1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CoAprovel 300 mg/25 mg filmomhulde tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 300 mg irbesartan en 25 mg hydrochloorthiazide.

Hulpstof met bekend effect:
Elke tablet bevat 53,3 mg lactose (als lactosemonohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten.
Roze, biconvex, ovaal, met aan één kant een hart ingeslagen en aan de andere kant het nummer 2788.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van essentiële hypertensie.

Deze vaste dosiscombinatie is bestemd voor volwassen patiënten bij wie de bloeddruk niet adequaat behandeld kan worden met irbesartan of hydrochloorthiazide alleen (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

CoAprovel kan éénmaal daags worden ingenomen, met of zonder voedsel.

Dosistitratie met de afzonderlijke componenten (d.w.z. irbesartan en hydrochloorthiazide) kan worden aanbevolen.

Indien klinisch aangewezen, kan overschakeling van de monotherapie op de vaste combinaties worden overwogen:
- CoAprovel 150 mg/12,5 mg kan worden gebruikt bij patiënten bij wie de bloeddruk niet adequaat behandeld kan worden met hydrochloorthiazide of irbesartan 150 mg alleen;
- CoAprovel 300 mg/12,5 mg kan worden gebruikt bij patiënten die niet adequaat behandeld kunnen worden met irbesartan 300 mg of met CoAprovel 150 mg/12,5 mg.
- CoAprovel 300 mg/25 mg kan worden gebruikt bij patiënten die niet adequaat behandeld kunnen worden met CoAprovel 300 mg/12,5 mg.

Doseringen hoger dan 300 mg irbesartan/25 mg hydrochloorthiazide éénmaal daags gegeven worden niet aanbevolen.
Indien nodig kan CoAprovel met een ander antihypertensivum gecombineerd worden (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1).

Speciale populaties

Verminderde nierfunctie

Vanwege het bestanddeel hydrochloorthiazide wordt CoAprovel niet aanbevolen bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min). Bij deze patiënten wordt de voorkeur gegeven aan lisdiuretica boven thiazidediuretica. Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een nierfunctievermindering bij wie de creatinineklaring ≥ 30 ml/min bedraagt (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Verminderde leverfunctie

CoAprovel is niet bestemd voor patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie. Thiazidediuretica dienen terughoudend gebruikt te worden bij patiënten met een verminderde leverfunctie. Bij patiënten met een licht tot matig verminderde leverfunctie hoeft de dosering van CoAprovel niet te worden aangepast (zie rubriek 4.3).

Oudere patiënten

Bij oudere patiënten hoeft de dosering van CoAprovel niet te worden aangepast.

Pediatrische patiënten

CoAprovel wordt afgeraden voor kinderen en adolescenten. De veiligheid en werkzaamheid bij kinderen en adolescenten zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen, voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor andere sulfonamidederivaten (hydrochloorthiazide is een sulfonamidederivaat)
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4 en 4.6)
- Ernstige nierfunctievermindering (creatinineklaring < 30 ml/min)
- Refractaire hypokaliëmie, hypercalciëmie
- Ernstige leverfunctievermindering, biliaire cirrose en cholestase
- Het gelijktijdig gebruik van CoAprovel met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2) (zie rubriek 4.5 en 5.1).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hypotensie - Patiënten met volumedepletie: bij hypertensieve patiënten zonder andere risicofactoren voor hypotensie is CoAprovel zelden in verband gebracht met symptomatische hypotensie. Symptomatische hypotensie kan naar verwachting optreden bij patiënten die volume- en/of natriumdepletie hebben als gevolg van intensieve behandeling met diuretica, diëtische zoutbeperking, diarree of braken. Dergelijke condities dienen te worden gecorrigeerd voordat met de behandeling van CoAprovel begonnen wordt.

Nierarteriestenose - Renovasculaire hypertensie: patiënten met een bilaterale nierarteriestenose of een stenose in de arterie naar slechts één werkende nier, lopen een groter risico op ernstige hypotensie en nierinsufficiëntie, wanneer ze behandeld worden met ACE-remmers of angiotensine-2-receptorantagonisten. Hoewel dit voor CoAprovel niet beschreven is, dient met een soortgelijk effect rekening te worden gehouden.

Verminderde nierfunctie en niertransplantatie: als CoAprovel wordt gebruikt bij patiënten met een verminderde nierfunctie, wordt periodieke controle van de serumkalium-, serumcreatinine- en serumurinezuurspiegels aanbevolen. Er is geen ervaring met de toediening van CoAprovel bij patiënten die recent een niertransplantatie hebben ondergaan. CoAprovel dient niet te worden gebruikt door patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring < 30 ml/min) (zie rubriek 4.3). Aan thiazidediuretica gerelateerde azotemie kan optreden bij patiënten met nierfunctieverlies. Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een nierfunctievermindering bij wie de creatinineklaring ≥ 30 ml/min bedraagt. Echter, bij patiënten met een licht tot matig verminderde nierfunctie (creatinineklaring ≥ 30 ml/min maar < 60 ml/min), dient de vaste dosiscombinatie voorzichtig te worden gebruikt.

Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS):
er is bewijs dat bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren het risico op hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) toeneemt. Dubbele blokkade van RAAS door het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren wordt daarom niet aanbevolen (zie rubriek 4.5 en 5.1).
Als behandeling met dubbele blokkade absoluut noodzakelijk wordt geacht, mag dit alleen onder supervisie van een specialist plaatsvinden en moeten de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk regelmatig worden gecontroleerd. ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen niet gelijktijdig te worden ingenomen door patiënten met diabetische nefropathie.

Verminderde leverfunctie: thiazidediuretica dienen voorzichtig gebruikt te worden bij patiënten met een verminderde leverfunctie of een progressieve leverziekte, aangezien geringe veranderingen in de vloeistof- en elektrolytbalans een hepatisch coma kunnen induceren. Er is geen klinische ervaring met CoAprovel bij patiënten met een verminderde leverfunctie.

Aorta- en mitraalklepstenose, obstructieve hypertrofische cardiomyopathie: zoals bij andere vasodilatatoren, is speciale aandacht nodig bij patiënten die lijden aan aorta- of mitraalklepstenose, of aan obstructieve hypertrofische cardiomyopathie.

Primair hyperaldosteronisme: patiënten met primair hyperaldosteronisme zullen in de regel niet reageren op antihypertensiva die werken door remming van het renine-angiotensinesysteem. Derhalve wordt het gebruik van CoAprovel niet aanbevolen.

Metabole en endocriene effecten: thiazidediuretica kunnen de glucosetolerantie remmen. Een latent aanwezige diabetes mellitus kan manifest worden tijdens een behandeling met thiazidediuretica.
Irbesartan kan hypoglykemie induceren, vooral bij diabetische patiënten. Bij patiënten behandeld met insuline of antidiabetica moet een geschikte bloedglucosemonitoring overwogen worden; een dosisaanpassing van insuline of antidiabetica kan vereist zijn wanneer aangewezen (zie rubriek 4.5).

Verhoging van de cholesterol- en triglyceridenspiegels zijn in verband gebracht met de behandeling met thiazidediuretica; echter, bij een dosering van 12,5 mg zoals deze voorkomt in CoAprovel, zijn er slechts geringe of zelfs geen effecten gemeld.
Bij bepaalde patiënten die met thiazidediuretica behandeld worden kan hyperurikemie optreden of kan jicht acuut worden.

