της εμφανούς πρωτεϊνουρίας σε ασθενείς με μικρολευκωματινουργία. Η μελέτη IRMA 2, ήταν μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διπλά τυφλή μελέτη νοσηρότητας, σε 590 ασθενείς με διαβητική τύπου 2, μικρολευκωματινουργία (30-300 mg/ημερησίως) και φυσιολογική νεφρική λειτουργία (κρεατινίνη ορού ≤1,5 mg/dl στους άνδρες και <1,1 mg/dl στις γυναίκες). Η μελέτη εξέτασε τις επιδράσεις μακράς διάρκειας (2 έτη) του Aprevel στην εξέλιξη της κλινικής (εμφανούς) πρωτεϊνουρίας (ποσοστό έκκρισης λευκωματινής στα ούρα, urinary albumin excretion rate (UAER)) >300 mg/ημερησίως και μία αύξηση στην UAER τουλάχιστον κατά 30% από την αρχική τιμή). Η προκαθορισμένη επιθυμητή τιμή αρτηριακής πίεσης ήταν ≤135/85 mmHg. Συμπληρωματικοί αντιυπερτασικοί παράγοντες (εξαριμουμένους των αναστολέων MEA, των ανταγωνιστών των υποδοχών της αγγειοτασίνης II και των διύδροτυριδινών

κύν ανταγωνιστών ασβεστίου), προστέθηκαν, όπου χρειάστηκε, για να επιτευχθεί η επιθυμητή αρτηριακή πίεση. Αν και όμοια αρτηριακή πίεση επιτεύχθηκε σε όλες τις ομάδες θεραπείας, λιγότεροι ασθενείς στην ομάδα των 300 mg ιβρεσαρτάνης (5,2%) από ότι στην ομάδα με το εικονικό φάρμακο (14,9%) ή στην ομάδα των 150 mg ιβρεσαρτάνης (9,7%) πλησίασε το τελικό σημείο εμφανούς πρωτεϊνουρίας, επιδεικνύοντας μία ελάττωση κατά 70% του σχετικού κινδύνου σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ($p=0,0004$), για την υψηλότερη δόση. Δεν παρατηρήθηκε μία συνδυασμός βελτίωση στο ποσοστό της στεφανιακής διήθησης κατά την διάρκεια των τριών πρώτων μηνών θεραπείας. Η επιβράδυνση στην εξέλιξη της κλινικής πρωτεϊνουρίας ήταν εμφανής μετά από τρεις μήνες και συνεχίσθηκε για περισσότερο 2 ετών. Υποχώριση της φυσιολογικής λευκωματουρίας (< 30 mg/ημερησίως) ήταν περισσότερο συχνή στην ομάδα των 300 mg Aprovel (34%), σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (21%). **Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης – αγγειοτασίνης –αλδοστερόνης (PAA):** Δύο μεγάλες τυχαίοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες (η ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) και η VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) έχουν εξετάσει τη χρήση του συνδυασμού ενός αναστολέα MEA με έναν αποκλειστή των υποδοχών αγγειοτενσίνης II. Η ONTARGET ήταν μία μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής ή εγκεφαλικής αγγειακής νόσου ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 αυνοδευόμενο από ένδειξη βλάβης τελικών οργάνων. Η VA NEPHRON-D ήταν μία μελέτη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και διαβητική νεφροπάθεια. Αυτές οι μελέτες δεν έχουν δείξει σημαντική ωφέλιμη επίδραση στις νεφρικές και/ή στις καρδιαγγειακές εκβάσεις και τη θνησιμότητα, ενώ παρατηρήθηκε ένας αυξημένος κίνδυνος υπερκαλιαιμίας, οξείας νεφρικής βλάβης και/ή υπότασης σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία. Δεδομένων των παρόμοιων φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων, αυτά τα αποτελέσματα είναι επίσης σχετικά για άλλους αναστολείς MEA και αποκλειστές των υποδοχών αγγειοτενσίνης II. Ως εκ τούτου οι αναστολείς MEA και οι αποκλειστές των υποδοχών αγγειοτενσίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια. Η ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) ήταν μία μελέτη σχεδιασμένη να ελέγξει το όφελος της προσθήκης αλκικιρένης σε μία πρότυπη θεραπεία με έναν αναστολέα MEA ή έναν αποκλειστή υποδοχών αγγειοτενσίνης II σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και χρόνια νεφρική νόσο, καρδιαγγειακή νόσο ή και τα δύο. Η μελέτη διεκτίθη πρόωρα λόγω ενός αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων εκβάσεων. Ο καρδιαγγειακός θάνατος και το εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν και τα δύο αριθμητικά συχνότερα στην ομάδα της αλκικιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και τα ανεπιθύμητα συμβάντα και τα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα ενδιάμεστος (υπερκαλιαιμία, υπόταση και νεφρική δυσλειτουργία) αναφέρθηκαν συχνότερα στην ομάδα της αλκικιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση: Μετά την από του στόματος χορήγηση, η ιβρεσαρτάνη απορροφάται καλά. Μελέτες απόλυτου βιοδιαθεσιμότητας έδωσαν μέση περίπου 60-80%. Η συγκέντρωση λήψης τροφής δεν επηρεάζει σημαντικά τη βιοδιαθεσιμότητα της ιβρεσαρτάνης. **Κατανομή:** Η δέσμευση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι περίπου 96%, ενώ η δέσμευση από τα κυτταρικά συστατικά του αίματος ασήμαντη. Ο όγκος κατανομής είναι 53-93 λίτρα. **Βιομεταχρησιμότητα:** Μετά την από του στόματος ή ενδοφλέβια χορήγηση ιβρεσαρτάνης με ^{14}C , το 80%-85% της ραδιενέργειας που κυκλοφορεί στο πλάσμα αποδίδεται στην ιβρεσαρτάνη που δεν έχει μεταβολισθεί. Η ιβρεσαρτάνη μεταβολίζεται από το ήπαρ με γλυκουρονική σύζευξη και οξείδωση. Ο σημαντικότερος μεταβολίτης που κυκλοφορεί είναι το συζευγμένο με τη γλυκουρονική ιβρεσαρτάνη (περίπου 6%). **In vitro** μελέτες δείχνουν ότι η ιβρεσαρτάνη οξειδώνεται πρωτίστως από το ένζυμο CYP2C9 του κυτοχρώματος P450. Το ισοένζυμο CYP3A4 έχει αμελητέα δράση. **Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα:** Η ιβρεσαρτάνη εμφανίζει γραμμική και αναλογική με την δόση φαρμακοκινητική στο εύρος δόσεων 10-600 mg. Μία λιγότερο από αναλογική αύξηση στην απορρόφηση, μετά την από του στόματος χορήγηση, με δόσεις μεγαλύτερες από τα 600 mg (δύο φορές την μέγιστη συνιστώμενη δόση) παρατηρήθηκε. Ο μηχανισμός αυτής της δράσεως είναι άγνωστος. Μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα, επιτυγχάνονται σε 1,5-2 ώρες μετά την χορήγηση από το στόμα. Η ολική αμματική και νεφρική κάθαρση είναι 157-176 και 3-3,5 ml/min αντίστοιχα. Η ημiperiodος τελικής απομάκρυνσης της ιβρεσαρτάνης είναι 11-15 ώρες. Οι συγκεντρώσεις πλάσματος στη σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνονται μέσα σε 3 ημέρες μετά από την έναρξη της αγωγής με μια δόση την ημέρα. Μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις μια φορά την ημέρα, παρατηρείται περιορισμένη συσσώρευση της ιβρεσαρτάνης στο αίμα (< 20%). Σε μία μελέτη, ελαφρώς υψηλότερες συγκεντρώσεις ιβρεσαρτάνης παρατηρήθηκαν στο πλάσμα σε υπερτασικές γυναίκες. Ωστόσο δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην ημίσεια ζωή και στην συσσώρευση της ιβρεσαρτάνης. Δεν είναι απαραίτητες προσαρμογές της δοσολογίας σε γυναίκες ασθενείς. Οι τιμές AUC και C_{max} για την ιβρεσαρτάνη ήταν ελαφρώς μεγαλύτερες στους ηλικιωμένους ασθενείς (> 65 ετών) από εκείνες των νέων ασθενών (18-40 ετών). Ωστόσο η τελική ημίσεια ζωή δεν επηρεάστηκε σημαντικά. Δεν απαιτούνται προσαρμογές της δοσολογίας για ηλικιωμένους. **Αποβολή:** Η ιβρεσαρτάνη και οι μεταβολίτες της απομακρύνονται τόσο δια της χοληφόρου όσο και δια της νεφρικής οδού. Μετά την από του στόματος ή ενδοφλέβια χορήγηση ιβρεσαρτάνης με ^{14}C , περίπου το 20% της ραδιενέργειας εμφανίζεται στα ούρα και το υπόλοιπο στα κόπρανα. Λιγότερο από το 2% της δόσης εκκρίνεται στα ούρα ως μη μεταβολισμένη ιβρεσαρτάνη. **Παιδιατρικός πληθυσμός:** Η φαρμακοκινητική της ιβρεσαρτάνης αξιολογήθηκε σε 23 υπερτασικά παιδιά μετά από χορήγηση εφάπαξ ή πολλαπλών ημερησίων δόσεων ιβρεσαρτάνης (2 mg/kg) μέχρι μέγιστη ημερήσια δόση 150 mg για τέσσερις εβδομάδες. Από τα 23 αυτά παιδιά τα 21 ήταν αξιολογήσιμα ως προς τη δυνατότητα σύγκρισης φαρμακοκινητικής με ενήλικες (δύοδεκα παιδιά άνω των 12 ετών, εννέα παιδιά μεταξύ 6 και 12 ετών). Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η C_{max} ή AUC και η ταχύτητα κάθαρσης ήταν συγκρίσιμες με αυτές που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες ασθενείς που ελάμβαναν 150 mg ιβρεσαρτάνης ημερησίως. Μια περιορισμένη συσσώρευση ιβρεσαρτάνης (18%) στο πλάσμα παρατηρήθηκε μετά από επαναλαμβανόμενη δοσολογία μια φορά την ημέρα. **Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας:** Σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας ή σε εκείνους που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της ιβρεσαρτάνης δεν μεταβάλλονται σημαντικά. Η ιβρεσαρτάνη δεν απομακρύνεται με αιμοκάθαρση. **Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας:** Σε ασθενείς με ήπια έως μέτριας βαρύτητας κίρρωση του ήπατος, οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της ιβρεσαρτάνης δεν μεταβάλλονται σημαντικά. Δεν έχουν γίνει μελέτες σε ασθενείς με σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δεν υπάρχουν ενδείξεις παθολογικής συστηματικής τοξικότητας ή τοξικότητας σε όργανα στόχους σε κλινικά σχετικά δόσεις. Σε μη-κλινικές μελέτες ασφαλείας, υψηλές δόσεις ιβρεσαρτάνης (≥ 250 mg/kg/ημερησίως σε αρουραίους και ≥ 100 mg/kg/ημερησίως σε πιθήκους macacus) είχαν σαν αποτέλεσμα μία ελάττωση των παραμέτρων των ερυθρών στοιχείων του αίματος (ερυθροκύτταρα, αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης). Σε πολύ υψηλές δόσεις (≥ 500 mg/kg/ημερησίως) προκλήθηκαν από την ιβρεσαρτάνη σε αρουραίους και σε πιθήκους macacus εκφυλιστικές αλλαγές στους νεφρούς (όπως διάμεση νεφρίτιδα, σωληναριακή διάταση, βασόφιλα σωληνάρια, αυξημένες συγκεντρώσεις ουρίας και κρεατινίνης στο πλάσμα) και θεωρούνται δευτερογενείς των υποτασικών αποτελεσμάτων του φαρμακευτικού προϊόντος οι οποίες οδηγούν σε μειωμένη νεφρική αιμάτωση. Επιπλέον, η ιβρεσαρτάνη προκάλεσε υπερπλασία/υπερτροφία των παρασπειραματικών νεφρικών κυττάρων (στους αρουραίους σε ≥ 90 mg/kg/ημερησίως και στους πιθήκους macacus σε ≥ 10 mg/kg/ημερησίως). Όλες αυτές οι αλλαγές θεωρήθηκαν ότι προκαλούνται από την φαρμακολογική δράση της ιβρεσαρτάνης. Για θεραπευτικές δόσεις irbesartan στους ανθρώπους, η υπερπλασία/υπερτροφία των παρασπειραματικών νεφρικών κυττάρων δεν φαίνεται να έχει κάποια σχέση. Δεν υπάρχουν ενδείξεις για μεταλλαξιογόνο δράση, για αύξηση της διαιρετότητας ή για καρκινογένεση. Η γονιμότητα και η αναπαραγωγική ικανότητα δεν επηρεάστηκαν σε μελέτες αρσενικών και θηλυκών αρουραίων ακόμα και σε από του στόματος δόσεις ιβρεσαρτάνης που προκαλούν οριακές γονικές τοξικότητες (από 50 έως 650 mg/kg/ημέρα), συμπεριλαμβανομένης της θνησιμότητας στην υψηλότερη δόση. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές επιπτώσεις στον αριθμό των ωχρών αιματίων των ωοθηκών, των εμμηνοεπιπέδων ή των ζωντανών εμβρύων. Η ιβρεσαρτάνη δεν επηρεάζει την επιβίωση, την ανάπτυξη ή την αναπαραγωγή απογόνων. Μελέτες σε ζώα δείχνουν ότι η ραδιοσημασμένη ιβρεσαρτάνη ανιχνεύεται σε έμβρυα αρουραίων και κουνελιών. Η ιβρεσαρτάνη εκκρίνεται στο γάλα των αρουραίων που θηλάζουν. Μελέτες σε πειραματοζώα με το irbesartan έδειξαν παροδικές τοξικές δράσεις (αυξημένο σχηματισμό κοιλιοτήτων στη νεφρική πέλο, ύδρωπα του ουρητήρα ή υποδόρια οίδημα) σε έμβρυα αρουραίων που υποχώρησαν μετά την γέννηση. Σε κουνέλια παρουσιάστηκε αποβολή ή πρόωμη απορρόφηση σε δόσεις που προκαλούν σημαντική τοξικό-

