

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

CoAprovel 150 mg/12.5 mg pilloli.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha 150 mg ta' irbesartan u 12.5 mg ta' hydrochlorothiazide.

Eċċipjent b'effett magħruf:

Kull pillola miksija b'rita fiha 26.65 mg ta' lactose (bħala lactose monohydrate).

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola.

Lewn il-ħawħa, ibbuzzata fuq iż-żewġ naħat, ovali, b'qalb ibbuzzata fuq naħa waħda u numru 2775 mnaqqax fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kura għall-pressjoni għolja essenzjali.

Din id-doża fissa kombinata hija indikata f'pazjenti adulti li għandhom pressjoni għolja li mhix kontrollata sew b' irbesartan jew b' hydrochlorothiazide waħidhom (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

CoAprovel jista' jittiehed darba kuljum, ma' l-ikel jew waħdu.

It-titrazzjoni tad-doża bis-sustanzi individwali (i.e. irbesartan u hydrochlorothiazide) tista' tiġi rrikmandata.

Għandha tiġi kkonsiderata l-bidla diretta minn monoterapija għall-kombinazzjonijiet fissi meta tkun klinikament adattata:

- CoAprovel 150 mg/12.5 mg jista' jingħata f' pazjenti, fejn il-pressjoni mhix qed tiġi kkontrollata sew b'hydrochlorothiazide jew irbesartan 150 mg waħidhom;
- CoAprovel 300 mg/12.5 mg jista' jingħata lill-pazjenti li mhux qed ikunu kkontrollati b'mod suffiċjenti b'irbesartan 300 mg jew b'CoAprovel 150 mg/12.5 mg.
- CoAprovel 300 mg/25 mg jista' jingħata lil pazjenti li ma jkunux qed jiġu kkontrollati b'mod suffiċjenti b'CoAprovel 300 mg/12.5 mg.

Mhux irrikmandati doži oghla minn 300 mg irbesartan/25 mg hydrochlorothiazide darba kuljum. Meta neċessarju, CoAprovel jista' jingħata ma' prodott medikinali ieħor kontra l-pressjoni għolja (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4, 4.5 u 5.1).

Popolazzjonijiet Speċjali

Indeboliment renali

Minhabba li fih il-komponent ta' hydrochlorothiazide, CoAprovel mhux irrikmandat għall-pazjenti b'disfunzjoni renali severa (tnehhija tal-krejinina < 30 ml/min). F'din il-popolazzjoni, id-dijuretici loop huma ppreferuti mit-thiazides. M'hemmx bżonn aġġustar tad-doża f'pazjenti b'indeboliment renali fejn il-tnehhija tal-krejinina renali hija ≥ 30 ml/min (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Indeboliment epatiku

CoAprovel mhux indikat f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever. Thiazides għandhom jiġu użati b'attenzjoni f'pazjenti b'indeboliment epatiku. M'hemmx bżonn aġġustar fid-doża ta' CoAprovel f'pazjenti b'indeboliment epatiku minn hafif sa moderat (ara sezzjoni 4.3).

Persuni akbar fl-età

M'hemmx bżonn aġġustar fid-doża ta' CoAprovel f'persuni akbar fl-età.

Popolazzjoni pedjatrika

CoAprovel m'huwiex rakkomandat għall-użu fit-tfal u l-adoloxxenti minhabba li s-sigurtà u l-effikaċja ma għewx determinati s'issa. Dejta mhux disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu orali.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1 jew għal xi sustanzi oħra derivati minn sulfonamide (hydrochlorothiazide hija sustanza derivata minn sulfonamide)
- It-tieni u t-tielet trimestru tat-tqala (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.6)
- Indeboliment renali sever (tnehhija tal-krejinina < 30 ml/min)
- Ipokaliemja rifrattorja, iperkalċimja
- Indeboliment epatiku sever, ċirrozi biljari u kolestazi
- L-użu fl-istess hin ta' CoAprovel ma' prodotti li jkun fihom aliskiren hu kontraindikant f'pazjenti b'dijabete mellitus jew indeboliment tal-kliwi (rata ta' filtrazzjoni mill-glomeruli (GFR) < 60 ml/min/1.73 m²) (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Pressjoni baxxa - Pazjenti bi tnaqqis ta' volum: CoAprovel kien rarament assoċjat ma' pressjoni baxxa sintomatika f'pazjenti bi pressjoni għolja mingħajr fatturi ta' riskju oħra għall-pressjoni baxxa. Pressjoni baxxa sintomatika tista' tkun iżjed mistennija f'pazjenti li jbatu minn tnaqqis ta' volum u/jew sodium minhabba terapija diuretika qawwija, dieta restritta mill-melħ, dijarea jew rimettar. Dawn il-kondizzjonijiet għandhom jiġu korretti qabel tinbeda il-kura b'CoAprovel.

Stenozi ta' l-arterja renali - Pressjoni għolja renovaskulari: hemm riskju ikbar ta' pressjoni baxxa severa u ta' insuffiċjenza renali meta pazjenti li għandhom stenozi bilaterali ta' l-arterja renali, jew stenozi ta' l-arterja li tagħti għall-kilwa waħda taħdem, jiġu kkurati b'impedituri ta' l-enzima li tikkonverti l-angiotensin jew b' antagonisti tar-riċetturi angiotensin-II. Għalkemm m'hemmx xejn dokumentat li dan isir b'CoAprovel, effetti simili għandhom ikunu mistennija.

Indeboliment renali u trapjant tal-kliwi: meta CoAprovel jintuża f'pazjenti b'indeboliment tal-funzjoni renali, hija rrikmandata osservazzjoni perijodika tal-livelli tal-potassium fis-serum, tal-krejinina u tal-uric acid. M'hemmx esperjenza meta CoAprovel jingħata lill-pazjenti li riċentament kellhom trapjant tal-kliwi. CoAprovel m'għandux jintuża f'pazjenti b'indeboliment renali sever (tnehhija tal-krejinina < 30 ml/min) (ara sezzjoni 4.3). Pazjenti b'indeboliment tal-funzjoni renali jista' jkollhom azotemija assoċjata mad-dijuretiku thiazide. M'hemmx bżonn aġġustar

fid-doża f'pazjenti b'indeboliment renali jekk il-tnehhija tal-kreatinina tkun ≥ 30 ml/min. Madankollu, f'pazjenti b'indeboliment renali minn hafif sa moderat (tnehhija tal-kreatinina ≥ 30 ml/min iżda < 60 ml/min) din id-doża fissa kombinata għandha tiġi mogħtija b'attenzjoni.

Imblokk doppju tas-sistema tar-renin-angiotensin-aldosterone (RAAS - renin-angiotensin-aldosterone system): hemm evidenza li l-użu fl-istess hin ta' inibituri ta' ACE, imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II jew aliskiren iżid ir-riskju ta' pressjoni baxxa, iperkalimja u tnaqqis fil-funzjoni tal-kliwi (li jinkludi insuffiċjenza akuta tal-kliwi). Imblokk doppju ta' RAAS permezz tal-użu kombinat ta' inibituri ta' ACE, imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II jew aliskiren għalhekk mhuwiex rakkomandat (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1).

Jekk terapija b'imblokk doppju tkun ikkunsidrata li hi assolutament meħtieġa, din għandha ssir biss taħt is-supervizjoni ta' speċjalista u tkun suġġetta għal monitoraġġ frekwenti mill-qrib tal-funzjoni tal-kliwi, elettroliti u pressjoni tad-demm.

Inibituri ta' ACE u imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II m'għandhomx jintużaw fl-istess hin f'pazjenti b'nefropatija dijabetika.

Indeboliment epatiku: thiazides għandhom jintużaw b'attenzjoni f'pazjenti b'indeboliment tal-funzjoni epatika jew b'mard progressiv fil-fwied, minhabba li tibdil żgħir ta' fluwidu u ta' bilanċ fl-elettroliti jista' jwassal għall-koma epatika. Għad m'hemm x esperjenza klinika b'CoAprovel f'pazjenti b'indeboliment epatiku.

Stenozi tal-valv aortiku u mitrali, kardjomijopatija ipertrofika ostruttiva: bħal fil-każ ta' vażodilatorji oħra, għandha tingħata attenzjoni speċjali f'pazjenti li jsofru minn stenozi aortika jew mitrali jew kardjomijopatija ipertrofika ostruttiva.

Aldosteroniżmu primarju: pazjenti b'aldosteroniżmu primarju generalment ma jirrispondux għall-prodotti mediċinali ta' kontra l-pressjoni li jaħdmu billi jinpedixxu s-sistema tar-renin-angiotensin. Għalhekk, mhux irrikmandat l-użu ta' CoAprovel.

Effetti metabolici u endokrinali: it-terapija bit-thiazide tista' tfixxkel it-tolleranza tal-glucose. Waqt it-terapija bit-thiazide tista' tibda tidher id-dijabete li ma tkunx dehret qabel. Irbesartan jista' jikkawża ipoglicemija, speċjalment f'pazjenti dijabetiċi. Wiehed għandu jikkunsidra monitoraġġ xieraq taz-zokkor fid-demm f'pazjenti ttrattati b'insulina jew antidijabetiċi; meta jkun indikat, jista' jkun hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża tal-insulina jew tal-antidijabetiċi (ara sezzjoni 4.5).

Żidiet fil-livelli tal-kolesterol u tat-trigliceridi ġew assoċjati mat-terapija dijuretika thiazide; madankollu b'doża ta' 12.5 mg ta' CoAprovel, l-effetti li ġew irrapportati kienu minimi jew xejn. Tista' ssehh iperuriċemija jew tihrax għat-taħt f'xi pazjenti li jirċievu it-terapija thiazide.

Żbilanċ ta' l-elettroliti: bħal f'kull pazjent li jirċievi terapija dijuretika, għandhom jiġu determinati perjodikament fi spazju ta' żmien xieraq l-elettroliti fis-serum.

Thiazides, li jinkludu hydrochlorothiazide, jistgħu jikkawżaw żbilanċ fil-fluwidu jew fl-elettroliti (ipokalimja, iponatremja u alkalozi ipokloremika). Sintomi ta' allarm li jindikaw żbilanċ fil-fluwidu jew fl-elettroliti huma nixfa fil-halq, għatx, debbulizza, letargija, hedla, irrekwitezza, ugiġh fil-muskoli jew bughawwieġ, għeja kbira muskolari, pressjoni baxxa, oligurja, takikardija, u disturbi gastrointestinali bħal dardir jew rimettar.

Għalkemm ipokalimja tista' tiżviluppa bl-użu ta' dijuretiċi thiazide, terapija konkorrenti ma' irbesartan tista' tnaqqas l-ipokalimja ikkawżata mid-dijuretiċi. Ir-riskju ta' l-ipokalimja huwa l-akbar f'pazjenti b'ċirrozi fil-fwied, f'pazjenti li qed ikollhom dijuresi mgħaġġla, f'pazjenti li mhux qed jirċievu biżżejjed elettroliti orali, u f'pazjenti li qed jieħdu terapija konkomitanti ta' kortikosteroidi jew ACTH. Għal kuntrarju, minhabba li CoAprovel fih irbesartan, jista' jkun hemm iperkalimja speċjalment fil-preżenza ta' indeboliment renali u/jew insuffiċjenza tal-qalb u dijabete. Hija rrikmandata osservazzjoni adegwata tal-potassium fis-serum f'pazjenti li għandhom dan ir-riskju. Id-dijuretiċi li ma jnaqqasx il-potassium, supplimenti tal-potassium jew sostituti li fihom il-potassium għandhom jingħataw b'attenzjoni flimkien ma' CoAprovel (ara sezzjoni 4.5).

M'hemm l-ebda evidenza li turi li irbesartan inaqqas jew jimpedixxi l-iponatremija kkaġunata mid-dijuretiċi. Ġeneralment, in-nuqqas tal-chloride jkun ħafif u ħafna drabi ma jinhtieġx li tingħata kura.

Thiazides jistgħu jnaqqsu t-tnehhija urinarja tal-calcium u jikkaġunaw li l-calcium fis-serum jogħla xi ftit f'intervalli maqsuma fl-assenza ta' mard magħruf fil-metaboliżmu tal-calcium. Iperkalċemja qawwija tista' tkun ta' evidenza li hemm ipertajrojdizmu mistoħbi. Thiazides għandhom jitwaqqfu qabel ma jsiru t-testijiet fuq il-funzjoni tal-paratirojde.

Ġie muri li thiazides iżidu t-tnehhija urinarja tal-magnesium, li tista' twassal f'ipomagneżimja.

Anġjoedima intestinali:

Ġiet irrapportata anġjoedima intestinali f'pazjenti ttrattati b'antagonisti tar-riċettur ta' angiotensin II, inkluż CoAprovel (ara sezzjoni 4.8). Dawn il-pazjenti pprezentaw b'uġiġh addominali, dardir, rimettar, u dijarea. Is-sintomi għaddew wara li twaqqfu l-antagonisti tar-riċettur ta' angiotensin II. Jekk tiġi ddijanostikata anġjoedima intestinali, CoAprovel għandu jitwaqqaf u għandu jinbeda monitoraġġ xieraq sakemm is-sintomi jkunu għaddew kompletament.

Lithium: mhux irrikmandat l-użu flimkien ta' lithium u CoAprovel (ara sezzjoni 4.5).

Testijiet anti-doping: hydrochlorothiazide li jinsab f'dan il-prodott mediċinali tista' tipproduċi riżultat analitiku pożittiv f'test anti-doping.

Ġenerali: f'pazjenti, li għandhom it-ton vaskulari u l-funzjoni renali jiddependu l-aktar mill-attività tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone (p.e. pazjenti li jbatu minn insuffiċjenza tal-qalb kongestiva jew mard renali, inkluż stenożi ta' l-arterja renali), il-kura b'impedituri ta' enzimi li jikkonvertu angiotensin jew b'riċetturi antagonisti angiotensin-II li jaffetwaw din is-sistema ġew assoċjati ma' pressjoni baxxa akuta, aġotemja, oligurja, jew rarament insuffiċjenza renali akuta (ara sezzjoni 4.5). Bħal ma jiġri b'kull mediċina kontra pressjoni għolja, it-tnaqqis eċċessiv ta' pressjoni f'pazjenti li jbatu minn kardjopatija iskemika jew minn mard kardjovaskulari iskemiku jista' jwassal għal infart mijokardijaku jew għal attakk ta' puplesija.

Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva għal hydrochlorothiazide jistgħu jinħassu f'pazjenti li għandhom jew m'għandhomx rekord ta' allergija jew azzma tal-bronki, imma hemm aktar ċans li jiġru f'pazjenti li kellhom dawn l-attakki.

L-użu ta' diuretiċi thiazide ġie rrapportat li jaggrava jew jattiva lupus erythematosus sistemiku.

Każijiet ta' reazzjonijiet ta' fotosensittività ġew irrapportati b'dijuretiċi ta' thiazides (ara sezzjoni 4.8). Jekk isseħħ reazzjoni ta' fotosensittività matul it-trattament, huwa rrakkomandat li t-trattament jitwaqqaf. Jekk jitqies li jkun hemm bżonn l-ghoti mill-ġdid ta' diuretiku, huwa rrakkomandat li jiġu protetti partijiet esposti għax-xemx jew għal UVA artifiċjali.

Tqala: antagonisti tar-riċettur ta' angiotensin II ma għandhomx jinbdew matul it-tqala. Sakemm terapija b'AIIRA ma tkunx meqjusa essenzjali, il-pazjenti li jkunu qegħdin jippjanaw li joħorgu tqal għandhom jinqalbu għal trattamenti ta' kontra pressjoni għolja alternattivi li għandhom profil ta' sigurtà stabbilit sabiex jintużaw waqt it-tqala. Meta tiġi ddijanostikata tqala, trattament b'AIIRA għandu jitwaqqaf minnufih, u jekk xieraq, għandha tinbeda terapija alternattiva (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.6).

Effużjoni korojdali, Mijopija Akuta u Glawkoma Akuta Sekondarja ta' Għeluq tal-Angolu: mediċini li fihom sulfonamide jew derivat ta' sulfonamide, jistgħu jikkawżaw reazzjoni idjosinkratika, u dan jista' jirriżulta f'effużjoni korojdali b'difett fil-kamp viżiv, mijopija temporanja u glawkoma akuta ta' għeluq tal-angolu. Filwaqt li hydrochlorothiazide huwa sulfonamide, każijiet iżolati biss ta' glawkoma akuta ta' għeluq tal-angolu ġew irrapportati s'issa b'hydrochlorothiazide. Is-sintomi jinkludu bidu akut ta' preċiżjoni viżiva mnaqqsa jew uġiġh okulari u normalment dan isseħħ wara ftit siegħat sa ġimgħat

mill-bidu tat-tehid tal-medicina. Glawkoma akuta ta' gheluq tal-angolu mhux ikkurata twassal ghal telfien permanenti fil-vista. Il-kura primarja hija li t-tehid tal-medicina jieqaf kemm jista' jkun malajr. Jista' jkun hemm bzonn li jigu kkunsidrati kuri mediçi jew kirurgiçi fil-pront jekk il-pressjoni fl-ghajn tibqa' mhux ikkontrollata. Fatturi ta' riskju għall-iżvilupp ta' glawkoma akuta tal-gheluq tal-angolu jistghu jinkludu storja ta' allergija għal sulfonamide jew għall-penicillina (ara sezzjoni 4.8).

Eccipjenti:

CoAprovel pillola ta' 150 mg/12.5 mg fiha l-lactose. Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, bid-deficjenza totali ta' lactase jew bi problemi ta' assorbiment ta' glucose-galactose m'għandhomx jieħdu din il-medicina.

CoAprovel pillola ta' 150 mg/12.5 mg fiha s-sodium. Din il-medicina fiha inqas minn mmol 1 ta' sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri tista' tghid essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

Kanċer tal-ġilda mhux melanoma

Gie osservat riskju akbar ta' kanċer tal-ġilda mhux melanoma (NMSC) [karċinoma ta' ċellola bażali (BCC) u karċinoma ta' ċellola skwamuża (SCC)] b'doża kumulattiva li tiżdied ta' esponiment għal hydrochlorothiazide (HCTZ) fiż-żewġ studji epidemjologiçi bbażati fuq ir-Registru Nazzjonali tal-Kanċer fid-Danimarka. L-azzjonijiet ta' fotosensittività ta' HCTZ jistghu jaġixxu bħala mekkaniżmu possibbli għal NMSC.

Pazjenti li jieħdu HCTZ għandhom jigu informati bir-riskju ta' NMSC u għandhom jingħataw il-parir biex jiċċekkjaw b'mod regolari l-ġilda għal kull leżjoni ġdida u jirrappurtaw minnufih kull leżjonijiet fil-ġilda li huma suspettati. Miżuri preventivi possibbli bħal esponiment limitat għad-dawl tax-xemx u għar-raġġi UV u, f'każ ta' esponiment, il-pazjenti għandhom jingħataw il-parir li jkollhom protezzjoni adegwata biex inaqqsu r-riskju tal-kanċer tal-ġilda. Leżjonijiet tal-ġilda li huma suspettati għandhom jigu eżaminati minnufih b'inkluzjoni potenzjali ta' eżaminazzjoniiet istologiçi tal-bijopsiji. L-użu ta' HCTZ jista' jkun li jrid jerga' jiġi kkunsidrat f'pazjenti li esperjenzaw NMSC qabel (ara wkoll sezzjoni 4.8).

Tossicità Respiratorja Akuta

B'mod rari hafna ġew irrapportati każijiet severi ta' tossicità respiratorja akuta, inkluz is-sindromu ta' diffikultà respiratorja akuta (ARDS *acute respiratory distress syndrome*) wara t-tehid ta' hydrochlorothiazide. Tipikament edema pulmonari tiżviluppa fi żmien minuti sa sigħat mit-tehid ta' hydrochlorothiazide. Mill-bidu, is-sintomi jinkludu dispnea, deni, deterjorazzjoni pulmonari u ipotensjoni. Jekk tiġi ssuspettata dijanjosi ta' ARDS, CoAprovel għandu jitwaqqaf u jingħata trattament xieraq. Hydrochlorothiazide m'għandux jingħata lil pazjenti li preċedement kellihom ARDS wara li hađu hydrochlorothiazide.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Mediċini ohra kontra l-pressjoni għolja: l-effett ta' CoAprovel kontra l-pressjoni għolja jista' jiżdied meta jingħata flimkien ma' mediċini ohra ta' kontra l-pressjoni għolja. Irbesartan u hydrochlorothiazide (b'doži sa 300 mg irbesartan/25 mg hydrochlorothiazide) ingħataw mingħajr periklu ma' mediċini ohra kontra l-pressjoni għolja inkluzi l-imblokkaturi tal-kanali ta' calcium u mblokkaturi beta-adrenergic. Kura minn qabel b'doži għoljin ta' dijuretiçi tista' tirriżulta fi tnaqqis ta' volum u riskju ta' pressjoni baxxa meta tinbeda l-kura b'irbesartan flimkien jew mingħajr dijuretiçi thiazide jekk it-tnaqqis tal-volum ma jiġix korrett minn qabel (ara sezzjoni 4.4).

Prodotti li fihom aliskiren jew inibituri ta' ACE: dejta minn provi kliniçi wriet li imblokk doppju tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone (RAAS) permezz tal-użu kombinat ta' inibituri ta' ACE, imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II jew aliskiren, hu assoċjat ma' frekwenza oġġla ta' avvenimenti avversi bħal pressjoni baxxa, iperkalimja u tnaqqis fil-funzjoni tal-kliwi (li jinkludi insufficjenza akuta tal-kliwi) meta mqabbel mal-użu ta' sustanza waħda li taġixxi fuq RAAS (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.1).

Lithium: zidiet reversibbli tal-konċentrazzjonijiet ta' lithium fis-serum u tossicità ġew irrapportati waqt l-amministrazzjoni konkomitanti tal-lithium ma' l-impedituri ta' l-enzimi li jikkonvertu

angiotensin. Effetti simili ġew irrapportati rarament ħafna b'irbesartan sa issa. U wkoll, tneħħija renali ta' lithium tnaqqas b'thiazides u għalhekk, ir-riskju ta' tossiċità minn lithium tista' tiżdied b'CoAprovel. Għalhekk, il-kombinazzjoni ta' lithium u CoAprovel mhix irrikmandata (ara sezzjoni 4.4). Jekk tinħass il-ħtieġa ta' din il-kombinazzjoni, hija rrikmandata osservazzjoni bir-reqqa tal-livelli tal-lithium fis-serum.