Elektrolytverstoringen: zoals voor alle patiënten die thiazidediuretica gebruiken geldt, dient een periodieke bepaling van de serumelektrolyten uitgevoerd te worden na geschikte tijdsintervallen.

Thiazidediuretica, waaronder hydrochloorthiazide, kunnen een verstoring van de vloeistof- of de elektrolytbalans (hypokaliëmie, hyponatriëmie en hypochloremische alkalose) veroorzaken. Voortekenen van verstoringen in de vloeistof- of elektrolytbalans zijn droge mond, dorst, zwakte, lethargie, slaperigheid, rusteloosheid, spierpijn of -krampen, vermoeide spieren, hypotensie, oligurie, tachycardie, en gastro-intestinale stoornissen zoals misselijkheid of braken.

Hoewel hypokaliëmie zich kan ontwikkelen bij het gebruik van thiazidediuretica, kan gelijktijdige behandeling met irbesartan de door diuretica-geïnduceerde hypokaliëmie verminderen. De kans op hypokaliëmie is het grootst bij patiënten met levercirrose, bij patiënten met een sterke diurese, bij patiënten die onvoldoende elektrolyten innemen en bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met corticosteroïden of ACTH. Daarentegen kan door het bestanddeel irbesartan in CoAprovel, hyperkaliëmie optreden. Dit geldt met name bij gelijktijdig nierfunctieverlies en/of hartfalen en bij diabetes mellitus. Bij risicopatiënten wordt adequate controle van het serumkalium aanbevolen. Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of kalium-bevattende zoutvervangingsmiddelen dienen voorzichtig gecombineerd te worden met CoAprovel (zie rubriek 4.5).

Er is geen bewijs dat irbesartan de door diuretica veroorzaakte hyponatriëmie zou doen verminderen of doen voorkomen. Het chloridetekort is doorgaans mild en behoeft meestal geen behandeling.

Thiazidediuretica kunnen de urinaire calciumexcretie verminderen en een intermitterende en geringe verhoging van het serumcalcium veroorzaken zonder dat hierbij een afwijking van het calciummetabolisme bekend is. Opvallende hypercalciëmie kan het bewijs zijn van een latente hyperparathyreoïdie. Alvorens een test uit te voeren op de functie van de bijschildklieren, dient het gebruik van thiazidediuretica gestaakt te worden.

Er is aangetoond dat thiazidediuretica de urinaire excretie van magnesium kunnen verhogen, hetgeen kan resulteren in hypomagnesiëmie.

Intestinaal angio-oedeem
Intestinaal angio-oedeem is gemeld bij patiënten die werden behandeld met angiotensine II-receptorantagonisten, waaronder CoAprovel (zie rubriek 4.8). Bij deze patiënten deden zich buikpijn, misselijkheid, braken en diarree voor. De symptomen verdwenen na stopzetting van angiotensine II-receptorantagonisten. Wanneer intestinaal angio-oedeem wordt vastgesteld, moet het gebruik van
CoAprovel worden gestaakt en moet gepaste monitoring plaatsvinden tot de symptomen volledig zijn
verdwenen.

Lithium: de combinatie van lithium en CoAprovel wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Anti-dopingtest: de hydrochloorthiazide in dit geneesmiddel kan een positief analytisch resultaat geven in een anti-doping- test.

Algemeen: bij patiënten bij wie de vaattonus en de nierfunctie voornamelijk afhangen van de activiteit van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (b.v. patiënten met ernstig hartfalen of onderliggende nierziekte, waaronder nierarteriestenose), is de behandeling met ACE-remmers of angiotensine-2-receptorantagonisten die dit systeem beïnvloeden, in verband gebracht met acute hypotensie, azotemie, oligurie, en in zeldzame

gevallen met acuut nierfalen (zie rubriek 4.5). Net als bij andere antihypertensiva kan bij patiënten met ischemische cardiopathie of ischemische cardiovasculaire aandoeningen een excessieve bloeddrukdaling tot een myocardinfarct of CVA leiden.

Overgevoeligheidsreacties voor hydrochloorthiazide kunnen optreden bij patiënten met of zonder voorgeschiedenis van allergie of asthma bronchiale, maar zijn waarschijnlijker bij patiënten met een dergelijke voorgeschiedenis.

Exacerbatie of activering van systemische lupus erythematodes zijn beschreven bij het gebruik van thiazidediuretica.

Gevallen van fotosensitiviteitsreacties zijn gemeld met thiazidediuretica (zie rubriek 4.8). Indien fotosensitiviteitsreacties optreden tijdens de behandeling, wordt aangeraden om de behandeling te stoppen. Indien opnieuw de toediening van het diureticum noodzakelijk geacht wordt, is het aan te raden om blootgestelde delen te beschermen tegen de zon of kunstmatig UV-A.

Zwangerschap: therapie met angiotensine-2-receptor antagonisten moet niet gestart worden tijdens zwangerschap. Patiënten die een zwangerschap plannen moeten omgezet worden op een alternatieve anti-hypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens zwangerschap, tenzij het voortzetten van de angiotensine-2-receptor antagonist therapie noodzakelijk wordt geacht. Als zwangerschap wordt vastgesteld dient de behandeling met angiotensine-2-receptor antagonisten onmiddellijk gestaakt te worden, en moet, indien nodig begonnen worden met een alternatieve therapie (zie rubriek 4.3 en 4.6).

Choroïdale effusie, acute myopie en secundair acuut geslotenkamerhoekglaucoom: sulfonamidegeneesmiddelen of sulfonamidederivaatgeneesmiddelen kunnen een anidiosyncratische reactie veroorzaken, wat leidt tot choroïdale effusie met gezichtsvelddefect, voorbijgaande myopie en acuut geslotenkamerhoekglaucoom. Hoewel hydrochloorthiazide een sulfonamide is, zijn er tot dusver alleen geïsoleerde gevallen van acuut geslotenkamerhoekglaucoom gemeld met hydrochloorthiazide. Symptomen, waaronder acuut optreden van verminderde gezichtsscherpte of oogpijn treden meestal op binnen uren of weken na starten met het geneesmiddel. Onbehandeld acuut geslotenkamerhoekglaucoom kan leiden tot permanent verlies van het gezichtsvermogen. De primaire behandeling is het zo snel mogelijk stoppen met innemen van het geneesmiddel. Overweging van directe medicamenteuze of operatieve behandelingen kan nodig zijn als de intraoculaire druk niet onder controle te brengen is. Risicofactoren voor het ontwikkelen van acuut geslotenkamerhoekglaucoom kunnen een voorgeschiedenis van sulfonamide- of penicillineallergie zijn (zie rubriek 4.8).