τητα στη μητέρα, συμπεριλαμβανομένου και του θανάτου. Δεν παρουσιάστηκαν τερατογόνες δράσεις σε αρουραίους ή κουνέλια.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας του δισκίου: Λακτόζη μονοϋδρική, Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, Διασταυρούμενη νατριοχικός καρμελλόζη, Υπερομελλόζη, Διοξείδιο του πυριτίου, Στεατικό μαγνήσιο. Επικάλυψη: Λακτόζη μονοϋδρική, Υπερομελλόζη, Διοξείδιο του τιτανίου, Πολυαιθυλενογλυκόλη 3000, Κηρός καρναούβης.

6.2 Ασυμβατότητες: Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια Ζωής: 3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιεκτώ

Κουτιά των 14 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες PVC/PVDC/Αλουμίνιο. Κουτιά των 28 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες PVC/PVDC/Αλουμίνιο. Κουτιά των 30 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες PVC/PVDC/Αλουμίνιο. Κουτιά των 56 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες PVC/PVDC/Αλουμίνιο. Κουτιά των 84 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες PVC/PVDC/Αλουμίνιο. Κουτιά των 90 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες PVC/PVDC/Αλουμίνιο. Κουτιά των 98 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες PVC/PVDC/Αλουμίνιο. Κουτιά των 56 x 1 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε διάτρητες κυψέλες μιας δόσης PVC/PVDC/Αλουμίνιο.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορριπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94500 Gentilly Γαλλία

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Aprovel 75 mg: EU/1/97/046/016-020 | EU/1/97/046/031 | EU/1/97/046/034 | EU/1/97/046/037

Aprovel 150 mg: EU/1/97/046/021-025 | EU/1/97/046/032 | EU/1/97/046/035 | EU/1/97/046/038

Aprovel 300 mg: EU/1/97/046/026-030 | EU/1/97/046/033 | EU/1/97/046/036 | EU/1/97/046/039

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 27 Αυγούστου 1997 | Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 27 Αυγούστου 2007

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

ΛΙΑΝΙΚΕΣ ΤΙΜΕΣ (+ΦΠΑ)

APROVEL F.C.TAB 75MG/TAB BTx28: 6,56€

APROVEL F.C.TAB 150MG/TAB BTx28: 7,17€

APROVEL F.C.TAB 300MG/TAB BTx28: 9,46€

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και
Αναφέρετε ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες
για ΟΛΑ τα φάρμακα Συμπληρώνοντας την
«ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

CoAprovel 150 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.
CoAprovel 300 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.
CoAprovel 300 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

CoAprovel 150 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg ιρβεσαρτάνη και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδη. **Εκδοχο με γνωστές δράσεις:** Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 38,5 mg λακτόζης (ως μονοδριική λακτόζη). Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

CoAprovel 300 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 300 mg ιρβεσαρτάνη και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδη. **Εκδοχο με γνωστές δράσεις:** Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 89,5 mg λακτόζης (ως μονοδριική λακτόζη). Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

CoAprovel 300 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 300 mg ιρβεσαρτάνη και 25 mg υδροχλωροθειαζίδη. **Εκδοχο με γνωστές δράσεις:** Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 53,3 mg λακτόζης (ως μονοδριική λακτόζη). Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

CoAprovel 150 mg/12,5 mg: Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο. Ροδακίни, αμφικυρτο με ωοειδές σχήμα, με μια καρδιά σχεδιασμένη στη μια πλευρά και τον αριθμό 2875 χαραγμένο στην άλλη πλευρά.

CoAprovel 300 mg/12,5 mg: Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο. Ροδακίни, αμφικυρτο με ωοειδές σχήμα, με μια καρδιά σχεδιασμένη στη μια πλευρά και τον αριθμό 2876 χαραγμένο στην άλλη πλευρά.

CoAprovel 300 mg/25 mg: Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο. Ροζ, αμφικυρτο με ωοειδές σχήμα, με μια καρδιά σχεδιασμένη στη μια πλευρά και τον αριθμό 2788 χαραγμένο στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης. Αυτός ο σταθερός συνδυασμός ενδείκνυται σε ενήλικες ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς με μόνο ιρβεσαρτάνη ή μόνο υδροχλωροθειαζίδη (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία: Το CoAprovel μπορεί να ληφθεί μια φορά ημερησίως με ή χωρίς τροφή. Η τιτλοποίηση της δόσης με τα μεμονωμένα συστατικά (δηλαδή ιρβεσαρτάνη και υδροχλωροθειαζίδη) μπορεί να προταθεί. Όταν είναι κλινικά απαραίτητη η άμεση αλλαγή από την μονοθεραπεία σε σταθερούς συνδυασμούς μπορεί να ληφθεί υπόψη: • CoAprovel 150 mg/12,5 mg μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται ικανοποιητικά με υδροχλωροθειαζίδη ή ιρβεσαρτάνη 150 mg σαν μονοθεραπεία. • CoAprovel 300 mg/12,5 mg μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς που δεν ελέγχονται ικανοποιητικά με ιρβεσαρτάνη 300 mg ή με CoAprovel 150 mg/12,5 mg. • CoAprovel 300 mg/25 mg μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς που δεν ελέγχονται ικανοποιητικά με CoAprovel 300 mg/12,5 mg. Δόσεις μεγαλύτερες από 300 mg ιρβεσαρτάνη/25 mg υδροχλωροθειαζίδη μια φορά την ημέρα δεν συνιστώνται. Όταν είναι απαραίτητο, το CoAprovel μπορεί να χορηγηθεί μαζί με κάποιο άλλο αντιυπερτασικό φαρμακευτικό προϊόν (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4, 4.5 και 5.1). **Ειδικά πληθυσμιακά:** **Εκπτώση της νεφρικής λειτουργίας:** Λόγω της υδροχλωροθειαζίδης το CoAprovel δεν συνιστάται για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρη κρεατινίνη < 30 ml/min). Γι' αυτήν την ομάδα ασθενών προτιμάται η χορήγηση διουρητικών της αγκύλης παρά θειαζιδίων. Δεν είναι απαραίτητη η ρύθμιση της δοσολογίας σε ασθενείς με εκπτώση της νεφρικής λειτουργίας, των οποίων η καθαρή κρεατινίνη είναι ≥ 30 ml/min (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4). **Εκπτώση της ηπατικής λειτουργίας:** Το CoAprovel δεν ενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή εκπτώση της ηπατικής λειτουργίας. Τα θειαζίδια θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με εκπτώση της ηπατικής λειτουργίας. Δεν χρειάζεται προσαρμογή της δόσης του CoAprovel σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια εκπτώση της ηπατικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.3). **Ηλικιωμένοι:** Καμία προσαρμογή της δοσολογίας του CoAprovel δεν είναι απαραίτητη σε ηλικιωμένους. **Παιδιατρικός πληθυσμός:** Η χρήση του CoAprovel δεν συνιστάται σε παιδιά και εφήβους επειδή η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. **Τρόπος χορήγησης:** Από το στόματος χρήση.

4.3 Αντενδείξεις:

Υπερευαίσθησια στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1, ή σε άλλες ουσίες παράγωγα της σουλφοναμιδής (η υδροχλωροθειαζίδη είναι παράγωγο της σουλφοναμιδής) • Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6) • Σοβαρή εκπτώση της νεφρικής λειτουργίας (κάθαρη κρεατινίνη < 30 ml/min) • Επιμένουσα υποκαλιαιμία, υπερασβεσταιμία • Σοβαρή εκπτώση της ηπατικής λειτουργίας, χολική κίρρωση και χολοστασία • Η ταυτόχρονη χορήγηση του CoAprovel με προϊόντα που περιέχουν αλκοκρίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Υπόταση – Ασθενείς με μειωμένο ενδυνάμειο όγκο: Το CoAprovel έχει σπάνια συσχετισθεί με συμπτωματική υπόταση σε υπερτασικούς ασθενείς χωρίς άλλους παράγοντες κινδύνου για υπόταση. Συμπτωματική υπόταση αναμένεται ότι μπορεί να εμφανισθεί σε ασθενείς στους οποίους παρατηρείται μείωση του ενδοαγγειακού όγκου και/ή του νατρίου, εξαιτίας εντατικής θεραπείας με διουρητικά, περιορισμένης λήψης άλατος από τη διατροφή, διάρροιας ή έμετου. Αυτές οι καταστάσεις θα πρέπει να ρυθμίζονται πριν την έναρξη της θεραπείας με CoAprovel. **Στένωση της νεφρικής αρτηρίας – Νεφρωγενική υπέρταση:** υπάρχει αυξημένος κίνδυνος σοβαρής υπότασης και νεφρικής ανεπάρκειας εάν ασθενείς με αμφοτεροπλευρή στένωση της νεφρικής αρτηρίας ή στένωση της αρτηρίας ενός μόνο λειτουργικού νεφρού λαμβάνουν αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης-II ή ανταγωνιστές των υποδοχών της αγγειοτασίνης-II. Αν και αυτό δεν έχει αποδειχθεί με το CoAprovel, εντούτοις μία παρόμοια δράση θα πρέπει να αναμένεται. **Εκπτώση της νεφρικής λειτουργίας και μεταμόσχευση νεφρού:** όταν χορηγείται το CoAprovel σε ασθενείς με εκπτώση της νεφρικής λειτουργίας συνιστάται περιοδικός έλεγχος των επιπέδων του καλίου, της κρεατινίνης και του ουρικού οξέος στον ορό. Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με τη χορήγηση του CoAprovel σε ασθενείς που έχουν κάνει πρόσφατα μεταμόσχευση νεφρού. Το CoAprovel δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή εκπτώση της νεφρικής λειτουργίας (κάθαρη κρεατινίνη < 30 ml/min) (βλέπε παράγραφο 4.3). Η αζωθαιμία που σχετίζεται με τα θειαζιδικά διουρητικά μπορεί να εκδηλωθεί σε ασθενείς με εκπτώση της νεφρικής λειτουργίας. Δεν είναι απαραίτητη η ρύθμιση της δοσολογίας σε ασθενείς με εκπτώση της νεφρικής λειτουργίας των οποίων η καθαρή κρεατινίνη είναι ≥ 30 ml/min. Ωστόσο σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια εκπτώση της νεφρικής λειτουργίας (κάθαρη κρεατινίνη ≥ 30 ml/min αλλά < 60 ml/min) αυτός ο σταθερός συνδυασμός θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή. **Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (ΡΑΑ):** υπάρχουν αποδείξεις ότι η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχών αγγειοτασίνης II ή αλκοκρίνης αυξάνει τον κίνδυνο υπότασης, υποκαλιαιμίας και μειωμένης νεφρικής λειτουργίας (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας). Ως εκ τούτου, διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (ΡΑΑΣ) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχών αγγειοτασίνης II ή αλκοκρίνης δεν συνιστάται (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1). Εάν η θεραπεία διπλού αποκλεισμού θεωρείται απολύτως απαραίτητη, αυτό θα πρέπει να λάβει χώρα μόνο κάτω από την επίβλεψη ειδικού και με συχνή στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, των ηλεκτρολυτών και της αρτηριακής πίεσης. Οι αναστολείς ΜΕΑ και οι αποκλειστές των υποδοχών αγγειοτασίνης

