

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

КОАПРОВЕЛЬ[®] 150 мг/12,5 мг
(COAPROVEL[®] 150 мг/12,5 мг)
КОАПРОВЕЛЬ[®] 300 мг/12,5 мг
(COAPROVEL[®] 300 мг/12,5 мг)

Склад:

діючі речовини: ірбесартан та гідрохлоротіазид;

1 таблетка *КОАПРОВЕЛЬ[®] 150 мг/12,5 мг* містить ірбесартану 150 мг та гідрохлоротіазиду 12,5 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, гіпромелоза, кремнію діоксид, магнію стеарат*рболомка:* Опадрі II рожевий 32F 24503 (лактози моногідрат, гіпромелоза, поліетиленгліколь, титану діоксид (E 171), заліза оксид жовтий (E 172), заліза оксид червоний (E 172)), віск карнаубський;

1 таблетка *КОАПРОВЕЛЬ[®] 300 мг/12,5 мг* містить ірбесартану 300 мг та гідрохлоротіазиду 12,5 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, гіпромелоза, кремнію діоксид, магнію стеарат*рболомка:* Опадрі II рожевий 32F 24503 (лактози моногідрат, гіпромелоза, поліетиленгліколь, титану діоксид (E 171), заліза оксид жовтий (E 172), заліза оксид червоний (E 172)), віск карнаубський.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості.

КОАПРОВЕЛЬ[®] 150 мг/12,5 мг: двоопуклі таблетки овальної форми персикового (оранжево-рожевого) кольору, вкриті оболонкою, з тисненням у вигляді серця з одного боку та номером «2875» – з іншого.

КОАПРОВЕЛЬ[®] 300 мг/12,5 мг: двоопуклі таблетки овальної форми персикового (оранжево-рожевого) кольору, вкриті оболонкою, з тисненням у вигляді серця з одного боку та номером «2876» – з іншого.

Фармакотерапевтична група. Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензину II.

Код АТХ C09D A04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

КОАПРОВЕЛЬ[®] – це комбінація антагоніста рецепторів ангіотензину-II, ірбесартану і тiazидового діуретика гідрохлоротіазиду. Комбінація цих складових має додатковий протигіпертензивний ефект, при якому артеріальний тиск зменшується значно більше, ніж при застосуванні будь-якої складової окремо. Ірбесартан – це сильнодіючий, перорально активний, антагоніст рецепторів ангіотензину-II (підтипу AT₁) селективної дії. Він може блокувати всі дії ангіотензину-II, які забезпечуються рецептором AT₁. Незалежно від джерела або способу синтезу ангіотензину-II. Селективний антагонізм рецепторів ангіотензину-II (AT₁) стає причиною підвищення рівнів реніну і рівнів ангіотензину-II у плазмі крові, а також зменшення концентрації альдостерону у плазмі крові. Окремо ірбесартан при його застосуванні в рекомендованих дозах пацієнтами без ризику виникнення електролітного дисбалансу істотно не впливає на рівні калію у сироватці крові. Ірбесартан не пригнічує АПФ (кініназу-II), фермент, який генерує ангіотензин-II, а також розкладає брадикінін на неактивні метаболіти. Ірбесартан не потребує метаболічної активації.

Гідрохлоротіазид — це тiazидовий діуретик. Механізм протигіпертензивного ефекту тiazидових діуретиків на цей час у повному обсязі не з'ясований. Тiazиди чинять вплив на механізми повторного всмоктування електролітів у ниркових каналах, безпосередньо посилюючи виведення натрію і хлориду приблизно в однакових кількостях. За рахунок діуретичної дії гідрохлоротіазиду зменшується об'єм плазми крові, збільшується активність реніну плазми крові, секреція альдостерону, внаслідок чого збільшується втрата калію і бікарбонату з сечею і зменшується концентрація калію в сироватці крові. Імовірно, через блокування ренін-ангіотензин-альдостеронової системи при одночасному застосуванні ірбесартану існує тенденція до

компенсації втрати калію. При застосуванні гідрохлоротіазиду діурез розпочинається через 2 години, а піковий ефект настає приблизно на 4-й годині, тоді як його дія триває приблизно 6-12 годин.

Комбінація гідрохлоротіазиду та ірбесартану зумовлюють дозозалежне додаткове зниження артеріального тиску в межах діапазону терапевтичних доз. Додавання 12,5 мг гідрохлоротіазиду до 300 мг ірбесартану 1 раз на добу пацієнтам, яким неможливо належним чином контролювати окремо взятим ірбесартаном 300 мг, призводило до коригованого плацебо зменшення діастолічного тиску крові до мінімального значення (через 24 години після застосування дози) на 6,1 мм рт. ст. і до загального зниження систолічного /діастолічного тиску на 13,6/11,5 мм рт. ст. без урахування даних, отриманих внаслідок застосування плацебо.

За обмеженими клінічними даними (7 пацієнтів із 22) припускається, що пацієнти, артеріальний тиск яких не контролюється поєднанням 300 мг/12,5 мг, можуть давати відповідь при титруванні до 300 мг/25 мг. У таких пацієнтів спостерігалось поступове зменшення артеріального тиску як у межах систолічного артеріального тиску, так і в межах діастолічного артеріального тиску (відповідно на 13,3/3 мм. рт. ст.). При застосуванні 1 раз на добу дозування 150 мг ірбесартану і 12,5 мг гідрохлоротіазиду давало зменшення середнього систолічного/діастолічного артеріального тиску з коригуванням даних за результатами прийому плацебо на 12,9/6,9 мм рт. ст. (через 24 години після застосування) у пацієнтів із гіпертензією легкого та помірного ступеню. Піковий ефект спостерігався через 3-6 годин. При здійсненні оцінки шляхом амбулаторного моніторингу артеріального тиску поєднання 150 мг ірбесартану і 12,5 мг гідрохлоротіазиду при застосуванні 1 раз на добу давало послідовне зменшення артеріального тиску протягом 24 годин при середньому значенні зменшення систолічного / діастолічного артеріального тиску протягом 24 годин без урахування даних, отриманих внаслідок застосування плацебо, на 15,8/10,0 мм рт. ст. При визначенні шляхом амбулаторного моніторингу артеріального тиску перехід ефекту КОАПРОВЕЛЬ[□] 150 мг/12,5 мг від мінімального до максимального значень становив 100 %. Ефекти від мінімального до пікового значень, які визначалися за допомогою тонометра під час відвідувань лікаря, становили 68 % і 76 % відповідно для препаратів КОАПРОВЕЛЬ[□] 150 мг/12,5 мг і КОАПРОВЕЛЬ[□] 300 мг/12,5 мг. Ці ефекти протягом 24 годин спостерігалися без надмірного зниження артеріального тиску відносно максимального значення і становлять безпечно та ефективно зменшення артеріального тиску протягом проміжку часу застосування 1 добової дози.