Prodotti mediċinali li jaffettwaw il-potassium: l-effett fit-tnaqqis ta' potassium ikkaġunat minn hydrochlorothiazide jonqos minħabba l-effett potassium-sparing ta' irbesartan. Madankollu, dan l-effett ta' hydrochlorothiazide fuq il-potassium fis-serum, huwa mistenni li jiżdied bi prodotti mediċinali oħra assoċjati ma' telf ta' potassium u ipokalemja (p.e. diuretici kalijuretici oħra, lassativi, amphotericin, carbenoxolone, penicillin G sodium). Minn naħa l-oħra, ibbażat fuq l-esperjenza bl-użu ta' prodotti mediċinali oħra li jostakolaw is-sistema ta' renin-angiotensin, użu konkomitanti ta' diuretici potassium-sparing, supplimenti tal-potassium, sostituti tal-melħ li fihom il-potassium u mediċini oħra li jistgħu jżidu l-livelli tal-potassium fis-serum (p.e. heparin sodium) jistgħu jwasslu għal żidied tal-potassium fis-serum. Monitoraġġ adegwat tal-potassium fis-serum f'pazjenti f'riskju huwa rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

Prodotti mediċinali affettwati b'tidbil tal-potassium fis-serum: osservazzjoni perijodika tal-potassium fis-serum hija rrikmandata meta CoAprovel jiġi mogħti flimkien ma' prodotti mediċinali oħra affettwati b'disturbi tal-potassium fis-serum (p.e. digitalis glycosides, antiarritmici).

Mediċini anti-infjammatorji mhux sterojdi: meta antagonisti ta' angiotensin II jingħataw simultanjament ma' mediċini anti-infjammatorji mhux sterojdi (jiġifieri inibituri COX-2 selettivi, acetylsalicylic acid (> 3 g/gurnata) u NSAIDs mhux selettivi), jista' jkun hemm tnaqqis ta' l-effett kontra l-pressjoni għolja.

Bħal fil-każ ta' l-inibituri ACE, l-użu konkomitanti ta' antagonisti ta' angiotensin II u NSAIDs jista' jwassal għal riskju akbar ta' deterjorament tal-funzjoni renali, inkluża l-possibbiltà ta' insuffiċjenza renali akuta, u zieda ta' potassium fis-serum, speċjalment f'pazjenti li diġà kellhom funzjoni renali ħażina. It-taħlita għandha tingħata b'attenzjoni, speċjalment fl-anzjani. Il-pazjenti għandhom jiġu idratati sewwa, u għandha tingħata konsiderazzjoni għall-monitoraġġ tal-funzjoni renali wara l-bidu ta' terapija konkomitanti, u perijodikament wara.

Repaglinide: irbesartan għandu l-potenzjal li jinibixxi OATP1B1. F'studju kliniku, ġie rrapportat li irbesartan zied is- C_{max} u l-AUC ta' repaglinide (sustrat ta' OATP1B1) b'1.8 darbiet u b'1.3 darbiet, rispettivament, meta ġie mogħti siegħa qabel repaglinide. F'studju ieħor, ma giet irrapportata ebda interazzjoni farmakokinetika rilevanti meta ż-żewġ mediċini ngħataw flimkien. Għalhekk, aġġustament fid-doża ta' trattament antidijabetiku bħal repaglinide jista' jkun meħtieġ (ara sezzjoni 4.4).

Tagħrif addizzjonali dwar l-effetti ta' irbesartan ma' mediċini oħra: fi studji klinici, il-farmakokinetici ta' irbesartan ma kinux affettwati minn hydrochlorothiazide. Irbesartan jiġi metabolizzat prinċipalment b'CYP2C9 u b'mod anqas estensiv bi glukuronidazzjoni. Ma kienu osservati ebda interazzjonijiet farmakokinetici jew farmakodinamici sinifikanti meta irbesartan ingħata ma' warfarin, prodott mediċinali metabolizzat b'CYP2C9. L-effetti ta' indutturi ta' CYP2C9 bħal rifampicin fuq il-farmakokinetika ta' irbesartan ma ġewx evalwati. Il-farmakokinetika ta' digoxin ma nbidlitx meta ngħata ma' irbesartan.

Tagħrif addizzjonali dwar l-effetti ta' hydrochlorothiazide ma' mediċini oħra: meta jingħataw flimkien, il-prodotti mediċinali segwenti jistgħu jinteraġixxu ma' diuretici thiazide:

Alkohol: jista' jkun hemm zieda fil-pressjoni baxxa ortostatika;

Mediċini kontra d-dijabete (mediċini li jittieħdu mill-ħalq u insulina): jista' jkun hemm bżonn aġġustar tad-doża tal-prodott mediċinali kontra d-dijabete (ara sezzjoni 4.4);

Cholestyramine u Colestipol resins: l-assorbiment ta' hydrochlorothiazide jiġi imfixxkel fil-preżenza ta' anionic exchange resins. CoAprovel għandu jittiehed mill-inqas siegħa qabel jew erba' sigħat wara dawn il-mediċini;

Kortikosteroidi, ACTH: tnaqqis fl-elettroliti, speċjalment ipokalemija, jista' jiżdied;

Digitalis glycosides: ipokalemija jew ipomagneżemja ikkaġunati minhabba thiazide jistgħu jiffavorixxu l-bidu ta' aritmiji kardjaċi kkawżati minn digitalis (ara sezzjoni 4.4);

Mediċini anti-infjammatorji mhux steroidi: l-amministrazzjoni ta' mediċini anti-infjammatorji mhux steroidi jistgħu jnaqqsu l-effetti dijuretiċi, natrijuretiċi u ta' kontra l-pressjoni għolja tat-thiazide f'xi pazjenti;

Pressor amines (p.e. noradrenaline): l-effetti tal-pressor amines jistgħu jonqsu, iżda mhux biżżejjed biex teskludi l-użu tagħhom;

Rilassanti Nondepolarizing tal-muskolu skeletali (p.e. tubocurarine): l-effetti ta' rilassanti nondepolarizing tal-muskolu skeletali jistgħu jiżdiedu b'hydrochlorothiazide;

Mediċini kontra l-gotta: jista' jkun hemm il-bżonn ta' aġġustar tad-dożi ta' mediċini kontra l-gotta minhabba li hydrochlorothiazide jista' jgħolli l-livell ta' serum uric acid. Jista' jkun hemm bżonn żieda fid-doża ta' probenecid jew sulfinpyrazone. L-użu flimkien ta' dijuretiċi thiazide jistgħu jżidu l-inċidenza ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva għal-allopurinol;

Calcium salts: dijuretiċi thiazide jistgħu jgħollu l-livelli ta' calcium fis-serum calcium minhabba tnaqqis ta' eskrezzjoni. Jekk jinhtieg li jingħataw supplimenti tal-calcium jew mediċini calcium sparing (p.e. kura bil-Vitamina D), il-livelli ta' serum ta' calcium għandhom jiġu osservati u d-doża tal-calcium aġġustata kif meħtieġ;

Carbamazepine: l-użu fl-istess hin ta' carbamazepine u hydrochlorothiazide ġie assoċjat mar-riskju ta' iponatremija sintomatika. L-elettroliti għandhom jiġu mmonitorjati matul użu fl-istess hin. Jekk possibbli, għandha tintuża klassi oħra ta' dijuretiċi;

Interazzjonijiet oħra: thiazides jistgħu jżidu l-effet iperglicemiku tal-beta-blockers u ta' diazoxide. Il-mediċini antikolinergici (p.e atropine, beperiden) jistgħu jżidu l-biodisponibilità tad-dijuretiċi tat-tip thiazide billi jnaqqsu l-motilità gastro-intestinali u r-rata ta' tbatil ta' l-istonku. Thiazides jistgħu jżidu r-riskju ta' effetti avversi ikkaġunati b'amantadine. Thiazides jistgħu jnaqqsu l-eskrezzjoni renali tal-mediċini ċitotossici (p.e cyclophosphamide, methotrexate) u jżidu l-effetti majolosoppressivi tagħhom.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Antagonisti ta' Reċetturi ta' Angiotensin II (AIIRAs)

L-użu ta' AIIRAs mhuwiex rakkomandat matul l-ewwel tliet xhur tat-tqala (ara sezzjoni 4.4). L-użu ta' AIIRAs huwa kontra-indikat matul it-tieni u t-tielet trimestri tat-tqala (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Evidenza epidemjoloġika dwar ir-riskju tat-teragenoċità wara espożizzjoni għal inibituri ACE matul l-ewwel tliet xhur tat-tqala ma kienitx konklussiva; madankollu, żieda żgħira fir-riskju ma tistax tiġi eskluża. Filwaqt li ma hemm ebda data epidemjoloġika dwar ir-riskji b'Inibituri ta' Reċetturi ta' Angiotensin II (AIIRAs), jistgħu jeżistu riskji simili għal din il-klassi ta' mediċini. Sakemm terapija AIIRA kontinwa mhijiex meqjusa essenzjali, il-pazjenti li jkunu qegħdin jippjanaw li joħorgu tqal għandhom jinqalbu għal trattamenti alternattivi ta' kontra l-pressjoni għolja li għandhom profil ta' sigurtà stabbilit għal użu waqt tqala. Meta tiġi dijanjostikata tqala, trattament b'AIIRA għandu jitwaqqaf minnufih, u, jekk xieraq, għandha tinbeda terapija alternattiva.

Espożizzjoni għal terapija AIIRA matul it-tieni u t-tielet trimestri hija magħrufa li twassal għal tossiċità tal-fetu uman (tnaqqis fil-funzjoni tal-kliwi, oligohydramnios, tnaqqis fl-ossifikazzjoni tal-għadam tar-ras) u tossiċità neonatali (nuqqas fil-funzjoni tal-kliwi, pressjoni baxxa, iperkalemija) (Ara sezzjoni 5.3).

Jekk sehhet espożizzjoni għall-AIIRAs mit-tieni trimestru tat-tqala, huwa rrakkomandat kontroll bl-ultrasound tal-funzjoni renali u tal-kranju.

Trabi li ommijietom ħadu AIIRAs għandhom jiġu osservati mill-qrib għal pressjoni baxxa (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Hydrochlorothiazide

Ftit hemm esperjenza b'hydrochlorothiazide waqt tqala, b'mod speċjali matul l-ewwel trimestru. Studji f'animali mhux biżżejjed. Hydrochlorothiazide jaqsam il-plaċenta. Fuq il-bażi tal-mekkanizmu ta' azzjoni farmakoloġiku ta' hydrochlorothiazide, l-użu tiegħu matul it-tieni u t-tielet trimestru jista' jikkomprometti l-perfużjoni fetu-plaċentali u jista' jikkawża effetti fuq il-fetu u effetti neonatali bħal ikterus, disturb fil-bilanċ tal-elettroliti u tromboċitopenja.

Hydrochlorothiazide ma għandux jintuża għal edema ġestazzjonali jew preklampsija minħabba r-riskju ta' tnaqqis fil-volum tal-plasma u ipoperfużjoni plaċentali, mingħajr effett ta' benefiċċju fuq il-kors tal-marda.

Hydrochlorothiazide ma għandux jintuża għal pressjoni għolja essenzjali f'nisa tqal għajr f'sitwazzjonijiet rari fejn ma setgħet tintuża ebda kura oħra.

Billi CoAprovel fih hydrochlorothiazide, mhux irrikmandat waqt l-ewwel trimestru tat-tqala. Jinhtieg li tingħata kura alternattiva qabel ma jkun hemm il-ħsieb ta' tqala.

Treddiġh

Antagonisti ta' Reċetturi ta' Angiotensin II (AIIRAs)

Minħabba li m'hemm l-ebda informazzjoni disponibbli dwar l-użu ta' CoAprovel waqt il-perjodu ta' treddiġh, CoAprovel mhuwiex rakkomandat u kuri alternattivi li għandhom profili tas-sigurtà stabbiliti ahjar waqt it-treddiġh huma preferibbli, speċjalment meta omm tkun tredda' tarbija tat-twelid jew tarbija li twieldet qabel iż-żmien.

Mhux magħruf jekk irbesartan jew il-metaboliti tiegħu jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Dejta farmakodinamika / tossikoloġika fil-firien uriet li kien hemm eliminazzjoni ta' irbesartan jew il-metaboliti tiegħu fil-ħalib tas-sider (għad-dettalji ara 5.3).

Hydrochlorothiazide

Hydrochlorothiazide jiġi eliminat fil-ħalib tal-bniedem f'ammonti żgħar. Thiazides f'dożi għoljin li jikkawżaw dijurezi intensa jistgħu jinibixxu l-produzzjoni tal-ħalib. L-użu ta' CoAprovel matul it-treddiġh mhuwiex rakkomandat. Jekk CoAprovel jintuża matul it-treddiġh, id-dożi għandhom jinżammu baxxi kemm jista' jkun.

Fertilità

Irbesartan ma kellu ebda effett fuq il-fertilità ta' firien ikkurati u fuq il-frieh tagħhom sal-livelli tad-doża li jagħtu bidu għall-ewwel sinjali ta' tossiċità parentali (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni

Skond il-kwalitajiet farmakodinamiċi tiegħu, CoAprovel mhux suppost li jkollu effett fuq il-ħila li ssuq jew thaddem magni. Waqt is-sewqan jew thaddim ta' magni wieħed għandu joqgħod attent għax xi kultant jista' jhoss xi sturdament jew għejja waqt il-kura kontra l-pressjoni għolja.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

L-ghoti ta' irbesartan/hydrochlorothiazide flimkien

Fost 898 pazjent bil-pressure għolja li kienet diversi dozi ta' irbesartan/hydrochlorothiazide (medda ta' 37.5 mg/6.25 mg għal 300 mg/25 mg) fi provi bil-plaċebo bħala kontroll, 29.5% tal-pazjenti esperjenzaw reazzjonijiet avversi. L-aktar reazzjonijiet avversi komuni rapportati kienu sturdament (5.6%), għeja (4.9%), tqalligh/dardir (1.8%), u awrinazzjoni abnormali (1.4%). Barra minn hekk, żidiet fin-nitroġenu tal-urea fid-dem (BUN) (2.3%), creatine kinase (1.7%), u kreatinina (1.1%) kienu osservati ta' spiss fil-provi.

It-Tabella 1 tagħti r-reazzjonijiet avversi osservati minn rapportaġġ spontanju u fi provi kkontrollati bi plaċebo.

Il-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi hija definita permezz tal-konvenzjoni li ġejja: komuni (ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10000$ sa $< 1/1000$); rari ħafna ($< 1/10000$). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa għandhom jitniżżlu skond is-serjetà tagħhom. L-effetti li huma aktar serji għandhom jitniżżlul-ewwel, segwiti minn dawk inqas serji.

Tabella 1: Reazzjonijiet Avversi fi Provi Kkontrollati bi Plaċebo u Rapporti Spontaneji

<i>Investigazzjonijiet:</i>	Komuni:	żidiet fin-nitroġenu ta' l-urea tad-dem (BUN), kreatinina u creatine kinase
	Mhux komuni:	tnaqqis fil-potassium u fis-sodium tas-serum
<i>Disturbi fil-qalb:</i>	Mhux komuni:	sinkope, pressjoni baxxa, takikardija, edema
<i>Disturbi fis-sistema nervuża:</i>	Komuni:	sturdament
	Mhux komuni:	sturdament ortostatiku
	Mhux magħrufa:	uġiġh ta' ras
<i>Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika:</i>	Mhux magħrufa:	tinnitus
<i>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali:</i>	Mhux magħrufa:	sogħla
<i>Disturbi gastro-intestinali:</i>	Komuni:	dardir/rimettar
	Mhux komuni:	dijarea
	Mhux magħrufa:	dispepsiya, disgwesja
<i>Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinaria:</i>	Komuni:	tneħhi l-awrina b'mod anormali
	Mhux magħrufa:	funzjoni renali indebolita inkluż każijiet iżolati ta' kollass renali f'pazjenti f'riskju (ara sezzjoni 4.4)
<i>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi:</i>	Mhux komuni:	nefha fl-estrematajiet
	Mhux magħrufa:	artralġija, mjalġija
<i>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni:</i>	Mhux magħruf:	iperkalemja
<i>Disturbi vaskulari:</i>	Mhux komuni:	fwawar
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata:</i>	Komuni:	għeja kbira
<i>Disturbi fis-sistema immuni:</i>	Mhux magħrufa:	każijiet rari ta' reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva bħal angjoedema, raxx, urtikarja
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara:</i>	Mhux komuni:	suffeja
	Mhux magħrufa:	epatite, funzjoni anormali tal-fwied
<i>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider:</i>	Mhux komuni:	disfunzjoni sesswali, tibdil fil-libidu

Aktar tagħrif fuq komponenti individwali: minbarra r-reazzjonijiet avversi msemmin hawn fuq għal dan il-prodott kombinat, reazzjonijiet avversi oħrajn li ġew irrapportati ma' wiehed minn dawn il-komponenti individwali jistgħu jkunu reazzjonijiet avversi potenzjali ma' CoAprovel. It-Tabelli 2 u 3 taht jiddeskrivu fid-dettall ir-reazzjonijiet avversi rrapportati mal-komponenti individwali ta' CoAprovel.

Tabella 2: Reazzjonijiet avversi rrapportati ma' l-użu ta' **irbesartan** wahdu

<i>Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika</i>	Mhux magħrufa:	anemija, tromboċitopenija
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata:</i>	Mhux komuni:	uġiġh fis-sider
<i>Disturbi fis-sistema immuni</i>	Mhux magħruf	Reazzjoni anafilattika inkluż xokk anafilattiku
<i>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</i>	Mhux magħruf	ipoglicemija
<i>Disturbi gastrointestinali:</i>	Rari:	aŋġjoedima intestinali

Tabella 3: Reazzjonijiet avversi rrapportati ma' l-użu ta' **hydrochlorothiazide** wahdu

<i>Investigazzjonijiet:</i>	Mhux magħrufa:	żbilanċ fl-elettroliti (li tinkludi l-ipokalemija u l-iponatremija, ara sezzjoni 4.4), iperuriċemija glikożurja, iperglicemija, żieda fil-kolesterol u trigliceridi
<i>Disturbi fil-qalb:</i>	Mhux magħrufa:	arritmji kardijaċi
<i>Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika:</i>	Mhux magħrufa:	anemija aplastika, dipressjoni tal-mudullun tal-ghadam, newtopenja/agranuloċitożi, anemija emolitika, lewkopenja, tromboċitopenja
<i>Disturbi fis-sistema nervuża:</i>	Mhux magħrufa:	vertigo, parasteżija, sturdament, irrekwitzza
<i>Disturbi fl-ghajnejn:</i>	Mhux magħrufa:	vista mċajpra li tgħaddi, xanthopsia, mijopija akuta u glawkoma akuta sekondarja ta' għeluq tal-angolu, effużjoni korojda
<i>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali:</i>	Rari ħafna:	sindromu ta' diffikultà respiratorja akuta (ARDS) (ara sezzjoni 4.4)
	Mhux magħrufa:	diffikultà respiratorja (inkluż pulmonite u edema pulmonari)
<i>Disturbi gastro-intestinali:</i>	Mhux magħrufa:	pankreatite, anoressja, dijarea, stitikezza, irritazzjoni fl-istonku, sijaladenite, nuqqas ta' aptit
<i>Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja:</i>	Mhux magħrufa:	nefrite interstizjali, disfunzjoni renali
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda:</i>	Mhux magħrufa:	reazzjonijiet anafilattiċi, nekroliżi epidermali tossika, aŋġite nekrotizzanti (vaskulite, vaskulite kutanja), reazzjonijiet tal-ġilda bħal lupus eritematożi, riattivazzjoni tal-lupus eritematożi kutanja, reazzjonijiet fotosensittivi, raxx, urtikarja
<i>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi:</i>	Mhux magħrufa:	għeja, spażmu tal-muskoli
<i>Disturbi vaskulari:</i>	Mhux magħrufa:	pressjoni baxxa tal-qagħda
<i>Disturbi ġenerali u</i>	Mhux magħrufa:	deni

*kondizzjonijiet ta' mnejn
jinghamata:*

<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara:</i>	Mhux magħrufa:	suffejra (suffejra intraepatika kolestatika)
<i>Disturbi psikjatriċi:</i>	Mhux magħrufa:	dipressjoni, disturbi fl-irqad
<i>Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi):</i>	Mhux magħrufa:	kanċer tal-ġilda mhux melanoma (Karċinoma ta' ċellola bażali u Karċinoma ta' ċellola skwamuża)

Kanċer tal-ġilda mhux melanoma: Skont data disponibbli minn studji epidemjoloġiċi, giet osservata assoċjazzjoni kumulattiva dipendenti mid-doża bejn HCTZ u NMSC (ara ukoll sezzjoni 4.4 u 5.1).

L-episodji avversi dipendenti fuq id-doża ta' hydrochlorothiazide (b'mod partikolari disturbi elettrolitiċi) jistgħu jiġdiedu meta jkun qed jiġi ttitrat il-hydrochlorothiazide.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' Appendiċi V.

4.9 Doża eċċessiva

M'hemmx biżżejjed informazzjoni speċifika fuq il-kura ta' doża eċċessiva ta' CoAprovel. Il-pazjent għandu jkun osservat mill-viċin u l-kura għandha tkun sintomatika u ta' support. L-immaniġġjar jiddependi fuq iż-żmien minn meta tittiehed u minn kemm huma qawwija s-sintomi. Miżuri ssuġġeriti jinkludu induzzjoni tar-rimettar u/jew tal-ħasil gastriku. Il-faħam attivat jista' jkun utli fit-trattament ta' doża eċċessiva. L-elettroliti u l-kreatinina fis-serum għandhom jiġu mkejlin ta' spiss. Jekk titbaxxa l-pressjoni, il-pazjent għandu joqgħod mimdud, u jinghamata sostituzzjoni tal-melħ u volum malajr.

Is-sintomi l-iktar ċari ta' doża eċċessiva ta' irbesartan huma mistennija li jkunu pressjoni baxxa, u takikardija; bradikardija tista' tigri wkoll.

Doża eċċessiva ta' hydrochlorothiazide hija assoċjata ma' tnaqqis fl-elettroliti (ipokalemija, ipokloremija, iponatremija) u deidrazzjoni minhabba dijurezi eċċessiva. L-iktar sinjali u sintomi komuni ta' doża eċċessiva huma dardir u nġhas. Ipokalemija tista' tikkaguna spażmi tal-muskoli u/jew aritmiji kardijaċi aċċentwati minhabba l-użu flimkien ta' glikosidi diġitali jew minhabba ċerti mediċini antiarritmiċi.

Irbesartan ma jitneħhiex bl-emodjalizi. Ma giex stabbilit kemm jitneħħa hydrochlorothiazide bid-dijalizi tad-demem.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: antagonisti ta' angiotensin-II, kombinati
Kodiċi ATC: C09DA04.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

CoAprovel huwa kombinazzjoni ta' antagonist ta' riċettur angiotensin-II, irbesartan u dijuretiku thiazide, hydrochlorothiazide. Il-kombinazzjoni ta' dawn l-ingredjenti għandha effett anti-ipertensiv miżjud, inaqas il-pressjoni tad-demem fi grad aktar minn kull ingredjent waħdu.