II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια. **Εκπτώση της ηπατικής λειτουργίας:** τα θειαζιδικά θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με εκπτώση της ηπατικής λειτουργίας ή εξελισσόμενη ηπατική νόσο, εφόσον μικρές μεταβολές του ισοζυγίου υγρών και ηλεκτρολυτών μπορεί να προκαλέσουν ηπατικό κύμα. Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με το CoAprovel σε ασθενείς με εκπτώση της ηπατικής λειτουργίας. **Στένωση της αορτικής και της μιτροειδούς βαλβίδας, αποφρακτική υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια:** όπως και με άλλους αγγειοδιασταλτικούς παράγοντες, συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς που υποφέρουν από στένωση της αορτικής ή της μιτροειδούς βαλβίδας ή από αποφρακτική υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια. **Πρωτοπαθής αλδοστερονισμός:** ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό γενικά δεν θα ανταποκριθούν σε αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα που δρουν με αναστολή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης. Ως εκ τούτου, δεν συνιστάται η χρήση του CoAprovel. **Μεταβολικές και ενδοκρινικές επιδράσεις:** Θεραπεία με θειαζιδικά μπορεί να μειώσει την ανοχή στη γλυκόζη. Η ιρβεσαρτάνη μπορεί να προκαλέσει υπογλυκαιμία ιδιαίτερα σε ασθενείς με διαβήτη λαθάνων σακχαρώδη διαβήτη μπορεί να γίνει εκδόχως κατά τη διάρκεια της θεραπείας με θειαζιδικές. Σε ασθενείς που λαμβάνουν ινσουλίνη ή αντιδιαβητική θεραπεία συνιστάται συστηματικός έλεγχος των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα ώστε να γίνει προσαρμογή της δόσης της ινσουλίνης ή των αντιδιαβητικών εφόσον και όταν κριθεί απαραίτητο (βλ. παράγραφο 4.5). **Διαταραχή του ισοζυγίου ηλεκτρολυτών:** όπως και για κάθε ασθενή που λαμβάνει θεραπεία με διουρητικά, θα πρέπει να πραγματοποιείται σε κατάλληλα χρονικά διαστήματα περιοδικός προσδιορισμός των ηλεκτρολυτών του ορού. Τα θειαζιδικά, περιλαμβανομένης και της υδροχλωροθειαζίδης, μπορεί να προκαλέσουν διαταραχή στο ισοζύγιο των υγρών ή των ηλεκτρολυτών (υποκαλιαιμία, υπονατρίαζία και υπογλυκαιμική αλκαλωση). Προειδοποιητικά σημεία διαταραχής του ισοζυγίου υγρών ή ηλεκτρολυτών είναι η εξρήξη του στόματος, η δίψα, η αδυναμία, ο λήθαργος, η υπνηλία, η ανησυχία, οι μυϊκοί πόνοι ή οι κράμπες, η μυϊκή κόπωση, η υπόταση, η ολιγουρία, η ταχυκαρδία και γαστρεντερικές ενόχλησεις όπως η ναυτία ή ο έμετος. Αν και η χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών μπορεί να προκαλέσει υποκαλιαιμία, εντούτοις ταυτόχρονη θεραπεία με ιρβεσαρτάνη μπορεί να μειώσει την υποκαλιαιμία που προκαλείται από τα διουρητικά. Ο κίνδυνος υποκαλιαιμίας είναι μέγιστος σε ασθενείς με κίρρωση ήπατος, σε ασθενείς που παρουσιάζουν έντονη διούρηση, σε ασθενείς που λαμβάνουν από το στόμα μη επαρκή ποσότητα ηλεκτρολυτών και σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα θεραπεία με κορτικοστεροειδή ή ACTH. Αντιστρόφως, λόγω της ιρβεσαρτάνης, συστατικό του CoAprovel, μπορεί να εμφανισθεί υπεραλιαιμία, ειδικά όταν υπάρχει εκπτώση της νεφρικής λειτουργίας και/ή καρδιακή ανεπάρκεια, και σακχαρώδη διαβήτη. Συνιστάται επαρκής παρακολούθηση του καλίου στον ορό στους ασθενείς υψηλού κινδύνου. Καλιοπροστατευτικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου ή υποκατάστατα αλάτων που περιέχουν κάλιο θα πρέπει να συζητούνται με προσοχή μαζί με το CoAprovel (βλ. παράγραφο 4.5). Δεν υπάρχει ένδειξη ότι η ιρβεσαρτάνη μπορεί να ελαττώσει ή να προλάβει την υπονατρίαζία που προκαλείται από τα διουρητικά. Το έλλειμμα χλωρίου είναι γενικά ήπιο και συνήθως δεν απαιτείται θεραπεία. Τα θειαζιδικά μπορεί να μειώσουν την απέκκριση σβεστίου μέσω των ούρων και να προκαλέσουν μια περιοχική και ελαφρά αύξηση του σβεστίου του ορού απουσία των γνωστών διαταραχών μεταβολισμού του σβεστίου. Αξιοσημείωτη υπερασβεσταιμία μπορεί να αποτελέσει ένδειξη λανθάνοντος υπεραρθρορροειδισμού. Η χορήγηση θειαζιδίων θα πρέπει να διακοπεί πριν από την πραγματοποίηση των εξετάσεων της λειτουργίας του παραθυροειδούς αδένου. Έχει αποδειχθεί ότι τα θειαζιδικά αυξάνουν την απέκκριση μαγνησίου μέσω των ούρων, γεγονός το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε υπομαγνησιαιμία. **Λίθιο:** ο συνδυασμός λίθιου με CoAprovel δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5). **Δοκιμασία anti-doping:** η υδροχλωροθειαζίδη που περιέχεται στα φαρμακευτικά προϊόντα αυτό θα μπορούσε να δώσει θετικό αποτέλεσμα σε μία δοκιμασία anti-doping. **Υγρά:** σε ασθενείς των οποίων ο αγγειακός τόνος και η νεφρική λειτουργία εξαρτώνται βασικά από τη δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (π.χ. ασθενείς με σοβαρή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή με υποκείμενη νεφρική νόσο, συμπεριλαμβανομένης και της στένωσης της νεφρικής αρτηρίας), η θεραπεία με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης ή ανταγωνιστές των υποδοχών της αγγειοτασίνης-II που επηρεάζουν αυτό το σύστημα έχει συσχετιστεί με οξεία υπόταση, αζωθαιμία, ολιγουρία, ή σπανίως με οξεία νεφρική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.5). Όπως και με κάθε αντιυπερτασικό παράγοντα, υπερβολική μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ισχυρή καρδιοπάθεια ή ισχυμική καρδιαγγειακή νόσο μπορεί να προκαλέσει έμφραγμα του μυοκαρδίου ή γενεακό αγγειακό επεισόδιο. Αντιδράσεις υπερευαίσθησιας στην υδροχλωροθειαζίδη μπορούν να εκδηλωθούν σε ασθενείς με ή χωρίς ιστορικό αλλεργίας ή βρογχικού άσθματος, αλλά είναι περισσότερο πιθανό να εκδηλωθούν σε ασθενείς με τέτοιο ιστορικό. Έχει αναφερθεί παρόμοια ή ενεργοποίηση συστηματικού ερυθματώδη λύκου κατά τη χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών. Περιστατικά αντιδράσεων φωτοευαισθησίας έχουν αναφερθεί με θειαζιδικά διουρητικά (βλ. παράγραφο 4.8). Εάν η αντίδραση φωτοευαισθησίας εμφανισθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας, συνιστάται η διακοπή της θεραπείας. Εφόσον κριθεί σκόπιμη η επαναχορήγηση του διουρητικού, συνιστάται η προφύλαξη των περιοχών που εκτίθενται στον ήλιο ή σε τεχνητή υπεριώδη ακτινοβολία Α (UVA). **Κύηση:** η θεραπεία με Αντανανωστές των Υποδοχών της Αγγειοτασίνης II (ΑΙΙΡAs) δεν πρέπει να ξεκινά κατά τη διάρκεια της κύησης. Εκτός εάν η συνεχόμενη θεραπεία με ΑΙΙΡAs θεωρηθεί απαραίτητη, στους ασθενείς που σχεδιάζουν εγκυμοσύνη πρέπει να γίνεται αλλαγή σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες που έχουν καθιερωμένη εικόνα ασφάλειας για χρήση κατά την κύηση. Όταν διαπιστώνεται εγκυμοσύνη, η θεραπεία με ΑΙΙΡAs πρέπει να διακοπεί αμέσως, και εάν αρμόζει, πρέπει να ξεκινά εναλλακτική θεραπεία (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.6). **Αποκόλληση του χοριοειδούς, Οξεία Μυωτία και Δευτεροπαθές Οξύ Γλαύκωμα Κλειστής Γωνίας:** Η σουλφοναμιδής ή τα παράγωγά της σουλφοναμιδής μπορεί να προκαλέσουν μια ιδιοσυγκρασιακού τύπου αντίδραση, η οποία οδηγεί σε αποκόλληση του χοριοειδούς με βλάβη του οπτικού πεδίου, παροδική μυωπία και οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας. Καθώς η υδροχλωροθειαζίδη είναι μια σουλφοναμιδής, έχουν αναφερθεί μόνο μεμονωμένες περιπτώσεις οξέος γλαυκώματος κλειστής γωνίας μέχρι στιγμής με υδροχλωροθειαζίδη. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν οξεία έναρξη της μειωμένης οπτικής οξύτητας ή οφθαλμικού πόνου και τυπικά συμβαίνει μέσα σε ώρες έως εβδομάδες από την έναρξη του φαρμάκου. Οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας μη υποβλήθην σε θεραπεία μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμη απώλεια της όρασης. Η πρωτογενής θεραπεία είναι να διακοπεί η λήψη του φαρμάκου το ταχύτερο δυνατόν. Ίσως χρειαστεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο της ιατρικής ή χειρουργικής θεραπείας σύντομα, εάν η ενδοφθάλμια πίεση παραμένει ανεξέλεγκτη. Παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη οξέος γλαυκώματος κλειστής γωνίας μπορεί να περιλαμβάνει ένα ιστορικό αλλεργίας σε σουλφοναμιδής ή πενικιλίνη (βλ. παράγραφο 4.8). **Εκδοχο:** Το CoAprovel επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική έλλειψη λακτάσης ή δυσασπορόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο. Το CoAprovel επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει νάτριο. Η ποσότητα του νατρίου είναι μικρότερη του 1 mmol (23 mg) ανά δισκίο οπότε θεωρείται «ελεύθερο νατρίου». **Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος:** Σε δύο επιδημιολογικές μελέτες οι οποίες διενεργήθηκαν βάσει του Δανικού Εθνικού Μητρώου για τον Καρκίνο παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος (NMSC) [βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (BCC) και καρκίνωμα του πλακώδους επιθηλίου (SCC)] σε περιπτώσεις έκθεσης σε αυξανόμενη αβιοχημική δόση υδροχλωροθειαζίδης. Η φωτοευαισθητοποιήσιμη δράση της υδροχλωροθειαζίδης θα μπορούσε να δρα ως πιθανός μηχανισμός για την εμφάνιση μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος. Οι ασθενείς που λαμβάνουν υδροχλωροθειαζίδη πρέπει να ενημερώνονται για τον κίνδυνο μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος και να λαμβάνουν κατάλληλα μέτρα για να ελεγχθούν οι δόσεις τους για να μην υπερβούν τα επίπεδα που είναι ασφαλή. Σε ασθενείς που έχουν εμφάνιση μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος στο παρελθόν θα πρέπει να ενημερωθούν να επανεξεταστεί η χρήση της υδροχλωροθειαζίδης (βλ. επίσης παράγραφο 4.8). **Οξεία Αναπνευστική Τοξικότητα:** Πολύ σπάνια σοβαρά περιστατικά οξείας αναπνευστικής τοξικότητας, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS), έχουν αναφερθεί μετά τη λήψη υδροχλωροθειαζίδης. Το πνευμονικό οίδημα τυπικά εμφανίζεται εντός λεπτών έως ωρών μετά τη λήψη υδροχλωροθειαζίδης. Κατά την έναρξη των συμπτωμάτων περιλαμβανομένων δύσπνοια, πυρετός, πνευμονικό αλλοίωση και υπόταση. Εάν πιθανολογείται διάγνωση ARDS, το CoAprovel θα πρέπει να διακοπεί και να χορηγείται η κατάλληλη θεραπεία.