Hulpstoffen
CoAprovel 300 mg/25 mg filmomhulde tablet bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

CoAprovel 300 mg/25 mg filmomhulde tablet bevat natrium. Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Niet-melanome huidkanker
Er is een verhoogd risico op niet-melanome huidkanker (NMSC) [basaalcelcarcinoom (BCC) en plaveiselcelcarcinoom (SCC)] bij blootstelling aan een toenemende cumulatieve dosis hydrochloorthiazide (HCTZ) waargenomen bij twee epidemiologische onderzoeken op basis van het Deense Nationaal Kankerregister. De fotosensibiliserende werking van HCTZ zou kunnen werken als een mogelijk mechanisme voor NMSC.
Patiënten die HCTZ innemen moeten worden geïnformeerd over het risico op NMSC en moet worden geadviseerd hun huid regelmatig te controleren op nieuwe laesies en verdachte huidlaesies onmiddellijk te melden. Er dienen mogelijke preventieve maatregelen zoals beperkte blootstelling aan zonlicht en uv-stralen en, in het geval van blootstelling, afdoende bescherming aan de patiënten te worden aanbevolen om het risico op huidkanker tot een minimum te beperken. Verdachte huidlaesies moeten onmiddellijk worden onderzocht, mogelijk met inbegrip van histologisch onderzoek van biopsieën. Het gebruik van HCTZ bij patiënten die eerder NMSC hebben gehad moet mogelijk ook worden heroverwogen (zie ook rubriek 4.8).

Acute respiratoire toxiciteit
Er zijn zeer zeldzame ernstige gevallen van acute respiratoire toxiciteit, waaronder 'acute respiratory distress'-syndroom (ARDS), gemeld na inname van hydrochloorthiazide. Longoedeem ontwikkelt zich doorgaans binnen minuten tot uren na inname van hydrochloorthiazide. Bij aanvang omvatten de symptomen dyspneu, koorts, verslechtering van de longfunctie en hypotensie. Als de diagnose ARDS wordt vermoed, dient de behandeling met CoAprovel te worden gestaakt en een passende behandeling te worden gegeven. Hydrochloorthiazide mag niet worden toegediend aan patiënten bij wie eerder ARDS optrad na inname van hydrochloorthiazide.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Andere antihypertensiva**:** de antihypertensieve werking van CoAprovel kan versterkt worden door gelijktijdig gebruik van andere antihypertensiva. Irbesartan en hydrochloorthiazide (bij doseringen tot 300 mg irbesartan/25 mg hydrochloorthiazide) zijn veilig gecombineerd met andere antihypertensiva waaronder calciumantagonisten en bètablokkers. Een voorafgaande behandeling met hoog gedoseerde diuretica kan volumedepletie en het risico van hypotensie tot gevolg hebben, wanneer met de behandeling met irbesartan, met of zonder thiazidediureticum, begonnen wordt, tenzij de volumedepletie eerst gecorrigeerd wordt (zie rubriek 4.4).

Aliskiren-bevattende middelen of ACE-remmers: de gegevens uit klinische studies laten zien dat dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) bij het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II- receptorantagonisten en aliskiren in verband wordt gebracht met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) in vergelijking met het gebruik van een enkel geneesmiddel dat op het RAAS werkt (zie rubriek 4.3, 4.4 en 5.1).

Lithium**:** reversibele toenames van de serumlithiumconcentraties en toxiciteit zijn gemeld tijdens gelijktijdige toediening van lithium met ACE-remmers. Soortgelijke effecten zijn tot nu zeer zelden beschreven voor irbesartan. Bovendien wordt de renale klaring van lithium verminderd door thiazidediuretica waardoor de kans op lithiumtoxiciteit door CoAprovel zou kunnen toenemen. De combinatie van lithium en CoAprovelwordt daarom niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Indien gelijktijdig gebruik noodzakelijk is, wordt aanbevolen de serumlithiumspiegels nauwkeurig te controleren.

Geneesmiddelen die het kalium beïnvloeden**:** het kaliumuitscheidend effect van hydrochloorthiazide wordt verminderd door het kaliumsparend effect van irbesartan. Dit effect van hydrochloorthiazide op het serumkalium zou naar verwachting echter versterkt worden door andere geneesmiddelen die in verband gebracht zijn met kaliumverlies en hypokaliëmie (b.v. andere kaliuretische diuretica, laxantia, amfotericine, carbenoxolon, penicilline G (natriumzout)). Daarentegen kan op grond van de ervaring met het gebruik van andere geneesmiddelen die het renine-angiotensinesysteem afzwakken, het gelijktijdig gebruik van kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, kaliumbevattende zoutvervangingsmiddelen, of andere

geneesmiddelen die het serumkalium kunnen verhogen (b.v. heparinenatrium) tot verhogingen van het serumkalium leiden. Bij risicopatiënten wordt adequate monitoring van het serumkalium aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddelen die beïnvloed worden door verstoringen in het serumkalium**:** periodieke controle van het serumkalium wordt aanbevolen als CoAprovel toegediend wordt in combinatie met geneesmiddelen die door een verstoring van het serumkalium kunnen worden beïnvloed (b.v. digitalisglycosiden, antiaritmica).

Niet-steroïde anti-inflammatoire middelen (NSAID's)**:** wanneer angiotensine-2-receptorantagonisten gelijktijdig worden toegediend met niet-steroïde anti-inflammatoire middelen (b.v. selectieve COX-2 remmers, acetylsalicylzuur (> 3 g/dag) en niet-selectieve NSAID's), kan het antihypertensieve effect verzwakken.

Zoals bij ACE-remmers, kan gelijktijdig gebruik van angiotensine-2-receptorantagonisten en NSAID's leiden tot een verhoogd risico op verslechtering van de nierfunctie, inclusief mogelijk acuut nierfalen, en een verhoogd serumkalium met name bij patiënten met een reeds bestaande slechte nierfunctie. De combinatie dient, met name bij ouderen, met voorzichtigheid te worden gegeven. Patiënten dienen adequaat te worden gehydrateerd en monitoring van de nierfunctie dient te worden overwogen na aanvang van een combinatiebehandeling en daarna periodiek.

Repaglinide: irbesartan kan OATP1B1 remmen. In een klinisch onderzoek werd gemeld dat irbesartan de C_{max} en het AUC van repaglinide (substraat van OATP1B1) respectievelijk 1,8 maal en 1,3 maal verhoogt wanneer het 1 uur vóór repaglinide wordt toegediend. In een ander onderzoek werd geen relevante farmacokinetische interactie gemeld wanneer de twee geneesmiddelen gelijktijdig werden toegediend. Daarom kan dosisaanpassing van een antidiabetische behandeling zoals repaglinide nodig zijn (zie rubriek 4.4).

Aanvullende informatie over interacties met irbesartan**:** in klinische onderzoeken werd de farmacokinetiek van irbesartan niet beïnvloed door hydrochloorthiazide. Irbesartan wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP2C9 en in mindere mate door glucuronidering. Er zijn geen significante farmacokinetische of farmacodynamische interacties waargenomen wanneer irbesartan gelijktijdig werd toegediend met warfarine, een geneesmiddel dat gemetaboliseerd wordt door CYP2C9. De effecten van CYP2C9-inductoren, zoals rifampicine, op de farmacokinetiek van irbesartan zijn niet onderzocht. De farmacokinetiek van digoxine werd niet gewijzigd door gelijktijdige toediening van irbesartan.

Aanvullende informatie over interacties met hydrochloorthiazide**:** bij gelijktijdige toediening kunnen de volgende middelen een interactie aangaan met thiazidediuretica:

Alcohol: potentiëring van orthostatische hypotensie kan optreden;

Antidiabetica (orale antidiabetica en insulines): het kan nodig zijn de dosis van de antidiabetica aan te passen (zie rubriek 4.4);

Colestyramine- en colestipolharsen: de absorptie van hydrochloorthiazide is geremd bij aanwezigheid van anionenuitwisselende harsen. CoAprovel dient tenminste een uur voor of vier uur na gebruik van deze geneesmiddelen te worden ingenomen.