У пацієнтів, у яких артеріальний тиск належним чином не контролюється застосуванням 25 мг гідрохлоротіазиду, додавання ірбесартану давало додаткове середнє зменшення систолічного/діастолічного тиску без урахування даних, отриманих у результаті застосування плацебо, на 11,1/7,2 мм рт. ст. Ефект зменшення артеріального тиску ірбесартаном у поєднанні з гідрохлоротіазидом проявляється після прийому першої дози і триває протягом 1-2 тижнів, причому максимальний ефект настає через 6-8 тижнів. Під час довготривалих супроводжуваних досліджень антигіпертензивний ефект ірбесартану /гідрохлоротіазиду тривав протягом періоду, довшого за 1 рік. Хоча про це і не зазначено спеціально стосовно препарату КОАПРОВЕЛЬ[□], відновлення гіпертензії при застосуванні як ірбесартану, так і гідрохлоротіазиду не спостерігалось.

Вплив комбінації ірбесартану і гідрохлоротіазиду на рівень захворюваності і летальності не вивчався. Дані епідеміологічних досліджень показали, що при довготривалому лікуванні із застосуванням гідрохлоротіазиду зменшується ризик захворюваності і летальності внаслідок серцево-судинних захворювань.

Немає залежної від віку або статі різниці у відповіді на застосування препарату КОАПРОВЕЛЬ[□]. Як і з іншими лікарськими засобами, які впливають на ренін-ангіотензинову систему, у чорношкірих пацієнтів із гіпертензією відповідь на монотерапію із застосуванням ірбесартану значно менша. Якщо ірбесартан застосовувати одночасно з малою дозою гідрохлоротіазиду (наприклад, 12,5 мг на добу), антигіпертензивна відповідь у чорношкірих пацієнтів наближається до відповіді нечорношкірих пацієнтів. Ефективність і безпека застосування препарату КОАПРОВЕЛЬ[□] як початкової терапії при тяжкому ступені артеріальної гіпертензії (визначається як діастолічний артеріальний тиск в положенні сидячі (ДАТс) \geq 10 мм рт. ст.) оцінювалася у рамках багатоцентрового, рандомізованого, подвійного сліпого, активно контрольованого 8-тижневого дослідження за декількома напрямками. Загалом 697 пацієнтів були відібрані у випадковому порядку у співвідношенні 2:1 як для застосування ірбесартану/гідрохлоротіазиду в дозі 150 мг/12,5 мг, так і для застосування ірбесартану в дозі 150 мг, група через кожен тиждень систематично титрувалася за показником ефективності (перед оцінкою відповіді на найменшу дозу)

відповідно до поєднання ірбесартану/гідрохлоротіазиду в дозі 300 мг/25 мг або ірбесартану в дозі 300 мг.

У дослідженні брали участь 58 % чоловіків. Середній вік пацієнтів становив 52,5 року, з яких у 13 % вік становив ≥ 65 років і лише вік у 2 % пацієнтів становив ≥ 75 років. 12 % пацієнтів були хворі на діабет, 34% – на гіперліпідемію, а серед серцево-судинних захворювань, які зустрічалися найчастіше, була стенокардія у стабільній формі, яка спостерігалася у 3,5 % учасників.

Головною метою цього дослідження було порівняння співвідношення пацієнтів, ТДАТ яких контролювався (ТДАТ < 90 мм. рт. ст.) на 5-му тижні лікування. 47 % пацієнтів, які приймали комбінований засіб, досягли мінімального значення ТДАТ < 90 мм. рт. ст. порівняно з 33,2 % пацієнтів, які приймали ірбесартан ($p=0,0005$). Середній початковий артеріальний тиск становив приблизно 172/113 мм рт. ст. у кожній групі учасників і зменшення систолічного артеріального тиску (виміряного в положенні сидячі) та ДАТс на 5-й тиждень становило 30,8/24,0 мм рт. ст. і 21,1/19,3 мм рт. ст. відповідно для ірбесартану/гідрохлоротіазиду і ірбесартану відповідно ($P<0,0001$).

Типи і кількість випадків побічних реакцій у пацієнтів, які проходили лікування із застосуванням комбінованого засобу, про які повідомлялося, були подібними до профілю побічних дій у пацієнтів, які отримували монотерапію. Протягом 8-тижневого періоду лікування у групах учасників не було жодного повідомлення про випадки втрати свідомості. У 0,6 % і 0 % пацієнтів спостерігалася зменшення артеріального тиску, і у 2,8 % і 3,1 % пацієнтів – запаморочення як побічні реакції, про які повідомлялося відповідно в групі, яка приймала комбінований засіб, і в групі, яка застосовувала монотерапію.

Фармакокінетика.

Одночасне застосування гідрохлоротіазиду та ірбесартану не впливає на фармакокінетику будь-якого з компонентів лікарських засобів.

Ірбесартан і гідрохлоротіазид становлять собою перорально активні препарати і при своїй активності не потребують біологічного перетворення. Після перорального застосування препарату **ЖОАПРОВЕЛЬ**[□] абсолютна пероральна біодоступність становить 60-80 % і 50-80 % відповідно для ірбесартану і гідрохлоротіазиду. На біодоступність препарату **ЖОАПРОВЕЛЬ**[□] їжа не впливає. Пікове значення концентрації у плазмі крові досягається через 1,5-2 години після перорального застосування для ірбесартану і через 1-2,5 години для гідрохлоротіазиду.

Зв'язування ірбесартану з білками плазми крові становить приблизно 96 %, причому зв'язування з клітинними складовими крові надзвичайно низьке настільки, що ним можна знехтувати. Об'єм розподілу ірбесартану становить 53-93 літри. Гідрохлоротіазид зв'язується з білками плазми крові на 68 % і його підтверджений об'єм розподілу становить 0,83-1,14 л/кг.

Ірбесартан показує лінійну і пропорційну до дозування фармакокінетику в рамках діапазону дозування від 10 до 600 мг. Спостерігалася збільшення всмоктування при дозах, менших від 600 мг; механізм цього не з'ясований. Загальне виведення з організму через нирки становить відповідно 157-176 і 3,0-3,5 мл/хв. Кінцевий період напіввиведення ірбесартану становить 11-15 годин. Стабільні рівні концентрації у плазмі крові досягаються протягом 3 днів після початку режиму прийому 1 дози на добу. Обмежене накопичення ірбесартану (< 20 %) спостерігається у плазмі крові після повторного прийому добової дози. У рамках дослідження дещо вищі рівні концентрації ірбесартану у плазмі крові спостерігалися у пацієнтів жіночої статі з гіпертензією. Однак різниці між періодом напіввиведення і накопиченням ірбесартану виявлено не було. Для пацієнтів жіночої статі коригування дозування не потребується. Значення AUC і C_{max} для ірбесартану також були дещо вищими у пацієнтів літнього віку (≥ 65 років), ніж у молодих пацієнтів (18-40 років). Однак кінцеве значення періоду напіввиведення істотно не відрізнялося. Для пацієнтів літнього віку коригування дозування непотрібно. Середнє значення періоду напіввиведення гідрохлоротіазиду з плазми крові згідно з повідомленими даними становить 5-15 годин.