Η υδροχλωροθειαζίδη δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς οι οποίοι είχαν προηγουμένως παρουσιάσει ARDS μετά τη λήψη υδροχλωροθειαζίδης.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα: η αντιυπερτασική δράση του CoAprovel μπορεί να αυξηθεί με την ταυτόχρονη χορήγηση άλλων αντιυπερτασικών παραγόντων. Ιβρεσαρτάνη και υδροχλωροθειαζίδη (σε δόσεις έως 300 mg ιβρεσαρτάνης/25 mg υδροχλωροθειαζίδης) έχουν χορηγηθεί με ασφάλεια μαζί με άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες, περιλαμβανομένων των αποκλειστών των διαύλων ασβεστίου και των β-αδρενεργικών αποκλειστών. Προηγηθείσα θεραπεία με υψηλές δόσεις διουρητικών μπορεί να προκαλέσει μείωση του ενδοαγγειακού όγκου και κίνδυνο υπότασης όταν ξεκινά θεραπεία με ιβρεσαρτάνη με ή χωρίςθειαζιδικά διουρητικά εκτός εάν διορθωθεί αρχικά η μείωση του ενδοαγγειακού όγκου (βλ. παράγραφο 4.4). **Προϊόντα που περιέχουν αλκισκρήνη ή αναστολείς MEA:** τα δεδομένα από κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγιοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων MEA, αποκλειστών των υποδοχών αγγιοτενσίνης II ή αλκισκρήνης συσχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα ανεπιθύμητων συμβάντων όπως η υπόταση, η υπερκαλιαιμία και η μειωμένη νεφρική λειτουργία (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας) σε σύγκριση με τη χρήση ενός μόνο παράγοντα που δρα στο σύστημα ρενίνης-αγγιοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1). **Λιθίο:** έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες αυξήσεις στις συγκεντρώσεις λιθίου στον ορό και τοξικότητα κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χορήγησης λιθίου με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης. Παρόμοιες δράσεις έχουν μέχρι στιγμής πολύ σπάνια αναφερθεί με την ιβρεσαρτάνη. Επιπλέον επειδή η νεφρική κάθαρση του λιθίου μειώνεται από τα θειαζιδικά, ο κίνδυνος τοξικότητας από λιθίο μπορεί να αυξάνεται με το CoAprovel. Ως εκ τούτου, ο συνδυασμός λιθίου και CoAprovel δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4). Εάν υπάρχει ανάγκη να χρησιμοποιηθεί ο συνδυασμός, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων του λιθίου στον ορό. **Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το κάλιο:** η ικανότητα της υδροχλωροθειαζίδης να ελαττώνει το κάλιο μειώνεται από την κάλιο-προστατευτική δράση της ιβρεσαρτάνης. Ωστόσο αυτή η δράση της υδροχλωροθειαζίδης στο κάλιο του ορού θα αναμενόταν να ενισχύεται από άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν επίδραση συνδυασθεί με απώλεια καλίου και υποκαλιαιμία (δηλαδή άλλα καλιορρηκτικά διουρητικά, υπακτικά, αμφοτερικίνη, καρβονοξολόνη, νατριούχο πενικιλίνη G). Αντιστρόφως, με βάση την εμπειρία από την χρήση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που καταστέλλουν το σύστημα ρενίνης - αγγειοτασίνης, ταυτόχρονη χρήση καλιοπροστατευτικών διουρητικών, συμπληρωμάτων καλίου, υποκαταστάτων αλάτων που περιέχουν κάλιο ή άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που μπορεί να αυξάνουν τα επίπεδα καλίου στον ορό (π.χ. νατριούχο ηπαρίνη) μπορεί να οδηγήσουν σε αυξήσεις του καλίου στον ορό. Συνιστάται επαρκής παρακολούθηση του καλίου του ορού των ασθενών σε κίνδυνο (βλ. παράγραφο 4.4). **Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζονται από τις διαταραχές του καλίου του ορού:** συνιστάται περιοδικός έλεγχος του καλίου στον ορό όταν χορηγείται το CoAprovel μαζί με φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζονται από τις διαταραχές του καλίου του ορού (γλυκοσίδες δακτυλιτίδας, αντιαρρυθμικό). **Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα:** όταν ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II χορηγηθούν ταυτόχρονα με μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (δηλ. εκλεκτικοί αναστολείς COX-2, ακετυλοσαλικυλικό οξύ (> 3 g/ημέρα) και μη-εκλεκτικοί NSAIDs), μπορεί να παρουσιασθεί εξασθένιση της αντιυπερτασικής δράσης της ιβρεσαρτάνης. Όπως και με τους αναστολείς MEA, ταυτόχρονη χρήση ανταγωνιστών της αγγειοτασίνης II και NSAIDs μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας, περιλαμβανομένης πιθανής οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, και αύξηση του καλίου ορού, ιδιαίτερα σε ασθενείς με προϋπάρχουσα πτωχή νεφρική λειτουργία. Ο συνδυασμός θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους. Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν επαρκή ποσότητα υγρών και θα πρέπει να δίδεται προσοχή στην παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας μετά την έναρξη της θεραπείας συνδυασμού, και περιοδικά μετά από αυτή. **Ρεταγλιβινίδη:** η ιβρεσαρτάνη έχει την ικανότητα να καταστέλλει τη δράση του OATP1B1. Κλινική μελέτη έδειξε ότι η χορήγηση ιβρεσαρτάνης 1 ώρα πριν την ρεταγλιβινίδη είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της C_{max} και του AUC της ρεταγλιβίνης (υπόστυμια για OATP1B1) κατά 1,8 και 1,3 φορές αντίστοιχα. Σε άλλη μελέτη δεν αναφέρθηκε σχετική αλληλεπίδραση στην φαρμακοκινητική των δύο φαρμάκων μετά την συγχορήγηση τους. Επομένως μπορεί να κριθεί απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης της αντιδιαβητικής θεραπείας π.χ. ρεταγλιβινίδη (βλ. παράγραφο 4.4). **Πρόσθετες πληροφορίες για αλληλεπιδράσεις της ιβρεσαρτάνης:** σε κλινικές μελέτες, η φαρμακοκινητική της ιβρεσαρτάνης δεν επηρεάστηκε από την υδροχλωροθειαζίδη. Η ιβρεσαρτάνη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP2C9 και σε μικρότερη έκταση με γλυκορονίδωση. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές φαρμακοκινητικές ή φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις όταν η ιβρεσαρτάνη συγχρηγήθηκε με βαρφαρίνη, ένα φαρμακευτικό προϊόν που μεταβολίζεται από το CYP2C9. Οι επιδράσεις των επαγωγών του CYP2C9 όπως η ριβαφινικίνη στη φαρμακοκινητική της ιβρεσαρτάνης δεν έχουν αξιολογηθεί. Η φαρμακοκινητική της διγοξίνης δεν επηρεάστηκε από συγχρηγήση με ιβρεσαρτάνη. **Πρόσθετες πληροφορίες για αλληλεπιδράσεις της υδροχλωροθειαζίδης:** τα ακόλουθα φαρμακευτικά προϊόντα όταν χορηγούνται ταυτόχρονα μπορούν να αλληλεπιδράσουν με τα θειαζιδικά διουρητικά: **Αλκοόλ:** μπορεί να ενισχυθεί η πιθανά εμφανιζόμενη ορθοστατική υπόταση. **Αντιδιαβητικά φαρμακευτικά προϊόντα (φάρμακα που λαμβάνονται από το στόμα και ινσουλίνες):** μπορεί να χρειάζεται προσαρμογή της δόσολογίας του αντιδιαβητικού φαρμακευτικού προϊόντος (βλ. παράγραφο 4.4). **Ρητίνες Χολεσταραμίνης και Κολεστυλίνης:** η απορρόφηση της υδροχλωροθειαζίδης μειώνεται παρουσία ανιονταναλλακτικών ρητινών. Το CoAprovel πρέπει να λαμβάνεται τουλάχιστον μια ώρα πριν ή τέσσερις ώρες μετά από αυτές τις αγωγίες. **Κορτικοστεροειδή, ACTH:** η μείωση ηλεκτρολυτών, ιδιαίτερα η υποκαλιαιμία μπορεί να αυξηθεί. **Γλυκοσίδες δακτυλιτίδας:** η υποκαλιαιμία ή η υπομαγνησιαμία που προκαλείται από τα θειαζιδικά εννοεί την έναρξη των καρδιακών αρρυθμιών που προκαλούνται από την δακτυλιτίδα (βλ. παράγραφο 4.4). **Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα:** η χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων μπορεί να μειώσει τις διουρητικές, νατριουρητικές και αντιυπερτασικές δράσεις των θειαζιδικών διουρητικών σε ορισμένους ασθενείς. **Αμίνες που αυξάνουν την πίεση (νοραδρεναλίνη):** η επίδραση των διεγερτικών αμινών μπορεί να ελαττώνεται, αλλά όχι τόσο σημαντικά ώστε να αποκλείεται η χορήγηση τους. **Μη εκπολιτικά μυοχαλαρωτικά σκελετικών μυών (π.χ. τουβοκουραρίνη):** η δράση των μη εκπολιτικών μυοχαλαρωτικών των σκελετικών μυών μπορεί να ενισχύεται από την υδροχλωροθειαζίδη. **Φαρμακευτικά προϊόντα κατά της ουρικής αρθρίτιδας:** η προσαρμογή της δόσολογίας των φαρμακευτικών προϊόντων κατά της ουρικής αρθρίτιδας μπορεί να είναι απαραίτητη καθώς η υδροχλωροθειαζίδη μπορεί να αυξήσει το επίπεδο του ουρικού οξέος του ορού. Μπορεί να χρειαστεί να γίνει αύξηση στη δόσολογία της προβενεσίδης ή της σουλφινπυραζόλης. **Συγχρηγήση θειαζιδικών διουρητικών μπορεί να αυξήσει την συχνότητα εμφάνισης αντιδράσεων υπερευαισθησίας στην αλλοπουρινόλη. Άλατα ασβεστίου:** η χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα ασβεστίου του ορού λόγω μειωμένης απέκκρισης. Σε περιπτώσεις που θα πρέπει να χορηγηθούν συμπληρώματα ασβεστίου ή ασβεστίο-προστατευτικά φαρμακευτικά προϊόντα (π.χ. θεραπεία με βιταμίνη D), τα επίπεδα ασβεστίου του ορού θα πρέπει να ελέγχονται και να προσαρμόζονται ανάλογα η δόσολογία του ασβεστίου. **Καρβαμαζεπίνη:** η ταυτόχρονη χρήση καρβαμαζεπίνης και υδροχλωροθειαζίδης συσχετίζεται με το ρίσκο συμπτωμάτων υπονατρίαιμιας. Οι ηλεκτρολύτες θα πρέπει να ελέγχονται κατά την ταυτόχρονη χρήση. Αν είναι εφικτό θα πρέπει να χρησιμοποιείται άλλη κατηγορία διουρητικών φαρμάκων. **Άλλες αλληλεπιδράσεις:** η υπερυλικαιμική δράση της β-αποκλειστών και του διαζεπιδίου μπορεί να αυξηθεί από τα θειαζιδικά. Οι αντιχολινεργικοί παράγοντες (π.χ. ατροπίνη, βενεπιδίνη) μπορεί να αυξήσουν την βιοδιαθεσιμότητα διουρητικών τύπου θειαζίδης, ελαττώνοντας την γαστρεντερική κινητικότητα και τον ρυθμό κενώσεως του στομάχου. Τα θειαζιδικά μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών που προκαλούνται από την αμανταδίνη. Τα θειαζιδικά μπορεί ελαττώσουν την απέκκριση από τους νεφρούς κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων (π.χ. κυκλοφωσφαμίδη, μεθοτρεξάτη) και να αυξήσουν τις μυελοκατασταλτικές τους δράσεις.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη: Ανταγωνιστές του Υποδοχέως της Αγγειοτασίνης II (AIIARs) Η χρήση AIIARs δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης (βλέπε παράγραφο 4.4). Η χρήση AIIARs αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και του τρίτου τριμήνου της κύησης (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4). Οι επιδημιολογικές ενδείξεις σχετικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά από έκθεση σε αναστολείς MEA κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης δεν οδηγούν σε ασφαλή συμπεράσματα. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί μια μικρή αύξηση του κινδύνου. Παρότι δεν υπάρχουν ελεγχόμενα επιδημιολογικά δεδομένα για τον κίνδυνο με