Corticosteroïden, ACTH: elektrolytdepletie, met name hypokaliëmie, kan toenemen;

Digitalisglycosiden: de door thiazidediuretica-geïnduceerde hypokaliëmie of hypomagnesiëmie kunnen de door digitalis-geïnduceerde aritmieën gemakkelijker doen ontstaan (zie rubriek 4.4);

Niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen: de toediening van niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen kan bij sommige patiënten het diuretisch, natriuretisch en antihypertensief effect van thiazidediuretica verminderen;

Bloeddrukverhogende aminen (b.v. norepinefrine): het effect van bloeddrukverhogende aminen kan afnemen, doch niet in voldoende mate om van hun gebruik af te zien;

Niet-depolariserende skeletspierrelaxantia (b.v. tubocurarine): hydrochloorthiazide kan het effect van niet-depolariserende skeletspierrelaxantia potentiëren;

Anti-jicht middelen: omdat hydrochloorthiazide de serumspiegel van urinezuur kan verhogen, kan het nodig zijn de dosis van anti-jichtmiddelen aan te passen. Verhoging van de dosis van probenicide of sulfinpyrazon kan nodig zijn. Gelijktijdige toediening van thiazidediuretica kan de incidentie van overgevoeligheidsreacties voor allopurinol doen toenemen;

Calciumzouten: thiazidediuretica kunnen de serumcalciumspiegels verhogen door een verminderde excretie. Als calciumsupplementen of calciumsparende middelen (b.v. vitamine D-preparaten) moeten worden voorgeschreven, dienen de serumcalciumspiegels gecontroleerd te worden en de calciumdosering overeenkomstig te worden aangepast;

Carbamazepine: gelijktijdig gebruik van carbamazepine en hydrochloorthiazide is geassocieerd met het risico op symptomatische hyponatriëmie. Elektrolyten moeten worden gemonitord tijdens het gelijktijdig gebruik van deze middelen. Indien mogelijk, moet een diureticum van een andere klasse worden gebruikt.

Andere interacties: het hyperglycemisch effect van bèta-blokkers en diazoxide kan versterkt worden door thiazidediuretica. Anticholinergica (b.v. atropine, beperideen) kunnen de biologische beschikbaarheid van thiazidediuretica verhogen door afname van de gastro-intestinale motiliteit en de ledigingssnelheid van de maag. Thiazidediuretica kunnen het risico van bijwerkingen veroorzaakt door amantadine verhogen. Thiazidediuretica kunnen de renale uitscheiding van cytotoxische geneesmiddelen (b.v. cyclofosfamide, methotrexaat) verminderen en hun myelosuppressieve werking versterken.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Angiotensine-II-receptorantagonisten (AIIRA's)

Het gebruik van angiotensine-2-receptor antagonisten gedurende het eerste trimester van de zwangerschap wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Het gebruik van angiotensine-2-receptor antagonisten is gecontraïndiceerd gedurende het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Er kunnen geen duidelijke conclusies getrokken worden uit resultaten van epidemiologisch onderzoek naar het risico van teratogene effecten als gevolg van blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap; een kleine toename in het risico kan echter niet worden uitgesloten. Hoewel er geen gecontroleerde epidemiologische gegevens zijn over het risico met angiotensine-2-receptor antagonisten, kan het risico vergelijkbaar zijn bij deze klasse van geneesmiddelen. Patiënten die een zwangerschap plannen moeten omgezet worden op een andere anti-hypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens zwangerschap, tenzij het voortzetten van de angiotensine-2-receptor antagonisten therapie noodzakelijk wordt geacht. Als zwangerschap wordt vastgesteld dient de behandeling met angiotensine-2-receptor antagonisten onmiddellijk gestaakt te worden, en moet, indien nodig, begonnen worden met een alternatieve therapie.

Blootstelling aan angiotensine-2-receptor antagonisten gedurende het tweede en derde trimester kan foetale toxiciteit (verslechterde nierfunctie, oligohydramnie, achterstand in schedelverharding) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) induceren (zie rubriek 5.3).

Als blootstelling vanaf het tweede trimester van de zwangerschap heeft plaatsgevonden, wordt een echoscopie van de nierfunctie en de schedel aanbevolen. Pasgeborenen van wie de moeder angiotensine-2-receptor antagonisten hebben gebruikt dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden op hypotensie (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Hydrochloorthiazide

Er is beperkte ervaring met hydrochloorthiazide tijdens de zwangerschap, met name tijdens het eerste trimester. Dierstudies bieden niet voldoende informatie. Hydrochloorthiazide passeert de placenta. Gebaseerd op het het farmacologische werkingsmechanisme van hydrochloorthiazide, kan het gebruik ervan tijdens het tweede en derde trimester de foetoplacentale perfusie in gevaar brengen en kan het foetale en neonatale effecten tot gevolg hebben, zoals icterus, verstoring van de elektrolytenhuishouding en trombocytopenie.

Hydrochloorthiazide mag niet worden gebruikt voor gestationeel oedeem, gestationele hypertensie of pre-eclampsie vanwege het risico op verminderd plasmavolume en placentale hypoperfusie, zonder gunstig effect op het verloop van de aandoening.

Hydrochloorthiazide mag niet worden gebruikt voor essentiële hypertensie bij zwangere vrouwen, behalve in uitzonderlijke situaties waar geen andere behandeling kan worden gebruikt.

Omdat CoAprovel hydrochloorthiazide bevat, wordt het niet geadviseerd in het eerste trimester van de zwangerschap. Vóór een geplande zwangerschap dient er omgeschakeld te worden naar een geschikte alternatieve behandeling.

Borstvoeding

Angiotensine-II-receptorantagonisten (AIIRA's)

Doordat er geen informatie beschikbaar is met betrekking tot het gebruik van CoAprovel tijdens het geven van borstvoeding wordt CoAprovel afgeraden. Tijdens de borstvoeding hebben alternatieve behandelingen met een beter vastgesteld veiligheidsprofiel de voorkeur, in het bijzonder tijdens het geven van borstvoeding aan pasgeborenen en prematuren.

Het is niet bekend of irbesartan/metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden.
Uit beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij ratten blijkt dat irbesartan/metabolieten in melk worden uitgescheiden (zie rubriek 5.3 voor bijzonderheden).

Hydrochloorthiazide

Hydrochloorthiazide wordt in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk. Hooggedoseerde thiaziden die intense diurese veroorzaken, kunnen de melkproductie remmen. Het gebruik van CoAprovel tijdens het geven van borstvoeding wordt niet aanbevolen. Als CoAprovel toch gebruikt wordt tijdens de borstvoeding, moet de dosering zo laag mogelijk worden gehouden.

Vruchtbaarheid

Irbesartan had geen effect op de vruchtbaarheid van behandelde ratten en hun nakomelingen tot aan de dosering waarbij de eerste tekenen van toxiciteit bij de ouderdieren optraden (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Op basis van de farmacodynamische eigenschappen, is het onwaarschijnlijk dat CoAprovel een invloed heeft op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Bij het besturen van voertuigen of het bedienen van machines, dient men er rekening mee te houden dat er soms duizeligheid of vermoeidheid kan optreden tijdens de behandeling van hypertensie.