Irbesartan huwa antagonist qawwi, attiv mill-halq, antagonist selettiv tar-riċettur angiotensin-II (sub tip AT₁). Huwa mistenni li jimblokka l-azzjonijiet kollha ta' l-angiotensin-II medjati mir-riċettur AT₁, minghajr m'għandu x'jaqsam ma' l-orijini jew rotta ta' sinthezi ta' l-angiotensin-II. L-antagoniżmu selettiv tar-riċetturi ta' l-angiotensin-II (AT₁), jirriżulta f'żidiet fil-livelli fil-plażma ta' renin u fil-livelli ta' angiotensin-II, u fi tnaqqis fil-konċentrazzjoni tal-plażma aldosterone. Il-livelli tal-potassium fis-serum mhumiex affettwati b'mod sinifikanti b'irbesartan waħdu f'dożi rrikmandati lill-pazjenti li m'għandhomx riskju ta' żbilanċ ta' l-elettroliti (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5). Irbesartan ma jinpeditx l-ACE (kinase-II), enzima li tiġġenera l-angiotensin-II u tiddiżintegra ukoll il-bradikininu f'metaboliti inattivi. Irbesartan m'għandux bżonn ta' attivazzjoni metabolika biex ikun attiv.

Hydrochlorothiazide huwa diuretiku thiazide. Għad mhux magħruf għal kollox il-mekkaniżmu ta' l-effett anti-ipertensiv tad-diuretiċi tat-tip thiazide. Thiazides jaffettwaw il-mekkaniżmu tubulari renali tar-riassorbiment ta' l-elettroliti u jżidu direttament l-eskrezzjoni tas-sodium u tal-chloride f'ammonti kważi ekwivalenti. L-azzjoni diuretika ta' hydrochlorothiazide tnaqqas il-volum tal-plażma, iżżid l-attività tar-renin fil-plażma, u żżid it-tmexxija ta' l-aldosterone, bil-konsegwenza li żżid it-telf ta' potassium u bicarbonate fl-awrina u tnaqqas il-potassium fis-serum. Preżumibbilment minhabba l-inblukkar fis-sistema renin-angiotensin-aldosterone, meta hydrochlorothiazide jingħata flimkien ma' irbesartan jista' jinqaleb bil-kontra t-telf tal-potassium assoċjat ma' dawn id-diuretiċi. Bil-hydrochlorothiazide, id-diurezi tibda' fi żmien 2 sigħat, u l-oġġla effett ikun wara madwar 4 sigħat, waqt li l-azzjoni ddum madwar 6-12-il siegħa.

Il-kombinazzjoni ta' hydrochlorothiazide u irbesartan tipproduċi tnaqqis addittiv relatat mad-doża fil-pressjoni tad-demmi tul il-firxa terapewtika tad-doża. Iż-żieda ta' 12.5 mg hydrochlorothiazide ma' 300 mg ta' irbesartan darba waħda kuljum f'pazjenti li ma kinux ikkontrollati sew meta ħadu 300 mg irbesartan waħdu irriżulta f'aktar tnaqqis fil-pressjoni diastolika korretta bil-placebo fl-inqas livelli (24 siegħa wara li tingħata d-doża) ta' 6.1 mmHg. Il-kombinazzjoni ta' 300 mg irbesartan u 12.5 mg hydrochlorothiazide irriżultaw fi tnaqqis fuq kollox tal-pressjoni sistolika/diastolika, mnaqqsa għal placebo, sa 13.6/11.5 mm Hg.

Dejta klinika limitata (7 minn 22 pazjent) tissuġġerixxi li l-pazjenti mhux ikkontrollati bil-kombinazzjoni ta' 300 mg/12.5 mg jistgħu jiġu titrati 'l fuq għal 300 mg/25 mg. F'dawn il-pazjenti, kien osservat tnaqqis inkrementali fil-pressjoni tad-demmi kemm għal pressjoni sistolika tad-demmi (SBP) kif ukoll għal pressjoni diastolika tad-demmi (DBP) (13.3 u 8.3 mm Hg, rispettivament).

Doża darba kuljum ta' 150 mg irbesartan u 12.5 mg ta' hydrochlorothiazide tat-tnaqqis tal-pressjoni sistolika/diastolika fil-punt medjan ta' 12.9/6.9 mmHg aġġustat għal placebo (24 siegħa wara li nġhatat id-doża) f'pazjenti bi pressjoni għolja bejn hafifa għal moderata. L-oġġla effetti jseħhu f' 3-6 sigħat. Meta ġiet assessjata permezz ta' osservazzjoni ta' pressjoni ambulatorja, il-kombinazzjoni ta' 150 mg irbesartan u 12.5 mg hydrochlorothiazide darba kuljum, ikkawżat tnaqqis konsistenti fil-pressjoni matul perijodu ta' 24 siegħa bi tnaqqis medju f'24 siegħa tal-pressjoni sistolika/diastolika ta' 15.8/10.0 mmHg mnaqqsa għall-placebo. Meta mkejla permezz ta' osservazzjoni tal-pressjoni ambulatorja l-effetti mill-inqas għal aktar ta' CoAprovel 150 mg/12.5 mg kienu 100%. L-effetti mill-inqas għal aktar mkejla mid-dirgħajn waqt il-viżiti għand it-tabib kienu 68% u 76% għal CoAprovel 150 mg/12.5 mg u CoAprovel 300 mg/12.5 mg, rispettivament. Dawn l-effetti tul 24 siegħa kienu osservati minghajr ma sar tnaqqis eċċessiv tal-pressjoni fl-oġġla effett u huma konsistenti mat-tnaqqis sigur u effettiv tal-pressjoni tul l-intervall ta' doża waħda kuljum.

F'pazjenti li ma kinux ikkontrollati sew meta ħadu 25 mg hydrochlorothiazide waħdu, meta nġhataw irbesartan ukoll kellhom tnaqqis miżjud medju fil-pressjoni sistolika/diastolika ta' 11.1/7.2 mm Hg meta mnaqqsa għal placebo.

L-effett li għandu irbesartan f'kombinazzjoni ma' hydrochlorothiazide fit-tnaqqis tal-pressjoni jitfaċċa wara l-ewwel doża u jibqa' preżenti sostanzjalment f'1-2 ġimgħat, bl-effett massimu jseħh fi żmien 6-8 ġimgħat. Waqt studji li saru b'kontinwazzjoni fit-tul, l-effett ta' irbesartan/hydrochlorothiazide inżamm għal aktar minn sena. Għalkemm ma ġiex speċifikament studjat b'CoAprovel, il-pressjoni ma reġġhetx għoliet kemm b'irbesartan jew b'hydrochlorothiazide.

Ma ġiex studjat l-effett tal-kombinazzjoni ta' irbesartan u hydrochlorothiazide fuq il-morbidità u l-imwiet. Studji epidemjoloġiċi wrew li kura fit-tul b'hydrochlorothiazide tnaqqas ir-riskju ta' mwiet u morbidità kardjovaskulari.

Ir-rispons għal CoAprovel ma jiddependix mill-età u lanqas mis-sess. Bħal fil-każ ta' prodotti mediċinali oħra li jaffetwaw is-sistema renin-angiotensin, pazjenti suwed bi pressjoni għolja għandhom rispons notevolment anqas għal terapija bi ibersartan waħdu. Meta irbesartan jingħata flimkien ma' doża baxxa ta' hydrochlorothiazide (p.e 12.5 mg kuljum), ir-rispons kontra il-pressjoni għolja f'pazjenti suwed javviċina lil dak f'pazjenti mhux suwed.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja u s-sigurtà ta' CoAprovel bħala terapija inizjali għal pressjoni għolja severa (definita bħala $\text{SeDBP} \geq 110 \text{ mmHg}$) ġew evalwati fi studju b'aktar minn ċentru wiehed, b'mod każwali, *double-blind*, ikkontrollat b'mod attiv ta' 8 ġimghat, *parallel-arm*. B'kollox 697 pazjent intagħżlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 2:1 jew għal irbesartan/hydrochlorothiazide 150 mg/12.5 mg jew għal irbesartan 150 mg u ġew titrati bil-forza b'mod sistematiku (qabel ma r-rispons tagħhom għal doża iktar baxxa ġie vvalutat) wara ġimgha għal irbesartan/hydrochlorothiazide 300 mg/25 mg jew irbesartan 300 mg, rispettivament.

L-istudju kien magħmul minn 58% irġiel. L-età medja tal-pazjenti kienet ta' 52.5 sena, 13% kienu ≥ 65 sena, u 2% biss kienu ≥ 75 sena. Tnax fil-mija (12%) tal-pazjenti kienu diabetiċi, 34% kienu iperlipidemiċi u l-aktar kundizzjoni kardjovaskulari frekwenti kienet angina pectoris stabbli fi 3.5% tal-parteciċpanti.

L-għan ewlieni ta' dan l-istudju kien li jqabbel il-proporzjon ta' pazjenti li l-SeDBP tagħhom kien ikkontrollat ($\text{SeDBP} < 90 \text{ mmHg}$) f'Ġimgha 5 tat-trattament. Sebgha u erbghin fil-mija (47.2%) tal-pazjenti fuq il-kombinazzjoni laħqu livell minimu ta' $\text{SeDBP} < 90 \text{ mmHg}$ meta mqabbel ma' 33.2% tal-pazjenti fuq irbesartan ($p = 0.0005$). Il-pressjoni tad-demem medja fil-linja bażi kienet bejn wiehed u ieħor 172/113 mmHg f'kull grupp ta' trattament u t-tnaqqis ta' SeSBP/SeDBP wara ħames ġimghat kien 30.8/24.0 mmHg u 21.1/19.3 mmHg għal irbesartan/hydrochlorothiazide u irbesartan, rispettivament ($p < 0.0001$).

It-tipi u l-inċidenzi ta' episodji avversi rrapportati għal pazjenti ttrattati bil-kombinazzjoni kienu simili għall-profil ta' l-episodju avvers għal pazjenti fuq monoterapija. Matul il-perjodu ta' trattament ta' 8 ġimghat, ma kien hemm ebda każ ta' sinkope rrapportat f'xi grupp tat-trattament. Kien hemm 0.6% u 0% ta' pazjenti bi pressjoni baxxa u 2.8% u 3.1% ta' pazjenti bi sturdament bħala reazzjonijiet avversi rrapportati fil-gruppi ta' kombinazzjoni u ta' monoterapija, rispettivament.

Imblokk doppju tas-sistema tar-renin-angiotensin-aldosterone (RAAS)

Żewġ provi kbar, ikkontrollati, li fihom il-parteciċpanti ntgħażlu b'mod każwali (ONTARGET (ONGOing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) u VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) eżaminaw l-użu tal-kombinazzjoni ta' inibitur ta' ACE flimkien ma' imblokkatur tar-riċetturi ta' angiotensin II. ONTARGET kien studju li twettaq f'pazjenti bi storja medika ta' mard kardjovaskulari jew ċerebrovaskulari, jew dijabete mellitus tip 2 akkumpanjat minn evidenza ta' ħsara fl-organu aħħari. VA NEPHRON-D kien studju li twettaq f'pazjenti b'dijabete mellitus tip 2 u nefropatija diabetika.

Dawn l-istudji ma wrew l-ebda effett ta' benefiċċju sinifikanti fuq ir-riżultati renali u/jew kardjovaskulari u l-mortalità, filwaqt li ġiet osservata zieda fir-riskju ta' iperkalimja, ħsara akuta fil-kliewi u/jew pressjoni baxxa meta mqabbla ma' monoterapija. Minħabba l-kwalitajiet farmakodinamiċi simili tagħhom, dawn ir-riżultati huma rilevanti wkoll għal inibituri ta' ACE u imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II oħrajn.

Għalhekk, inibituri ta' ACE u imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II m'għandhomx jintużaw fl-istess hin f'pazjenti b'nefropatija dijabetika.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) kien studju maħsub biex jittestja l-benefiċċju li jiżdied aliskiren ma' terapija standard ta' inibitur ta' ACE jew imblokkatur tar-riċetturi ta' angiotensin II f'pazjenti b'diabetu mellitus tip 2 u mard kroniku tal-kliwi, mard kardjovaskulari, jew it-tnejn. L-istudju twaqqaf kmieni minhabba zieda fir-riskju ta' riżultati avversi. Mewt kardjovaskulari u puplesija t-tnejn kienu numerikament iktar frekwenti fil-grupp ta' aliskiren milli fil-grupp tal-placebo, u avvenimenti avversi u avvenimenti avversi serji ta' interess (iperkalimja, pressjoni baxxa u disfunzjoni tal-kliwi) ġew irrappurtati b'mod iktar frekwenti fil-grupp ta' aliskiren milli fil-grupp tal-placebo.

Kanċer tal-ġilda mhux melanoma:

Skont data disponibbli minn studji epidemjoloġiċi, ġiet osservata assoċjazzjoni kumulattiva dipendenti mid-doża bejn HCTZ u NMSC. Studju wiehed kien jinkludi popolazzjoni li kienet tikkonsisti minn 71 533 każ ta' BCC u 8 629 każ ta' SCC imqabbla ma' 14 430 833 u għal 172 462 kontroll tal-popolazzjoni rispettivament. Użu kbir ta' HCTZ ($\geq 50\,000$ mg kumulattiva) ġie assoċjat ma' OR aġġustata ta' 1.29 (95 % CI: 1.23-1.35) għal BCC u 3.98 (95 % CI: 3.68-4.31) għal SCC. Ġiet osservata relazzjoni għar-rispons tad-doża kumulattiva kemm għall-BCC kif ukoll għall-SCC. Studju ieħor wera assoċjazzjoni possibbli bejn il-kanċer tax-xoffa (SCC) u l-esponiment għal HCTZ: 633 każ ta' kanċer tax-xoffa tqabblu ma' 63 067 kontroll tal-popolazzjoni, bl-użu ta' strateġija ta' teħid ta' kampjuni b'riskju ssettjat Intweriet relazzjoni għar-rispons tad-doża kumulattiva b'OR aġġustata ta' 2.1 (95 % CI: 1.7-2.6) li tiżdied għal OR 3.9 (3.0-4.9) għal użu kbir ($\sim 25\,000$ mg) u OR 7.7 (5.7-10.5) għall-ogħla doża kumulattiva ($\sim 100\,000$ mg) (ara wkoll is-sezzjoni 4.4).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

L-użu flimkien ta' hydrochlorothiazide u irbesartan m'għandu l-ebda effett fuq il-farmakoniteċi taż-żewġ mediċini.

Assorbiment

Irbesartan u hydrochlorothiazide huma attivi mill-ħalq u m'għandhomx bżonn biotransformazzjoni biex ikunu attivi. Wara li jingħata mill-ħalq CoAprovel il-biodisponibilità assoluta orali hija 60-80% u 50-80% għal irbesartan u hydrochlorothiazide, rispettivament. L-ikel ma jaffettwax il-biodisponibilità ta' CoAprovel. Il-konċentrazzjoni fil-plażma tilhaq l-ogħla livell 1.5-2 sigħat wara li tingħata mill-ħalq għal irbesartan u 1-2.5 sigħat għal hydrochlorothiazide.

Distribuzzjoni

Irbesartan jehel mal-proteina tal-plażma b'madwar 96%, u l-għaqda mal-komponenti taċ-ċelluli tad-demm hija negliġibbli. Il-volum ta' distribuzzjoni għal irbesartan huwa 53-93 litru. Hydrochlorothiazide jehel mal-proteini tal-plażma bi 68%, u l-volum ta' distibuzzjoni apparenti huwa 0.83-1.14 l/kg.

Linearità/nuqqas ta' linearità

Irbesartan juri farmakokinetiċi linjari u proporzjonati mad-doża meta jingħata fuq il-firxa tad-doża ta' 10 sa 600 mg. Ġiet osservata zieda mhux proporzjonali, fl-assorbiment mill-ħalq meta tingħata doża iktar minn 600 mg; dan il-mekkaniżmu għadu mhux magħruf. It-tneħħija mill-ġisem kollu u renali hija 157-176 u 3.0-3.5 ml/min, rispettivament. Il-half-life ta' l-eliminazzjoni terminali ta' irbesartan hija 11-15-il siegħa. Il-konċentrazzjoni fissa fil-plażma tintlaħaq wara 3 ijiem minn meta tinbeda l-kura ta' darba kuljum. Kienet osservata akkumulazzjoni limitata ta' irbesartan ($< 20\%$) fil-plażma meta nġhatat doża darba kuljum repetuta. Fi studju ġew osservati konċentrazzjonijiet ta' irbesartan fil-plażma xi ftit oghla fil-pazjenti nisa bi pressjoni għolja. Madankollu ma kienx hemm differenza fil-half-life u fl-akkumulazzjoni ta' irbesartan. M'hemmx bżonn aġġustar tad-doża f'pazjenti nisa. Il-valuri ta' irbesartan AUC u C_{max} kienu wkoll xi ftit iktar f'individwi akbar fl-età (≥ 65 senġha) milli fil-pazjenti

żgħar (18-40 sena). Madankollu il-half-life terminali ma tbiddlitx b'mod sinifikanti. M'hemmx bżonn aġġustar ta' doża f'individwi akbar fl-età. Il-medja tal-half life tal-plażma ta' hydrochlorothiazide giet irrapportata li tvarja minn 5-15-il siegħa.

Bijotrasformazzjoni

Wara li ^{14}C irbesartan jingħata mill-ħalq jew ġol-vini, 80-85% tar-radjuattività li tiċċirkola fil-plażma hi attribwita għal irbesartan mhux mibdul. Irbesartan jiġi metabolizzat fil-fwied permezz tal-konjugazzjoni mal-glucuronide u l-ossidazzjoni. Il-metabolit maġġuri li jiċċirkola huwa irbesartan glucuronide (bejn wieħed u ieħor 6%). Studji *in vitro* jindikaw li irbesartan huwa primarjament ossidat bl-enzima cytochrome P450 CYP2C9; l-isoenzima CYP3A4 għandha effett negligibbli.

Eliminazzjoni

Irbesartan u l-metaboliti tiegħu huma eliminati kemm permezz tas-sistema biljari kif ukoll permezz ta' dik renali. Wara li ^{14}C irbesartan jingħata jew mill-ħalq jew ġol-vini, madwar 20% tar-radjuattività tiġi rkuprata fl-awrina, u l-kumplement fl-ippurgar. Inqas minn 2% tad-doża toħroġ fl-awrina bħala irbesartan mhux mibdul. Hydrochlorothiazide ma jiġix metabolizzat iżda jiġi eliminat malajr permezz tal-kliwi. Għall-inqas 61% tad-doża meħuda mill-ħalq tiġi eliminata mingħajr tibdil wara 24 siegħa. Hydrochlorothiazide jgħaddi mill-plaċenta iżda mhux mill-barriera bejn il-moħħ u d-demm, u jitneħħa fil-ħalib tas-sider.

Indeboliment Renali

F'pazjenti b'indeboliment renali jew li qed jagħmlu l-emodijalisi, il-parametri farmakokinetiċi ta' irbesartan ma tbiddlux b'mod sinifikanti. Irbesartan ma jitneħħiex bl-emodijalisi. F'pazjenti bi tneħħija ta' kreatinina < 20 ml/min, l-half-life ta' l-eliminazzjoni ta' hydrochlorothiazide giet irrapportata li tiżdied għal 21 siegħa.

Indeboliment epatiku

F'pazjenti b'ċirrozi, minn ħafifa għal moderata, il-parametri farmakokinetiċi ta' irbesartan ma jtbiddlux b'mod sinifikanti. Ma sarux studji f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Irbesartan/hydrochlorothiazide

Ir-riżultati fil-firien u fil-makakki (*macaques*) f'studji li damu sa 6 xhur urew li t-tehid tal-kombinazzjoni ma żied ebda mit-tossiċitajiet irrapportati taż-żewġ komponenti meħuda separatament kif ukoll ma ġew ikkawżati ebda tossiċitajiet godda. Barra minn hekk, ma ġie osservat ebda effett sinergistiku tossikoloġiku.

Ma kienx hemm evidenza ta' mutageniċità jew klastogeniċità bil-kombinazzjoni ta' irbesartan/hydrochlorothiazide. Il-potenzjal karċinoġeniku tal-kombinazzjoni ta' irbesartan u hydrochlorothiazide ma ġiex evalwat fi studji fuq l-annimali.

L-effetti tal-kombinazzjoni ta' irbesartan/hydrochlorothiazide fuq il-fertilità ma ġewx evalwati fi studji fl-annimali. Ma deherx li kien hemm effetti teratoġeniċi f'firien li ngħataw irbesartan u hydrochlorothiazide flimkien b'dożi li jipproduċu tossiċità materna.

Irbesartan

Fi studji ta' sigurtà mhux kliniċi, dożi għoljin ta' irbesartan ikkawżaw tnaqqis fil-parametri taċ-ċelluli ħomor tad-demm. B'dożi għoljin, ġie kkaġunat tibdil diġenerattiv fil-kliwi (bħal nefrite interstizjali, distensjoni tubulari, tubuli bażofiliċi, zieda fil-koncentrazzjonijiet ta' urea u creatinine fil-plażma) fil-far u fil-makakk u huma meqjusa bħala sekondarji għall-effetti ipotensivi ta' irbesartan li waslet għal

tnaqqis fil-perfużjoni renali. Iktar minn hekk, irbesartan ikkaġuna iperplasja/ipertrofija taċ-ċelluli jukstaglomerulari. Ġie kkunsidrat li dan l-effett kien ikkawżat minhabba l-azzjoni farmakoloġika ta' irbesartan b'rilevanza klinika żgħira.

Ma kienx hemm evidenza ta' mutageniċità, klastogeniċità jew karċinogeniċità.

Il-fertilità u l-prestazzjoni riproduttiva ma ġewx affettwati fl-istudji ta' firien irġiel u nisa. Studji fl-annimali b'irbesartan urew effetti tossiċi temporanji (żieda fil-formazzjoni ta' ħofor fil-pelvi renali, *hydroureter*, edema ta' taħt il-ġilda) fil-feti tal-firien, li ġew risolvuti wara t-twelid. Fil-fniek, abort jew reassorbiment kmieni tal-embriju ġie nnotat b'dożi li kkaġunaw tossiċità sinifikanti fl-omm, inkluż il-mewt. Ma ġewx osservati effetti teratoġeniċi fil-far jew fil-fenek. Studji fl-annimali jindikaw li irbesartan radjotikkettjat jiġi rilevat f'feti tal-firien u tal-fniek. Irbesartan jiġi eliminat fil-ħalib ta' firien li jkunu qegħdin iredgħu.