τους Ανταγωνιστές των Υποδοχών της Αγγειοτασίνης II (AIIARs), τέτοιο κίνδυνο μπορεί να υπάρχουν για την κατηγορία αυτή των φαρμάκων. Εκτός εάν η συνεχιζόμενη θεραπεία με AIIAR θεωρηθεί απαραίτητη, στους ασθενείς που σχεδιάζουν εγκυμοσύνη πρέπει να γίνεται αλλαγή σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες που έχουν καθιερωμένη εικόνα ασφάλειας για χρήση κατά την κύηση. Όταν διαπιστώνεται εγκυμοσύνη, η θεραπεία με AIIARs, πρέπει να σταματά άμεσα, και εάν αρμόζει, πρέπει να ξεκινά εναλλακτική θεραπεία. Είναι γνωστό ότι η έκθεση στη θεραπεία με AIIAR κατά τη διάρκεια του δεύτερου και του τρίτου τριμήνου της κύησης, επάνει εμβρυοτοξικότητα στον άνθρωπο (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοδύρμιο, επιβράδυνση της οστεοποίησης του κρανίου) και νεογνική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία). (βλ. παράγραφο 5.3). Εάν υπάρξει έκθεση σε AIIARs από το δεύτερο τρίμηνο της κύησης, συνιστάται υπερηχογραφικός έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου. Βρέθη των οποίων οι μητέρες έχουν λάβει AIIARs πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4). **Υδροχλωροθειαζίδη:** Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με υδροχλωροθειαζίδη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου. Μελέτες σε ζώα είναι ανεπαρκείς. Η υδροχλωροθειαζίδη διαπερνά τον πλακούντα. Με βάση το φαρμακολογικό μηχανισμό δράσης της υδροχλωροθειαζίδης, η χρήση της κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου μπορεί να θέσει σε κίνδυνο την εμβryo-πλακουντιακή αιμάτωση και μπορεί να προκαλέσει επιδράσεις στο έμβryo και στο νεογνό όπως ίκτερο, διαταραχή της ισορροπίας των ηλεκτρολυτών και θρομβοπενία. Η υδροχλωροθειαζίδη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για οίδημα της κύησης, υπέρταση κατά τη διάρκεια της κύησης ή προεκλαμψία λόγω του κινδύνου μείωσης του όγκου πλάσματος και υποαιμάτωσης του πλακούντα, χωρίς ευεργετική επίδραση στην πορεία της νόσου. Η υδροχλωροθειαζίδη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για ιδιοπαθή υπέρταση σε έγκυες γυναίκες εκτός σε σπάνιες περιπτώσεις όπου δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί άλλη θεραπεία. Επειδή το CoAprovel περιέχει υδροχλωροθειαζίδη, δεν συνιστάται κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης. Θα πρέπει να γίνει αλλαγή σε μια κατάλληλη εναλλακτική θεραπεία, πριν από μία προγραμματισμένη εγκυμοσύνη. **Θηλασμός:** Ανταγωνιστές του Υποδοχέως της Αγγειοτασίνης II (AIIARs): Δεδομένου ότι δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του CoAprovel κατά τη διάρκεια του θηλασμού, το CoAprovel δεν συνιστάται και προτιμούνται εναλλακτικές θεραπείες με καλύτερα καθιερωμένη εικόνα ασφάλειας κατά τη διάρκεια της γαλουχίας, ιδιαίτερα όταν πρόκειται για το θηλασμό νεογέννητου ή πρόωρου βρέφους. Δεν είναι γνωστό εάν η ιβρεσαρτάνη ή η μεταβολίτης της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Τα διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα σε αρουραίους έδειξαν απέκκριση της ιβρεσαρτάνης ή των μεταβολιτών της στο γάλα (για λεπτομέρειες βλέπε παράγραφο 5.3). **Υδροχλωροθειαζίδη:** Η υδροχλωροθειαζίδη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα σε μικρές ποσότητες. Τα θειαζιδικά σε υψηλές δόσεις που προκαλούν έντονη διούρηση μπορεί να αναστείλουν την παραγωγή γάλακτος. Η χρήση του CoAprovel κατά τη διάρκεια του θηλασμού δεν συνιστάται. Εάν το CoAprovel χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια του θηλασμού, οι δόσεις πρέπει να διατηρηθούν όσο πιο χαμηλά γίνεται. **Γονιμότητα:** Η ιβρεσαρτάνη δεν είχε επίδραση στην γονιμότητα αρουραίων που ελαβαν θεραπεία και στους απογόνους τους μέχρι τα επίπεδα δόσης που προκαλούν τα πρώτα στάδια της γονικής τοξικότητας (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Με βάση τις φαρμακοδυναμικές ιδιότητες, το CoAprovel είναι απίθανο να επηρεάζει την ικανότητα οδήγησης και χρήσης μηχανημάτων. Όταν οδηγεί κανείς οχήματα ή χειρίζεται μηχανήματα, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι μπορεί να εκδηλωθούν περιστασιακά ζάλη ή εξάνθημα μπορεί να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας της υπέρτασης.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Συνδυασμός ιβρεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης: Μεταξύ 898 υπερτασικών ασθενών που ελαβαν διάφορες δόσεις ιβρεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης (έυρος: 37,5 mg/6,25 mg έως 300 mg/25 mg) σε μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, το 29,5% των ασθενών εμφάνισαν ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου ήταν ζάλη (5,6%), κόπωση (4,9%), ναυτία/έμετος (1,8%) και μη φυσιολογική ούρηση (1,4%). Επιπλέον, στις μελέτες επίσης παρατηρήθηκαν συχνά αυξήσεις του αζώτου της ουρίας αίματος (BUN) (2,3%), της κινάσης της κρεατίνης (1,7%) και της κρεατινίνης (1,1%). Ο Πίνακας 1 παραθέτει τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατηρήθηκαν από αυθόρμητες αναφορές και σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές. Η συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που αναφέρονται παρακάτω έχει οριστεί με βάση την σύμβαση που ακολουθεί: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/100$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες Αντιδράσεις σε Ελεγχόμενες με Εικονικό Φάρμακο Κλινικές Δοκιμές και Αυθόρμητες Αναφορές		
Ένδρες:	Συχνές:	αυξήσεις του αζώτου της ουρίας αίματος (BUN), κρεατινίνης και κινάσης της κρεατίνης
	Όχι συχνές:	μειώσεις του καλίου και νατρίου του ορού
Καρδιακές διαταραχές:	Όχι συχνές:	συγκοπή, υπόταση, ταχυκαρδία, οίδημα
Διαταραχές του νευρικού συστήματος:	Συχνές:	ζάλη
	Όχι συχνές:	ορθοστατική ζάλη
	Μη γνωστές:	κεφαλαλγία
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου:	Μη γνωστές:	εμβοές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου:	Μη γνωστές:	βήχας
Διαταραχές του γαστρεντερικού:	Συχνές:	ναυτία/έμετος
	Όχι συχνές:	διάρροια
	Μη γνωστές:	δυσπεψία, δυσγευσία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:	Συχνές:	μη φυσιολογική ούρηση
	Μη γνωστές:	έκπτωση νεφρικής λειτουργίας περιλαμβανομένων μεμονωμένων περιπτώσεων νεφρικής ανεπάρκειας σε ασθενείς με κίνδυνο (βλέπε παράγραφο 4.4)
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού:	Όχι συχνές:	οίδημα άκρου
	Μη γνωστές:	αρθραλγία, μυαλγία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:	Μη γνωστές:	υπερκαλιαιμία
Αγγειακές διαταραχές:	Όχι συχνές:	έξωση
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:	Συχνές:	κόπωση
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:	Μη γνωστές:	περιστατικά αντιδράσεων υπερευαισθησίας όπως αγγειοοίδημα, εξάνθημα, κνίδωση
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:	Όχι συχνές:	ίκτερος
	Μη γνωστές:	ηπατίτιδα, μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μιστού:	Όχι συχνές:	σεξουαλική δυσλειτουργία, αλλαγές της γενετικής ορμής

Συμπληρωματική πληροφόρηση για τα μεμονωμένα συστατικά: επιπλέον των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που αναφέρονται παραπάνω για το προϊόν του συνδυασμού, άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί στο παρελθόν με ένα από τα μεμονωμένα συστατικά, μπορεί να αποτελούν δύσπνοια ανεπιθύμητες αντιδράσεις με το CoAprovel. Οι παρακάτω Πίνακες 2 και 3 αναφέρουν λεπτομερώς τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν για κάθε ένα από τα συστατικά του CoAprovel ξεχωριστά.

Πίνακας 2: Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν με τη χρήση μόνο ιβρεσαρτάνης		
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος:	Μη γνωστές:	αναιμία, θρομβοπενία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:	Όχι συχνές:	θωρακικό άλγος
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:	Μη γνωστές:	αναφυλακτική αντίδραση, αναφυλακτική καταπληξία
Διαταραχές μεταβολισμού και θρέψης:	Μη γνωστές:	υπογλυκαιμία

Πίνακας 3: Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν με τη χρήση μόνο υδροχλωροθειαζίδης		
Έρευνες:	Μη γνωστές:	ηλεκτρολυτικές διαταραχές (περιλαμβανομένων υποκαλιαιμίας και υπονατρίαμίας, βλέπε παράγραφο 4.4), υπερουριχαιμία, γλυκοζουρία, υπεργλυκαιμία, αυξήσεις της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων
Καρδιακές διαταραχές:	Μη γνωστές:	καρδιακές αρρυθμίες
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος:	Μη γνωστές:	απλαστική αναιμία, καταστολή του μυελού των οστών, ουδεροπενία/ ακοκκιοκυτταραιμία, αιμολυτική αναιμία, λευκοπενία, θρομβοπενία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος:	Μη γνωστές:	ίλιγγος, παραισθσία, αίσθημα κενής κεφαλής, ανησυχία
Οφθαλμικές διαταραχές:	Μη γνωστές:	παροδική θαμπή όραση, ξανθοψία, οξεία μυωπία και δευτεροπαθές οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας, αποκόλληση του χοριοειδούς
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου:	Πολύ σπάνιες:	σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS) (βλ. παράγραφο 4. 4)
	Μη γνωστές:	αναπνευστική δυσχέρεια (περιλαμβανομένης πνευμονίτιδας και πνευμονικού οιδήματος)
Διαταραχές του γαστρεντερικού:	Μη γνωστές:	παγκρεατίτιδα, ανορεξία, διάρροια, δυσκοιλιότητα, ερεθισμός του στομάχου, σιελαδενίτιδα, απώλεια όρεξης
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:	Μη γνωστές:	διάμεση νεφρίτιδα, νεφρική δυσλειτουργία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:	Μη γνωστές:	αναφυλακτικές αντιδράσεις, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, νεκρωτική αγγειίτιδα (αγγειίτιδα, δερματική αγγειίτιδα), δερματικές αντιδράσεις προσομοιάζουσες προς ερυθριματώδη λύκο, επανενεργοποίηση δερματικού ερυθριματώδους λύκου, αντιδράσεις φυτοευαισθησίας, εξάνθημα, κνίδωση
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού:	Μη γνωστές:	αδυναμία, μυϊκός σπασμός
Αγγειακές διαταραχές:	Μη γνωστές:	ορθοστατική υπόταση
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:	Μη γνωστές:	πυρετός
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:	Μη γνωστές:	ίκτερος (ενδοηπατικός χολοστατικός ίκτερος)
Ψυχιατρικές διαταραχές:	Μη γνωστές:	κατάθλιψη, διαταραχές ύπνου
Νεοπλασμάτα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβανομένων κύστεων και πολύποδων)	Μη γνωστές:	Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος (βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και καρκίνωμα του πλακώδους επιθηλίου)

Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος: Βάσει των διαθέσιμων δεδομένων από επιδημιολογικές μελέτες έχει παρατηρηθεί συσχέτιση μεταξύ υδροχλωροθειαζίδης και μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος εξαρτιώμενη από αθροιστική δόση υδροχλωροθειαζίδης (βλ. επίσης παραγράφους 4.4 και 5.1). Οι δόσοεξαρτιώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες της υδροχλωροθειαζίδης (ιδίαιτερα διαταραχές ηλεκτρολυτών) μπορεί να αυξηθούν κατά τη τιτλοποίηση της υδροχλωροθειαζίδης. **Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών:** Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς: **Ελλάδα:** Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστοτόπος: <http://www.eof.gr> • **Κύπρος:** Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Τηλ +357 22608607, Φαξ + 357 22608669, Ιστοτόπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν ειδικές πληροφορίες για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με το CoAprovel. Ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται εντακτικά και η θεραπεία θα πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική. Η αντιμετώπιση εξαρτάται από τον χρόνο που χορηγήθηκε το φάρμακο και από την σοβαρότητα των συμπτωμάτων. Προτεινόμενα μέτρα περιλαμβανομένων πρόκληση εμέτου και/ή πλύση στομάχου. Ο ενεργός άνθρακας μπορεί να είναι χρήσιμος στην αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας. Οι ηλεκτρολύτες του ορού και η κρεατινίνη πρέπει να παρακολουθούνται συχνά. Εάν εμφανισθεί υπόταση, ο ασθενής πρέπει να τοποθετηθεί σε ύπτια θέση, και να αναληφθούν γρήγορα οι ηλεκτρολύτες και ο ενδοαγγειακός όγκος. Οι πιο πιθανές εκδηλώσεις υπερδοσολογίας της ιβρεσαρτάνης που αναμένονται είναι υπόταση και ταχυκαρδία. Μπορεί επίσης να εκδηλωθεί και βραδυκαρδία. Η υπερδοσολογία με υδροχλωροθειαζίδη συσχετίζεται με μείωση των ηλεκτρολυτών (υποκαλιαιμία, υπογλυκαιμία, υπονατρίαμια) και αφυδάτωση που εμφανίζεται ως αποτέλεσμα της έντονης διούρησης. Τα πιο συχνά σημεία και συμπτώματα υπερδοσολογίας είναι η ναυτία και η υπνηλία. Η υποκαλιαιμία μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα μυϊκούς σπασμούς και/ή να επιτείνει τις καρδιακές αρρυθμίες που σχετίζονται με ταυτόχρονη χορήγηση γλυκοσίδων της

δακτυλιτίδας ή συγκεκριμένων αντιαρρυθμικών φαρμακευτικών προϊόντων. Η ιβρεσαρτάνη δεν απομακρύνεται με αιμοκάθαρση. Ο βαθμός στον οποίο η υδροχλωροθειαζίδη απομακρύνεται με αιμοκάθαρση δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: ανταγωνιστές αγγειοτασίνης-II, συνδυασμοί: Κωδικός ATC: C09DA04.

Μηχανισμός δράσης: Το CoAprovel είναι ένας συνδυασμός ενός ανταγωνιστή των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II, της ιβρεσαρτάνης, και ενός θειαζιδικού διουρητικού, της υδροχλωροθειαζίδης. Ο συνδυασμός αυτών των συστατικών έχει μια αθροιστική αντιυπερτασική δράση, μειώνοντας την αρτηριακή πίεση σε μεγαλύτερο βαθμό σε σχέση με το κάθε συστατικό μόνο του. Η ιβρεσαρτάνη είναι ισχυρός δραστικός, από το στόματος, εκλεκτικός ανταγωνιστής των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II (AT₁ subtype). Αναμένεται να αποκλείει όλες τις δράσεις της αγγειοτασίνης-II στις οποίες μεσολαβεί ο υποδοχέας AT₁, ανεξάρτητα από την πηγή ή την οδό σύνθεσης της αγγειοτασίνης-II. Ο εκλεκτικός ανταγωνισμός των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II (AT₁) προκαλεί αυξήσεις στα επίπεδα της ρενίνης του πλάσματος και στα επίπεδα της αγγειοτασίνης-II και μείωση στη συγκέντρωση της αλδοστερόνης του πλάσματος. Τα επίπεδα καλίου του ορού δεν επηρεάζονται σημαντικά από τη χορήγηση μόνο της ιβρεσαρτάνης στις συνιστώμενες δόσεις σε ασθενείς που δεν διατρέχουν κίνδυνο διαταραχής του ισοζυγίου των ηλεκτρολυτών (βλ. παράγραφο 4.4 και 4.5). Η ιβρεσαρτάνη δεν αναστέλλει το ΜΕΑ (κινινάση-II), ένα ένζυμο το οποίο συμμετέχει στην παραγωγή της αγγειοτασίνης-II και επίσης διασπά τη βραδυκινίνη σε ανενεργούς μεταβολίτες. Η ιβρεσαρτάνη δεν χρειάζεται μεταβολική ενεργοποίηση για τη δράση του. Η υδροχλωροθειαζίδη είναι ένα θειαζιδικό διουρητικό. Ο μηχανισμός αντιυπερτασικής δράσης των θειαζιδικών διουρητικών δεν είναι πλήρως γνωστός. Τα θειαζίδια επηρεάζουν τους μηχανισμούς επαναορρόφησης των ηλεκτρολυτών των νεφρικών σωληναρίων, αυξάνοντας άμεσα την απέκκριση νατρίου και χλωρίου σε κατά προσέγγιση ισοδύναμες ποσότητες. Η διουρητική δράση της υδροχλωροθειαζίδης μειώνει τον όγκο του πλάσματος, αυξάνει τη δράση της ρενίνης του πλάσματος αυξάνει την έκκριση της αλδοστερόνης, με επακόλουθες αυξήσεις στην απώλεια καλίου και διπτανθρακικών από τα ούρα και μειώσεις στο κάλιο του ορού. Πιθανώς μέσω του αποκλεισμού του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, η συγχρόνηση της ιβρεσαρτάνης τείνει να αναστρέψει την απώλεια του καλίου, που σχετίζεται με αυτά τα διουρητικά. Με την υδροχλωροθειαζίδη η πρώτη διούρηση εμφανίζεται σε 2 ώρες και φθάνει στο μέγιστο αποτέλεσμα σε περίπου 4 ώρες, ενώ η δράση διαρκεί για περίπου 6-12 ώρες. Ο συνδυασμός υδροχλωροθειαζίδης και ιβρεσαρτάνης προκαλεί δόσοεξαρτιώμενες αθροιστικές μειώσεις της αρτηριακής πίεσης εντός των ορίων των θεραπευτικών δόσεων τους. Η προσθήκη 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης σε 300 mg ιβρεσαρτάνης μία φορά ημερησίως σε ασθενείς που δεν ελέγχονται ικανοποιητικώς με μόνο 300 mg ιβρεσαρτάνη είχε ως αποτέλεσμα περαιτέρω μειώσεις της διαστολικής αρτηριακής πίεσης διορθωμένες σε σχέση με το placebo, που φθάνουν κατά τη φάση της μικρότερης επίδρασης του φαρμάκου (24 ώρες μετά από τη δόση) τα 6,1 mm Hg. Ο συνδυασμός 300 mg ιβρεσαρτάνης και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης είχε σαν αποτέλεσμα ολικές μειώσεις της συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης στις οποίες έχει γίνει προσαρμογή σύμφωνα με την ομάδα του placebo μέχρι 13,6/11,5 mm Hg. Περιορισμένα κλινικά δεδομένα (7 από τους 22 ασθενείς) υποδηλώνουν ότι ασθενείς που δεν ρυθμίζονται με 300 mg/12,5 mg μπορεί να ανταποκριθούν όταν τιτλοποιηθούν προς τα πάνω με 300 mg/25 mg. Στους ασθενείς αυτούς, παρατηρήθηκε μια αυξητική επίδραση μείωσης της πίεσης του αίματος τόσο για τη συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) όσο και για τη διαστολική αρτηριακή πίεση (ΔΑΠ) (13,3 και 8,3 mm Hg, αντίστοιχα). Σε ασθενείς με ελαφρά έως μέτρια υπέρταση, η χορήγηση μίας δόσης την ημέρα 150 mg ιβρεσαρτάνης και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης έδωσε μείωση της προσωρινώς μειωμένης σύμφωνα με την ομάδα του placebo συστολικής/διαστολικής μείωσης αρτηριακής πίεσης που φθάνουν κατά τη φάση της μικρότερης επίδρασης του φαρμάκου (24 ώρες μετά από την δόση) τα 12,9/6,9 mm Hg. Οι μέγιστες επιδράσεις εμφανίσθηκαν μετά από 3-6 ώρες. Όταν εκτιμήθηκε με περιπατητική παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης, ο συνδυασμός 150 mg ιβρεσαρτάνης και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης μία φορά ημερησίως, πέτυχε σταθερή μείωση της αρτηριακής πίεσης κατά την διάρκεια περιόδου 24 ωρών, με μέσες 24 ώρες μειώσεις της συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης στις οποίες έχει γίνει προσαρμογή σύμφωνα με την ομάδα του placebo κατά 15,8/10,0 mm Hg. Οι μετρήσεις οι οποίες έγιναν με την μέθοδο 24 ωρών παρακολούθησης της αρτηριακής πίεσης έδειξαν ότι το CoAprovel 150 mg/12,5 mg εμφανίζει ένα εύρος μέγιστης και ελάχιστης διακύμανσης της τάξης του 100%. Οι μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης οι οποίες έγιναν στο ιατρείο με υδραγυρικό πιεσομέτρο ήταν 68% και 76% για CoAprovel 150 mg/12,5 mg και CoAprovel 300 mg/12,5 mg αντίστοιχως. Αυτές οι 24 ώρες δράσεις παρατηρήθηκαν χωρίς υπερβολική ελάττωση της αρτηριακής πίεσης στην αιχμή και είναι σύμφωνα με την ασφαλή και αποτελεσματική πτώση της αρτηριακής πίεσης για το διάστημα που μεσολαβεί για χορήγηση μία φορά ημερησίως. Στους ασθενείς που δεν ελέγχονται ικανοποιητικά μόνο με 25 mg υδροχλωροθειαζίδης, η προσθήκη ιβρεσαρτάνης, έδωσε μία πρόσθετη μέση μείωση της συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης μετά από προσαρμογή σύμφωνα με την ομάδα του placebo κατά 11,1/7,2 mm Hg. Το αποτέλεσμα της ελάττωσης της αρτηριακής πίεσης είναι εμφανές μετά από την πρώτη δόση του συνδυασμού ιβρεσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης, και παραμένει σημαντικό για διάστημα 1-2 εβδομάδων, ενώ το μέγιστο αποτέλεσμα επιτυγχάνεται σε 6-8 εβδομάδες. Σε μελέτες παρακολούθησης μακράς διάρκειας η δράση της ιβρεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης διατηρήθηκε για περισσότερο από ένα χρόνο. Αν και το φαινόμενο επανεισφοράς της υπέρτασης (rebound) δεν έχει ειδικά μελετηθεί με το CoAprovel το φαινόμενο αυτό δεν έχει παρατηρηθεί ούτε με την ιβρεσαρτάνη ούτε με την υδροχλωροθειαζίδη. Η επίδραση του συνδυασμού ιβρεσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης στη νοσηρότητα και θνησιμότητα δεν έχει μελετηθεί. Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι η μακροχρόνια θεραπεία με υδροχλωροθειαζίδια ελαττώνει τον κίνδυνο νοσηρότητας και θνησιμότητας από καρδιαγγειακά αίτια. Δεν παρατηρείται διαφορά στην ανταπόκριση στο CoAprovel, που να σχετίζεται με την ηλικία ή το φύλο. Όπως συμβαίνει και με τα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που επιδρούν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης, μαύροι υπεραστασικοί ασθενείς έχουν αξιοσημείωτα χαμηλότερη ανταπόκριση στη μονοθεραπεία με ιβρεσαρτάνη. Όταν η ιβρεσαρτάνη χορηγείται ταυτόχρονα με μικρή δόση υδροχλωροθειαζίδης (π.χ. 12,5 mg ημερησίως) η αντιυπερτασική ανταπόκριση στους μαύρους ασθενείς πλησιάζει εκείνη των μη μαύρων ασθενών. **Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια:** Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του CoAprovel ως αρχική θεραπεία για σοβαρή υπέρταση (οριζόμενη ως τιμή ΔΑΠ σε καθιστή θέση ≥ 110 mmHg) αξιολογήθηκε στο πλαίσιο μιας πολυκεντρικής, τυχαιοποιημένης, διπλής-τύφλης, ενεργά ελεγχόμενης, παράλληλων ομάδων, διάρκειας 8 εβδομάδων μελέτης. Ένα σύνολο 697 ασθενών τυχαιοποιήθηκε με αναλογία 2:1 είτε σε ιβρεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 150 mg/12,5 mg είτε ιβρεσαρτάνη 150 mg, και επιβλήθηκε συστηματική τιτλοδότηση (προτού να εκτιμηθεί η ανταπόκριση στη χαμηλότερη δόση) μετά από μια εβδομάδα σε ιβρεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 300 mg/25 mg ή ιβρεσαρτάνη 300 mg, αντίστοιχα. Στη μελέτη περιελήφθησαν άρρενες κατά 58%. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 52,5 έτη, το 13% ήταν ηλικίας ≥ 65 ετών, ενώ μόλις 2% ήταν ηλικίας ≥ 75 ετών. Δώδεκα επί τοις εκατό (12%) των ασθενών ήταν διαβητικοί, 34% ήταν υπερχοληστερολαιμικοί και η πλέον συνηθής καρδιαγγειακή πάθηση ήταν σταθερή στεθάγχη σε 3,5% των συμμετεχόντων. Ο κύριος στόχος της μελέτης αυτής ήταν να συγκριθεί το ποσοστό των ασθενών των οποίων η ΔΑΠ σε καθιστή θέση ήταν ελεγχόμενη (ΔΑΠ σε καθιστή θέση < 90 mmHg) στην Εβδομάδα 5 της αγωγής. Σε οσάρινα επτά επί τοις εκατό (47,2%) των ασθενών που έλαβαν το συνδυασμό επιτεύχθηκε κατώτατη ΔΑΠ σε καθιστή θέση < 90 mmHg σε σύγκριση με 33,2% των ασθενών στην ομάδα της ιβρεσαρτάνης (p = 0,0005). Η μέση αρχική αρτηριακή πίεση ήταν περίπου 172/113 mmHg σε κάθε ομάδα θεραπείας και οι μειώσεις ΣΑΠ/ΔΑΠ σε καθιστή θέση στις πέντε εβδομάδες ήταν 30,8/24,0 mmHg και 21,1/19,3 mmHg για την ιβρεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη και την ιβρεσαρτάνη αντίστοιχα (p < 0,0001). Τα είδη και οι συχνότητες εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν για τους ασθενείς που έλαβαν το συνδυασμό, ήταν παρόμοιες με την εικόνα των ανεπιθύμητων ενεργειών για τους ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία. Κατά τη διάρκεια της 8 εβδομάδων της αγωγής, δεν αναφέρθηκαν επεισόδια συγκοπής σε καμία ομάδα θεραπείας. Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν στις ομάδες που λάμβαναν το συνδυασμό ή μονοθεραπεία ήταν: υπόταση σε ποσοστό 0,6% και 0%, και ζάλη σε ποσοστό 2,8% και 3,1%, αντίστοιχα. **Διπλάς αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης – αγγειοτασίνης – αλδοστερόνης (ΡΑΑ):** Δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες (η ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) και η VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) έχουν εξετάσει τη χρήση του