4.8 Bijwerkingen

Irbesartan/hydrochloorthiazide combinatie

Van de 898 hypertensiepatiënten die verschillende doseringen van irbesartan/hydrochloorthiazide (variërend van: 37,5 mg/6,25 mg tot 300 mg/25 mg) ontvingen tijdens placebogecontroleerde onderzoeken, ondervond 29,5% van de patiënten bijwerkingen. De vaakst gemelde bijwerkingen waren duizeligheid (5,6%), vermoeidheid (4,9%), misselijkheid/braken (1,8%), en abnormaal plassen (1,4%). Daarnaast werden verhogingen van serumureum (2,3%), creatinekinase (1,7%) en creatinine (1,1%) ook vaak waargenomen tijdens de onderzoeken.

Tabel 1 toont de spontaan waargenomen bijwerkingen en de waargenomen bijwerkingen van placebogecontroleerde onderzoeken.

Het voorkomen van bijwerkingen zoals hierna beschreven is omschreven volgens de volgende conventie: zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100 tot < 1/10); soms (≥ 1/1 000 tot < 1/100); zelden
(≥ 1/10 000 tot < 1/1 000); zeer zelden (< 1/10 000); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1: Bijwerkingen tijdens placebogecontroleerde onderzoeken en spontaan gemelde bijwerkingen		
Onderzoeken:	Vaak:	verhogingen van serumureum, creatinine en creatinekinase
	Soms:	verlagingen van serumkalium en -natrium
Hartaandoeningen:	Soms:	syncope, hypotensie, tachycardie, oedeem
Zenuwstelselaandoeningen:	Vaak:	duizeligheid
	Soms:	orthostatische duizeligheid
	Niet bekend:	hoofdpijn
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:	Niet bekend:	tinnitus
Ademhalingsstelsel-, borstkas-en mediastinumaandoeningen:	Niet bekend:	hoesten
Maagdarmstelselaandoeningen:	Vaak:	misselijkheid/braken
	Soms:	diarree
	Niet bekend:	dyspepsie, dysgeusia
Nier- en urinewegaandoeningen:	Vaak:	abnormaal plassen
	Niet bekend:	verminderde nierfunctie waaronder geïsoleerde gevallen van nierfalen bij risicopatiënten (zie rubriek 4.4)
Bot-, skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:	Soms:	gezwollen ledematen
	Niet bekend:	artralgie, myalgie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Niet bekend:	hyperkaliëmie
Bloedvataandoeningen:	Soms:	blozen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:	Vaak:	vermoeidheid
Immuunsysteemaandoeningen:	Niet bekend:	zeldzame gevallen van overgevoeligheidsreacties zoals angio-oedeem, rash, urticaria
Lever- en galaandoeningen:	Soms: Niet bekend:	geelzucht hepatitis, abnormale leverfunctie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:	Soms:	seksuele dysfunctie, libidoveranderingen

Additionele informatie over de afzonderlijke bestanddelen**:** als toevoeging tot de bovengenoemde bijwerkingen voor het combinatie product, kunnen andere bijwerkingen optreden die eerder voor een van de individuele bestanddelen zijn gemeld. Deze bijwerkingen kunnen mogelijk voorkomen bij CoAprovel. De tabellen 2 en 3 hieronder laten in detail de gerapporteerde bijwerkingen zien van de individuele bestanddelen van CoAprovel.

Tabel 2: Bijwerkingen gemeld tijdens het gebruik van **irbesartan** alleen		
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Niet bekend:	anemie, trombocytopenie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Niet bekend:	anemie, trombocytopenie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:	Soms:	pijn op de borst
Immuunsysteemaandoeningen:	Niet bekend:	anafylactische reactie inclusief anafylactische shock
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Niet bekend:	hypoglykemie
Maagdarmstelselaandoeningen:	Zelden:	intestinaal angio-oedeem

Tabel 3: Bijwerkingen gemeld tijdens het gebruik van **hydrochloorthiazide** alleen.		
Onderzoeken:	Niet bekend:	elektrolytverstoringen (waaronder hypokaliëmie en hyponatriëmie, zie rubriek 4.4), hyperurikemie, glucosurie, hyperglykemie, toenames in cholesterol en triglyceriden
Hartaandoeningen:	Niet bekend:	hartritmestoornissen
Bloed- en lymfestelselaandoeningen:	Niet bekend:	aplastische anemie, beenmergremming, neutropenie/agranulocytose, hemolytische anemie, leukopenie, trombocytopenie
Zenuwstelselaandoeningen:	Niet bekend:	vertigo, paresthesie, licht gevoel in het hoofd, rusteloosheid
Oogaandoeningen:	Niet bekend:	tijdelijk wazig zien, xanthopsia, acute myopie en secundair acuut gesloten kamerhoekglaucoom, choroïdale effusie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:	Zeer zelden: Niet bekend:	'acute respiratory distress'-syndroom (ARDS) (zie rubriek 4.4) respiratoire problemen (waaronder pneumonie en pulmonaal oedeem)
Maagdarmstelselaandoeningen:	Niet bekend:	pancreatitis, anorexie, diarree, constipatie, maagirritatie, sialoadenitis, verlies van eetlust
Nier- en urinewegaandoeningen:	Niet bekend:	interstitiële nefritis, nierfunctiestoornissen
Huid- en onderhuidaandoeningen:	Niet bekend:	anafylactische reacties, toxische epidermale necrolyse, necrotiserende angiitis (vasculitis, cutane vasculitis), lupus erythematodes-achtige huidverschijnselen, heractivering van cutane lupus erythematodes, lichtgevoeligheidsreacties, rash, urticaria
Bot-, skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:	Niet bekend:	zwakheid, spierspasmen
Bloedvataandoeningen:	Niet bekend:	orthostatische hypotensie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:	Niet bekend:	koorts
Lever- en galaandoeningen:	Niet bekend:	geelzucht (intrahepatische cholestatische geelzucht)
Psychische stoornissen:	Niet bekend:	depressie, slaapstoornissen
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecifieerd (inclusief cysten en poliepen):	Niet bekend:	niet-melanome huidkanker (basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom)

Niet-melanome huidkanker: op basis van beschikbare gegevens van epidemiologische onderzoeken werd een cumulatief dosisafhankelijk verband tussen HCTZ en NMSC waargenomen (zie ook rubriek 4.4 en 5.1).

De dosis-afhankelijke bijwerkingen van hydrochloorthiazide (met name elektrolytverstoringen) kunnen toenemen bij toenemende hoeveelheid hydrochloorthiazide.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:
België: Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten: www.fagg.be – Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be – E-mail: adr@fagg-afmps.be
Nederland: Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb – Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Er is geen specifieke informatie beschikbaar over de behandeling van een overdosering met CoAprovel. De patiënt dient nauwkeurig geobserveerd te worden en de behandeling dient symptomatisch en ondersteunend te zijn. Hierbij dient rekening gehouden te worden met de tijd die verstreken is na inname en de ernst van de symptomen. Voorgestelde maatregelen omvatten het opwekken van braken en/of maagspoelen. Geactiveerde kool kan nuttig zijn bij de behandeling van overdosering. Serumelektrolyten en -creatinine dienen regelmatig gecontroleerd te worden. Als hypotensie optreedt, dient de patiënt in liggende positie te worden gebracht en dient snel zout en vocht te worden toegediend.