Після перорального або внутрішньовенного застосування ^{14}C ірбесартану 80-85 % радіоактивності плазми крові, що циркулює, відноситься до незміненого ірбесартану. Ірбесартан метаболізується печінкою завдяки сполученню з глюкуронідами та окисненню. Основний метаболіт, який перебуває в циркуляції, — ірбесартану глюкуронід (приблизно 6 %). Дослідження *in vitro* показують, що ірбесартан перш за все окиснюється цитохромним ферментом P450 CYP2C9; ізофермент CYP3A4 має незначний вплив, яким можна знехтувати. Ірбесартан і його метаболіти виводяться як печінкою, так і нирками. Або після перорального, або після внутрішньовенного застосування ^{14}C ірбесартану приблизно 20 % радіоактивності виводиться із сечею, а решта – з фекаліями. Менше 2 % дози виводиться із сечею у формі незміненого

ірбесартану. Гідрохлоротіазид не метаболізується, проте швидко виводиться нирками. Принаймні 61 % перорально застосовуваної дози виводиться у незміненому вигляді протягом 24 годин. Гідрохлоротіазид перетинає плацентарний бар'єр, проте не долає гематоенцефалічний бар'єр, і проникає у материнське молоко.

Ниркова недостатність: у пацієнтів із нирковою недостатністю або у пацієнтів, які проходять гемодіаліз, параметри фармакокінетики ірбесартану істотно не змінюються. Ірбесартан за допомогою гемодіалізу не виводиться. Повідомлялося, що у пацієнтів із кліренсом креатиніну < 20 мл/хв період напіввиведення гідрохлоротіазиду зростав до 21 години.

Печінкова недостатність: у пацієнтів із цирозом печінки від легкого до помірного ступеня тяжкості параметри фармакокінетики ірбесартану істотно не змінюються. Дослідження із залученням пацієнтів із тяжким ступенем печінкової недостатності не проводилися.

Клінічні характеристики.

Показання. Лікування есенціальної гіпертензії.

Ця комбінація із фіксованою дозою показана дорослим пацієнтам, артеріальний тиск яких не можна належним чином контролювати тільки ірбесартаном або гідрохлоротіазидом.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до активних речовин, до будь-якої з допоміжних речовин або до будь-яких речовин, які є похідними сульфонамідів (гідрохлоротіазид – речовина, похідна сульфонамідів).

Вагітні, або жінки, які планують завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Годування груддю.

Тяжка форма ниркової недостатності (кліренс креатиніну < 30 мл/хв.).

Стійка форма гіпокаліємії, гіперкальціємія.

Тяжка форма печінкової недостатності, цироз печінки і холестаза.

Одночасне застосування препарату КОАПРОВЕЛЬ® з препаратами, що містять аліскерін, у пацієнтів, хворих на діабет та у пацієнтів з помірним та тяжким ураженням нирок (швидкість клубочкової фільтрації <60 мл/хв/1.73 м²) (див. розділ «Особливості застосування»).

Одночасне застосування препарату КОАПРОВЕЛЬ® з інгібіторами ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ) у пацієнтів з діабетичною нефропатією.

Резистентна до лікування гіпокаліємія чи гіперкальціємія.

Рефрактерна гіпонатріємія.

Симптомна гіперурикемія (подагра).

Анурія.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Інші антигіпертензивні препарати: антигіпертензивний ефект препарату КОАПРОВЕЛЬ® може посилюватися за рахунок одночасного застосування інших антигіпертензивних препаратів. Ірбесартан і гідрохлоротіазид (у дозах до 300 мг ірбесартану/25 мг гідрохлоротіазиду) безпечно застосовували з іншими протигіпертензивними препаратами, включаючи блокатори кальцієвих каналів і бета-адреноблокаторів. Попереднє лікування діуретиками у високих дозах може призводити до зменшення об'єму крові і ризику зменшення артеріального тиску з початком застосування ірбесартану з тіазидовими діуретиками, якщо тільки попередньо не було усунуто зменшення об'єму крові.

Препарати, що містять аліскерін: Одночасне застосування препарату КОАПРОВЕЛЬ® з препаратами, що містять аліскерін, протипоказане у пацієнтів, хворих на діабет та у пацієнтів з помірним та тяжким ураженням нирок (швидкість клубочкової фільтрації <60 мл/хв/1.73 м²) та не рекомендований усім іншим пацієнтам.

Препарати літію: повідомлялося про тимчасові підвищення рівнів концентрації літію у сироватці крові і токсичності під час одночасного застосування літію з інгібіторами ангіотензин-перетворювального ферменту. На цей час повідомлялося про дуже рідкісні випадки подібних ефектів при застосуванні ірбесартану. Крім того, тіазиди зменшують виведення літію нирками, тому при застосуванні препарату КОАПРОВЕЛЬ® ризик токсичної дії літію може підвищуватися. Таким чином, поєднувати літій і

КОАПРОВЕЛЬ[□] не рекомендується (див. розділ «Особливості застосування»). Якщо таке поєднання виявиться потрібним, то рекомендується здійснювати ретельний моніторинг рівнів літію у сироватці крові. Лікарські засоби, які виводять калій ефект виведення калію за рахунок гідрохлоротіазиду пом'якшується ефектом збереження калію за рахунок ірбесартану. Однак вважається, що цей вплив гідрохлоротіазиду на рівні калію у сироватці крові може відбуватися за рахунок інших лікарських засобів, пов'язаних із втратою калію і гіпокаліємією (наприклад, інших діуретиків, які виводять калій, послаблювальних засобів, амфотерицину, карбенексолону, пеніциліну G натрію). І навпаки, виходячи з досвіду застосування інших лікарських засобів, які пригнічують ренін-ангіотензинову систему, одночасне застосування діуретиків, які не виводять калій, додаткових засобів, які містять калій, заміниками солей, які містять калій, або інших лікарських засобів, які можуть підвищувати рівні калію у сироватці крові (наприклад, гепарину натрію), можуть призводити до підвищення рівнів калію у сироватці крові. Рекомендується здійснювати належний моніторинг рівнів калію у сироватці крові у пацієнтів із таким ризиком (див. розділ «Особливості застосування»).

Лікарські засоби, які зазнають впливу з боку порушення вмісту калію в сироватці крові рекомендується здійснювати періодичний моніторинг вмісту калію в сироватці крові, якщо КОАПРОВЕЛЬ[□] застосовувати одночасно з лікарськими засобами, токсичність яких підвищується при порушенні вмісту калію в сироватці крові (наприклад, глікозиди наперстянки, антиаритмічні засоби).

Інгібітори ангіотензін-перетворюючого ферменту (АПФ): одночасне застосування препарату КОАПРОВЕЛЬ[®] з інгібіторами ангіотензін перетворюючого ферменту (АПФ) протипоказане у пацієнтів з діабетичною нефропатією та не рекомендоване усім іншим пацієнтам.