Hydrochlorothiazide

Ġiet osservata evidenza ekwivoka ta' effetti ġenotossiku jew karċinogeniku f'xi mudelli sperimentali.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Microcrystalline cellulose
Croscarmellose sodium
Lactose monohydrate
Magnesium stearate
Colloidal hydrated silica
Pregelatinised maize starch
Ferric oxide aħmar u isfar (E172)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Pakketti ta' 14-il pillola f'folji tal-PVC/PVDC/Aluminju.
Pakketti ta' 28 pillola f'folji tal-PCV/PVDC/Aluminju.
Pakketti ta' 56 pillola f'folji tal-PVC/PVDC/Aluminju.
Pakketti ta' 98 pillola; f'folji tal-PVC/PVDC/Aluminju.
Pakketti ta' 56 x 1 pillola f'folji tal-PVC/PVDC/Aluminju perforati ta' doża waħda.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franza

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 15 ta' Ottubru 1998
Data tal-aħħar tiġdid: 01 ta' Ottubru 2008

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

CoAprovel 300 mg/12.5 mg pilloli.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha 300 mg ta' irbesartan u 12.5 mg ta' hydrochlorothiazide.

Eċċipjent b'effett magħruf:

Kull pillola miksija b'rita fiha 65.8 mg ta' lactose (bħala lactose monohydrate).

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola.

Lewn il-ħawħa, ibbuzzata fuq iż-żewġ naħat, ovali, b'qalb ibbuzzata fuq naħa waħda u numru 2776 mnaqqax fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kura għall-pressjoni għolja essenzjali.

Din id-doża fissa kombinata hija indikata f'pazjenti adulti li għandhom pressjoni għolja li mhix kontrollata sew b' irbesartan jew b' hydrochlorothiazide waħidhom (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

CoAprovel jista' jittiehed darba kuljum, ma' l-ikel jew waħdu.

It-titrazzjoni tad-doża bis-sustanzi individwali (i.e. irbesartan u hydrochlorothiazide) tista' tiġi rrikmandata.

Għandha tiġi kkonsiderata l-bidla diretta minn monoterapija għall-kombinazzjonijiet fissi meta tkun klinikament adattata:

- CoAprovel 150 mg/12.5 mg jista' jingħata f' pazjenti, fejn il-pressjoni mhix qed tiġi kkontrollata sew b'hydrochlorothiazide jew irbesartan 150 mg waħidhom;
- CoAprovel 300 mg/12.5 mg jista' jingħata lill-pazjenti li mhux qed ikunu kkontrollati b'mod suffiċjenti b'irbesartan 300 mg jew b'CoAprovel 150 mg/12.5 mg.
- CoAprovel 300 mg/25 mg jista' jingħata lil pazjenti li ma jkunux qed jiġu kkontrollati b'mod suffiċjenti b'CoAprovel 300 mg/12.5 mg.

Mhux irrikmandati doži oghla minn 300 mg irbesartan/25 mg hydrochlorothiazide darba kuljum. Meta neċessarju, CoAprovel jista' jingħata ma' prodott mediċinali ieħor kontra l-pressjoni għolja (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4, 4.5 u 5.1).

Popolazzjonijiet Speċjali

Indeboliment renali

Minhabba li fih il-komponent ta' hydrochlorothiazide, CoAprovel mhux irrikmandat għall-pazjenti b'disfunzjoni renali severa (tnehhija tal-krejinina < 30 ml/min). F'din il-popolazzjoni, id-dijuretici loop huma ppreferuti mit-thiazides. M'hemmx bżonn aġġustar tad-doża f'pazjenti b'indeboliment renali fejn il-tnehhija tal-krejinina renali hija ≥ 30 ml/min (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Indeboliment epatiku

CoAprovel mhux indikat f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever. Thiazides għandhom jiġu użati b'attenzjoni f'pazjenti b'indeboliment epatiku. M'hemmx bżonn aġġustar fid-doża ta' CoAprovel f'pazjenti b'indeboliment epatiku minn hafif sa moderat (ara sezzjoni 4.3).

Persuni akbar fl-età

M'hemmx bżonn aġġustar fid-doża ta' CoAprovel f'persuni akbar fl-età.

Popolazzjoni pedjatrika

CoAprovel m'huwiex rakkomandat għall-użu fit-tfal u l-adoloxxenti minhabba li s-sigurtà u l-effikaċja ma għewx determinati s'issa. Dejta mhux disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu orali.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1 jew għal xi sustanzi oħra derivati minn sulfonamide (hydrochlorothiazide hija sustanza derivata minn sulfonamide)
- It-tieni u t-tielet trimestru tat-tqala (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.6)
- Indeboliment renali sever (tnehhija tal-krejinina < 30 ml/min)
- Ipokaliemja rifrattorja, iperkalċimja
- Indeboliment epatiku sever, ċirrozi biljari u kolestazi
- L-użu fl-istess hin ta' CoAprovel ma' prodotti li jkun fihom aliskiren hu kontraindikant f'pazjenti b'dijabete mellitus jew indeboliment tal-kliwi (rata ta' filtrazzjoni mill-glomeruli (GFR) < 60 ml/min/1.73 m²) (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Pressjoni baxxa - Pazjenti bi tnaqqis ta' volum: CoAprovel kien rarament assoċjat ma' pressjoni baxxa sintomatika f'pazjenti bi pressjoni għolja mingħajr fatturi ta' riskju oħra għall-pressjoni baxxa. Pressjoni baxxa sintomatika tista' tkun iżjed mistennija f'pazjenti li jbatu minn tnaqqis ta' volum u/jew sodium minhabba terapija diuretika qawwija, dieta restritta mill-melħ, dijarea jew rimettar. Dawn il-kondizzjonijiet għandhom jiġu korretti qabel tinbeda il-kura b'CoAprovel.

Stenozi ta' l-arterja renali - Pressjoni għolja renovaskulari: hemm riskju ikbar ta' pressjoni baxxa severa u ta' insuffiċjenza renali meta pazjenti li għandhom stenozi bilaterali ta' l-arterja renali, jew stenozi ta' l-arterja li tagħti għall-kilwa waħda taħdem, jiġu kkurati b'impedituri ta' l-enzima li tikkonverti l-angiotensin jew b' antagonisti tar-riċetturi angiotensin-II. Għalkemm m'hemmx xejn dokumentat li dan isir b'CoAprovel, effetti simili għandhom ikunu mistennija.

Indeboliment renali u trapjant tal-kliwi: meta CoAprovel jintuża f'pazjenti b'indeboliment tal-funzjoni renali, hija rrikmandata osservazzjoni perijodika tal-livelli tal-potassium fis-serum, tal-krejinina u tal-uric acid. M'hemmx esperjenza meta CoAprovel jingħata lill-pazjenti li riċentament kellhom trapjant tal-kliwi. CoAprovel m'għandux jintuża f'pazjenti b'indeboliment renali sever (tnehhija tal-krejinina < 30 ml/min) (ara sezzjoni 4.3). Pazjenti b'indeboliment tal-funzjoni renali jista' jkollhom azotemija assoċjata mad-dijuretiku thiazide. M'hemmx bżonn aġġustar

fid-doża f'pazjenti b'indeboliment renali jekk il-tnehhija tal-kreatinina tkun ≥ 30 ml/min. Madankollu, f'pazjenti b'indeboliment renali minn hafif sa moderat (tnehhija tal-kreatinina ≥ 30 ml/min iżda < 60 ml/min) din id-doża fissa kombinata għandha tiġi mogħtija b'attenzjoni.

Imblokk doppju tas-sistema tar-renin-angiotensin-aldosterone (RAAS - renin-angiotensin-aldosterone system): hemm evidenza li l-użu fl-istess hin ta' inibituri ta' ACE, imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II jew aliskiren iżid ir-riskju ta' pressjoni baxxa, iperkalimja u tnaqqis fil-funzjoni tal-kliwi (li jinkludi insuffiċjenza akuta tal-kliwi). Imblokk doppju ta' RAAS permezz tal-użu kombinat ta' inibituri ta' ACE, imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II jew aliskiren għalhekk mhuwiex rakkomandat (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1).

Jekk terapija b'imblokk doppju tkun ikkunsidrata li hi assolutament meħtieġa, din għandha ssir biss taħt is-supervizjoni ta' speċjalista u tkun suġġetta għal monitoraġġ frekwenti mill-qrib tal-funzjoni tal-kliwi, elettroliti u pressjoni tad-demm.

Inibituri ta' ACE u imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II m'għandhomx jintużaw fl-istess hin f'pazjenti b'nefropatija dijabetika.

Indeboliment epatiku: thiazides għandhom jintużaw b'attenzjoni f'pazjenti b'indeboliment tal-funzjoni epatika jew b'mard progressiv fil-fwied, minhabba li tibdil żgħir ta' fluwidu u ta' bilanċ fl-elettroliti jista' jwassal għall-koma epatika. Għad m'hemm x esperjenza klinika b'CoAprovel f'pazjenti b'indeboliment epatiku.

Stenozi tal-valv aortiku u mitrali, kardjomijopatija ipertrofika ostruttiva: bħal fil-każ ta' vażodilatorji oħra, għandha tingħata attenzjoni speċjali f'pazjenti li jsofru minn stenozi aortika jew mitrali jew kardjomijopatija ipertrofika ostruttiva.

Aldosteroniżmu primarju: pazjenti b'aldosteroniżmu primarju generalment ma jirrispondux għall-prodotti mediċinali ta' kontra l-pressjoni li jaħdmu billi jinpedixxu s-sistema tar-renin-angiotensin. Għalhekk, mhux irrikmandat l-użu ta' CoAprovel.

Effetti metabolici u endokrinali: it-terapija bit-thiazide tista' tfixxkel it-tolleranza tal-glucose. Waqt it-terapija bit-thiazide tista' tibda tidher id-dijabete li ma tkunx dehret qabel. Irbesartan jista' jikkawża ipoglicemija, speċjalment f'pazjenti dijabetiċi. Wiehed għandu jikkunsidra monitoraġġ xieraq taz-zokkor fid-demm f'pazjenti ttrattati b'insulina jew antidijabetiċi; meta jkun indikat, jista' jkun hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża tal-insulina jew tal-antidijabetiċi (ara sezzjoni 4.5).

Żidiet fil-livelli tal-kolesterol u tat-trigliceridi ġew assoċjati mat-terapija dijuretika thiazide; madankollu b'doża ta' 12.5 mg ta' CoAprovel, l-effetti li ġew irrapportati kienu minimi jew xejn. Tista' ssehh iperuriċemija jew tihrax għat-taħt f'xi pazjenti li jirċievu it-terapija thiazide.

Żbilanċ ta' l-elettroliti: bħal f'kull pazjent li jirċievi terapija dijuretika, għandhom jiġu determinati perjodikament fi spazju ta' żmien xieraq l-elettroliti fis-serum.

Thiazides, li jinkludu hydrochlorothiazide, jistgħu jikkawżaw żbilanċ fil-fluwidu jew fl-elettroliti (ipokalimja, iponatremja u alkalozi ipokloremika). Sintomi ta' allarm li jindikaw żbilanċ fil-fluwidu jew fl-elettroliti huma nixfa fil-halq, għatx, debbulizza, letarġija, hedla, irrekwitezza, uġiġh fil-muskoli jew bughawwieġ, għeja kbira muskolari, pressjoni baxxa, oligurja, takikardija, u disturbi gastrointestinali bħal dardir jew rimettar.

Għalkemm ipokalimja tista' tiżviluppa bl-użu ta' dijuretiċi thiazide, terapija konkorrenti ma' irbesartan tista' tnaqqas l-ipokalimja ikkawżata mid-dijuretiċi. Ir-riskju ta' l-ipokalimja huwa l-akbar f'pazjenti b'ċirrozi fil-fwied, f'pazjenti li qed ikollhom dijuresi mgħaġġla, f'pazjenti li mhux qed jirċievu biżżejjed elettroliti orali, u f'pazjenti li qed jieħdu terapija konkomitanti ta' kortikosteroidi jew ACTH. Għal kuntrarju, minhabba li CoAprovel fih irbesartan, jista' jkun hemm iperkalimja speċjalment fil-preżenza ta' indeboliment renali u/jew insuffiċjenza tal-qalb u dijabete. Hija rrikmandata osservazzjoni adegwata tal-potassium fis-serum f'pazjenti li għandhom dan ir-riskju. Id-dijuretiċi li ma jnaqqasx il-potassium, supplimenti tal-potassium jew sostituti li fihom il-potassium għandhom jingħataw b'attenzjoni flimkien ma' CoAprovel (ara sezzjoni 4.5).

M'hemm l-ebda evidenza li turi li irbesartan inaqqas jew jimpedixxi l-iponatremija kkaġunata mid-dijuretiċi. Ġeneralment, in-nuqqas tal-chloride jkun ħafif u ħafna drabi ma jinhtieġx li tingħata kura.

Thiazides jistgħu jnaqqsu t-tnehhija urinarja tal-calcium u jikkaġunaw li l-calcium fis-serum jogħla xi ftit f'intervalli maqsuma fl-assenza ta' mard magħruf fil-metaboliżmu tal-calcium. Iperkalċemja qawwija tista' tkun ta' evidenza li hemm ipertajrojdizmu mistoħbi. Thiazides għandhom jitwaqqfu qabel ma jsiru t-testijiet fuq il-funzjoni tal-paratirojde.

Ġie muri li thiazides iżidu t-tnehhija urinarja tal-magnesium, li tista' twassal f'ipomagneżimja.

Anġjoedima intestinali:

Ġiet irrapportata anġjoedima intestinali f'pazjenti ttrattati b'antagonisti tar-riċettur ta' angiotensin II, inkluż CoAprovel (ara sezzjoni 4.8). Dawn il-pazjenti pprezentaw b'uġiġh addominali, dardir, rimettar, u dijarea. Is-sintomi għaddew wara li twaqqfu l-antagonisti tar-riċettur ta' angiotensin II. Jekk tiġi ddijanostikata anġjoedima intestinali, CoAprovel għandu jitwaqqaf u għandu jinbeda monitoraġġ xieraq sakemm is-sintomi jkunu għaddew kompletament.

Lithium: mhux irrikmandat l-użu flimkien ta' lithium u CoAprovel (ara sezzjoni 4.5).

Testijiet anti-doping: hydrochlorothiazide li jinsab f'dan il-prodott mediċinali tista' tipproduċi riżultat analitiku pożittiv f'test anti-doping.

Ġenerali: f'pazjenti, li għandhom it-ton vaskulari u l-funzjoni renali jiddependu l-aktar mill-attività tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone (p.e. pazjenti li jbatu minn insuffiċjenza tal-qalb kongestiva jew mard renali, inkluż stenożi ta' l-arterja renali), il-kura b'impedituri ta' enzimi li jikkonvertu angiotensin jew b'riċetturi antagonisti angiotensin-II li jaffetwaw din is-sistema ġew assoċjati ma' pressjoni baxxa akuta, aġotemja, oligurja, jew rarament insuffiċjenza renali akuta (ara sezzjoni 4.5). Bħal ma jiġri b'kull mediċina kontra pressjoni għolja, it-tnaqqis eċċessiv ta' pressjoni f'pazjenti li jbatu minn kardjopatija iskemika jew minn mard kardjovaskulari iskemiku jista' jwassal għal infart mijokardijaku jew għal attakk ta' puplesija.

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva għal hydrochlorothiazide jistgħu jinħassu f'pazjenti li għandhom jew m'għandhomx rekord ta' allergija jew azzma tal-bronki, imma hemm aktar ċans li jiġru f'pazjenti li kellhom dawn l-attakki.

L-użu ta' diuretiċi thiazide ġie rrapportat li jaggrava jew jattiva lupus erythematosus sistemiku.

Każijiet ta' reazzjonijiet ta' fotosensittività ġew irrapportati b'dijuretiċi ta' thiazides (ara sezzjoni 4.8). Jekk isseħħ reazzjoni ta' fotosensittività matul it-trattament, huwa rrakkomandat li t-trattament jitwaqqaf. Jekk jitqies li jkun hemm bżonn l-ghoti mill-ġdid ta' diuretiku, huwa rrakkomandat li jiġu protetti partijiet esposti għax-xemx jew għal UVA artifiċjali.

Tqala: antagonisti tar-riċettur ta' angiotensin II ma għandhomx jinbdew matul it-tqala. Sakemm terapija b'AIIRA ma tkunx meqjusa essenzjali, il-pazjenti li jkunu qegħdin jippjanaw li joħorgu tqal għandhom jinqalbu għal trattamenti ta' kontra pressjoni għolja alternattivi li għandhom profil ta' sigurtà stabbilit sabiex jintużaw waqt it-tqala. Meta tiġi ddijanostikata tqala, trattament b'AIIRA għandu jitwaqqaf minnufih, u jekk xieraq, għandha tinbeda terapija alternattiva (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.6).

Effużjoni korojdali, Mijopija Akuta u Glawkoma Akuta Sekondarja ta' Għeluq tal-Angolu: mediċini li fihom sulfonamide jew derivat ta' sulfonamide, jistgħu jikkawżaw reazzjoni idjosinkratika, u dan jista' jirriżulta f'effużjoni korojdali b'difett fil-kamp viżiv, mijopija temporanja u glawkoma akuta ta' għeluq tal-angolu. Filwaqt li hydrochlorothiazide huwa sulfonamide, każijiet iżolati biss ta' glawkoma akuta ta' għeluq tal-angolu ġew irrapportati s'issa b'hydrochlorothiazide. Is-sintomi jinkludu bidu akut ta' preċiżjoni viżiva mnaqqsa jew uġiġh okulari u normalment dan isseħħ wara ftit siegħat sa ġimgħat

mill-bidu tat-tehid tal-medicina. Glawkoma akuta ta' gheluq tal-angolu mhux ikkurata twassal ghal telfien permanenti fil-vista. Il-kura primarja hija li t-tehid tal-medicina jieqaf kemm jista' jkun malajr. Jista' jkun hemm bzonn li jigu kkunsidrati kuri mediċi jew kirurġiċi fil-pront jekk il-pressjoni fl-ghajn tibqa' mhux ikkontrollata. Fatturi ta' riskju għall-iżvilupp ta' glawkoma akuta tal-gheluq tal-angolu jistgħu jinkludu storja ta' allergija għal sulfonamide jew għall-penicillina (ara sezzjoni 4.8).

Eċċipjenti:

CoAprovel pillola ta' 300 mg/12.5 mg fiha l-lactose. Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, bid-defiċjenza totali ta' lactase jew bi problemi ta' assorbiment ta' glucose-galactose m'għandhomx jieħdu din il-medicina.

CoAprovel pillola ta' 300 mg/12.5 mg fiha s-sodium. Din il-medicina fiha inqas minn mmol 1 ta' sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri tista' tghid essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

Kanċer tal-ġilda mhux melanoma

Gie osservat riskju akbar ta' kanċer tal-ġilda mhux melanoma (NMSC) [karċinoma ta' ċellola bażali (BCC) u karċinoma ta' ċellola skwamuża (SCC)] b'doża kumulattiva li tiżdied ta' esponiment għal hydrochlorothiazide (HCTZ) fiż-żewġ studji epidemjologiċi bbażati fuq ir-Registru Nazzjonali tal-Kanċer fid-Danimarka. L-azzjonijiet ta' fotosensittività ta' HCTZ jistgħu jaġixxu bħala mekkaniżmu possibbli għal NMSC.

Pazjenti li jieħdu HCTZ għandhom jiġu informati bir-riskju ta' NMSC u għandhom jingħataw il-parir biex jiċċekkjaw b'mod regolari l-ġilda għal kull leżjoni ġdida u jirrappurtaw minnufih kull leżjonijiet fil-ġilda li huma suspettati. Miżuri preventivi possibbli bħal esponiment limitat għad-dawl tax-xemx u għar-raġġi UV u, f'każ ta' esponiment, il-pazjenti għandhom jingħataw il-parir li jkollhom protezzjoni adegwata biex inaqqsu r-riskju tal-kanċer tal-ġilda. Leżjonijiet tal-ġilda li huma suspettati għandhom jiġu eżaminati minnufih b'inkluzjoni potenzjali ta' eżaminazzjonijiet istologiċi tal-bijopsiji. L-użu ta' HCTZ jista' jkun li jrid jerga' jiġi kkunsidrat f'pazjenti li esperjenzaw NMSC qabel (ara wkoll sezzjoni 4.8).

Tossiċità Respiratorja Akuta

B'mod rari hafna ġew irrapportati każijiet severi ta' tossiċità respiratorja akuta, inkluz is-sindromu ta' diffikultà respiratorja akuta (ARDS *acute respiratory distress syndrome*) wara t-tehid ta' hydrochlorothiazide. Tipikament edema pulmonari tiżviluppa fi żmien minuti sa sigħat mit-tehid ta' hydrochlorothiazide. Mill-bidu, is-sintomi jinkludu dispnea, deni, deterjorazzjoni pulmonari u ipotensjoni. Jekk tiġi ssuspettata dijanjosi ta' ARDS, CoAprovel għandu jitwaqqaf u jingħatawa trattament xieraq. Hydrochlorothiazide m'għandux jingħataw lil pazjenti li preċedement kellihom ARDS wara li hađu hydrochlorothiazide.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Mediċini ohra kontra l-pressjoni għolja: l-effett ta' CoAprovel kontra l-pressjoni għolja jista' jiżdied meta jingħataw flimkien ma' mediċini ohra ta' kontra l-pressjoni għolja. Irbesartan u hydrochlorothiazide (b'doża ta' 300 mg irbesartan/25 mg hydrochlorothiazide) ingħataw mingħajr periklu ma' mediċini ohra kontra l-pressjoni għolja inkluzi l-imblokkaturi tal-kanali ta' calcium u mblokkaturi beta-adrenergic. Kura minn qabel b'doża għoljin ta' dijuretiċi tista' tirriżulta fi tnaqqis ta' volum u riskju ta' pressjoni baxxa meta tinbeda l-kura b'irbesartan flimkien jew mingħajr dijuretiċi thiazide jekk it-tnaqqis tal-volum ma jiġix korrett minn qabel (ara sezzjoni 4.4).

Prodotti li fihom aliskiren jew inibituri ta' ACE: dejta minn provi kliniċi wriet li imblokk doppju tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone (RAAS) permezz tal-użu kombinat ta' inibituri ta' ACE, imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II jew aliskiren, hu assoċjat ma' frekwenza ogħla ta' avvenimenti avversi bħal pressjoni baxxa, iperkalimja u tnaqqis fil-funzjoni tal-kliwi (li jinkludi insuffiċjenza akuta tal-kliwi) meta mqabbel mal-użu ta' sustanza waħda li taġixxi fuq RAAS (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.1).

Lithium: zidiet reversibbli tal-konċentrazzjonijiet ta' lithium fis-serum u tossiċità ġew irrapportati waqt l-amministrazzjoni konkomitanti tal-lithium ma' l-impedituri ta' l-enzimi li jikkonvertu

angiotensin. Effetti simili ġew irrapportati rarament hafna b'irbesartan sa issa. U wkoll, tnehhija renali ta' lithium tnaqqas b'thiazides u għalhekk, ir-riskju ta' tossiċità minn lithium tista' tiżdied b'CoAprovel. Għalhekk, il-kombinazzjoni ta' lithium u CoAprovel mhix irrikmandata (ara sezzjoni 4.4). Jekk tinħass il-htieġa ta' din il-kombinazzjoni, hija rrikmandata osservazzjoni bir-reqqa tal-livelli tal-lithium fis-serum.