De meest waarschijnlijke symptomen van overdosering met irbesartan zijn naar verwachting hypotensie en tachycardie; bradycardie zou ook kunnen optreden.

Overdosering met hydrochloorthiazide wordt in verband gebracht met elektrolytdepletie (hypokaliëmie, hypochloremie, hyponatriëmie) en dehydratie als gevolg van excessieve diurese. De meest gebruikelijke symptomen van overdosering zijn misselijkheid en slaperigheid. Hypokaliëmie kan spierspasmen tot gevolg hebben en/of de hartritmestoornissen als gevolg van het gelijktijdig gebruik van digitalisglycosiden of bepaalde antiaritmica doen verergeren.

Irbesartan wordt niet verwijderd door hemodialyse. De mate waarin hydrochloorthiazide wordt verwijderd door hemodialyse is niet vastgesteld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: angiotensine-2-antagonisten, combinaties, ATC-code: C09DA04

Werkingsmechanisme

CoAprovel is een combinatie van een angiotensine-2-receptorantagonist, irbesartan, en een thiazidediureticum, hydrochloorthiazide. De combinatie van deze geneesmiddelen heeft een additief antihypertensief effect, waardoor de bloeddruk meer verlaagd wordt dan door elke component afzonderlijk.

Irbesartan is een potente, oraal werkzame, selectieve angiotensine-2-receptor (AT_1-subtype)-antagonist. Naar verwachting blokkeert het alle effecten van angiotensine-2 die tot stand komen via de AT_1-receptor, ongeacht de oorsprong of syntheseroute van angiotensine-2. Het selectieve antagonisme van de angiotensine-2 (AT_1)-receptoren leidt tot een verhoging van de plasmareninespiegels en de angiotensine-2-spiegels en in een afname van de plasma-aldosteronconcentratie. Bij de aanbevolen doseringen worden de serumkaliumspiegels bij patiënten zonder risico op elektrolytverstoringen (zie rubrieken 4.4 en 4.5), niet in belangrijke mate beïnvloed door irbesartan alleen. Irbesartan remt niet het ACE (kininase-II), een enzym dat angiotensine-2 genereert en tevens bradykinine afbreekt tot onwerkzame metabolieten. Irbesartan heeft geen metabole activatie nodig om werkzaam te zijn.

Hydrochloorthiazide is een thiazidediureticum. Het mechanisme van het antihypertensieve effect van thiazidediuretica is niet volledig bekend. Thiazidediuretica beïnvloeden het renale tubulaire mechanisme van de reabsorptie van elektrolyten, waardoor op een directe wijze de excretie van natrium en chloride in ongeveer gelijke hoeveelheden wordt verhoogd. Het diuretisch effect van hydrochloorthiazide vermindert het plasmavolume. Het verhoogt de plasmarenine-activiteit en de aldosteronsecretie, met als gevolg een toename van het kalium- en bicarbonaatverlies in de urine en een afname van het serumkalium. Waarschijnlijk door blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem, neigt het gelijktijdig gebruik van irbesartan het kaliumverlies veroorzaakt door deze diuretica, tegen te gaan. Bij hydrochloorthiazide begint de diurese binnen 2 uur, is na ongeveer 4 uur maximaal en houdt ongeveer 6 tot 12 uur aan.

Over het therapeutisch doseringsbereik geeft de combinatie van hydrochloorthiazide en irbesartan een dosis-afhankelijke, additieve verlaging van de bloeddruk. De toevoeging van 12,5 mg hydrochloorthiazide aan 300 mg irbesartan éénmaal daags, bij patiënten die niet adequaat behandeld konden worden met 300 mg irbesartan alleen, leidde tot een verdere, voor placebo-gecorrigeerde, verlaging van de diastolische bloeddruk tijdens de dalperiode (24 uur na inname) van 6,1 mmHg. De combinatie van 300 mg irbesartan en 12,5 mg hydrochloorthiazide resulteerde in algehele voor placebo-gecorrigeerde afnames van de systolische/diastolische bloeddrukken tot 13,6/11,5 mmHg.

Beperkte gegevens (7 van de 22 patiënten) geven aan dat patiënten die niet adequaat behandeld worden door de 300 mg/12,5 mg combinatie kunnen reageren wanneer de dosis wordt verhoogd naar 300 mg/25 mg. Bij deze patiënten werd een oplopend bloeddrukverlagend effect gezien voor zowel de systolische als diastolische bloeddruk (respectievelijk 13,3 en 8,3 mmHg).

Bij patiënten met een lichte tot matige hypertensie, resulteerde éénmaal daagse dosering met 150 mg irbesartan en 12,5 mg hydrochloorthiazide in gemiddelde, voor placebo-gecorrigeerde, systolische/diastolische bloeddrukdalingen tijdens de dalperiode (24 uur na inname) van 12,9/6,9 mmHg. Maximale effecten traden na 3-6 uur op. Tijdens ambulatoire bloeddrukmeting gaf éénmaal daagse toediening van de combinatie van 150 mg irbesartan en 12,5 mg hydrochloorthiazide een consistente bloeddrukdaling gedurende 24 uur, met gemiddelde 24-uurs, voor placebo-gecorrigeerde, systolische/diastolische verlagingen van 15,8/10,0 mmHg. Tijdens ambulatoire bloedrukmeting waren de dal-tot-piek effecten van CoAprovel 150 mg/12,5 mg 100%. Bij meting met een manchet tijdens het bezoek waren de dal-tot-piek effecten voor CoAprovel 150 mg/12,5 mg 68% en voor CoAprovel 300 mg/12,5 mg 76%. Deze 24 uurseffecten werden gezien zonder excessieve bloeddrukdalingen tijdens de piek-periode en zijn consistent met een veilige en effectieve bloeddrukverlaging gedurende het eenmaal daagse doseringsinterval.

Bij patiënten die niet adequaat behandeld konden worden met 25 mg hydrochloorthiazide alleen, resulteerde toevoeging van irbesartan in een extra gemiddelde, voor placebo-gecorrigeerde, verlaging van de systolische/diastolische bloeddruk met 11,1/7,2 mmHg.

Het bloeddrukverlagend effect van irbesartan in combinatie met hydrochloorthiazide is meetbaar na de eerste dosis en duidelijk aanwezig binnen 1-2 weken; een maximaal effect treedt na 6-8 weken op. Tijdens lange termijn vervolgonderzoeken bleef irbesartan/hydrochloorthiazide meer dan één jaar werkzaam. Hoewel dit niet specifiek onderzocht is met CoAprovel, werd 're-bound'-hypertensie niet gezien bij irbesartan of bij hydrochloorthiazide.

Het effect van de combinatie irbesartan en hydrochloorthiazide op morbiditeit en mortaliteit is niet onderzocht. Epidemiologische onderzoeken hebben aangetoond dat lange termijn behandeling met hydrochloorthiazide het risico op cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit vermindert.