Нестероїдні протизапальні засоби: якщо антагоністи ангіотензину-II застосовувати одночасно з нестероїдними протизапальними засобами (тобто селективними інгібіторами ЦОГ-2, ацетилсаліциловою кислотою (> 3 г/добу) і неселективними нестероїдними протизапальними засобами), може спостерігатися послаблення протигіпертензивного ефекту.

Як і з інгібіторами АПФ, одночасне застосування антагоністів ангіотензину-II і нестероїдних протизапальних засобів може призводити до підвищення ризику погіршення функції нирок, включаючи можливе виникнення гострої ниркової недостатності і підвищення рівня калію у сироватці крові, особливо у пацієнтів із попередньо існуючим несприятливим станом функції нирок. Поєднання слід застосовувати із пересторогою, особливо для пацієнтів літнього віку. Пацієнти мають у належній кількості отримувати рідину, увагу слід звертати на моніторинг функції нирок після початку такої комбінованої терапії, а також періодично і пізніше.

Додаткова інформація про взаємодію ірбесартану за даними клінічних досліджень фармакокінетика ірбесартану гідрохлоротіазидом не порушується. Ірбесартан головним чином виводиться СYP2C9 і менше за рахунок глюкуронідації. Істотної фармакокінетичної або фармакодинамічної взаємодії не спостерігалось, коли ірбесартан застосовували разом із варфарином, лікарським засобом, який метаболізується СYP2C9. Вплив таких індукторів СYP2C9 як рифампіцин на фармакокінетику ірбесартану не визначений. Внаслідок паралельного застосування ірбесартану фармакокінетика дигоксину не змінювалася.

Калієві харчові добавки і калійзберігаючі діуретики Виходячи з досвіду застосування інших лікарських засобів, які впливають на ренін-ангіотензинову систему, одночасний прийом калійзберігаючих діуретиків, калієвих харчових добавок, калійвмісних заміників солі або інших лікарських засобів, які можуть підвищувати рівні калію в сироватці крові (наприклад, гепарину), може призводити до підвищення рівнів калію в сироватці крові і тому не рекомендується (див. розділ «Особливості застосування»)

Додаткова інформація про взаємодію гідрохлоротіазиду при одночасному застосуванні з тіазидовими діуретиками можлива взаємодія із такими лікарськими засобами:

Алкоголь: може спричинити ортостатичну гіпотензію.

Протидіабетичні лікарські засоби (пероральні засоби і інсуліни) може знадобитися коригування дозування протидіабетичного лікарського засобу (див. розділ «Особливості застосування»).

Метформін має застосовуватись з обережністю з огляду на ризик лактатного ацидозу за рахунок можливої обумовленої гідрохлоротіазидом функціональної ниркової недостатності.

Холестирамінові і холестиолові смоли: в присутності аніонних обмінних смол порушується всмоктування гідрохлоротіазиду. Препарат КОАПРОВЕЛЬ[□] слід приймати не менше ніж за 1 годину до або через 4 години після прийому цих лікарських засобів.

Кортикостероїди, АКГГ: зменшення об'єму електролітів, особливо може посилюватися гіпокаліємія.

Глікозиди наперстянки: тіазид-індукована гіпокаліємія або гіпомагніємія сприяє розвитку серцевих аритмій, індукованих глікозидами наперстянки (див. розділ «Особливості застосування»).

Нестероїдні протизапальні засоби: застосування нестероїдних протизапальних засобів може у деяких пацієнтів зменшувати діуретичний, натрійуретичний і протигіпертензивний ефект тіазидних діуретиків.

Пресорні аміни (наприклад, норадреналін): дія пресорних амінів може послаблюватися, але не настільки, щоб виключати їхнє застосування.

Недеполяризуючі міорелаксанти (наприклад, тубокурарин) дія недеполяризуючих міорелаксантів може підсилюватися гідрохлоротіазидом.

Лікарські засоби від подагри може потребуватися коригування дозування лікарських засобів від подагри, оскільки гідрохлоротіазид може підвищувати рівень сечової кислоти в сироватці крові. Може потребуватися підвищення дозування пробенециду або сульфінпіразону. При спільному застосуванні тіазидних діуретиків може збільшуватися кількість випадків реакцій підвищеної чутливості до алопуринолу.

Солі кальцію: тіазидні діуретики можуть підвищувати рівні кальцію у сироватці крові через зменшення виведення. Якщо необхідно призначати додаткові засоби, що містять кальцій або лікарські засоби, які не виводять кальцію (наприклад, терапія із застосуванням вітаміну D), то слід контролювати рівень кальцію у сироватці крові і відповідним чином коригувати дозування кальцію.

Карбамазепін: одночасне застосування карбамазепіну та гідрохлоротіазиду було асоційоване з ризиком виникнення симптомної гіпонатріємії. Під час одночасного застосування цих препаратів необхідно контролювати рівні електролітів. Якщо можливо, слід застосовувати діуретики іншого класу.

Лікарські засоби, на ефекти яких впливають зміни рівня калію в сироватці крові:

Рекомендується періодичний моніторинг рівня калію в сироватці крові та ЕКГ-обстеження, якщо гідрохлортіазид приймається одночасно з препаратами, на ефекти яких впливають зміни рівня калію в сироватці (наприклад, глікозиди наперстянки та антиаритмічні лікарські засоби), та наступних препаратів, які спричиняють поліморфну тахікардію піруетного типу (шлуночкову тахікардію) (в тому числі деякі антиаритмічні засоби), оскільки гіпокаліємія є фактором, що сприяє розвитку піруетної тахікардії:

- антиаритмічні засоби класу Ia (наприклад, хінідин, гідрохінідин, дизопірамід);
- антиаритмічні засоби класу III (наприклад, аміодарон, соталол, дофетилід, ібутилід);
- деякі нейролептики (наприклад, тіорідазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифторперазин, ціамемазин, сульпірид, сультоприд, амисульпірид, тіаприд, пімозид, галоперидол, дроперидол);
- інші лікарські засоби (наприклад, бепридил, цизаприд, дифеманіл, еритроміцин для внутрішньовенного введення, галофантрин, мізоластин, пентамідин, терфенадин, вінкамін для внутрішньовенного введення).

Метилдопа. Повідомлялось про окремі випадки виникнення гемолітичної анемії при одночасному застосуванні гідрохлортіазиду та метилдопи.

Саліцилати. При застосуванні високих доз саліцилатів гідрохлортіазид може посилювати їх токсичний вплив на центральну нервову систему.

Циклоспорин. При одночасному застосуванні циклоспорину може посилюватись гіперурікемія та зростати ризик ускладнень по типу подагри.

Алкоголь, барбітурати, наркотики чи антидепресанти. Можуть посилювати ортостатичну артеріальну гіпотензію.

Бета-блокатори та діаксозид. Одночасне застосування тіазидних діуретиків, у тому числі гідрохлоротіазиду, з бета-блокаторами може підвищувати ризик гіперглікемії. Тіазидні діуретики, включаючи гідрохлоротіазид, можуть посилювати гіперглікемічний ефект діаксозиду.