Prodotti mediċinali li jaffettwaw il-potassium: l-effett fit-tnaqqis ta' potassium ikkaġunat minn hydrochlorothiazide jonqos minħabba l-effett potassium-sparing ta' irbesartan. Madankollu, dan l-effett ta' hydrochlorothiazide fuq il-potassium fis-serum, huwa mistenni li jiżdied bi prodotti mediċinali oħra assoċjati ma' telf ta' potassium u ipokalemja (p.e. diuretici kalijuretici oħra, lassativi, amphotericin, carbenoxolone, penicillin G sodium). Minn naħa l-oħra, ibbażat fuq l-esperjenza bl-użu ta' prodotti mediċinali oħra li jostakolaw is-sistema ta' renin-angiotensin, użu konkomitanti ta' diuretici potassium-sparing, supplimenti tal-potassium, sostituti tal-melħ li fihom il-potassium u mediċini oħra li jistgħu jżidu l-livelli tal-potassium fis-serum (p.e. heparin sodium) jistgħu jwasslu għal żidied tal-potassium fis-serum. Monitoraġġ adegwat tal-potassium fis-serum f'pazjenti f'riskju huwa rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

Prodotti mediċinali affettwati b'tidbil tal-potassium fis-serum: osservazzjoni perijodika tal-potassium fis-serum hija rrikmandata meta CoAprovel jiġi mogħti flimkien ma' prodotti mediċinali oħra affettwati b'disturbi tal-potassium fis-serum (p.e. digitalis glycosides, antiarritmici).

Mediċini anti-infjammatorji mhux sterojdi: meta antagonisti ta' angiotensin II jingħataw simultanjament ma' mediċini anti-infjammatorji mhux sterojdi (jiġifieri inibituri COX-2 selettivi, acetylsalicylic acid (> 3 g/għnata) u NSAIDs mhux selettivi), jista' jkun hemm tnaqqis ta' l-effett kontra l-pressjoni għolja.

Bħal fil-każ ta' l-inibituri ACE, l-użu konkomitanti ta' antagonisti ta' angiotensin II u NSAIDs jista' jwassal għal riskju akbar ta' deterjorament tal-funzjoni renali, inkluża l-possibbiltà ta' insuffiċjenza renali akuta, u zieda ta' potassium fis-serum, speċjalment f'pazjenti li diġà kellhom funzjoni renali hażina. It-tahlita għandha tingħata b'attenzjoni, speċjalment fl-anzjani. Il-pazjenti għandhom jiġu idratati sewwa, u għandha tingħata konsiderazzjoni għall-monitoraġġ tal-funzjoni renali wara l-bidu ta' terapija konkomitanti, u perijodikament wara.

Repaglinide: irbesartan għandu l-potenzjal li jinibixxi OATP1B1. F'studju kliniku, ġie rrapportat li irbesartan zied is- C_{max} u l-AUC ta' repaglinide (sustrat ta' OATP1B1) b'1.8 darbiet u b'1.3 darbiet, rispettivament, meta ġie mogħti siegħa qabel repaglinide. F'studju ieħor, ma ġiet irrapportata ebda interazzjoni farmakokinetika rilevanti meta ż-żewġ mediċini ngħataw flimkien. Għalhekk, aġġustament fid-doża ta' trattament antidijabetiku bħal repaglinide jista' jkun meħtieġ (ara sezzjoni 4.4).

Tagħrif addizzjonali dwar l-effetti ta' irbesartan ma' mediċini oħra: fi studji klinici, il-farmakokinetici ta' irbesartan ma' kinux affettwati minn hydrochlorothiazide. Irbesartan jiġi metabolizzat prinċipalment b'CYP2C9 u b'mod anqas estensiv bi glukuronidazzjoni. Ma kienu osservati ebda interazzjonijiet farmakokinetici jew farmakodinamici sinifikanti meta irbesartan ingħata ma' warfarin, prodott mediċinali metabolizzat b'CYP2C9. L-effetti ta' indutturi ta' CYP2C9 bħal rifampicin fuq il-farmakokinetika ta' irbesartan ma' ġewx evalwati. Il-farmakokinetika ta' digoxin ma' nbidlitx meta ngħata ma' irbesartan.

Tagħrif addizzjonali dwar l-effetti ta' hydrochlorothiazide ma' mediċini oħra: meta jingħataw flimkien, il-prodotti mediċinali segwenti jistgħu jinteraġixxu ma' diuretici thiazide:

Alkohol: jista' jkun hemm zieda fil-pressjoni baxxa ortostatika;

Mediċini kontra d-dijabete (mediċini li jittiehdu mill-ħalq u insulina): jista' jkun hemm bżonn aġġustar tad-doża tal-prodott mediċinali kontra d-dijabete (ara sezzjoni 4.4);

Cholestyramine u Colestipol resins: l-assorbiment ta' hydrochlorothiazide jiġi imfixxkel fil-preżenza ta' anionic exchange resins. CoAprovel għandu jittiehed mill-inqas siegħa qabel jew erba' sigħat wara dawn il-mediċini;

Kortikosteroidi, ACTH: tnaqqis fl-elettroliti, speċjalment ipokalemija, jista' jiżdied;

Digitalis glycosides: ipokalemija jew ipomagneżemja ikkaġunati minhabba thiazide jistgħu jiffavorixxu l-bidu ta' aritmiji kardijaċi kkawżati minn digitalis (ara sezzjoni 4.4);

Mediċini anti-infjammatorji mhux steroidi: l-amministrazzjoni ta' mediċini anti-infjammatorji mhux steroidi jistgħu jnaqqsu l-effetti dijuretiċi, natrijuretiċi u ta' kontra l-pressjoni għolja tat-thiazide f'xi pazjenti;

Pressor amines (p.e. noradrenaline): l-effetti tal-pressor amines jistgħu jonqsu, iżda mhux biżżejjed biex teskludi l-użu tagħhom;

Rilassanti Nondepolarizing tal-muskolu skeletali (p.e. tubocurarine): l-effetti ta' rilassanti nondepolarizing tal-muskolu skeletali jistgħu jiżdiedu b'hydrochlorothiazide;

Mediċini kontra l-gotta: jista' jkun hemm il-bżonn ta' aġġustar tad-dożi ta' mediċini kontra l-gotta minhabba li hydrochlorothiazide jista' jgħolli l-livell ta' serum uric acid. Jista' jkun hemm bżonn żieda fid-doża ta' probenecid jew sulfinpyrazone. L-użu flimkien ta' dijuretiċi thiazide jistgħu jżidu l-inċidenza ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva għal-allopurinol;

Calcium salts: dijuretiċi thiazide jistgħu jgħollu l-livelli ta' calcium fis-serum calcium minhabba tnaqqis ta' eskrezzjoni. Jekk jinhtieg li jingħataw supplimenti tal-calcium jew mediċini calcium sparing (p.e. kura bil-Vitamina D), il-livelli ta' serum ta' calcium għandhom jiġu osservati u d-doża tal-calcium aġġustata kif meħtieġ;

Carbamazepine: l-użu fl-istess hin ta' carbamazepine u hydrochlorothiazide ġie assoċjat mar-riskju ta' iponatremija sintomatika. L-elettroliti għandhom jiġu mmonitorjati matul użu fl-istess hin. Jekk possibbli, għandha tintuża klassi oħra ta' dijuretiċi;

Interazzjonijiet oħra: thiazides jistgħu jżidu l-effet iperglicemiku tal-beta-blockers u ta' diazoxide. Il-mediċini antikolinergici (p.e atropine, beperiden) jistgħu jżidu l-biodisponibilità tad-dijuretiċi tat-tip thiazide billi jnaqqsu l-motilità gastro-intestinali u r-rata ta' tbatil ta' l-istonku. Thiazides jistgħu jżidu r-riskju ta' effetti avversi ikkaġunati b'amantadine. Thiazides jistgħu jnaqqsu l-eskrezzjoni renali tal-mediċini ċitotossici (p.e cyclophosphamide, methotrexate) u jżidu l-effetti majolosoppressivi tagħhom.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Antagonisti ta' Reċetturi ta' Angiotensin II (AIIRAs)

L-użu ta' AIIRAs mhuwiex rakkomandat matul l-ewwel tliet xhur tat-tqala (ara sezzjoni 4.4). L-użu ta' AIIRAs huwa kontra-indikat matul it-tieni u t-tielet trimestri tat-tqala (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Evidenza epidemjoloġika dwar ir-riskju tat-teragenoċità wara espożizzjoni għal inibituri ACE matul l-ewwel tliet xhur tat-tqala ma kienitx konklussiva; madankollu, żieda żgħira fir-riskju ma tistax tiġi eskluża. Filwaqt li ma hemm ebda data epidemjoloġika dwar ir-riskji b'Inibituri ta' Reċetturi ta' Angiotensin II (AIIRAs), jistgħu jeżistu riskji simili għal din il-klassi ta' mediċini. Sakemm terapija AIIRA kontinwa mhijiex meqjusa essenzjali, il-pazjenti li jkunu qegħdin jippjanaw li joħorgu tqal għandhom jinqalbu għal trattamenti alternattivi ta' kontra l-pressjoni għolja li għandhom profil ta' sigurtà stabbilit għal użu waqt tqala. Meta tiġi dijanjostikata tqala, trattament b'AIIRA għandu jitwaqqaf minnufih, u, jekk xieraq, għandha tinbeda terapija alternattiva.

Espożizzjoni għal terapija AIIRA matul it-tieni u t-tielet trimestri hija magħrufa li twassal għal tossiċità tal-fetu uman (tnaqqis fil-funzjoni tal-kliwi, oligohydramnios, tnaqqis fl-ossifikazzjoni tal-għadam tar-ras) u tossiċità neonatali (nuqqas fil-funzjoni tal-kliwi, pressjoni baxxa, iperkalemija) (Ara sezzjoni 5.3).

Jekk sehhet espożizzjoni għall-AIIRAs mit-tieni trimestru tat-tqala, huwa rrakkomandat kontroll bl-ultrasound tal-funzjoni renali u tal-kranju.

Trabi li ommijietom ħadu AIIRAs għandhom jiġu osservati mill-qrib għal pressjoni baxxa (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Hydrochlorothiazide

Ftit hemm esperjenza b'hydrochlorothiazide waqt tqala, b'mod speċjali matul l-ewwel trimestru. Studji f'animali mhux biżżejjed. Hydrochlorothiazide jaqsam il-plaċenta. Fuq il-bażi tal-mekkanizmu ta' azzjoni farmakoloġiku ta' hydrochlorothiazide, l-użu tiegħu matul it-tieni u t-tielet trimestru jista' jikkomprometti l-perfużjoni fetu-plaċentali u jista' jikkawża effetti fuq il-fetu u effetti neonatali bħal ikterus, disturb fil-bilanċ tal-elettroliti u tromboċitopenja.

Hydrochlorothiazide ma għandux jintuża għal edema ġestazzjonali jew preklampsija minhabba r-riskju ta' tnaqqis fil-volum tal-plasma u ipoperfużjoni plaċentali, mingħajr effett ta' benefiċċju fuq il-kors tal-marda.

Hydrochlorothiazide ma għandux jintuża għal pressjoni għolja essenzjali f'nisa tqal għajr f'sitwazzjonijiet rari fejn ma setgħet tintuża ebda kura oħra.

Billi CoAprovel fih hydrochlorothiazide, mhux irrikmandat waqt l-ewwel trimestru tat-tqala. Jinhtieg li tingħata kura alternattiva qabel ma jkun hemm il-ħsieb ta' tqala.

Treddiġh

Antagonisti ta' Reċetturi ta' Angiotensin II (AIIRAs)

Minhabba li m'hemm l-ebda informazzjoni disponibbli dwar l-użu ta' CoAprovel waqt il-perjodu ta' treddiġh, CoAprovel mhuwiex rakkomandat u kuri alternattivi li għandhom profili tas-sigurtà stabbiliti ahjar waqt it-treddiġh huma preferibbli, speċjalment meta omm tkun tredda' tarbija tat-twelid jew tarbija li twieldet qabel iż-żmien.

Mhux magħruf jekk irbesartan jew il-metaboliti tiegħu jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Dejta farmakodinamika / tossikoloġika fil-firien uriet li kien hemm eliminazzjoni ta' irbesartan jew il-metaboliti tiegħu fil-ħalib tas-sider (għad-dettalji ara 5.3).

Hydrochlorothiazide

Hydrochlorothiazide jiġi eliminat fil-ħalib tal-bniedem f'ammonti żgħar. Thiazides f'dożi għoljin li jikkawżaw dijurezi intensa jistgħu jinibixxu l-produzzjoni tal-ħalib. L-użu ta' CoAprovel matul it-treddiġh mhuwiex rakkomandat. Jekk CoAprovel jintuża matul it-treddiġh, id-dożi għandhom jinżammu baxxi kemm jista' jkun.

Fertilità

Irbesartan ma kellu ebda effett fuq il-fertilità ta' firien ikkurati u fuq il-frieh tagħhom sal-livelli tad-doża li jagħtu bidu għall-ewwel sinjali ta' tossiċità parentali (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni

Skond il-kwalitajiet farmakodinamiċi tiegħu, CoAprovel mhux suppost li jkollu effett fuq il-ħila li ssuq jew thaddem magni. Waqt is-sewqan jew thaddim ta' magni wieħed għandu joqgħod attent għax xi kultant jista' jhoss xi sturdament jew għejja waqt il-kura kontra l-pressjoni għolja.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

L-ghoti ta' irbesartan/hydrochlorothiazide flimkien

Fost 898 pazjent bil-pressure għolja li kienet diversi dozi ta' irbesartan/hydrochlorothiazide (medda ta' 37.5 mg/6.25 mg għal 300 mg/25 mg) fi provi bil-plaċebo bħala kontroll, 29.5% tal-pazjenti esperjenzaw reazzjonijiet avversi. L-aktar reazzjonijiet avversi komuni rapportati kienu sturdament (5.6%), għeja (4.9%), tqalligh/dardir (1.8%), u awrinazzjoni abnormali (1.4%). Barra minn hekk, żidiet fin-nitroġenu tal-urea fid-dem (BUN) (2.3%), creatine kinase (1.7%), u kreatinina (1.1%) kienu osservati ta' spiss fil-provi.

It-Tabella 1 tagħti r-reazzjonijiet avversi osservati minn rapportaġġ spontanju u fi provi kkontrollati bi plaċebo.

Il-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi hija definita permezz tal-konvenzjoni li ġejja: komuni (ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10000$ sa $< 1/1000$); rari ħafna ($< 1/10000$). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa għandhom jitniżżlu skond is-serjetà tagħhom. L-effetti li huma aktar serji għandhom jitniżżlul-ewwel, segwiti minn dawk inqas serji.

Tabella 1: Reazzjonijiet Avversi fi Provi Kkontrollati bi Plaċebo u Rapporti Spontaneji		
<i>Investigazzjonijiet:</i>	Komuni:	żidiet fin-nitroġenu ta' l-urea tad-dem (BUN), kreatinina u creatine kinase
	Mhux komuni:	tnaqqis fil-potassium u fis-sodium tas-serum
<i>Disturbi fil-qalb:</i>	Mhux komuni:	sinkope, pressjoni baxxa, takikardija, edema
<i>Disturbi fis-sistema nervuża:</i>	Komuni:	sturdament
	Mhux komuni:	sturdament ortostatiku
	Mhux magħrufa:	uġiġh ta' ras
<i>Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika:</i>	Mhux magħrufa:	tinnitus
<i>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali:</i>	Mhux magħrufa:	sogħla
<i>Disturbi gastro-intestinali:</i>	Komuni:	dardir/rimettar
	Mhux komuni:	dijarea
	Mhux magħrufa:	dispepsiya, disgwesja
<i>Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinaria:</i>	Komuni:	tneħhi l-awrina b'mod anormali
	Mhux magħrufa:	funzjoni renali indebolita inkluż każijiet iżolati ta' kollass renali f'pazjenti f'riskju (ara sezzjoni 4.4)
<i>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi:</i>	Mhux komuni:	nefha fl-estrematajiet
	Mhux magħrufa:	artralġija, mjalġija
<i>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni:</i>	Mhux magħruf:	iperkalemja
<i>Disturbi vaskulari:</i>	Mhux komuni:	fwawar
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata:</i>	Komuni:	għeja kbira
<i>Disturbi fis-sistema immuni:</i>	Mhux magħrufa:	każijiet rari ta' reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva bħal angjoedema, raxx, urtikarja
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara:</i>	Mhux komuni:	suffeja
	Mhux magħrufa:	epatite, funzjoni anormali tal-fwied
<i>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider:</i>	Mhux komuni:	disfunzjoni sesswali, tibdil fil-libidu

Aktar tagħrif fuq komponenti individwali: minbarra r-reazzjonijiet avversi msemmin hawn fuq għal dan il-prodott kombinat, reazzjonijiet avversi oħrajn li ġew irrapportati ma' wiehed minn dawn il-komponenti individwali jistgħu jkunu reazzjonijiet avversi potenzjali ma' CoAprovel. It-Tabelli 2 u 3 taht jiddeskrivu fid-dettall ir-reazzjonijiet avversi rrapportati mal-komponenti individwali ta' CoAprovel.

Tabella 2: Reazzjonijiet avversi rrapportati ma' l-użu ta' **irbesartan** wahdu

<i>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</i>	Mhux magħrufa:	anemija, tromboċitopenija
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata:</i>	Mhux komuni:	uġiġh fis-sider
<i>Disturbi fis-sistema immuni</i>	Mhux magħruf	Reazzjoni anafilattika inkluż xokk anafilattiku
<i>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</i>	Mhux magħruf	ipogliċemija
<i>Disturbi gastrointestinali:</i>	Rari:	aŋġjoedima intestinali

Tabella 3: Reazzjonijiet avversi rrapportati ma' l-użu ta' **hydrochlorothiazide** wahdu

<i>Investigazzjonijiet:</i>	Mhux magħrufa:	żbilanċ fl-elettroliti (li tinkludi l-ipokalemija u l-iponatremja, ara sezzjoni 4.4), iperuriċemija glikożurja, ipergliċemija, żieda fil-kolesterol u trigliċeridi
<i>Disturbi fil-qalb:</i>	Mhux magħrufa:	arritmji kardijaċi
<i>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika:</i>	Mhux magħrufa:	anemija aplastika, dipressjoni tal-mudullun tal-ghadam, newtopenja/agranuloċitozi, anemija emolitika, lewkopenja, tromboċitopenja
<i>Disturbi fis-sistema nervuża:</i>	Mhux magħrufa:	vertigo, parasteżija, sturdament, irrekwitzza
<i>Disturbi fl-ghajnejn:</i>	Mhux magħrufa:	vista mċajpra li tgħaddi, xanthopsia, mijopija akuta u glawkoma akuta sekondarja ta' għeluq tal-angolu, effużjoni koroidali
<i>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali:</i>	Rari hafna:	sindromu ta' diffikultà respiratorja akuta (ARDS) (ara sezzjoni 4.4)
	Mhux magħrufa:	diffikultà respiratorja (inkluż pulmonite u edema pulmonari)
<i>Disturbi gastro-intestinali:</i>	Mhux magħrufa:	pankreatite, anoressja, dijarea, stitikezza, irritazzjoni fl-istonku, sijaladenite, nuqqas ta' aptit
<i>Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinaria:</i>	Mhux magħrufa:	nefrite interstizjali, disfunzjoni renali
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda:</i>	Mhux magħrufa:	reazzjonijiet anafilattiċi, nekroliżi epidermali tossika, aŋġite nekrotizzanti (vaskulite, vaskulite kutanja), reazzjonijiet tal-ġilda bħal lupus eritematożi, riattivazzjoni tal-lupus eritematożi kutanja, reazzjonijiet fotosensittivi, raxx, urtikarja
<i>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi:</i>	Mhux magħrufa:	għeja, spażmu tal-muskoli
<i>Disturbi vaskulari:</i>	Mhux magħrufa:	pressjoni baxxa tal-qagħda
<i>Disturbi ġenerali u</i>	Mhux magħrufa:	deni

*kondizzjonijiet ta' mnejn
jinghamata:*

<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara:</i>	Mhux magħrufa:	suffejra (suffejra intraepatika kolestatika)
<i>Disturbi psikjatriċi:</i>	Mhux magħrufa:	dipressjoni, disturbi fl-irqad
<i>Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi):</i>	Mhux magħrufa:	kanċer tal-ġilda mhux melanoma (Karċinoma ta' ċellola bażali u Karċinoma ta' ċellola skwamuża)

Kanċer tal-ġilda mhux melanoma: Skont data disponibbli minn studji epidemjoloġiċi, giet osservata assoċjazzjoni kumulattiva dipendenti mid-doża bejn HCTZ u NMSC (ara ukoll sezzjoni 4.4 u 5.1).

L-episodji avversi dipendenti fuq id-doża ta' hydrochlorothiazide (b'mod partikolari disturbi elettrolitiċi) jistgħu jiġdiedu meta jkun qed jiġi ttitrat il-hydrochlorothiazide.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' Appendiċi V.

4.9 Doża eċċessiva

M'hemmx biżżejjed informazzjoni speċifika fuq il-kura ta' doża eċċessiva ta' CoAprovel. Il-pazjent għandu jkun osservat mill-viċin u l-kura għandha tkun sintomatika u ta' support. L-immaniġġjar jiddependi fuq iż-żmien minn meta tittiehed u minn kemm huma qawwija s-sintomi. Miżuri ssuġġeriti jinkludu induzzjoni tar-rimettar u/jew tal-ħasil gastriku. Il-faħam attivat jista' jkun utli fit-trattament ta' doża eċċessiva. L-elettroliti u l-kreatinina fis-serum għandhom jiġu mkejlin ta' spiss. Jekk titbaxxa l-pressjoni, il-pazjent għandu joqgħod mimdud, u jinghamata sostituzzjoni tal-melħ u volum malajr.

Is-sintomi l-iktar ċari ta' doża eċċessiva ta' irbesartan huma mistennija li jkunu pressjoni baxxa, u takikardija; bradikardija tista' tigri wkoll.

Doża eċċessiva ta' hydrochlorothiazide hija assoċjata ma' tnaqqis fl-elettroliti (ipokalemija, ipokloremija, iponatremija) u deidrazzjoni minhabba dijurezi eċċessiva. L-iktar sinjali u sintomi komuni ta' doża eċċessiva huma dardir u nġhas. Ipokalemija tista' tikkawna spażmi tal-muskoli u/jew aritmiji kardjaċi aċċentwati minhabba l-użu flimkien ta' glikosidi diġitali jew minhabba ċerti mediċini antiarritmiċi.