De werkzaamheid van CoAprovel wordt niet beïnvloed door leeftijd of geslacht. Zoals ook het geval is met andere geneesmiddelen die aangrijpen op het renine-anginotensine systeem hebben negroïde hypertensiepatiënten een merkbaar lagere respons op een monotherapie irbesartan. Bij gelijktijdige toediening van irbesartan met een lage dosering hydrochloorthiazide (b.v. 12,5 mg per dag) benadert het antihypertensieve effect bij negroïde patiënten dat bij niet- negroïde patiënten.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De effectiviteit en veiligheid van CoAprovel als initiële therapie voor ernstige hypertensie (gedefiniëerd als SeDBP ≥ 110 mmHg) is geëvalueerd in een multicenter, gerandomiseerd, dubbel-blind, actief-gecontroleerd, 8-weeks, parallel-arm onderzoek. 697 patiënten werden in totaal gerandomiseerd in een 2:1 ratio naar een behandeling met irbesartan/hydrochloorthiazide 150 mg/12,5 mg of irbesartan 150 mg. Vervolgens werd de dosering opgehoogd na 1 week (voordat de reactie op de lagere dosering werd geëvalueerd) naar respectievelijk irbesartan/hydrochloorthiazide 300 mg/25 mg en irbesartan 300 mg.

Het onderzoek omvatte 58% mannen. De gemiddelde leeftijd van de patiënten was 52,5 jaar, waarvan 13% ≥ 65 jaar oud waren en slechts 2% ≥ 75 jaar oud. Twaalf procent (12%) van de patiënten had diabetes, 34% had hyperlipidemie en de meest voorkomende cardiovasculaire aandoening in de groep was stabiele angina pectoris (3,5% van de patiënten).

Het primaire doel van dit onderzoek was om te vergelijken hoeveel patiënten een gecontroleerde SeDBP (SeBDP < 90 mmHg) hadden na behandeling op week 5. Zevenenveertig procent (47,2%) van de patiënten met de combinatie bereikte een SeDBP < 90 mmHg vergeleken met 33,2% patiënten op irbesartan alleen (p = 0,0005). Bij aanvang was de gemiddelde bloeddruk ongeveer 172/113 mmHg in beide groepen en de afname van de SeSBP/SeDBP na vijf weken was 30,8/24,0 mmHg en 21,1/19,3 mmHg voor respectievelijk irbesartan/hydrochloorthiazide en irbesartan (p < 0,0001).

Incidentie en type van de bijwerkingen gemeld bij patiënten behandeld met deze combinatie waren vergelijkbaar met het bijwerkingenprofiel voor patiënten behandeld met de monotherapie. Gedurende de 8 weken durende behandelingsperiode werden in geen van beide groepen gevallen van syncope gemeld. 0,6% en 0% patiënten had als bijwerking hypotensie en 2,8% en 3,1% de bijwerking duizeligheid, in respectievelijk de combinatie- en de monotherapiegroep.

Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS)

In twee grote, gerandomiseerde, gecontroleerde trials (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) en VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) is het gebruik van de combinatie van een ACE-remmer met een angiotensine II-receptorantagonist onderzocht.
ONTARGET was een studie bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculair of cerebrovasculair lijden, of diabetes mellitus type 2 in combinatie met tekenen van eind-orgaanschade. VA NEPHRON-D was een studie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en diabetische nefropathie.

In deze studies werd geen relevant positief effect op de nierfunctie en/of cardiovasculaire uitkomsten en de mortaliteit gevonden, terwijl een verhoogd risico op hyperkaliëmie, acute nierbeschadiging en/of hypotensie werd gezien in vergelijking met monotherapie. Gezien hun overeenkomstige farmacodynamische eigenschappen zijn deze uitkomsten ook relevant voor andere ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten. ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen daarom niet gelijktijdig te worden ingenomen door patiënten met diabetische nefropathie.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) was een studie die was opgezet om het voordeel van de toevoeging van aliskiren aan de standaardbehandeling van een ACE-remmer of een angiotensine II-receptorantagonist te onderzoeken bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en chronisch nierlijden, cardiovasculair lijden of beide. De studie werd vroegtijdig beëindigd vanwege een verhoogd risico op negatieve uitkomsten. Cardiovasculaire mortaliteit en beroerte kwamen beide numeriek vaker voor in de aliskirengroep dan in de placebogroep, terwijl bijwerkingen en belangrijke ernstige bijwerkingen (hyperkaliëmie, hypotensie en renale disfunctie) vaker in de aliskirengroep werden gerapporteerd dan in de placebogroep.

Niet-melanome huidkanker
Op basis van beschikbare gegevens van epidemiologische onderzoeken werd een cumulatief dosisafhankelijk verband tussen HCTZ en NMSC waargenomen. Eén onderzoek omvatte een populatie die bestond uit 71 533 gevallen van BCC en 8 629 gevallen van SCC die werden gekoppeld aan respectievelijk 1 430 833 en 172 462 populatiecontroles. Een hoog gebruik van HCTZ (≥50 000 mg cumulatief) werd in verband gebracht met een aangepaste AR van 1,29 (95% BI: 1,23-1,35) voor BCC en 3,98 (95% BI: 3,68-4,31) voor SCC. Er werd voor zowel BCC als SCC een duidelijk cumulatief dosisafhankelijk verband waargenomen. Een ander onderzoek wees op een mogelijk verband tussen lipkanker (SCC) en blootstelling aan HCTZ: 633 gevallen van lipkanker werden gekoppeld aan 63 067 populatiecontroles met behulp van een risicogestuurde bemonsteringsstrategie. Er werd een cumulatief dosisafhankelijk verband aangetoond met een aangepaste AR van 2,1 (95% BI: 1,7-2,6) stijgend tot AR 3,9 (3,0-4,9) voor hoog gebruik (~25 000 mg) en AR 7,7 (5,7-10,5) voor de hoogste cumulatieve dosis (~100 000 mg) (zie ook rubriek 4.4).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Gelijktijdige toediening van hydrochloorthiazide en irbesartan heeft geen effect op de farmacokinetiek van de afzonderlijke middelen.

Absorptie

Irbesartan en hydrochloorthiazide zijn oraal actieve middelen en behoeven geen biotransformatie om werkzaam te worden. Na orale toediening van CoAprovel is de absolute orale biologische beschikbaarheid van irbesartan 60-80% en van hydrochloorthiazide 50-80%. Voedsel had geen invloed op de biologische beschikbaarheid van CoAprovel. Na orale toediening treden de maximale plasmaconcentraties van irbesartan na 1,5-2 uur op en die van hydrochloorthiazide na 1-2,5 uur.

Distributie

De plasma-eiwitbinding van irbesartan is ongeveer 96%, met verwaarloosbare binding aan cellulaire bloedcomponenten. Het verdelingsvolume van irbesartan is 53-93 liter. De plasma-eiwitbinding van hydrochloorthiazide bedraagt 68% en het schijnbaar verdelingsvolume is 0,83-1,14 l/kg.