Амантадин. Тіазиди, в тому числі гідрохлоротіазид, можуть збільшувати ризик побічних ефектів, спричинених амантадином.

Вплив лікарських засобів на результати лабораторних аналізів. Через вплив на обмін кальцію тіазиди можуть впливати на результати оцінки функції паращитоподібних залоз (див. розділ «Особливості застосування»).

Специфічна гіпосенсибілізація. Внаслідок інгібування АПФ зростає імовірність виникнення і тяжкість анафілактичних і анафілактоїдних реакцій на отруту комах. Вважається, що такий ефект може також спостерігатися і щодо інших алергенів.

Йодовмісні контрастні засоби. У випадку індукованої діуретиками дегідратації підвищується ризик розвитку гострої ниркової недостатності, переважно при застосуванні високих доз йодовмісних контрастних засобів. Пацієнти потребують регідратації до введення йодовмісних препаратів.

Амфотерицин В (для парентерального введення), кортикостероїди, АКГГ та стимулюючі проносні засоби. Гідрохлоротіазид посилює порушення електролітного балансу, переважно гіпокаліємію.

Інші форми взаємодії гіперглікемічний ефект бета-блокаторів і діазоксиду може посилюватися тіазідами. Антихолінергічні засоби (наприклад, атропін, бипериден) можуть підвищувати біодоступність діуретиків тіазидного типу шляхом зменшення тонушу шлунково-кишкового тракту і швидкості випорожнення шлунка. Тіазиди можуть підвищувати ризик несприятливих ефектів, спричинених амантадином. Тіазиди можуть зменшувати ниркове виведення цитотоксичних лікарських засобів (наприклад, циклофосфаміду, метотрексану) і посилювати їхні ефекти пригнічення функції кісткового мозку.

Особливості застосування.

Знижений артеріальний тиск – пацієнти з низьким об'ємом крові КОАПРОВЕЛЬ[□] рідко асоціюється із симптоматичним зменшенням артеріального тиску у пацієнтів із гіпертензією без присутності інших факторів ризику виникнення зменшеного артеріального тиску. Симптоматичне зниження артеріального тиску може виникати у пацієнтів, у яких внаслідок інтенсивної терапії діуретиками, обмеженого споживання солі з їжею, діареї або блювання зменшений об'єм крові та/або вміст натрію. Такі стани повинні коригуватися до початку лікування препаратом КОАПРОВЕЛЬ[□].

Пацієнти з артеріальною гіпертензією, цукровим діабетом 2 типу та хронічним захворюванням нирок. Вплив ірбесартану на ниркову і серцево-судинну функцію не був однаковим в усіх підгрупах, які брали участь в аналізі, що проводився в рамках дослідження, де брали участь пацієнти з хронічним захворюванням нирок на пізніх стадіях. Зокрема, його переваги виявилися менш вираженими у жінок і у осіб, що не належали до європеїдної раси (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Стеноз ниркових артерій – реноваскулярна гіпертензія: існує підвищений ризик виникнення тяжкої форми зменшення артеріального тиску і ниркової недостатності, коли пацієнтів з двобічним стенозом ниркових артерій або стенозом артерії єдиної функціонуючої нирки лікують інгібіторами ангіотензин-перетворювального ферменту або антагоністами рецепторів ангіотензину-II. Коли при застосуванні препарату КОАПРОВЕЛЬ[□] це не спостерігається, то слід очікувати подібний ефект.

Ниркова недостатність і трансплантація нирок: коли КОАПРОВЕЛЬ[□] застосовувати пацієнтам з порушенням функції нирок, рекомендується здійснювати періодичний моніторинг вмісту кальцію, креатиніну і сечової кислоти в сироватці крові. Немає досвіду застосування препарату КОАПРОВЕЛЬ[□] пацієнтам, яким нещодавно було здійснено трансплантацію нирок. КОАПРОВЕЛЬ[□] не слід застосовувати пацієнтам із тяжкою формою ниркової недостатності (кліренс креатиніну < 30 мл/хв). У пацієнтів із порушенням функції нирок може виникати азотемія, асоційована з тіазидовими діуретиками. Коригування дозування не потрібно для пацієнтів із нирковою недостатністю, кліренс креатиніну в яких ≥ 30 мл/хв. Однак пацієнтам із нирковою недостатністю від легкого до помірного ступеня (кліренс креатиніну ≥ 30 мл/хв, але < 60 мл/хв) цю комбінацію із фіксованою дозою слід застосовувати з пересторогою.

Подвійна блокада ренін-ангіотензін-альдостеронової системи (РААС). Подвійна блокада РААС при поєднанні препарату КОАПРОВЕЛЬ[®] з аліскеріном не рекомендована до застосування, через підвищений ризик розвитку гіпотензії, гіперкаліємії та змін у функції нирок. Одночасне застосування препарату КОАПРОВЕЛЬ[®] з препаратами, що містять аліскерін, протипоказане у пацієнтів, хворих на діабет та у пацієнтів з помірним та тяжким ураженням нирок (швидкість клубочкової фільтрації < 60 мл/хв/1,73 м²).

Печінкова недостатність: з пересторогою тіазиди слід застосовувати пацієнтам із порушенням функції печінки або прогресуючим захворюванням печінки, оскільки незначні зміни балансу рідини та електролітного балансу можуть прискорити настання печінкової коми. Немає клінічного досвіду застосування препарату КОАПРОВЕЛЬ[□] пацієнтам із печінковою недостатністю.

При печінкових розладах та у пацієнтів, які страждають на прогресуючі захворювання печінки, тіазиди слід застосовувати з обережністю, оскільки ці препарати можуть викликати внутрішньопечінковий холестаза, а навіть мінімальні зміни водно-сольового балансу здатні спровокувати розвиток печінкової коми.

Гідрохлоротіазид протипоказаний пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю (див. розділ «Протипоказання»).

Стеноз аортального і мітрального клапана, обструктивна гіпертрофічна кардіоміопатія як і при застосуванні інших судинорозширювальних засобів, спеціальні заходи перестороги необхідно застосовувати щодо пацієнтів, які страждають на стеноз аортального або мітрального клапана, або на обструктивну гіпертрофічну кардіоміопатію.

Первинний альдостеронізм: у пацієнтів із первинним альдостеронізмом, як правило, не виникає гіпотензивний ефект при застосуванні засобів, які діють шляхом пригнічення ренін-ангіотензинової системи, тому застосування препарату КОАПРОВЕЛЬ[®] не рекомендується.

Вплив на обмін речовин та ендокринну систему: при терапії тіазидними діуретиками може порушуватися толерантність до глюкози. Виникає потреба у коригуванні дозування інсуліну або перорально застосовуваних гіпоглікемічних препаратів для пацієнтів, хворих на діабет. Під час терапії тіазидними діуретиками можуть проявлятися ознаки цукрового діабету, який перебував у латентній стадії.