Irbesartan ma jitneħhiex bl-emodjalizi. Ma giex stabbilit kemm jitneħħa hydrochlorothiazide bid-djalizi tad-demem.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: antagonisti ta' angiotensin-II, kombinati
Kodiċi ATC: C09DA04.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

CoAprovel huwa kombinazzjoni ta' antagonist ta' riċettur angiotensin-II, irbesartan u dijuretiku thiazide, hydrochlorothiazide. Il-kombinazzjoni ta' dawn l-ingredjenti għandha effett anti-ipertensiv miżjud, inaqas il-pressjoni tad-demem fi grad aktar minn kull ingredjent waħdu.

Irbesartan huwa antagonist qawwi, attiv mill-halq, antagonist selettiv tar-riċettur angiotensin-II (sub tip AT₁). Huwa mistenni li jimblokka l-azzjonijiet kollha ta' l-angiotensin-II medjati mir-riċettur AT₁, minghajr m'għandu x'jaqsam ma' l-orijini jew rotta ta' sinteżi ta' l-angiotensin-II. L-antagoniżmu selettiv tar-riċetturi ta' l-angiotensin-II (AT₁), jirriżulta f'żidiet fil-livelli fil-plażma ta' renin u fil-livelli ta' angiotensin-II, u fi tnaqqis fil-konċentrazzjoni tal-plażma aldosterone. Il-livelli tal-potassium fis-serum mhumiex affettwati b'mod sinifikanti b'irbesartan waħdu f'dożi rrikmandati lill-pazjenti li m'għandhomx riskju ta' żbilanċ ta' l-elettroliti (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5). Irbesartan ma jimpedixx l-ACE (kinase-II), enzima li tiġġenera l-angiotensin-II u tiddiżintegra ukoll il-bradikininu f'metaboliti inattivi. Irbesartan m'għandux bżonn ta' attivazzjoni metabolika biex ikun attiv.

Hydrochlorothiazide huwa diuretiku thiazide. Għad mhux magħruf għal kollox il-mekkaniżmu ta' l-effett anti-ipertensiv tad-diuretiċi tat-tip thiazide. Thiazides jaffettwaw il-mekkaniżmu tubulari renali tar-riassorbiment ta' l-elettroliti u jżidu direttament l-eskrezzjoni tas-sodium u tal-chloride f'ammonti kważi ekwivalenti. L-azzjoni diuretika ta' hydrochlorothiazide tnaqqas il-volum tal-plażma, iżżid l-attività tar-renin fil-plażma, u żżid it-tmexxija ta' l-aldosterone, bil-konsegwenza li żżid it-telf ta' potassium u bicarbonate fl-awrina u tnaqqas il-potassium fis-serum. Preżumibbilment minhabba l-inblukkar fis-sistema renin-angiotensin-aldosterone, meta hydrochlorothiazide jingħata flimkien ma' irbesartan jista' jinqaleb bil-kontra t-telf tal-potassium assoċjat ma' dawn id-diuretiċi. Bil-hydrochlorothiazide, id-diurezi tibda' fi żmien 2 sigħat, u l-oġġla effett ikun wara madwar 4 sigħat, waqt li l-azzjoni ddum madwar 6-12-il siegħa.

Il-kombinazzjoni ta' hydrochlorothiazide u irbesartan tipproduċi tnaqqis addittiv relatat mad-doża fil-pressjoni tad-demmi tul il-firxa terapewtika tad-doża. Iż-żieda ta' 12.5 mg hydrochlorothiazide ma' 300 mg ta' irbesartan darba waħda kuljum f'pazjenti li ma kinux ikkontrollati sew meta ħadu 300 mg irbesartan waħdu irriżulta f'aktar tnaqqis fil-pressjoni diastolika korretta bil-placebo fl-inqas livelli (24 siegħa wara li tingħata d-doża) ta' 6.1 mmHg. Il-kombinazzjoni ta' 300 mg irbesartan u 12.5 mg hydrochlorothiazide irriżultaw fi tnaqqis fuq kollox tal-pressjoni sistolika/diastolika, mnaqqsa għal placebo, sa 13.6/11.5 mm Hg.

Dejta klinika limitata (7 minn 22 pazjent) tissuġġerixxi li l-pazjenti mhux ikkontrollati bil-kombinazzjoni ta' 300 mg/12.5 mg jistgħu jiġu titrati 'l fuq għal 300 mg/25 mg. F'dawn il-pazjenti, kien osservat tnaqqis inkrementali fil-pressjoni tad-demmi kemm għal pressjoni sistolika tad-demmi (SBP) kif ukoll għal pressjoni diastolika tad-demmi (DBP) (13.3 u 8.3 mm Hg, rispettivament).

Doża darba kuljum ta' 150 mg irbesartan u 12.5 mg ta' hydrochlorothiazide tat-tnaqqis tal-pressjoni sistolika/diastolika fil-punt medjan ta' 12.9/6.9 mmHg aġġustat għal placebo (24 siegħa wara li ngħatat id-doża) f'pazjenti bi pressjoni għolja bejn hafifa għal moderata. L-oġġla effetti jseħhu f' 3-6 sigħat. Meta ġiet assessjata permezz ta' osservazzjoni ta' pressjoni ambulatorja, il-kombinazzjoni ta' 150 mg irbesartan u 12.5 mg hydrochlorothiazide darba kuljum, ikkawżat tnaqqis konsistenti fil-pressjoni matul perijodu ta' 24 siegħa bi tnaqqis medju f'24 siegħa tal-pressjoni sistolika/diastolika ta' 15.8/10.0 mmHg mnaqqsa għall-placebo. Meta mkejla permezz ta' osservazzjoni tal-pressjoni ambulatorja l-effetti mill-inqas għal aktar ta' CoAprovel 150 mg/12.5 mg kienu 100%. L-effetti mill-inqas għal aktar mkejla mid-dirgħajn waqt il-viżiti għand it-tabib kienu 68% u 76% għal CoAprovel 150 mg/12.5 mg u CoAprovel 300 mg/12.5 mg, rispettivament. Dawn l-effetti tul 24 siegħa kienu osservati minghajr ma sar tnaqqis eċċessiv tal-pressjoni fl-oġġla effett u huma konsistenti mat-tnaqqis sigur u effettiv tal-pressjoni tul l-intervall ta' doża waħda kuljum.

F'pazjenti li ma kinux ikkontrollati sew meta ħadu 25 mg hydrochlorothiazide waħdu, meta ngħataw irbesartan ukoll kellhom tnaqqis miżjud medju fil-pressjoni sistolika/diastolika ta' 11.1/7.2 mm Hg meta mnaqqsa għal placebo.

L-effett li għandu irbesartan f'kombinazzjoni ma' hydrochlorothiazide fit-tnaqqis tal-pressjoni jitfaċċa wara l-ewwel doża u jibqa' preżenti sostanzjalment f'1-2 ġimgħat, bl-effett massimu jseħh fi żmien 6-8 ġimgħat. Waqt studji li saru b'kontinwazzjoni fit-tul, l-effett ta' irbesartan/hydrochlorothiazide inżamm għal aktar minn sena. Għalkemm ma ġiex speċifikament studjat b'CoAprovel, il-pressjoni ma reġġhetx għoliet kemm b'irbesartan jew b'hydrochlorothiazide.

Ma ġiex studjat l-effett tal-kombinazzjoni ta' irbesartan u hydrochlorothiazide fuq il-morbidità u l-imwiet. Studji epidemjoloġiċi wrew li kura fit-tul b'hydrochlorothiazide tnaqqas ir-riskju ta' mwiet u morbidità kardjovaskulari.

Ir-rispons għal CoAprovel ma jiddependix mill-età u lanqas mis-sess. Bħal fil-każ ta' prodotti mediċinali oħra li jaffettwaw is-sistema renin-angiotensin, pazjenti suwed bi pressjoni għolja għandhom rispons notevolment anqas għal terapija bi ibersartan waħdu. Meta irbesartan jingħata flimkien ma' doża baxxa ta' hydrochlorothiazide (p.e 12.5 mg kuljum), ir-rispons kontra il-pressjoni għolja f'pazjenti suwed javviċina lil dak f'pazjenti mhux suwed.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja u s-sigurtà ta' CoAprovel bħala terapija inizjali għal pressjoni għolja severa (definita bħala SeDBP $\geq$ 110 mmHg) ġew evalwati fi studju b'aktar minn ċentru wiehed, b'mod każwali, *double-blind*, ikkontrollat b'mod attiv ta' 8 ġimghat, *parallel-arm*. B'kolloxx 697 pazjent intagħżlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 2:1 jew għal irbesartan/hydrochlorothiazide 150 mg/12.5 mg jew għal irbesartan 150 mg u ġew titrati bil-forza b'mod sistematiku (qabel ma r-rispons tagħhom għal doża iktar baxxa ġie vvalutat) wara ġimgha għal irbesartan/hydrochlorothiazide 300 mg/25 mg jew irbesartan 300 mg, rispettivament.

L-istudju kien magħmul minn 58% irġiel. L-età medja tal-pazjenti kienet ta' 52.5 sena, 13% kienu $\geq$ 65 sena, u 2% biss kienu $\geq$ 75 sena. Tnax fil-mija (12%) tal-pazjenti kienu diabetiċi, 34% kienu iperlipidemiċi u l-aktar kundizzjoni kardjovaskulari frekwenti kienet angina pectoris stabbli fi 3.5% tal-parteciċpanti.

L-għan ewlieni ta' dan l-istudju kien li jqabbel il-proporzjon ta' pazjenti li l-SeDBP tagħhom kien ikkontrollat (SeDBP < 90 mmHg) f'Ġimgha 5 tat-trattament. Sebgha u erbghin fil-mija (47.2%) tal-pazjenti fuq il-kombinazzjoni laħqu livell minimu ta' SeDBP < 90 mmHg meta mqabbel ma' 33.2% tal-pazjenti fuq irbesartan ($p = 0.0005$). Il-pressjoni tad-demem medja fil-linja bażi kienet bejn wiehed u ieħor 172/113 mmHg f'kull grupp ta' trattament u t-tnaqqis ta' SeSBP/SeDBP wara ħames ġimghat kien 30.8/24.0 mmHg u 21.1/19.3 mmHg għal irbesartan/hydrochlorothiazide u irbesartan, rispettivament ($p < 0.0001$).

It-tipi u l-inċidenzi ta' episodji avversi rrapportati għal pazjenti ttrattati bil-kombinazzjoni kienu simili għall-profil ta' l-episodju avvers għal pazjenti fuq monoterapija. Matul il-perjodu ta' trattament ta' 8 ġimghat, ma kien hemm ebda każ ta' sinkope rrapportat f'xi grupp tat-trattament. Kien hemm 0.6% u 0% ta' pazjenti bi pressjoni baxxa u 2.8% u 3.1% ta' pazjenti bi sturdament bħala reazzjonijiet avversi rrapportati fil-gruppi ta' kombinazzjoni u ta' monoterapija, rispettivament.

Imblokk doppju tas-sistema tar-renin-angiotensin-aldosterone (RAAS)

Żewġ provi kbar, ikkontrollati, li fihom il-parteciċpanti ntgħażlu b'mod każwali (ONTARGET (ONGOing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) u VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) eżaminaw l-użu tal-kombinazzjoni ta' inibitur ta' ACE flimkien ma' imblokkatur tar-riċetturi ta' angiotensin II. ONTARGET kien studju li twettaq f'pazjenti bi storja medika ta' mard kardjovaskulari jew ċerebrovaskulari, jew dijabete mellitus tip 2 akkumpanjat minn evidenza ta' ħsara fl-organu aħħari. VA NEPHRON-D kien studju li twettaq f'pazjenti b'dijabete mellitus tip 2 u nefropatija dijabetika.

Dawn l-istudji ma wrew l-ebda effett ta' benefiċċju sinifikanti fuq ir-riżultati renali u/jew kardjovaskulari u l-mortalità, filwaqt li ġiet osservata zieda fir-riskju ta' iperkalimja, ħsara akuta fil-kliewi u/jew pressjoni baxxa meta mqabbla ma' monoterapija. Minħabba l-kwalitajiet farmakodinamiċi simili tagħhom, dawn ir-riżultati huma rilevanti wkoll għal inibituri ta' ACE u imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II oħrajn.

Għalhekk, inibituri ta' ACE u imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II m'għandhomx jintużaw fl-istess hin f'pazjenti b'nefropatija dijabetika.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) kien studju maħsub biex jittestja l-benefiċċju li jiżdied aliskiren ma' terapija standard ta' inibituri ta' ACE jew imblokkatur tar-riċetturi ta' angiotensin II f'pazjenti b'diabetu mellitus tip 2 u mard kroniku tal-kliwi, mard kardjovaskulari, jew it-tnejn. L-istudju twaqqaf kmieni minhabba zieda fir-riskju ta' riżultati avversi. Mewt kardjovaskulari u puplesija t-tnejn kienu numerikament iktar frekwenti fil-grupp ta' aliskiren milli fil-grupp tal-placebo, u avvenimenti avversi u avvenimenti avversi serji ta' interess (iperkalimja, pressjoni baxxa u disfunzjoni tal-kliwi) ġew irrappurtati b'mod iktar frekwenti fil-grupp ta' aliskiren milli fil-grupp tal-placebo.

Kanċer tal-ġilda mhux melanoma:

Skont data disponibbli minn studji epidemjoloġiċi, ġiet osservata assoċjazzjoni kumulattiva dipendenti mid-doża bejn HCTZ u NMSC. Studju wiehed kien jinkludi popolazzjoni li kienet tikkonsisti minn 71 533 każ ta' BCC u 8,629 każ ta' SCC imqabbla ma' 14 430 833 u għal 172 462 kontroll tal-popolazzjoni rispettivament. Użu kbir ta' HCTZ ($\geq 50\,000$ mg kumulattiva) ġie assoċjat ma' OR aġġustata ta' 1.29 (95 % CI: 1.23-1.35) għal BCC u 3.98 (95 % CI: 3.68-4.31) għal SCC. Ġiet osservata relazzjoni għar-rispons tad-doża kumulattiva kemm għall-BCC kif ukoll għall-SCC. Studju ieħor wera assoċjazzjoni possibbli bejn il-kanċer tax-xoffa (SCC) u l-esponiment għal HCTZ: 633 każ ta' kanċer tax-xoffa tqabblu ma' 63 067 kontroll tal-popolazzjoni, bl-użu ta' strateġija ta' teħid ta' kampjuni b'riskju ssettjat Intweriet relazzjoni għar-rispons tad-doża kumulattiva b'OR aġġustata ta' 2.1 (95 % CI: 1.7-2.6) li tiżdied għal OR 3.9 (3.0-4.9) għal użu kbir ($\sim 25\,000$ mg) u OR 7.7 (5.7-10.5) għall-ogħla doża kumulattiva ($\sim 100\,000$ mg) (ara wkoll is-sezzjoni 4.4).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

L-użu flimkien ta' hydrochlorothiazide u irbesartan m'għandu l-ebda effett fuq il-farmakoniteċi taż-żewġ mediċini.

Assorbiment

Irbesartan u hydrochlorothiazide huma attivi mill-ħalq u m'għandhomx bżonn biotransformazzjoni biex ikunu attivi. Wara li jingħata mill-ħalq CoAprovel il-biodisponibilità assoluta orali hija 60-80% u 50-80% għal irbesartan u hydrochlorothiazide, rispettivament. L-ikel ma jaffettwax il-biodisponibilità ta' CoAprovel. Il-konċentrazzjoni fil-plażma tilhaq l-ogħla livell 1.5-2 sigħat wara li tingħata mill-ħalq għal irbesartan u 1-2.5 sigħat għal hydrochlorothiazide.

Distribuzzjoni

Irbesartan jehel mal-proteina tal-plażma b'madwar 96%, u l-għaqda mal-komponenti taċ-ċelluli tad-demm hija negliġibbli. Il-volum ta' distribuzzjoni għal irbesartan huwa 53-93 litru. Hydrochlorothiazide jehel mal-proteini tal-plażma bi 68%, u l-volum ta' distibuzzjoni apparenti huwa 0.83-1.14 l/kg.

Linearità/nuqqas ta' linearità

Irbesartan juri farmakokinetiċi linjari u proporzjonati mad-doża meta jingħata fuq il-firxa tad-doża ta' 10 sa 600 mg. Ġiet osservata zieda mhux proporzjonali, fl-assorbiment mill-ħalq meta tingħata doża iktar minn 600 mg; dan il-mekkaniżmu għadu mhux magħruf. It-tneħħija mill-ġisem kollu u renali hija 157-176 u 3.0-3.5 ml/min, rispettivament. Il-half-life ta' l-eliminazzjoni terminali ta' irbesartan hija 11-15-il siegħa. Il-konċentrazzjoni fissa fil-plażma tintlaħaq wara 3 ijiem minn meta tinbeda l-kura ta' darba kuljum. Kienet osservata akkumulazzjoni limitata ta' irbesartan ($< 20\%$) fil-plażma meta nġhatat doża darba kuljum repetuta. Fi studju ġew osservati konċentrazzjonijiet ta' irbesartan fil-plażma xi ftit oghla fil-pazjenti nisa bi pressjoni għolja. Madankollu ma kienx hemm differenza fil-half-life u fl-akkumulazzjoni ta' irbesartan. M'hemmx bżonn aġġustar tad-doża f'pazjenti nisa. Il-valuri ta' irbesartan AUC u C_{max} kienu wkoll xi ftit iktar f'individwi akbar fl-età (≥ 65 senġha) milli fil-pazjenti

żgħar (18-40 sena). Madankollu il-half-life terminali ma tbiddlitx b'mod sinifikanti. M'hemmx bżonn aġġustar ta' doża f'individwi akbar fl-età. Il-medja tal-half life tal-plażma ta' hydrochlorothiazide giet irrapportata li tvarja minn 5-15-il siegħa.

Bijotrasformazzjoni

Wara li ^{14}C irbesartan jingħata mill-ħalq jew ġol-vini, 80-85% tar-radjuattività li tiċċirkola fil-plażma hi attribwita għal irbesartan mhux mibdul. Irbesartan jiġi metabolizzat fil-fwied permezz tal-konjugazzjoni mal-glucuronide u l-ossidazzjoni. Il-metabolit maġġuri li jiċċirkola huwa irbesartan glucuronide (bejn wieħed u ieħor 6%). Studji *in vitro* jindikaw li irbesartan huwa primarjament ossidat bl-enzima cytochrome P450 CYP2C9; l-isoenzima CYP3A4 għandha effett negligibbli.

Eliminazzjoni

Irbesartan u l-metaboliti tiegħu huma eliminati kemm permezz tas-sistema biljari kif ukoll permezz ta' dik renali. Wara li ^{14}C irbesartan jingħata jew mill-ħalq jew ġol-vini, madwar 20% tar-radjuattività tiġi rkuprata fl-awrina, u l-kumplement fl-ippurgar. Inqas minn 2% tad-doża toħroġ fl-awrina bħala irbesartan mhux mibdul. Hydrochlorothiazide ma jiġix metabolizzat iżda jiġi eliminat malajr permezz tal-kliwi. Għall-inqas 61% tad-doża meħuda mill-ħalq tiġi eliminata mingħajr tibdil wara 24 siegħa. Hydrochlorothiazide jgħaddi mill-plaċenta iżda mhux mill-barriera bejn il-moħħ u d-dem, u jitneħħa fil-ħalib tas-sider.

Indeboliment Renali

F'pazjenti b'indeboliment renali jew li qed jagħmlu l-emodijalisi, il-parametri farmakokinetiċi ta' irbesartan ma tbiddlux b'mod sinifikanti. Irbesartan ma jitneħħiex bl-emodijalisi. F'pazjenti bi tneħħija ta' kreatinina < 20 ml/min, l-half-life ta' l-eliminazzjoni ta' hydrochlorothiazide giet irrapportata li tiżdied għal 21 siegħa.

Indeboliment epatiku

F'pazjenti b'ċirrozi, minn ħafifa għal moderata, il-parametri farmakokinetiċi ta' irbesartan ma jtbiddlux b'mod sinifikanti. Ma sarux studji f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Irbesartan/hydrochlorothiazide

Ir-riżultati fil-firien u fil-makakki (*macaques*) f'studji li damu sa 6 xhur urew li t-teħid tal-kombinazzjoni ma żied ebda mit-tossiċitajiet irrapportati taż-żewġ komponenti meħuda separatament kif ukoll ma ġew ikkawżati ebda tossiċitajiet godda. Barra minn hekk, ma ġie osservat ebda effett sinergistiku tossikoloġiku.

Ma kienx hemm evidenza ta' mutageniċità jew klastogeniċità bil-kombinazzjoni ta' irbesartan/hydrochlorothiazide. Il-potenzjal karċinoġeniku tal-kombinazzjoni ta' irbesartan u hydrochlorothiazide ma ġiex evalwat fi studji fuq l-annimali.

L-effetti tal-kombinazzjoni ta' irbesartan/hydrochlorothiazide fuq il-fertilità ma ġewx evalwati fi studji fl-annimali. Ma deherx li kien hemm effetti teratoġeniċi f'firien li ngħataw irbesartan u hydrochlorothiazide flimkien b'dożi li jipproduċu tossiċità materna.

Irbesartan

Fi studji ta' sigurtà mhux kliniċi, dożi għoljin ta' irbesartan ikkawżaw tnaqqis fil-parametri taċ-ċelluli ħomor tad-dem. B'dożi għoljin, ġie kkaġunat tibdil diġenerattiv fil-kliwi (bħal nefrite interstizjali, distensjoni tubulari, tubuli bażofiliċi, zieda fil-koncentrazzjonijiet ta' urea u creatinine fil-plażma) fil-far u fil-makakk u huma meqjusa bħala sekondarji għall-effetti ipotensivi ta' irbesartan li waslet għal

tnaqqis fil-perfużjoni renali. Iktar minn hekk, irbesartan ikkaġuna iperplasja/ipertrofija taċ-ċelluli jukstaglomerulari. Ġie kkunsidrat li dan l-effett kien ikkawżat minhabba l-azzjoni farmakoloġika ta' irbesartan b'rilevanza klinika żgħira.

Ma kienx hemm evidenza ta' mutageniċità, klastogeniċità jew karċinogeniċità.

Il-fertilità u l-prestazzjoni riproduttiva ma ġewx affettwati fl-istudji ta' firien irġiel u nisa. Studji fl-annimali b'irbesartan urew effetti tossiċi temporanji (żieda fil-formazzjoni ta' ħofor fil-pelvi renali, *hydroureter*, edema ta' taħt il-ġilda) fil-feti tal-firien, li ġew risolvuti wara t-twelid. Fil-fniek, abort jew reassorbiment kmieni tal-embriju ġie nnotat b'dożi li kkaġunaw tossiċità sinifikanti fl-omm, inkluż il-mewt. Ma ġewx osservati effetti teratoġeniċi fil-far jew fil-fenek. Studji fl-annimali jindikaw li irbesartan radjotikkettjat jiġi rilevat f'feti tal-firien u tal-fniek. Irbesartan jiġi eliminat fil-ħalib ta' firien li jkunu qegħdin iredgħu.