συνδυασμού ενός αναστολέα MEA με έναν αποκλειστή των υποδοχών αγγειοστενίνης II. Η ONTARGET ήταν μία μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής ή εγκεφαλικής αγγειακής νόσου ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 συνυποδεδειγμένο από ένδειξη βλάβης τελικού οργάνου. Η VA NEPHRON-D ήταν μία μελέτη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και διαβητική νεφροπάθεια. Αυτές οι μελέτες δεν έχουν δείξει σημαντική ωφέλιμη επίδραση στις νεφρικές και/ή στις καρδιαγγειακές εκβάσεις και τη θνησιμότητα, ενώ παρατηρήθηκε ένας αυξημένος κίνδυνος υπερκαλιαιμίας, οξείας νεφρικής βλάβης και/ή υπότασης σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία. Δεδομένων των παρόμοιων φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων, αυτά τα αποτελέσματα είναι επίσης σχετικά για άλλους αναστολέα MEA και αποκλειστές των υποδοχών αγγειοστενίνης II. Ως εκ τούτου οι αναστολέα MEA και οι αποκλειστές των υποδοχών αγγειοστενίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια. Η ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) ήταν μία μελέτη σχεδιασμένη να ελέγξει το όφελος της προσθήκης αλισκιρένης σε μία πρότυπη θεραπεία με έναν αναστολέα MEA ή έναν αποκλειστή υποδοχών αγγειοστενίνης II σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και χρόνια νεφρική νόσο, καρδιαγγειακή νόσο ή και τα δύο. Η μελέτη διεκόπη πρόωγα λόγω ενός αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων εκβάσεων. Ο καρδιαγγειακός θάνατος και το εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν και τα δύο αριθμητικά συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και τα ανεπιθύμητα συμβάντα και τα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα ενδιάμεστων (υπερκαλιαιμία, υπόταση και νεφρική δυσλειτουργία) αναφέρθηκαν συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος: Βάσει των διαβέβαιων δεδομένων από επιδημιολογικές μελέτες, παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ της υδροχλωροθειαζίδης και του μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος εξαρτώμενη από αθροιστική δόση υδροχλωροθειαζίδης. Διενεργήθηκε μελέτη σε πληθυσμό όπου περιλαμβάνονται 71.533 ασθενείς με βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και 8.629 ασθενείς με καρκίνωμα του πλακώδους επιθηλίου έναντι πληθυσμού μαρτύρων όπου περιλαμβάνονται 1.430.833 και 172.462 υποκείμενα, αντίστοιχα. Η χρήση υψηλής δόσης υδροχλωροθειαζίδης (≥50.000 mg αθροιστικά) συσχέτιστηκε με προσαρμοσμένη αναλογία πιθανότητας 1,29 (95% ΔΕ: 1,23-1,35) για το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και 3,98 (95% ΔΕ: 3,68-4,31) για το καρκίνωμα πλακώδους επιθηλίου. Τόσο για το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα όσο και για το καρκίνωμα πλακώδους επιθηλίου παρατηρήθηκε σαφής σχέση αθροιστικής δόσης-απόκρισης. Στο πλαίσιο άλλης μελέτης καταδείχθηκε πιθανή συσχέτιση μεταξύ του καρκίνου των χηλίνων (καρκίνωμα πλακώδους επιθηλίου) και της έκθεσης στην υδροχλωροθειαζίδη: 633 περιστατικά καρκίνου των χηλίνων συγκρίθηκαν με 63.067 μαρτύρες, με τη χρήση στρατηγικής δειγματοληψίας στην ομάδα ατόμων σε κίνδυνο. Καταδείχθηκε σχέση αθροιστικής δόσης-απόκρισης με προσαρμοσμένη αναλογία πιθανότητας 2,11 (95% ΔΕ: 1,7-2,6) που αυξανόταν σε 3,9 (3,0-4,9) στην περίπτωση υψηλής δόσης (~25.000 mg) και με αναλογία πιθανότητας 7,7 (5,7-10,5) για την υψηλότερη αθροιστική δόση (~100.000 mg) (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η ταυτόχρονη χορήγηση υδροχλωροθειαζίδης και ιβρεσαρτάνης δεν έχει καμία επίδραση στην φαρμακοκινητική και των δύο φαρμακευτικών προϊόντων. **Απορρόφηση:** Η ιβρεσαρτάνη και η υδροχλωροθειαζίδη είναι δραστικά συστατικά χορηγούμενα από το στόμα και δεν χρειάζονται βιομετασχηματισμό για την δράση τους. Κατά την από του στόματος χορήγηση του CoAprovel η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι 60-80% και 50-80% για ιβρεσαρτάνη και υδροχλωροθειαζίδη αντίστοιχως. Η τροφή δεν επηρεάζει την βιοδιαθεσιμότητα του CoAprovel. Η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα εμφανίζεται 1,5-2 ώρες μετά την χορήγηση από το στόμα για την ιβρεσαρτάνη και 1-2,5 ώρες για την υδροχλωροθειαζίδη. **Κατανάλωση:** Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος της ιβρεσαρτάνης είναι περίπου 96%, ενώ η δέσμευση από τα κυτταρικά συστατικά του αίματος ασημάντη. Ο όγκος κατανομής της ιβρεσαρτάνης είναι 53-93 λίτρα. Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος της υδροχλωροθειαζίδης είναι 68% και ο φαινομενικός όγκος κατανομής 0,83-1,14 l/kg. **Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα:** Η ιβρεσαρτάνη εμφανίζει γραμμική και αναλογία με τη δόση φαρμακοκινητική συμπεριφορά στο εύρος δόσεων από 10 έως 600 mg. Παρατηρήθηκε μία λιγότερο από αναλογική αύξηση στην απορρόφηση, μετά την από του στόματος χορήγηση, με δόσεις μεγαλύτερες από 600 mg. Ο μηχανισμός αυτής της δράσης είναι άγνωστος. Η ολική σωματική και νεφρική κάθαρση είναι 157-176 και 3,0-3,5 ml/min, αντίστοιχα. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής της ιβρεσαρτάνης είναι 11-15 ώρες. Οι συγκεντρώσεις του πλάσματος στη σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνονται εντός 3 ημερών μετά από την έναρξη της αγωγής με μία δόση την ημέρα. Μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις μία φορά την ημέρα, η συσσώρευση της ιβρεσαρτάνης στο αίμα που παρατηρείται είναι περιορισμένη (< 20%). Σε μία μελέτη, παρατηρήθηκαν ελαφρά υψηλότερες συγκεντρώσεις ιβρεσαρτάνης σε υπερτασικούς γυναικείες. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά στον χρόνο ημίσειας ζωής και τη συσσώρευση της ιβρεσαρτάνης. Καμία δοσολογική προσαρμογή δεν είναι απαραίτητη σε γυναικείες ασθενείς. Οι τιμές AUC και C_{max} ήταν επίσης ελαφρώς μεγαλύτερες σε ηλικιωμένα άτομα (≥ 65 ετών) σε σχέση με τις τιμές στα νεαρά άτομα (18-40 ετών). Ωστόσο, ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής δεν επηρεάστηκε σημαντικά. Καμία δοσολογική προσαρμογή δεν είναι απαραίτητη σε ηλικιωμένους. Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής στο πλάσμα της υδροχλωροθειαζίδης αναφέρθηκε ότι κυμαίνεται από 5-15 ώρες. **Βιομετασχηματισμός:** Μετά από του στόματος ή ενδοφλέβια χορήγηση ¹⁴C ιβρεσαρτάνης, το 80-85% της ραδιενέργειας που κυκλοφορεί στο πλάσμα αποδιέσται στην ιβρεσαρτάνη που δεν έχει μεταβολισθεί. Η ιβρεσαρτάνη μεταβολίζεται από το ήπαρ με γλυκουρονική αύξηση και οξειδωση. Ο σημαντικότερος μεταβολίτης που κυκλοφορεί είναι η γλυκουρονική ιβρεσαρτάνη (κατά προσέγγιση 6%). *In vitro* μελέτες υποδεικνύουν ότι η ιβρεσαρτάνη οξειδώνεται πρωτίστως από το ένζυμο CYP2C9 του κυτοχρώματος P450. Το ισοένζυμο CYP3A4 έχει αμελητέα δράση. **Αποβολή:** Η ιβρεσαρτάνη και οι μεταβολίτες του απεκκρίνονται τόσο από τη χολική όσο και τη νεφρική οδό. Έπειτα από χορήγηση από το στόμα ή από ενδοφλέβια χορήγηση ¹⁴C της ιβρεσαρτάνης, περίπου το 20% της ραδιενέργειας ανακτάται στα ούρα και το υπόλοιπο στα κόπρανα. Λιγότερο από 2% της δόσης απεκκρίνεται στα ούρα ως αναλλοίωτη ιβρεσαρτάνη. Η υδροχλωροθειαζίδη δεν μεταβολίζεται αλλά αποβάλλεται ταχέως από τους νεφρούς. Τουλάχιστον το 61% της από του στόματος χορήγησης αποβάλλεται αμετάβλητο μέσα σε 24 ώρες. Η υδροχλωροθειαζίδη διαπερνά τον πλακούντα αλλά όχι τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και εκκρίνεται στο μητρικό γάλα. **Εκπίπωση της νεφρικής λειτουργίας:** Σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας ή σε εκείνους που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της ιβρεσαρτάνης δεν μεταβάλλονται σημαντικά. Η ιβρεσαρτάνη δεν απομακρύνεται με αιμοκάθαρση. Σε ασθενή με κάθαρση κρεατινίνης < 20 ml/min, ο χρόνος ημίσειας ζωής της υδροχλωροθειαζίδης αναφέρθηκε ότι αυξάνεται στις 21 ώρες. **Εκπίπωση της ηπατικής λειτουργίας:** Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια κίρρωση του ήπατος, οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της ιβρεσαρτάνης δεν μεταβάλλονται σημαντικά. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σε ασθενείς με σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Ιβρεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη: Η πιθανή τοξικότητα του συνδυασμού ιβρεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης μετά από του στόματος χορήγηση έχει αξιολογηθεί σε αρουραίους και πιθήκους macacus σε μελέτες που διήρκεσαν 6 μήνες. Δεν παρατηρήθηκαν τοξικολογικά ευρήματα σχετικά με την θεραπευτική χρήση στους ανθρώπους. Οι ακόλουθες αλλαγές που παρατηρήθηκαν σε αρουραίους και πιθήκους macacus που ελάμβαναν συνδυασμό ιβρεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης σε δόσεις 10/10 και 90/90 mg/kg/ημερησίως, παρατηρήθηκαν επίσης με το κάθε ένα από τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα μόνο του και/ή ήταν δευτερογενείς από τις μειώσεις της αρτηριακής πίεσης (δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές τοξικολογικές αλλαγές/επιδράσεις): • μεταβολές στους νεφρούς, χαρακτηρισζόμενες από ελαφρές αυξήσεις της ούριας και κρεατινίνης στον ορό και υπερπλάσια/υπερτροφία της παρασπειραματικής συσκευής που είναι άμεσο αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης της ιβρεσαρτάνης με το σύστημα ρενίνης-αγγειοστενίνης, • ελαφρές μειώσεις στις παραμέτρους των ερυθροκυττάρων (ερυθροκύτταρα, αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης), • αποχρωματισμός του βλεννογόνου του στομάχου, έλκη και εστιακή νέκρωση του γαστρικού βλεννογόνου παρατηρήθηκαν σε μερικά ποντίκια σε μία μελέτη τοξικότητας διάρκειας 6 μηνών με ιβρεσαρτάνη 90 mg/kg/ημερησίως, υδροχλωροθειαζίδη 90 mg/kg/ημερησίως, και ιβρεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 10/10 mg/kg/ημερησίως. Αυτές οι βλάβες δεν παρατηρήθηκαν στους πιθήκους macacus, • μειώσεις του καλίου του ορού, λόγω της υδροχλωροθειαζίδης και μερική πρόληψη των μειώσεων όταν η υδροχλωροθειαζίδη χορηγήθηκε σε συνδυασμό με ιβρεσαρτάνη. Οι περισσότερες από τις ανωτέρω αναφερόμενες δράσεις φαίνεται ότι οφείλονται στην φαρμακολογική δράση της ιβρεσαρτάνης (αποκλειστές της προκάλωμης της την αγγειοστενίνη-II αναστολή της ελευθέρινης ρενίνης, με ενεργοποίηση