Підвищення рівнів холестерину і тригліцериду пов'язують із терапією із застосуванням тіазидних діуретиків; однак при дозі в 12,5 мг, яка міститься у препараті КОАПРОВЕЛЬ[®], повідомлялося про мінімальний ефект або про відсутність будь-якого ефекту.

У деяких пацієнтів, які мають отримувати терапію тіазидними діуретиками, може виникати гіперурикемія або проявлятися ознаки подагри.

Порушення електролітного балансу: як і для будь-яких пацієнтів, які мають приймати діуретики, через відповідні проміжки часу слід періодично перевіряти рівень електролітів у сироватці крові.

Тіазиди, включаючи гідрохлоротіазид, можуть спричиняти порушення балансу рідини або електролітів (гіпокаліємія, гіпонатріємія і гіпохлоремічний алкалоз). Характерні ознаки порушення балансу рідини або електролітів, на які слід звернути увагу, – сухість у роті, спрага, слабкість, кволість, сонливість, занепокоєння, біль або судоми м'язів, м'язова слабкість, зменшення артеріального тиску, олігурія, тахікардія і такі шлунково-кишкові розлади як нудота або блювання.

Хоча гіпокаліємія і може розвиватися при застосуванні тіазидних діуретиків, паралельна терапія із застосуванням ірбесартану може послаблювати гіпокаліємію, яка виникає при застосуванні діуретиків.

Найвищий ризик розвитку гіпокаліємії у пацієнтів із цирозом печінки, у пацієнтів із інтенсивним діурезом, у пацієнтів, які перорально мають приймати неналежні кількості електролітів, і у пацієнтів, які паралельно мають проходити лікування із застосуванням кортикостероїдів або АКТГ. І навпаки, гіперкаліємія може виникати через присутність ірбесартану в складі препарату КОАПРОВЕЛЬ[®], особливо при наявності ниркової недостатності та/або серцевої недостатності, а також цукрового діабету. Рекомендується здійснювати належний моніторинг вмісту калію у сироватці крові у пацієнтів, щодо яких існує такий ризик. З препаратом КОАПРОВЕЛЬ[®] із пересторогою слід застосовувати діуретики, які не виводять калій, додаткові препарати калію або замітники солей, які містять калій (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Свідчень про те, що ірбесартан може послаблювати або запобігати виникненню гіпонатріємії внаслідок застосування діуретиків, немає. Дефіцит хлориду загалом трапляється у легкій формі як правило, лікування не потребує.

Тіазиди можуть зменшувати виведення кальцію із сечею і спричиняти тимчасове та незначне підвищення вмісту кальцію у сироватці крові при відсутності відомих розладів кальцієвого обміну. Виражена форма гіперкальціємії може свідчити про латентну стадію гіперпаратиреозу. Перед проведенням аналізів функції паращитовидної залози застосування тіазидів слід припинити.

Було показано, що тіазиди підвищують виведення магнію з сечею, що може призводити до виникнення гіпомагніємії.

Препарати літію: не рекомендується одночасно застосовувати препарати літію та КОАПРОВЕЛЬ[®].

Антидопінговий контроль: гідрохлоротіазид, який міститься у цьому лікарському засобі, може дати позитивний аналітичний результат при проведенні антидопінгового контролю.

Загальні застереження: у пацієнтів, у яких судинний тонус і функція нирок залежать головним чином від активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (наприклад, у пацієнтів із тяжкою формою застійної серцевої недостатності або початковим захворюванням нирок, включаючи стеноз ниркових артерій), лікування із застосуванням інгібіторів ангіотензин-перетворювального ферменту або антагоністів рецепторів ангіотензину-II, які чинять вплив на цю систему, пов'язується з гострою гіпотензією, азотемією, олігурією або рідко – з гострою нирковою недостатністю. Як і при застосуванні будь-якого антигіпертензивного засобу, надмірне зменшення артеріального тиску у пацієнтів із ішемічною кардіопатією або ішемічним серцево-судинним захворюванням може призводити до інфаркту міокарда або інсульту. Реакції підвищеної чутливості до гідрохлоротіазиду можуть виникати у пацієнтів, у яких в анамнезі є або відсутні алергія або бронхіальна астма, проте вони з більшою вірогідністю можуть виникати у пацієнтів із наявністю такої патології в анамнезі. Повідомлялося про загострення або активацію системного

червоного вовчака при застосуванні тiazидних діуретиків.

Повідомлялося про реакції фоточутливості при застосуванні тiazидних діуретиків (див. розділ «Побічні реакції»). Якщо під час лікування виникає реакція фоточутливості, то рекомендується припинити лікування. Якщо повторне застосування таких діуретиків вважається потрібним, то рекомендується захищати відкриті ділянки тіла від потрапляння сонячного проміння або штучного випромінювання у спектрі УФА.

Вагітність: у період вагітності застосування антагоністів рецепторів ангіотензину-II (АРА II) розпочинати не слід. У випадку, якщо тривала терапія із застосуванням АРА II вважається потрібною, лікування пацієнток, які планують завагітніти, слід замінювати альтернативним антигіпертензивним лікуванням, яке має профіль безпеки, визнаний для застосування при вагітності. При діагностуванні вагітності слід негайно припинити лікування із застосуванням АРА II, і, якщо потрібно, слід розпочинати альтернативну терапію (див. розділи «Протипоказання» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Лактоза: цей лікарський засіб містить лактозу. Пацієнтам зі спадковою непереносимістю галактози, що спостерігається рідко, дефіцитом лактази Лаппа або синдромом мальабсорбції глюкози-галактози не слід приймати цей лікарський засіб.

Гостра міопія та вторинна гостра закритокутова глаукома: лікарські засоби, що містять сульфаніламід або його похідні, можуть спричинити ідіосинкразичну реакцію, яка призводить до транзиторної міопії та гострої закритокутової глаукоми. Гідрохлоротіазид є похідною сульфаніламіду, однак до цього часу повідомлялося лише про окремі випадки виникнення гострої закритокутової глаукоми на тлі застосування гідрохлоротіазиду. До симптомів цього захворювання відносяться гостре зниження гостроти зору або біль в очах. Як правило, ці симптоми розвиваються через декілька годин або декілька тижнів після початку терапії цим препаратом. Якщо залишити гостру закритокутову глаукому без лікування, це може призвести до необоротної втрати зору у пацієнта. При виявленні такого симптому перш за все слід якомога швидше відмінити терапію цим препаратом. Якщо після цього внутрішньоочний тиск залишається неконтрольованим, можливо розглянути доцільність медикаментозного або хірургічного лікування. Фактори ризику розвитку гострої закритокутової глаукоми можуть включати наявність в анамнезі алергії на сульфаніламід або пеніцилін (див. розділ «Побічні реакції»).