Hydrochlorothiazide

Ġiet osservata evidenza ekwivoka ta' effetti ġenotossiku jew karċinogeniku f'xi mudelli sperimentali.

6. TAGHRIF FARMACEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Microcrystalline cellulose
Croscarmellose sodium
Lactose monohydrate
Magnesium stearate
Colloidal hydrated silica
Pregelatinised maize starch
Ferric oxide aħmar u isfar (E172)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih

Pakketti ta' 14-il pillola f'folji tal-PVC/PVDC/Aluminju.
Pakketti ta' 28 pillola f'folji tal-PCV/PVDC/Aluminju.
Pakketti ta' 56 pillola f'folji tal-PVC/PVDC/Aluminju.
Pakketti ta' 98 pillola; f'folji tal-PVC/PVDC/Aluminju.
Pakketti ta' 56 x 1 pillola f'folji tal-PVC/PVDC/Aluminju perforati ta' doża waħda.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franza

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 15 ta' Ottubru 1998
Data tal-aħħar tiġdid: 01 ta' Ottubru 2008

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

CoAprovel 150 mg/12.5 mg pilloli miksijin b'rita.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 150 mg ta' irbesartan u 12.5 mg ta' hydrochlorothiazide.

Eċċipjent b'effett magħruf:

Kull pillola miksija b'rita fiha 38.5 mg ta' lactose (bħala lactose monohydrate).

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Lewn il-ħawħa, ibbuzzata fuq iż-żewġ naħat, ovali, b'qalb ibbuzzata fuq naħa waħda u numru 2875 mnaqqax fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kura għall-pressjoni għolja essenzjali.

Din id-doża fissa kombinata hija indikata f'pazjenti adulti li għandhom pressjoni għolja li mhix kontrollata sew b' irbesartan jew b' hydrochlorothiazide waħidhom (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

CoAprovel jista' jittiehed darba kuljum, ma' l-ikel jew waħdu.

It-titrazzjoni tad-doża bis-sustanzi individwali (i.e. irbesartan u hydrochlorothiazide) tista' tiġi rrikmandata.

Għandha tiġi kkonsiderata l-bidla diretta minn monoterapija għall-kombinazzjonijiet fissi meta tkun klinikament adattata:

- CoAprovel 150 mg/12.5 mg jista' jingħata f' pazjenti, fejn il-pressjoni mhix qed tiġi kkontrollata sew b'hydrochlorothiazide jew irbesartan 150 mg waħidhom;
- CoAprovel 300 mg/12.5 mg jista' jingħata lill-pazjenti li mhux qed ikunu kkontrollati b'mod suffiċjenti b'irbesartan 300 mg jew b'CoAprovel 150 mg/12.5 mg.
- CoAprovel 300 mg/25 mg jista' jingħata lil pazjenti li ma jkunux qed jiġu kkontrollati b'mod suffiċjenti b'CoAprovel 300 mg/12.5 mg.

Mhux irrikmandati doži oghla minn 300 mg irbesartan/25 mg hydrochlorothiazide darba kuljum. Meta neċessarju, CoAprovel jista' jingħata ma' prodott mediċinali ieħor kontra l-pressjoni għolja (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4, 4.5 u 5.1).

Popolazzjonijiet Speċjali

Indeboliment renali

Minhabba li fih il-komponent ta' hydrochlorothiazide, CoAprovel mhux irrikmandat għall-pazjenti b'disfunzjoni renali severa (tnehhija tal-krejinina < 30 ml/min). F'din il-popolazzjoni, id-dijuretici loop huma ppreferuti mit-thiazides. M'hemmx bżonn aġġustar tad-doża f'pazjenti b'indeboliment renali fejn il-tnehhija tal-krejinina renali hija ≥ 30 ml/min (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Indeboliment epatiku

CoAprovel mhux indikat f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever. Thiazides għandhom jiġu użati b'attenzjoni f'pazjenti b'indeboliment epatiku. M'hemmx bżonn aġġustar fid-doża ta' CoAprovel f'pazjenti b'indeboliment epatiku minn hafif sa moderat (ara sezzjoni 4.3).

Persuni akbar fl-età

M'hemmx bżonn aġġustar fid-doża ta' CoAprovel f'persuni akbar fl-età.

Popolazzjoni pedjatrika

CoAprovel m'huwiex rakkomandat għall-użu fit-tfal u l-adoloxxenti minhabba li s-sigurtà u l-effikaċja ma għewx determinati s'issa. Dejta mhux disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu orali.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1 jew għal xi sustanzi oħra derivati minn sulfonamide (hydrochlorothiazide hija sustanza derivata minn sulfonamide)
- It-tieni u t-tielet trimestru tat-tqala (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.6)
- Indeboliment renali sever (tnehhija tal-krejinina < 30 ml/min)
- Ipokaliemja rifrattorja, iperkalċimja
- Indeboliment epatiku sever, ċirrozi biljari u kolestazi
- L-użu fl-istess hin ta' CoAprovel ma' prodotti li jkun fihom aliskiren hu kontraindikat f'pazjenti b'dijabete mellitus jew indeboliment tal-kliwi (rata ta' filtrazzjoni mill-glomeruli (GFR) < 60 ml/min/1.73 m²) (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Pressjoni baxxa - Pazjenti bi tnaqqis ta' volum: CoAprovel kien rarament assoċjat ma' pressjoni baxxa sintomatika f'pazjenti bi pressjoni għolja mingħajr fatturi ta' riskju oħra għall-pressjoni baxxa. Pressjoni baxxa sintomatika tista' tkun iżjed mistennija f'pazjenti li jbatu minn tnaqqis ta' volum u/jew sodium minhabba terapija diuretika qawwija, dieta restritta mill-melħ, dijarea jew rimettar. Dawn il-kondizzjonijiet għandhom jiġu korretti qabel tinbeda il-kura b'CoAprovel.

Stenozi ta' l-arterja renali - Pressjoni għolja renovaskulari: hemm riskju ikbar ta' pressjoni baxxa severa u ta' insuffiċjenza renali meta pazjenti li għandhom stenozi bilaterali ta' l-arterja renali, jew stenozi ta' l-arterja li tagħti għall-kilwa wahda taħdem, jiġu kkurati b'impedituri ta' l-enzima li tikkonverti l-angiotensin jew b' antagonisti tar-riċetturi angiotensin-II. Għalkemm m'hemmx xejn dokumentat li dan isir b'CoAprovel, effetti simili għandhom ikunu mistennija.

Indeboliment renali u trapjant tal-kliwi: meta CoAprovel jintuża f'pazjenti b'indeboliment tal-funzjoni renali, hija rrikmandata osservazzjoni perijodika tal-livelli tal-potassium fis-serum, tal-krejinina u tal-uric acid. M'hemmx esperjenza meta CoAprovel jingħata lill-pazjenti li riċentament kellhom trapjant tal-kliwi. CoAprovel m'għandux jintuża f'pazjenti b'indeboliment renali sever (tnehhija tal-krejinina < 30 ml/min) (ara sezzjoni 4.3). Pazjenti b'indeboliment tal-funzjoni renali jista' jkollhom azotemija assoċjata mad-dijuretiku thiazide. M'hemmx bżonn aġġustar

fid-doża f'pazjenti b'indeboliment renali jekk il-tnehhija tal-kreatinina tkun ≥ 30 ml/min. Madankollu, f'pazjenti b'indeboliment renali minn hafif sa moderat (tnehhija tal-kreatinina ≥ 30 ml/min iżda < 60 ml/min) din id-doża fissa kombinata għandha tiġi mogħtija b'attenzjoni.

Imblokk doppju tas-sistema tar-renin-angiotensin-aldosterone (RAAS - renin-angiotensin-aldosterone system): hemm evidenza li l-użu fl-istess hin ta' inibituri ta' ACE, imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II jew aliskiren iżid ir-riskju ta' pressjoni baxxa, iperkalimja u tnaqqis fil-funzjoni tal-kliwi (li jinkludi insuffiċjenza akuta tal-kliwi). Imblokk doppju ta' RAAS permezz tal-użu kombinat ta' inibituri ta' ACE, imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II jew aliskiren għalhekk mhuwiex rakkomandat (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1).

Jekk terapija b'imblokk doppju tkun ikkunsidrata li hi assolutament meħtieġa, din għandha ssir biss taħt is-supervizjoni ta' speċjalista u tkun suġġetta għal monitoraġġ frekwenti mill-qrib tal-funzjoni tal-kliwi, elettroliti u pressjoni tad-demm.

Inibituri ta' ACE u imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II m'għandhomx jintużaw fl-istess hin f'pazjenti b'nefropatija dijabetika.

Indeboliment epatiku: thiazides għandhom jintużaw b'attenzjoni f'pazjenti b'indeboliment tal-funzjoni epatika jew b'mard progressiv fil-fwied, minhabba li tibdil żgħir ta' fluwidu u ta' bilanċ fl-elettroliti jista' jwassal għall-koma epatika. Għad m'hemm x esperjenza klinika b'CoAprovel f'pazjenti b'indeboliment epatiku.

Stenozi tal-valv aortiku u mitrali, kardjomijopatija ipertrofika ostruttiva: bħal fil-każ ta' vażodilatorji oħra, għandha tingħata attenzjoni speċjali f'pazjenti li jsofru minn stenozi aortika jew mitrali jew kardjomijopatija ipertrofika ostruttiva.

Aldosteroniżmu primarju: pazjenti b'aldosteroniżmu primarju generalment ma jirrispondux għall-prodotti mediċinali ta' kontra l-pressjoni li jaħdmu billi jinpedixxu s-sistema tar-renin-angiotensin. Għalhekk, mhux irrikmandat l-użu ta' CoAprovel.

Effetti metabolici u endokrinali: it-terapija bit-thiazide tista' tfixxkel it-tolleranza tal-glucose. Waqt it-terapija bit-thiazide tista' tibda tidher id-dijabete li ma tkunx dehret qabel. Irbesartan jista' jikkawża ipoglicemija, speċjalment f'pazjenti dijabetiċi. Wiehed għandu jikkunsidra monitoraġġ xieraq taz-zokkor fid-demm f'pazjenti ttrattati b'insulina jew antidijabetiċi; meta jkun indikat, jista' jkun hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża tal-insulina jew tal-antidijabetiċi (ara sezzjoni 4.5).

Żidiet fil-livelli tal-kolesterol u tat-trigliceridi ġew assoċjati mat-terapija dijuretika thiazide; madankollu b'doża ta' 12.5 mg ta' CoAprovel, l-effetti li ġew irrapportati kienu minimi jew xejn. Tista' ssehh iperuriċemija jew tihrax għat-taħt f'xi pazjenti li jirċievu it-terapija thiazide.

Żbilanċ ta' l-elettroliti: bħal f'kull pazjent li jirċievi terapija dijuretika, għandhom jiġu determinati perjodikament fi spazju ta' żmien xieraq l-elettroliti fis-serum.

Thiazides, li jinkludu hydrochlorothiazide, jistgħu jikkawżaw żbilanċ fil-fluwidu jew fl-elettroliti (ipokalimja, iponatremja u alkalozi ipokloremika). Sintomi ta' allarm li jindikaw żbilanċ fil-fluwidu jew fl-elettroliti huma nixfa fil-halq, għatx, debbulizza, letargija, hedla, irrekwitezza, uġiġh fil-muskoli jew bughawwieġ, għeja kbira muskolari, pressjoni baxxa, oligurja, takikardija, u disturbi gastrointestinali bħal dardir jew rimettar.

Għalkemm ipokalimja tista' tiżviluppa bl-użu ta' dijuretiċi thiazide, terapija konkorrenti ma' irbesartan tista' tnaqqas l-ipokalimja ikkawżata mid-dijuretiċi. Ir-riskju ta' l-ipokalimja huwa l-akbar f'pazjenti b'ċirrozi fil-fwied, f'pazjenti li qed ikollhom dijuresi mgħaġġla, f'pazjenti li mhux qed jirċievu biżżejjed elettroliti orali, u f'pazjenti li qed jieħdu terapija konkomitanti ta' kortikosteroidi jew ACTH. Għal kuntrarju, minhabba li CoAprovel fih irbesartan, jista' jkun hemm iperkalimja speċjalment fil-preżenza ta' indeboliment renali u/jew insuffiċjenza tal-qalb u dijabete. Hija rrikmandata osservazzjoni adegwata tal-potassium fis-serum f'pazjenti li għandhom dan ir-riskju. Id-dijuretiċi li ma jnaqqasx il-potassium, supplimenti tal-potassium jew sostituti li fihom il-potassium għandhom jingħataw b'attenzjoni flimkien ma' CoAprovel (ara sezzjoni 4.5).

M'hemm l-ebda evidenza li turi li irbesartan inaqqas jew jimpedixxi l-iponatremija kkaġunata mid-dijuretiċi. Ġeneralment, in-nuqqas tal-chloride jkun ħafif u ħafna drabi ma jinhtieġx li tingħata kura.

Thiazides jistgħu jnaqqsu t-tnehhija urinarja tal-calcium u jikkaġunaw li l-calcium fis-serum jogħla xi ftit f'intervalli maqsuma fl-assenza ta' mard magħruf fil-metaboliżmu tal-calcium. Iperkalċemja qawwija tista' tkun ta' evidenza li hemm ipertajrojdizmu mistoħbi. Thiazides għandhom jitwaqqfu qabel ma jsiru t-testijiet fuq il-funzjoni tal-paratirojde.

Ġie muri li thiazides iżidu t-tnehhija urinarja tal-magnesium, li tista' twassal f'ipomagneżimja.

Anġjoedima intestinali:

Ġiet irrapportata anġjoedima intestinali f'pazjenti ttrattati b'antagonisti tar-riċettur ta' angiotensin II, inkluż CoAprovel (ara sezzjoni 4.8). Dawn il-pazjenti pprezentaw b'uġiġh addominali, dardir, rimettar, u dijarea. Is-sintomi għaddew wara li twaqqfu l-antagonisti tar-riċettur ta' angiotensin II. Jekk tiġi ddijanostikata anġjoedima intestinali, CoAprovel għandu jitwaqqaf u għandu jinbeda monitoraġġ xieraq sakemm is-sintomi jkunu għaddew kompletament.

Lithium: mhux irrikmandat l-użu flimkien ta' lithium u CoAprovel (ara sezzjoni 4.5).

Testijiet anti-doping: hydrochlorothiazide li jinsab f'dan il-prodott mediċinali tista' tipproduċi riżultat analitiku pożittiv f'test anti-doping.

Ġenerali: f'pazjenti, li għandhom it-ton vaskulari u l-funzjoni renali jiddependu l-aktar mill-attività tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone (p.e. pazjenti li jbatu minn insuffiċjenza tal-qalb kongestiva jew mard renali, inkluż stenozi ta' l-arterja renali), il-kura b'impedituri ta' enzimi li jikkonvertu angiotensin jew b'riċetturi antagonisti angiotensin-II li jaffetwaw din is-sistema ġew assoċjati ma' pressjoni baxxa akuta, aġotemja, oligurja, jew rarament insuffiċjenza renali akuta (ara sezzjoni 4.5). Bħal ma jiġri b'kull mediċina kontra pressjoni għolja, it-tnaqqis eċċessiv ta' pressjoni f'pazjenti li jbatu minn kardjopatija iskemika jew minn mard kardjovaskulari iskemiku jista' jwassal għal infart mijokardijaku jew għal attakk ta' puplesija.

Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva għal hydrochlorothiazide jistgħu jinħassu f'pazjenti li għandhom jew m'għandhomx rekord ta' allergija jew azzma tal-bronki, imma hemm aktar ċans li jiġru f'pazjenti li kellhom dawn l-attakki.

L-użu ta' diuretiċi thiazide ġie rrapportat li jaggrava jew jattiva lupus erythematosus sistemiku.

Każijiet ta' reazzjonijiet ta' fotosensittività ġew irrapportati b'dijuretiċi ta' thiazides (ara sezzjoni 4.8). Jekk isseħh reazzjoni ta' fotosensittività matul it-trattament, huwa rrakkomandat li t-trattament jitwaqqaf. Jekk jitqies li jkun hemm bżonn l-ghoti mill-ġdid ta' diuretiku, huwa rrakkomandat li jiġu protetti partijiet esposti għax-xemx jew għal UVA artifiċjali.

Tqala: antagonisti tar-riċettur ta' angiotensin II ma għandhomx jinbdew matul it-tqala. Sakemm terapija b'AIIRA ma tkunx meqjusa essenzjali, il-pazjenti li jkunu qegħdin jippjanaw li joħorgu tqal għandhom jinqalbu għal trattamenti ta' kontra pressjoni għolja alternattivi li għandhom profil ta' sigurtà stabbilit sabiex jintużaw waqt it-tqala. Meta tiġi ddijanostikata tqala, trattament b'AIIRA għandu jitwaqqaf minnufih, u jekk xieraq, għandha tinbeda terapija alternattiva (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.6).

Effużjoni korojdali, Mijopija Akuta u Glawkoma Akuta Sekondarja ta' Għeluq tal-Angolu: mediċini li fihom sulfonamide jew derivat ta' sulfonamide, jistgħu jikkawżaw reazzjoni idjosinkratika, u dan jista' jirriżulta f'effużjoni korojdali b'difett fil-kamp viżiv, mijopija temporanja u glawkoma akuta ta' għeluq tal-angolu. Filwaqt li hydrochlorothiazide huwa sulfonamide, każijiet iżolati biss ta' glawkoma akuta ta' għeluq tal-angolu ġew irrapportati s'issa b'hydrochlorothiazide. Is-sintomi jinkludu bidu akut ta' preċiżjoni viżiva mnaqqsa jew uġiġh okulari u normalment dan isseħh wara ftit siegħat sa ġimgħat

mill-bidu tat-tehid tal-medicina. Glawkoma akuta ta' ghelug tal-angolu mhux ikkurata twassal ghal telfien permanenti fil-vista. Il-kura primarja hija li t-tehid tal-medicina jieqaf kemm jista' jkun malajr. Jista' jkun hemm bzonn li jigu kkunsidrati kuri mediçi jew kirurgiçi fil-pront jekk il-pressjoni fl-ghajn tibqa' mhux ikkontrollata. Fatturi ta' riskju għall-iżvilupp ta' glawkoma akuta tal-ghelug tal-angolu jistghu jinkludu storja ta' allergija għal sulfonamide jew għall-penicillina (ara sezzjoni 4.8).

Eccipjenti:

CoAprovel 150 mg/12.5 mg pillola miksija b'rita fiha l-lactose. Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, bid-deficjenza totali ta' lactase jew bi problemi ta' assorbiment ta' glucose-galactose m'għandhomx jieħdu din il-medicina.

CoAprovel 150 mg/12.5 mg pillola miksija b'rita fiha s-sodium. Din il-medicina fiha inqas minn mmol l ta' sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri tista' tgħid essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

Kanċer tal-ġilda mhux melanoma

Gie osservat riskju akbar ta' kanċer tal-ġilda mhux melanoma (NMSC) [karċinoma ta' ċellola bażali (BCC) u karċinoma ta' ċellola skwamuża (SCC)] b'doża kumulattiva li tiżdied ta' esponiment għal hydrochlorothiazide (HCTZ) fiż-żewġ studji epidemjologiçi bbażati fuq ir-Registru Nazzjonali tal-Kanċer fid-Danimarka. L-azzjonijiet ta' fotosensittività ta' HCTZ jistghu jaġixxu bħala mekkaniżmu possibbli għal NMSC.

Pazjenti li jieħdu HCTZ għandhom jigu informati bir-riskju ta' NMSC u għandhom jingħataw il-parir biex jiċċekkjaw b'mod regolari l-ġilda għal kull leżjoni ġdida u jirrappurtaw minnufih kull leżjonijiet fil-ġilda li huma suspettati. Miżuri preventivi possibbli bħal esponiment limitat għad-dawl tax-xemx u għar-raġġi UV u, f'każ ta' esponiment, il-pazjenti għandhom jingħataw il-parir li jkollhom protezzjoni adegwata biex inaqqsu r-riskju tal-kanċer tal-ġilda. Leżjonijiet tal-ġilda li huma suspettati għandhom jigu eżaminati minnufih b'inkluzjoni potenzjali ta' eżaminazzjoniiet istologiçi tal-bijopsiji. L-użu ta' HCTZ jista' jkun li jrid jerġa' jiġi kkunsidrat f'pazjenti li esperjenzaw NMSC qabel (ara wkoll sezzjoni 4.8).

Tossicità Respiratorja Akuta

B'mod rari hafna ġew irrapportati każijiet severi ta' tossicità respiratorja akuta, inkluz is-sindromu ta' diffikultà respiratorja akuta (ARDS *acute respiratory distress syndrome*) wara t-tehid ta' hydrochlorothiazide. Tipikament edema pulmonari tiżviluppa fi żmien minuti sa sigħat mit-tehid ta' hydrochlorothiazide. Mill-bidu, is-sintomi jinkludu dispnea, deni, deterjorazzjoni pulmonari u ipotensjoni. Jekk tiġi ssuspettata dijanjosi ta' ARDS, CoAprovel għandu jitwaqqaf u jingħatawa trattament xieraq. Hydrochlorothiazide m'għandux jingħataw lil pazjenti li preċedement kellihom ARDS wara li hađu hydrochlorothiazide.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Mediċini ohra kontra l-pessjoni għolja: l-effett ta' CoAprovel kontra l-pessjoni għolja jista' jiżdied meta jingħataw flimkien ma' mediċini ohra ta' kontra l-pessjoni għolja. Irbesartan u hydrochlorothiazide (b'doži sa 300 mg irbesartan/25 mg hydrochlorothiazide) ingħataw mingħajr periklu ma' mediċini ohra kontra l-pessjoni għolja inkluzi l-imblokkaturi tal-kanali ta' calcium u mblokkaturi beta-adrenergic. Kura minn qabel b'doži għoljin ta' dijuretiçi tista' tirriżulta fi tnaqqis ta' volum u riskju ta' pressjoni baxxa meta tinbeda l-kura b'irbesartan flimkien jew mingħajr dijuretiçi thiazide jekk it-tnaqqis tal-volum ma jiġix korrett minn qabel (ara sezzjoni 4.4).

Prodotti li fihom aliskiren jew inibituri ta' ACE: dejta minn provi kliniçi wriet li imblokk doppju tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone (RAAS) permezz tal-użu kombinat ta' inibituri ta' ACE, imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II jew aliskiren, hu assoċjat ma' frekwenza oġhla ta' avvenimenti avversi bħal pressjoni baxxa, iperkalimja u tnaqqis fil-funzjoni tal-kliwi (li jinkludi insufficjenza akuta tal-kliwi) meta mqabbel mal-użu ta' sustanza waħda li taġixxi fuq RAAS (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.1).