των κυττάρων που παράγουν ρενίνη) και που παρουσιάζονται επίσης με τους αναστολείς του μεταρρεπτικού ενζύμου της αγγειοστενίνης. Αυτά τα ευρήματα φαίνεται ότι δεν έχουν σχέση με την χρήση θεραπευτικών δόσεων ιβρεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης στους ανθρώπους. Δεν παρατηρήθηκαν τερατογόνες επιδράσεις σε αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκε συνδυασμός ιβρεσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης σε δόσεις που προκάλεσαν τοξικότητα στη μητέρα. Οι επιδράσεις του συνδυασμού ιβρεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης στη γονιμότητα δεν έχουν αξιολογηθεί σε μελέτες σε ζώα, καθώς δεν υπάρχει ένδειξη ανεπιθύμητων ενεργειών στη γονιμότητα σε ζώα ή ανθρώπους είτε με ιβρεσαρτάνη είτε με υδροχλωροθειαζίδη, όταν χορηγήθηκαν το καθένα ξεχωριστά. Ωστόσο ένας άλλος ανταγωνιστής της αγγειοστενίνης-II επηρέασε τις παραμέτρους της γονιμότητας σε μελέτες σε ζώα όταν χορηγήθηκε μόνος του. Αυτά τα ευρήματα παρατηρήθηκαν επίσης σε χαμηλότερες δόσεις αυτού του ανταγωνιστή της αγγειοστενίνης II όταν χορηγήθηκε σε συνδυασμό με υδροχλωροθειαζίδη. Δεν υπήρξε καμία ένδειξη μεταλλαξογένεσης ή κλαστογένεσης (πρόκληση θραύσης των χρωμοσωμάτων) με το συνδυασμό ιβρεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης. Το δυναμικό καρκινογένεσης του συνδυασμού ιβρεσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης δεν έχει αξιολογηθεί σε μελέτες σε ζώα. **Ιβρεσαρτάνη:** Δεν υπήρξε καμία ένδειξη παθολογικής συστημικής τοξικότητας ή τοξικότητας των οργάνων στόχων σε κλινικά σημαντικές δόσεις. Σε μη-κλινικές μελέτες ασφάλειας, υψηλές δόσεις της ιβρεσαρτάνης (≥ 250 mg/kg/ημέρα σε αρουραίους και ≥ 100 mg/kg/ημέρα σε πιθήκους macacus) προκάλεσαν ελάττωση των παραμέτρων των ερυθροκυττάρων (ερυθροκύτταρα, αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης). Σε πολύ υψηλές δόσεις (≥ 500 mg/kg/ημέρα) προκλήθηκαν από την ιβρεσαρτάνη σε αρουραίους και σε πιθήκους macacus εκφυλιστικές μεταβολές στους νεφρούς (όπως διάμεση νεφρίτιδα, σωληναριακή διάταση, βασοφιλή αουλιθρία, αυξημένες συγκεντρώσεις ουρίας και κρεατινίνης του πλάσματος) και θεωρούνται δευτερογενείς των υποτασικών αποτελεσμάτων του φαρμακευτικού προϊόντος οι οποίες οδήγησαν σε μειωμένη νεφρική αιμάτωση. Επιπλέον, η ιβρεσαρτάνη προκάλεσε υπερπλάσια/υπερτροφία των παρασπειραματικών νεφρικών κυττάρων (σε αρουραίους σε δόσεις ≥ 90 mg/kg/ημέρα, σε πιθήκους macacus σε ≥ 10 mg/kg/ημέρα). Όλες αυτές οι μεταβολές θεωρήθηκαν ότι προκαλούνται από τη φαρμακολογική δράση της ιβρεσαρτάνης. Για θεραπευτικές δόσεις ιβρεσαρτάνης σε ανθρώπους, η υπερπλάσια/υπερτροφία των νεφρικών παρασπειραματικών κυττάρων δεν φαίνεται να έχει κάποια σχέση. Δεν υπήρξε καμία ένδειξη μεταλλαξογόνου δράσης, κλαστογένεσης ή καρκινογένεσης. Η γονιμότητα και η αναπαραγωγική ικανότητα δεν επηρεάστηκαν σε μελέτες αρσενικών και θηλυκών αρουραίων ακόμα και σε από του στόματος δόσεις ιβρεσαρτάνης που προκαλούν ορισμένες γονικές τοξικότητες (από 50 έως 650 mg/kg/ημέρα), συμπεριλαμβανομένης της θνησιμότητας στην υψηλότερη δόση. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές επιπτώσεις στον αριθμό των ωχρών σμυμάτων των ωοθηκών, των φυετουμεμάτων ή των ζωντανών εμβρύων. Η ιβρεσαρτάνη δεν επηρέαζε την επίβιωση, την ανάπτυξη ή την αναπαραγωγή απογόνων. Μελέτες σε ζώα δείχνουν ότι η ραδιοσημασμένη ιβρεσαρτάνη ανιχνεύεται σε έμβρυα αρουραίων και κουνελιών. Η ιβρεσαρτάνη εκκρίνεται στο γάλα των αρουραίων που θηλάζουν. Μελέτες σε πειρατόζωα με ιβρεσαρτάνη έχουν παραδείξει τοξικές επιδράσεις σε έμβρυα αρουραίων (αυξημένη διάταση πνευμοκυτταρικού συστήματος, οδουρηθρία ή υποδόριο οίδημα), οι οποίες υποχώρησαν μετά τη γέννηση. Σε κουνέλια, παρασιτάστη αποβολή ή πριμην απορρόφηση με δόσεις που προκάλεσαν σημαντική μητρική τοξικότητα, συμπεριλαμβανομένου και του θανάτου. Δεν παρατηρήθηκαν τερατογόνες επιδράσεις σε αρουραίους ή κουνέλια. **Υδροχλωροθειαζίδη:** Αν και βρέθηκαν διφορούμενα στοιχεία για γενετοξικές ή καρκινογενετικές επιδράσεις σε ορισμένα πειραματικά μοντέλα, εντούτοις η εκτεταμένη εμπειρία του ανθρώπου με την υδροχλωροθειαζίδη δεν δείχνει κάποια συσχέτιση μεταξύ της χορήγησής του και της αύξησης νεοπλασιών.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

CoAprovel 150 mg/12,5 mg: Πυρήνας του δισκίου: Μονοϋδρική λακτόζη, Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, Διασταυρούμενη νατρίουχος καρμελλόζη, Υπρομελλόζη, Διοξείδιο του πυριτίου, Στεατικό μαγνήσιο. Επικάλυψη: Μονοϋδρική λακτόζη, Υπρομελλόζη, Διοξείδιο του τιτανίου, Πολυαιθυλενογλυκόλη 3000, Ερυθρό και κίτρινο οξείδιο τρισθενούς σιδήρου, Κίτριος καρναούβης **CoAprovel 300 mg/12,5 mg:** Πυρήνας του δισκίου: Μονοϋδρική λακτόζη, Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, Διασταυρούμενη νατρίουχος καρμελλόζη, Υπρομελλόζη, Διοξείδιο του πυριτίου, Στεατικό μαγνήσιο. Επικάλυψη: Μονοϋδρική λακτόζη, Υπρομελλόζη, Διοξείδιο του τιτανίου, Πολυαιθυλενογλυκόλη 3000, Ερυθρό και κίτρινο οξείδιο τρισθενούς σιδήρου, Κίτριος καρναούβης **CoAprovel 300 mg/25 mg:** Πυρήνας του δισκίου: Μονοϋδρική λακτόζη, Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, Διασταυρούμενη νατρίουχος καρμελλόζη, Άμυλο προζελατινοποιημένο, Διοξείδιο του πυριτίου, Στεατικό μαγνήσιο, Ερυθρό και κίτρινο οξείδιο τρισθενούς σιδήρου. Επικάλυψη: Μονοϋδρική λακτόζη, Υπρομελλόζη, Διοξείδιο του τιτανίου, Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350, Ερυθρό και μέλαν οξείδιο τρισθενούς σιδήρου, Κίτριος καρναούβης

6.2 Ασυμβατότητες: Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής: 3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

6.5 Ψύξη και συστατικά του περιέκτη

Κοιτία των 14 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες από PVC/PVDC/Αλουμίνιο. Κοιτία των 28 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες από PVC/PVDC/Αλουμίνιο. Κοιτία των 30 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες από PVC/PVDC/Αλουμίνιο. Κοιτία των 56 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες από PVC/PVDC/Αλουμίνιο. Κοιτία των 84 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες από PVC/PVDC/Αλουμίνιο. Κοιτία των 90 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες από PVC/PVDC/Αλουμίνιο. Κοιτία των 98 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες από PVC/PVDC/Αλουμίνιο. Κοιτία των 56 x 1 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε διάτρητες κυψέλες μονάδων μιας δόσης από PVC/PVDC/Αλουμίνιο. Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορριπτείται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly Γαλλία

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

CoAprovel 150 mg/12,5 mg: EU/1/98/086/011-015 | EU/1/98/086/021 | EU/1/98/086/029 | EU/1/98/086/032 • **CoAprovel 300 mg/12,5 mg:** EU/1/98/086/016-020 | EU/1/98/086/022 | EU/1/98/086/030 | EU/1/98/086/033 • **CoAprovel 300 mg/25 mg:** EU/1/98/086/023-028 | EU/1/98/086/031 | EU/1/98/086/034

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 15 Οκτωβρίου 1998 | Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 15 Οκτωβρίου 2008

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:

30 Ιανουαρίου 2023
Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ: Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

ΛΙΑΝΙΚΕΣ ΤΙΜΕΣ (+ΦΠΑ)

COAPROVEL F.C.TAB (150+12.5)mg/TAB: 7,34€
COAPROVEL F.C.TAB (300+12.5)mg/TAB: 8,73€
COAPROVEL F.C.TAB (300+25)mg/TAB: 9,00€

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και
Αναφέρετε ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες
για ΟΛΑ τα φάρμακα Συμπληρώνοντας την
«KITPINH KAPTA»