Гідрохлоротіазид може впливати на результати таких лабораторних аналізів:

- препарат може знижувати рівень зв'язаного з білками йоду в плазмі крові;
- лікування препаратом слід припинити перед проведенням лабораторного обстеження з метою оцінки функції паращитовидних залоз;
- препарат здатний підвищувати концентрацію вільного білірубину в сироватці крові.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Лікарський засіб протипоказано застосовувати вагітним або жінкам, які планують завагітніти. Якщо під час лікування цим засобом підтверджується вагітність, його застосування необхідно негайно припинити і замінити іншим лікарським засобом, дозволеним до застосування у вагітних.

Годування груддю.

Антагоністи рецептору ангіотензину-II (АРА II) оскільки інформація щодо застосування препарату КОАПРОВЕЛЬ® у жінок у період годування груддю відсутня, його прийом у таких пацієнток не рекомендується, і перевага має надаватися альтернативним лікарським засобам з краще вивченими профілями безпеки у період годування груддю, особливо при вигодовуванні новонароджених або недоношених дітей.

Невідомо, чи екскретуються у грудне молоко людини ірбесартан або його метаболіти.

Доступні фармакодинамічні/токсикологічні дані у щурів свідчать, що ірбесартан або його метаболіти проникають у грудне молоко.

Гідрохлоротіазид гідрохлоротіазид екскретується в грудне молоко людини в невеликих кількостях. Тіазиди у великих дозах спричиняють інтенсивний діурез і тому можуть пригнічувати продукування грудного молока тому застосування препарату КОАПРОВЕЛЬ® у період годування груддю не рекомендується. Якщо застосування препарату КОАПРОВЕЛЬ® у період годування груддю уникнути неможливо, слід застосовувати якомога нижчі дози.

Фертильність. Ірбесартан не впливав на фертильність щурів та їхнє потомство при застосуванні доз до рівня, що спричиняв перші ознаки токсичності для вагітної самки.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або з іншими механізмами. Досліджень про вплив на здатність керувати транспортними засобами і працювати з механізмами не проводилося. Виходячи з фармакодинамічних властивостей препарату КОАПРОВЕЛЬ[®], його вплив на цю здатність мало ймовірний. При керуванні транспортними засобами або роботі з механізмами слід враховувати, що під час лікування гіпертензії може виникати сонливість, запаморочення або стомлюваність.

Спосіб застосування та дози.

КОАПРОВЕЛЬ[®] застосовувати 1 раз на добу незалежно від прийому їжі.

Можна рекомендувати титрування дози окремими складовими (тобто ірбесартаном і гідрохлоротіазидом). При клінічній доцільності можна розглядати можливість безпосереднього переходу від монотерапії до фіксованих комбінацій:

КОАПРОВЕЛЬ[®] 150 мг/12,5 мг можна застосовувати пацієнтам, артеріальний тиск яких неможливо належним чином контролювати одним гідрохлоротіазидом або ірбесартаном у дозі 150 мг;

КОАПРОВЕЛЬ[®] 300 мг/12,5 мг можна застосовувати пацієнтам, артеріальний тиск яких недостатньо контролюється ірбесартаном у дозі 300 мг або препаратом КОАПРОВЕЛЬ[®] 150 мг/12,5 мг.

Дози понад 300 мг ірбесартану/25 мг гідрохлоротіазиду один раз на добу не рекомендуються.

При потребі КОАПРОВЕЛЬ[®] можна застосовувати з іншими антигіпертензивними лікарськими засобами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Ниркова недостатність: через присутність у складі препарату КОАПРОВЕЛЬ[®] гідрохлоротіазиду він не рекомендується пацієнтам із тяжкою формою порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв.). У таких пацієнтів перевага надається застосуванню петльових діуретиків, а не тіазидів. Для пацієнтів із нирковою недостатністю, кліренс креатиніну у яких ≥ 30 мл/хв, коригування дозування не потрібне (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування»).

Печінкова недостатність: КОАПРОВЕЛЬ[®] не рекомендується пацієнтам із тяжкою формою печінкової недостатності. У пацієнтів із печінковою недостатністю тіазиди слід застосовувати з пересторогою. Для пацієнтів із легкою або помірною печінковою недостатністю коригування дозування препарату КОАПРОВЕЛЬ[®] не потрібне (див. розділ «Протипоказання»).

Пацієнти літнього віку: для пацієнтів літнього віку коригування дозування КОАПРОВЕЛЬ[®] не потрібне.

Діти. КОАПРОВЕЛЬ[®] не рекомендується для застосування дітям і підліткам через недостатність даних про безпеку та ефективність.

Передозування.

Немає спеціальної інформації про лікування передозування препаратом КОАПРОВЕЛЬ[®]. Пацієнт повинен проходити ретельний моніторинг, а лікування має бути симптоматичним і підтримуючим. Лікування залежить від часу, який минув з моменту застосування засобу, і тяжкості симптомів. Заходи, що передбачаються, включають: викликати блювання та/або промити шлунок. При лікуванні передозування корисним може бути активоване вугілля. Потрібно часто контролювати рівні електролітів і креатиніну в сироватці крові. При виникненні гіпотензії пацієнта потрібно розмістити в лежачому положенні і швидко застосувати сольові розчини та провести поповнення об'єму рідини.

Найімовірнішими проявами передозування ірбесартаном вважаються гіпотензія і тахікардія; також може виникати брадикардія.

Передозування гідрохлоротіазиду може призвести до гострої затримки сечі у пацієнтів, схильних до цього (наприклад з гіперплазією передміхурової залози), тахікардії, слабкості, запамороченню, спазмів м'язів, поліурії, олігурії, анурії, гіпокалемії, гіпонатріємії, гіпохлоремії, алкалозу, підвищення рівню азоту сечовини в крові (в основному ниркова недостатність). Найбільш звичні ознаки і симптоми передозування – нудота і сонливість. Також ознаками передозування є сплутаність свідомості, шок, виснаження, розлади свідомості, блювання, спрага.

Гіпокаліємія може призводити до м'язових спазмів та/або посилювати серцеву аритмію через паралельне застосування глікозидів наперстянки або деяких протиаритмічних лікарських засобів.

Ірбесартан за допомогою гемодіалізу не виводиться. Обсяг, в якому гідрохлоротіазид виводиться за допомогою гемодіалізу, не встановлений.

Побічні реакції.

Комбінація ірбесартан/гідрохлоротіазид Серед 898 пацієнтів із артеріальною гіпертензією, які отримували різні дози ірбесартану/гідрохлоротіазиду (діапазон: від 37,5 мг/6,25 мг до 300 мг/25 мг) у ході плацебо-контрольованих досліджень, небажані реакції спостерігалися у 29,5 % пацієнтів. Найчастіше реєструвалися наступні небажані лікарські реакції (НЛР): запаморочення (5,6 %), підвищена втомлюваність (4,9 %), нудота /блювання (1,8 %) та порушення сечовипускання (1,4 %). Крім того, у ході досліджень також часто спостерігалися підвищення рівнів азоту сечовини крові (АСК) (2,3 %), креатинкінази (1,7 %) і креатиніну (1,1 %).