Lineariteit/non-lineariteit

Irbesartan vertoont lineaire en dosisafhankelijke farmacokinetiek over het doseringsbereik van 10 tot 600 mg. Er werd een minder dan proportionele verhoging gezien van de absorptie na inname van doses groter dan 600 mg; het mechanisme hierachter is niet bekend. De totale lichaamsklaring en de klaring door de nier bedragen respectievelijk 157-176 en 3,0-3,5 ml/min. De terminale eliminatiehalfwaardetijd van irbesartan bedraagt 11-15 uur. 'Steady state'-plasmaconcentraties worden bereikt binnen drie dagen na aanvang van het éénmaal-daagse doseringsschema. Een beperkte cumulatie van irbesartan (< 20%) in het plasma wordt gezien na herhaalde éénmaal-daagse toediening. In een studie werden bij vrouwelijke hypertensiepatiënten iets hogere irbesartanplasmaconcentraties gezien. Echter, de halfwaardetijd en cumulatie van irbesartan bleven ongewijzigd. Vrouwen behoeven geen dosisaanpassing. De AUC- en C_{max} -waarden van irbesartan waren in oudere personen (≥ 65 jaar) iets hoger dan in jonge personen (18-40 jaar). Echter, de terminale halfwaardetijd was niet belangrijk gewijzigd. Oudere patiënten behoeven geen dosisaanpassing. De gemiddelde plasmahalfwaardetijd van hydrochloorthiazide varieert van 5-15 uur.

Biotransformatie

Na orale en intraveneuze toediening van ^{14}C-irbesartan, kan 80-85% van de in plasma circulerende radioactiviteit aan onveranderd irbesartan worden toegeschreven. Irbesartan wordt in de lever omgezet door glucuronideconjugatie en oxidatie. De belangrijkste circulerende metaboliet is irbesartanglucuronide (ongeveer 6%). Onderzoeken *in vitro* tonen aan dat irbesartan voornamelijk geoxideerd wordt door het cytochroom P450-enzym CYP2C9; het iso-enzym CYP3A4 heeft een verwaarloosbaar effect.

Eliminatie

Irbesartan en zijn metabolieten worden zowel via de gal als via de nieren uitgescheiden. Zowel na orale als na intraveneuze toediening van ^{14}C-irbesartan wordt ca. 20% van de radioactiviteit teruggevonden in de urine en de rest in de feces. Minder dan 2% van de dosis wordt in de urine uitgescheiden als onveranderd irbesartan. Hydrochloorthiazide wordt niet gemetaboliseerd maar wordt snel door de nieren uitgescheiden. Minstens 61% van de orale dosis wordt binnen 24 uur onveranderd uitgescheiden. Hydrochloorthiazide passeert wel de placenta maar niet de bloedhersenbarrière en wordt uitgescheiden in de moedermelk.

Verminderde nierfunctie

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie of bij hemodialysepatiënten zijn de farmacokinetische parameters van irbesartan niet belangrijk gewijzigd. Irbesartan wordt niet door hemodialyse verwijderd. Bij patiënten met een creatinineklaring < 20 ml/min, is gemeld dat de eliminatiehalfwaardetijd van hydrochloorthiazide toeneemt tot 21 uur.

Verminderde leverfunctie

Bij patiënten met lichte tot matige cirrose zijn de farmacokinetische parameters van irbesartan niet belangrijk gewijzigd. Er zijn geen onderzoeken verricht bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Irbesartan/hydrochloorthiazide

Resultaten bij ratten en makaken in onderzoeken die tot 6 maanden duurden, toonden aan dat toediening van de combinatie geen van de eerder gemelde toxiciteiten van de afzonderlijke componenten verhoogde, noch nieuwe toxiciteiten veroorzaakte. Bovendien werden er geen toxicologisch synergetische effecten waargenomen.

Bij gebruik van de combinatie irbesartan/hydrochloorthiazide is er geen bewijs gevonden van mutageniciteit of clastogeniciteit. De potentiële carcinogeniteit van de combinatie van irbesartan en hydrochloorthiazide is niet bij dieren onderzocht.

Het effect van irbesartan/hydrochloorthiazide op de vruchtbaarheid is niet bij dieren onderzocht. Er zijn geen teratogene effecten gezien bij ratten die een combinatie kregen van irbesartan en hydrochloorthiazide in doseringen die bij de moeder toxische effecten veroorzaakten.

Irbesartan

In niet-klinisch veiligheidsonderzoek veroorzaakten hoge doses irbesartan een verlaging van rode bloedcelparameters. Bij zeer hoge doses werden degeneratieve veranderingen in de nieren (zoals interstitiële nefritis, tubulaire distensie, basofiele tubuli, verhoogde plasmaconcentraties van ureum en creatinine) geïnduceerd bij ratten en makaken en deze worden verondersteld secundair te zijn aan het hypotensieve effect van irbesartan, dat leidde tot een verminderde nierperfusie. Bovendien induceerde irbesartan hyperplasie/hypertrofie van de juxtaglomerulaire cellen. Deze bevinding werd beschouwd als veroorzaakt door de farmacologische werking van irbesartan met geringe klinische relevantie.

Er is geen bewijs gevonden voor mutageniciteit, clastogeniciteit of carcinogeniteit.

In onderzoeken bij mannelijke en vrouwelijke ratten werden de vruchtbaarheid en reproductieve prestaties niet beïnvloed. Dieronderzoeken met irbesartan lieten voorbijgaande toxische effecten (vergrote nierbekkenholte, hydro-ureter of subcutaan oedeem) zien bij ratfoetussen, welke verdwenen na de geboorte. Bij konijnen werd abortus of vroege resorptie gezien bij doseringen die bij het moederdier belangrijke toxiciteit, waaronder de dood, veroorzaakten. Er werden geen teratogene effecten gezien bij ratten en konijnen. Onderzoeken bij dieren tonen aan dat radioactief gelabelde irbesartan in de foetussen van ratten en konijnen wordt gevonden. Irbesartan wordt uitgescheiden in de melk van lacterende ratten.

Hydrochloorthiazide

In sommige experimentele modellen is twijfelachtig bewijs gevonden voor genotoxische of carcinogene effecten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:
Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose
Carboxymethylcellulose-natrium
Voorverstijfseld zetmeel
Siliciumdioxide
Magnesiumstearaat
Rood en geel ijzeroxiden

Filmomhulling:
Lactosemonohydraat
Hypromellose
Titaniumdioxide
Macrogol 3350
Rood en zwart ijzeroxide
Cera carnauba.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet bewaren boven 30°C.
Bewaar in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doosjes met 14 filmomhulde tabletten in PVC/PVDC/Aluminium blisterverpakking.
Doosjes met 28 filmomhulde tabletten in PVC/PVDC/Aluminium blisterverpakking.
Doosjes met 30 filmomhulde tabletten in PVC/PVDC/Aluminium blisterverpakking.
Doosjes met 56 filmomhulde tabletten in PVC/PVDC/Aluminium blisterverpakking.
Doosjes met 84 filmomhulde tabletten in PVC/PVDC/Aluminium blisterverpakking.
Doosjes met 90 filmomhulde tabletten in PVC/PVDC/Aluminium blisterverpakking.
Doosjes met 98 filmomhulde tabletten in PVC/PVDC/Aluminium blisterverpakking.
Doosjes met 56 x 1 filmomhulde tabletten in PVC/PVDC/Aluminium geperforeerde eenheidsdosis blisterverpakkingen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrijk

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 oktober 1998
Datum van laatste hernieuwing: 01 oktober 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

18/09/2025.

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: http://www.ema.europa.eu.