У таблиці 1 перелічені небажані реакції, інформація про які отримана шляхом спонтанних повідомлень і в ході плацебо-контрольованих досліджень.

Частота виникнення побічних реакцій визначається шляхом таким чином: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, але $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, але $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10000$, але $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$).

Побічні реакції представлені в порядку зменшення ступеня тяжкості.

<i>Результати лабораторних досліджень</i>	Часто Нечасто	Підвищення вмісту азоту сечовини крові (АСК), креатиніну і креатинкінази. Зменшення вмісту калію і натрію в сироватці крові.
<i>З боку серця</i>	Нечасто	Втрата свідомості, артеріальна гіпотензія, тахікардія, набряки. Зміни на ЕКГ.
<i>З боку нервової системи</i>	Часто Нечасто Частота невідома	Запаморочення. Ортостатичне запаморочення. Головний біль.
<i>З боку органів слуху і лабіринту</i>	Частота невідома	Відчуття шуму/дзвону у вухах. Вертіго.
<i>З боку дихальної системи, органів грудної клітки і середостіння</i>	Частота невідома	Кашель.
<i>З боку шлунково-кишкового тракту</i>	Часто Нечасто Частота невідома	Нудота/блювання. Діарея. Печія. Абдомінальний біль. Диспепсія, дисгевзія.
<i>З боку нирок і сечовивідної системи</i>	Часто Частота невідома	Порушення сечовиділення. Порушення функції нирок, включаючи окремі випадки ниркової недостатності у пацієнтів, щодо яких існує такий ризик (див. розділ «Особливості застосування»).
<i>З боку м'язово-скелетної і сполучної тканини</i>	Нечасто Невідомо	Набряк кінцівок. Артралгія, міалгія.
<i>З боку обміну речовин і харчування</i>	Частота невідома	Гіперкаліємія.
<i>З боку судин</i>	Часто Нечасто	Ортостатична гіпотензія Гіперемія.
<i>Загальні розлади</i>	Часто Нечасто Частота невідома	Підвищена втомлюваність. Сухість у роті. Астенія.

<i>З боку імунної системи</i>	Частота невідома	Реакції гіперчутливості, включаючи ангіоневротичний набряк, висипання, кропив'янку.
<i>З боку гепатобіліарної системи</i>	Нечасто Частота невідома	Жовтяниця. Гепатит, порушення функції печінки.
<i>З боку репродуктивної системи і молочних залоз</i>	Нечасто	Порушення статевої функції, зміни лібідо.
<i>З боку шкіри і підшкірної клітковини.</i>	Часто Частота невідома	Свербіж. Лейкоцитокластичний васкуліт.

Додаткова інформація про окремі компоненти окрім побічних реакцій, наведених у переліку вищезазначених для комбінованого лікарського засобу та інших побічних реакцій, про які попередньо повідомлялося стосовно одного з окремих компонентів, можуть виникати потенційні побічні реакції на препарат КОАПРОВЕЛЬ[®]. У наведених нижче таблицях 2 і 3 зазначені побічні реакції, які, як повідомлялося, пов'язують із окремими компонентами препарату КОАПРОВЕЛЬ[®].

Таблиця 2. Побічні реакції, про які повідомлялося на тлі застосування лише ірбесартану		
<i>Загальні розлади і стан місця введення</i>	Нечасто	Біль у грудній клітці.

У 1,7 % пацієнтів з артеріальною гіпертензією та діабетичною нефропатією пізніх стадій, які лікувалися ірбесартаном, спостерігалось зменшення рівнів гемоглобіну*, яке не було клінічно значущим.

Таблиця 3: Побічні реакції, про які повідомлялося на фоні застосування лише гідрохлоротіазиду		
<i>Результати клінічних досліджень</i>	Частота невідома	Порушення електролітного балансу (включаючи гіпокаліємію і гіпонатріємію (див. розділ «Особливості застосування»)), гіперурикемія, що може провокувати подагричні напади у пацієнтів з асимптомним перебігом захворювання, глюкозурія, гіперглікемія, підвищення рівнів холестерину і тригліцеридів. Зниження глюкозотолерантності, що може зумовити маніфестацію латентного цукрового діабету. Гіпохлоремічний алкалоз, що може індукувати печінкову енцефалопатію або печінкову кому.
<i>З боку серця</i>	Частота невідома	Серцеві аритмії. Ортостатична артеріальна гіпотензія
<i>З боку системи кровообігу і лімфатичної системи</i>	Дуже рідко Частота невідома	Апластична анемія. Пригнічення функції кісткового мозку, нейтропенія / агранулоцитоз, гемолітична анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія.
<i>З боку нервової системи</i>	Частота невідома	Вертіго, парестезія, невиважені дії, занепокоєння, головний біль, судоми, сплутаність свідомості.
<i>З боку органів зору</i>	Частота невідома	Тимчасове помутніння зору, ксантопсія, гостра міопія та вторинна гостра закритокутова глаукома.

<i>З боку дихальної системи, органів грудної клітки і середостіння</i> <i>З боку шлунково-кишкового тракту</i>	Частота невідома Частота невідома	Респіраторний дистрес (включаючи пневмоніт і набряк легень). Панкреатит, анорексія, діарея, запори, подразнення слизової оболонки шлунка, сіалоденіт, втрата апетиту, сухість у роті, відчуття спраги, нудота, блювання, холецистит.
<i>З боку нирок і сечовивідної системи</i>	Частота невідома	Інтерстиціальний нефрит, порушення функції нирок, ниркова недостатність.
<i>З боку шкірної і підшкірної тканини</i>	Частота невідома	Анафілактичні реакції, у тому числі шок, токсичний епідермальний некроліз, некротичний ангіїт (васкуліт, шкірний васкуліт); шкірні реакції, подібні до захворювання на червоний вовчак; рецидив шкірного червоного вовчака, реакції фоточутливості, висипання, кропив'янка, пурпура, синдром Стівенса-Джонсона.
<i>З боку м'язово-скелетної і сполучної тканини</i>	Частота невідома	Слабкість, м'язові спазми та біль.
<i>З боку судин</i>	Частота невідома	Постуральна гіпотензія. Некротизуючий ангіїт
<i>Загальні розлади</i>	Частота невідома	Пропасниця. Виснаження. Статеві розлади.
<i>З боку гепатобіліарної системи</i>	Частота невідома	Жовтяниця (внутрішньопечінкова холестатична жовтяниця).
<i>З боку психіки</i>	Частота невідома	Депресія, порушення сну, дезорієнтація, сонливість, нервозність, зміни настрою.

Дозозалежні побічні ефекти гідрохлоротіазиду (зокрема порушення електролітного балансу) можуть посилюватися при титруванні дози гідрохлоротіазиду.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 30 °С.

Упаковка. № 28 (14x2): по 14 таблеток у блістері, по 2 блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Санофі Вінтроп Індастріа, Франція.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. 1, ру де ля Вірж АМБАРЕ ЕТ ЛАГРАВ 33565 – КАРБОН БЛАН Седекс, Франція