Lithium: zidiet reversibbli tal-konċentrazzjonijiet ta' lithium fis-serum u tossicità ġew irrapportati waqt l-amministrazzjoni konkomitanti tal-lithium ma' l-impedituri ta' l-enzimi li jikkonvertu

angiotensin. Effetti simili ġew irrapportati rarament ħafna b'irbesartan sa issa. U wkoll, tneħħija renali ta' lithium tnaqqas b'thiazides u għalhekk, ir-riskju ta' tossiċità minn lithium tista' tiżdied b'CoAprovel. Għalhekk, il-kombinazzjoni ta' lithium u CoAprovel mhix irrikmandata (ara sezzjoni 4.4). Jekk tinħass il-ħtieġa ta' din il-kombinazzjoni, hija rrikmandata osservazzjoni bir-reqqa tal-livelli tal-lithium fis-serum.

Prodotti mediċinali li jaffettwaw il-potassium: l-effett fit-tnaqqis ta' potassium ikkaġunat minn hydrochlorothiazide jonqos minħabba l-effett potassium-sparing ta' irbesartan. Madankollu, dan l-effett ta' hydrochlorothiazide fuq il-potassium fis-serum, huwa mistenni li jiżdied bi prodotti mediċinali oħra assoċjati ma' telf ta' potassium u ipokaliemja (p.e. diuretici kalijuretici oħra, lassativi, amphotericin, carbenoxolone, penicillin G sodium). Minn naħa l-oħra, ibbażat fuq l-esperjenza bl-użu ta' prodotti mediċinali oħra li jostakolaw is-sistema ta' renin-angiotensin, użu konkomitanti ta' diuretici potassium-sparing, supplimenti tal-potassium, sostituti tal-melħ li fihom il-potassium u mediċini oħra li jistgħu jżidu l-livelli tal-potassium fis-serum (p.e. heparin sodium) jistgħu jwasslu għal żidied tal-potassium fis-serum. Monitoraġġ adegwat tal-potassium fis-serum f'pazjenti f'riskju huwa rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

Prodotti mediċinali affettwati b'tidbil tal-potassium fis-serum: osservazzjoni perijodika tal-potassium fis-serum hija rrikmandata meta CoAprovel jiġi mogħti flimkien ma' prodotti mediċinali oħra affettwati b'disturbi tal-potassium fis-serum (p.e. digitalis glycosides, antiarritmici).

Mediċini anti-infjammatorji mhux sterojdi: meta antagonisti ta' angiotensin II jingħataw simultanjament ma' mediċini anti-infjammatorji mhux sterojdi (jiġifieri inibituri COX-2 selettivi, acetylsalicylic acid (> 3 g/għnata) u NSAIDs mhux selettivi), jista' jkun hemm tnaqqis ta' l-effett kontra l-pressjoni għolja.

Bħal fil-każ ta' l-inibituri ACE, l-użu konkomitanti ta' antagonisti ta' angiotensin II u NSAIDs jista' jwassal għal riskju akbar ta' deterjorament tal-funzjoni renali, inkluża l-possibbiltà ta' insuffiċjenza renali akuta, u zieda ta' potassium fis-serum, speċjalment f'pazjenti li diġà kellhom funzjoni renali ħażina. It-tahlita għandha tingħata b'attenzjoni, speċjalment fl-anzjani. Il-pazjenti għandhom jiġu idratati sewwa, u għandha tingħata konsiderazzjoni għall-monitoraġġ tal-funzjoni renali wara l-bidu ta' terapja konkomitanti, u perijodikament wara.

Repaglinide: irbesartan għandu l-potenzjal li jinibixxi OATP1B1. F'studju kliniku, ġie rrapportat li irbesartan zied is- C_{max} u l-AUC ta' repaglinide (sustrat ta' OATP1B1) b'1.8 darbiet u b'1.3 darbiet, rispettivament, meta ġie mogħti siegħa qabel repaglinide. F'studju ieħor, ma ġiet irrapportata ebda interazzjoni farmakokinetika rilevanti meta ż-żewġ mediċini ngħataw flimkien. Għalhekk, aġġustament fid-doża ta' trattament antidijabetiku bħal repaglinide jista' jkun meħtieġ (ara sezzjoni 4.4).

Tagħrif addizzjonali dwar l-effetti ta' irbesartan ma' mediċini oħra: fi studji klinici, il-farmakokinetici ta' irbesartan ma kinux affettwati minn hydrochlorothiazide. Irbesartan jiġi metabolizzat prinċipalment b'CYP2C9 u b'mod anqas estensiv bi glukuronidazzjoni. Ma kienu osservati ebda interazzjonijiet farmakokinetici jew farmakodinamici sinifikanti meta irbesartan ingħata ma' warfarin, prodott mediċinali metabolizzat b'CYP2C9. L-effetti ta' indutturi ta' CYP2C9 bħal rifampicin fuq il-farmakokinetika ta' irbesartan ma ġewx evalwati. Il-farmakokinetika ta' digoxin ma nbidlitx meta ngħata ma' irbesartan.

Tagħrif addizzjonali dwar l-effetti ta' hydrochlorothiazide ma' mediċini oħra: meta jingħataw flimkien, il-prodotti mediċinali segwenti jistgħu jinteraġixxu ma' diuretici thiazide:

Alkohol: jista' jkun hemm zieda fil-pressjoni baxxa ortostatika;

Mediċini kontra d-dijabete (mediċini li jittieħdu mill-ħalq u insulina): jista' jkun hemm bżonn aġġustar tad-doża tal-prodott mediċinali kontra d-dijabete (ara sezzjoni 4.4);

Cholestyramine u Colestipol resins: l-assorbiment ta' hydrochlorothiazide jiġi imfixxkel fil-preżenza ta' anionic exchange resins. CoAprovel għandu jittiehed mill-inqas siegħa qabel jew erba' sigħat wara dawn il-mediċini;

Kortikosteroidi, ACTH: tnaqqis fl-elettroliti, speċjalment ipokalemija, jista' jiżdied;

Digitalis glycosides: ipokalemija jew ipomagneżemja ikkaġunati minhabba thiazide jistgħu jiffavorixxu l-bidu ta' aritmiji kardjaċi kkawżati minn digitalis (ara sezzjoni 4.4);

Mediċini anti-infjammatorji mhux steroidi: l-amministrazzjoni ta' mediċini anti-infjammatorji mhux steroidi jistgħu jnaqqsu l-effetti diuretici, natriuretici u ta' kontra l-pressjoni għolja tat-thiazide f'xi pazjenti;

Pressor amines (p.e. noradrenaline): l-effetti tal-pressor amines jistgħu jonqsu, iżda mhux biżżejjed biex teskludi l-użu tagħhom;

Rilassanti Nondepolarizing tal-muskolu skeletali (p.e. tubocurarine): l-effetti ta' rilassanti nondepolarizing tal-muskolu skeletali jistgħu jiżdiedu b'hydrochlorothiazide;

Mediċini kontra l-gotta: jista' jkun hemm il-bżonn ta' aġġustar tad-dożi ta' mediċini kontra l-gotta minhabba li hydrochlorothiazide jista' jgħolli l-livell ta' serum uric acid. Jista' jkun hemm bżonn żieda fid-doża ta' probenecid jew sulfinpyrazone. L-użu flimkien ta' diuretici thiazide jistgħu jżidu l-inċidenza ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva għal-allopurinol;

Calcium salts: diuretici thiazide jistgħu jgħollu l-livelli ta' calcium fis-serum calcium minhabba tnaqqis ta' eskrezzjoni. Jekk jinhtieg li jingħataw supplimenti tal-calcium jew mediċini calcium sparing (p.e. kura bil-Vitamina D), il-livelli ta' serum ta' calcium għandhom jiġu osservati u d-doża tal-calcium aġġustata kif meħtieġ;

Carbamazepine: l-użu fl-istess hin ta' carbamazepine u hydrochlorothiazide ġie assoċjat mar-riskju ta' iponatremija sintomatika. L-elettroliti għandhom jiġu mmonitorjati matul użu fl-istess hin. Jekk possibbli, għandha tintuża klassi oħra ta' diuretici;

Interazzjonijiet oħra: thiazides jistgħu jżidu l-effet iperglicemiku tal-beta-blockers u ta' diazoxide. Il-mediċini antikolinergici (p.e atropine, beperiden) jistgħu jżidu l-biodisponibilità tad-diuretici tat-tip thiazide billi jnaqqsu l-motilità gastro-intestinali u r-rata ta' tbatil ta' l-istonku. Thiazides jistgħu jżidu r-riskju ta' effetti avversi ikkaġunati b'amantadine. Thiazides jistgħu jnaqqsu l-eskrezzjoni renali tal-mediċini ċitotossici (p.e cyclophosphamide, methotrexate) u jżidu l-effetti majolosoppressivi tagħhom.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Antagonisti ta' Reċetturi ta' Angiotensin II (AIIRAs)

L-użu ta' AIIRAs mhuwiex rakkomandat matul l-ewwel tliet xhur tat-tqala (ara sezzjoni 4.4). L-użu ta' AIIRAs huwa kontra-indikat matul it-tieni u t-tielet trimestri tat-tqala (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Evidenza epidemjoloġika dwar ir-riskju tat-teragenoċità wara espożizzjoni għal inibituri ACE matul l-ewwel tliet xhur tat-tqala ma kienitx konklussiva; madankollu, żieda żgħira fir-riskju ma tistax tiġi eskluża. Filwaqt li ma hemm ebda data epidemjoloġika dwar ir-riskji b'Inibituri ta' Reċetturi ta' Angiotensin II (AIIRAs), jistgħu jeżistu riskji simili għal din il-klassi ta' mediċini. Sakemm terapija AIIRA kontinwa mhijiex meqjusa essenzjali, il-pazjenti li jkun qegħdin jippjanaw li joħorgu tqal għandhom jinqalbu għal trattamenti alternattivi ta' kontra l-pressjoni għolja li għandhom profil ta' sigurtà stabbilit għal użu waqt tqala. Meta tiġi dijanjostikata tqala, trattament b'AIIRA għandu jitwaqqaf minnufih, u, jekk xieraq, għandha tinbeda terapija alternattiva.

Espożizzjoni għal terapija AIIRA matul it-tieni u t-tielet trimestri hija magħrufa li twassal għal tossiċità tal-fetu uman (tnaqqis fil-funzjoni tal-kliwi, oligohydramnios, tnaqqis fl-ossifikazzjoni tal-għadam tar-ras) u tossiċità neonatali (nuqqas fil-funzjoni tal-kliwi, pressjoni baxxa, iperkalemija) (Ara sezzjoni 5.3).

Jekk sehhet espożizzjoni għall-AIIRAs mit-tieni trimestru tat-tqala, huwa rrakkomandat kontroll bl-ultrasound tal-funzjoni renali u tal-kranju.

Trabi li ommijietom ħadu AIIRAs għandhom jiġu osservati mill-qrib għal pressjoni baxxa (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Hydrochlorothiazide

Ftit hemm esperjenza b'hydrochlorothiazide waqt tqala, b'mod speċjali matul l-ewwel trimestru. Studji f'animali mhux biżżejjed. Hydrochlorothiazide jaqsam il-plaċenta. Fuq il-baži tal-mekkanizmu ta' azzjoni farmakoloġiku ta' hydrochlorothiazide, l-użu tiegħu matul it-tieni u t-tielet trimestru jista' jikkomprometti l-perfużjoni fetu-plaċentali u jista' jikkawża effetti fuq il-fetu u effetti neonatali bħal ikterus, disturb fil-bilanċ tal-elettroliti u tromboċitopenja.

Hydrochlorothiazide ma għandux jintuża għal edema ġestazzjonali jew preklampsija minħabba r-riskju ta' tnaqqis fil-volum tal-plasma u ipoperfużjoni plaċentali, mingħajr effett ta' benefiċċju fuq il-kors tal-marda.

Hydrochlorothiazide ma għandux jintuża għal pressjoni għolja essenzjali f'nisa tqal għajr f'sitwazzjonijiet rari fejn ma setgħet tintuża ebda kura oħra.

Billi CoAprovel fih hydrochlorothiazide, mhux irrikmandat waqt l-ewwel trimestru tat-tqala. Jinhtieg li tingħata kura alternattiva qabel ma jkun hemm il-ħsieb ta' tqala.

Treddiġh

Antagonisti ta' Reċetturi ta' Angiotensin II (AIIRAs)

Minħabba li m'hemm l-ebda informazzjoni disponibbli dwar l-użu ta' CoAprovel waqt il-perjodu ta' treddiġh, CoAprovel mhuwiex rakkomandat u kuri alternattivi li għandhom profili tas-sigurtà stabbiliti ahjar waqt it-treddiġh huma preferibbli, speċjalment meta omm tkun tredda' tarbija tat-twelid jew tarbija li twieldet qabel iż-żmien.

Mhux magħruf jekk irbesartan jew il-metaboliti tiegħu jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Dejta farmakodinamika / tossikoloġika fil-firien uriet li kien hemm eliminazzjoni ta' irbesartan jew il-metaboliti tiegħu fil-ħalib tas-sider (għad-dettalji ara 5.3).

Hydrochlorothiazide

Hydrochlorothiazide jiġi eliminat fil-ħalib tal-bniedem f'ammonti żgħar. Thiazides f'doži għoljin li jikkawżaw dijurezi intensa jistgħu jinibixxu l-produzzjoni tal-ħalib. L-użu ta' CoAprovel matul it-treddiġh mhuwiex rakkomandat. Jekk CoAprovel jintuża matul it-treddiġh, id-doži għandhom jinżammu baxxi kemm jista' jkun.

Fertilità

Irbesartan ma kellu ebda effett fuq il-fertilità ta' firien ikkurati u fuq il-frieh tagħhom sal-livelli tad-doża li jagħtu bidu għall-ewwel sinjali ta' tossiċità parentali (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni

Skond il-kwalitajiet farmakodinamiċi tiegħu, CoAprovel mhux suppost li jkollu effett fuq il-ħila li ssuq jew thaddem magni. Waqt is-sewqan jew thaddim ta' magni wieħed għandu joqgħod attent għax xi kultant jista' jhoss xi sturdament jew għejja waqt il-kura kontra l-pressjoni għolja.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

L-ghoti ta' irbesartan/hydrochlorothiazide flimkien

Fost 898 pazjent bil-pressure għolja li kienet diversi dozi ta' irbesartan/hydrochlorothiazide (medda ta' 37.5 mg/6.25 mg għal 300 mg/25 mg) fi provi bil-plaċebo bħala kontroll, 29.5% tal-pazjenti esperjenzaw reazzjonijiet avversi. L-aktar reazzjonijiet avversi komuni rapportati kienu sturdament (5.6%), għeja (4.9%), tqalligh/dardir (1.8%), u awrinazzjoni abnormali (1.4%). Barra minn hekk, żidiet fin-nitroġenu tal-urea fid-dem (BUN) (2.3%), creatine kinase (1.7%), u kreatinina (1.1%) kienu osservati ta' spiss fil-provi.

It-Tabella 1 tagħti r-reazzjonijiet avversi osservati minn rapportaġġ spontanju u fi provi kkontrollati bi plaċebo.

Il-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi hija definita permezz tal-konvenzjoni li ġejja: komuni (ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10000$ sa $< 1/1000$); rari ħafna ($< 1/10000$). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa għandhom jitniżżlu skond is-serjetà tagħhom. L-effetti li huma aktar serji għandhom jitniżżlul-ewwel, segwiti minn dawk inqas serji.

Tabella 1: Reazzjonijiet Avversi fi Provi Kkontrollati bi Plaċebo u Rapporti Spontaneji		
<i>Investigazzjonijiet:</i>	Komuni:	żidiet fin-nitroġenu ta' l-urea tad-dem (BUN), kreatinina u creatine kinase
	Mhux komuni:	tnaqqis fil-potassium u fis-sodium tas-serum
<i>Disturbi fil-qalb:</i>	Mhux komuni:	sinkope, pressjoni baxxa, takikardija, edema
<i>Disturbi fis-sistema nervuża:</i>	Komuni:	sturdament
	Mhux komuni:	sturdament ortostatiku
	Mhux magħrufa:	uġiġh ta' ras
<i>Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika:</i>	Mhux magħrufa:	tinnitus
<i>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali:</i>	Mhux magħrufa:	sogħla
<i>Disturbi gastro-intestinali:</i>	Komuni:	dardir/rimettar
	Mhux komuni:	dijarea
	Mhux magħrufa:	dispepsiya, disgwesja
<i>Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinaria:</i>	Komuni:	tneħhi l-awrina b'mod anormali
	Mhux magħrufa:	funzjoni renali indebolita inkluż każijiet iżolati ta' kollass renali f'pazjenti f'riskju (ara sezzjoni 4.4)
<i>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi:</i>	Mhux komuni:	nefha fl-estrematajiet
	Mhux magħrufa:	artralġija, mjalġija
<i>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni:</i>	Mhux magħruf:	iperkalemja
<i>Disturbi vaskulari:</i>	Mhux komuni:	fwawar
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata:</i>	Komuni:	għeja kbira
<i>Disturbi fis-sistema immuni:</i>	Mhux magħrufa:	każijiet rari ta' reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva bħal angjoedema, raxx, urtikarja
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara:</i>	Mhux komuni:	suffeja
	Mhux magħrufa:	epatite, funzjoni anormali tal-fwied
<i>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider:</i>	Mhux komuni:	disfunzjoni sesswali, tibdil fil-libidu

Aktar tagħrif fuq komponenti individwali: minbarra r-reazzjonijiet avversi msemmin hawn fuq għal dan il-prodott kombinat, reazzjonijiet avversi oħrajn li ġew irrapportati ma' wiehed minn dawn il-komponenti individwali jistgħu jkunu reazzjonijiet avversi potenzjali ma' CoAprovel. It-Tabelli 2 u 3 taht jiddeskrivu fid-dettall ir-reazzjonijiet avversi rrapportati mal-komponenti individwali ta' CoAprovel.

Tabella 2: Reazzjonijiet avversi rrapportati ma' l-użu ta' **irbesartan** wahdu

<i>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</i>	Mhux magħrufa:	anemija, tromboċitopenija
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata:</i>	Mhux komuni:	uġiġ fis-sider
<i>Disturbi fis-sistema immuni</i>	Mhux magħruf	Reazzjoni anafilattika inkluż xokk anafilattiku
<i>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni</i>	Mhux magħruf	ipoglicemija
<i>Disturbi gastrointestinali:</i>	Rari:	anġjoedima intestinali

Tabella 3: Reazzjonijiet avversi rrapportati ma' l-użu ta' **hydrochlorothiazide** wahdu

<i>Investigazzjonijiet:</i>	Mhux magħrufa:	żbilanċ fl-elettroliti (li tinkludi l-ipokalemija u l-iponatremja, ara sezzjoni 4.4), iperuriċemija glikożurja, iperglicemija, żieda fil-kolesterol u trigliceridi
<i>Disturbi fil-qalb:</i>	Mhux magħrufa:	arritmji kardijaċi
<i>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika:</i>	Mhux magħrufa:	anemija aplastika, dipressjoni tal-mudullun tal-ghadam, newtopenja/agranuloċitozi, anemija emolitika, lewkopenja, tromboċitopenja
<i>Disturbi fis-sistema nervuża:</i>	Mhux magħrufa:	vertigo, parasteżija, sturdament, irrekweitezza
<i>Disturbi fl-ġhajnejn:</i>	Mhux magħrufa:	vista mċajpra li tgħaddi, xanthopsia, mijopija akuta u glawkoma akuta sekondarja ta' għeluq tal-angolu, effużjoni koroidali
<i>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali:</i>	Rari hafna:	sindromu ta' diffikultà respiratorja akuta (ARDS) (ara sezzjoni 4.4)
	Mhux magħrufa:	diffikultà respiratorja (inkluż pulmonite u edema pulmonari)
<i>Disturbi gastro-intestinali:</i>	Mhux magħrufa:	pankreatite, anoressja, dijarea, stitikezza, irritazzjoni fl-istonku, sijaladenite, nuqqas ta' aptit
<i>Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinaria:</i>	Mhux magħrufa:	nefrite interstizjali, disfunzjoni renali
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda:</i>	Mhux magħrufa:	reazzjonijiet anafilattiċi, nekroliżi epidermali tossika, anġite nekrotizzanti (vaskulite, vaskulite kutanja), reazzjonijiet tal-ġilda bħal lupus eritematożi, riattivazzjoni tal-lupus eritematożi kutanja, reazzjonijiet fotosensittivi, raxx, urtikarja
<i>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi:</i>	Mhux magħrufa:	għeja, spażmu tal-muskoli
<i>Disturbi vaskulari:</i>	Mhux magħrufa:	pressjoni baxxa tal-qagħda
<i>Disturbi ġenerali u</i>	Mhux magħrufa:	deni

*kondizzjonijiet ta' mnejn
jinghamata:*

<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara:</i>	Mhux magħrufa:	suffejra (suffejra intraepatika kolestatika)
<i>Disturbi psikjatriċi:</i>	Mhux magħrufa:	dipressjoni, disturbi fl-irqad
<i>Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi):</i>	Mhux magħrufa:	kanċer tal-ġilda mhux melanoma (Karċinoma ta' ċellola bażali u Karċinoma ta' ċellola skwamuża)

Kanċer tal-ġilda mhux melanoma: Skont data disponibbli minn studji epidemjoloġiċi, giet osservata assoċjazzjoni kumulattiva dipendenti mid-doża bejn HCTZ u NMSC (ara ukoll sezzjoni 4.4 u 5.1).

L-episodji avversi dipendenti fuq id-doża ta' hydrochlorothiazide (b'mod partikolari disturbi elettrolitiċi) jistgħu jiġdiedu meta jkun qed jiġi ttitrat il-hydrochlorothiazide.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' Appendiċi V.

4.9 Doża eċċessiva

M'hemmx biżżejjed informazzjoni speċifika fuq il-kura ta' doża eċċessiva ta' CoAprovel. Il-pazjent għandu jkun osservat mill-viċin u l-kura għandha tkun sintomatika u ta' support. L-immaniġġjar jiddependi fuq iż-żmien minn meta tittiehed u minn kemm huma qawwija s-sintomi. Miżuri ssuġġeriti jinkludu induzzjoni tar-rimettar u/jew tal-ħasil gastriku. Il-faħam attivat jista' jkun utli fit-trattament ta' doża eċċessiva. L-elettroliti u l-kreatinina fis-serum għandhom jiġu mkejlin ta' spiss. Jekk titbaxxa l-pressjoni, il-pazjent għandu joqgħod mimdud, u jinghamata sostituzzjoni tal-melħ u volum malajr.

Is-sintomi l-iktar ċari ta' doża eċċessiva ta' irbesartan huma mistennija li jkunu pressjoni baxxa, u takikardija; bradikardija tista' tigri wkoll.

Doża eċċessiva ta' hydrochlorothiazide hija assoċjata ma' tnaqqis fl-elettroliti (ipokalemija, ipokloremija, iponatremija) u deidrazzjoni minhabba dijurezi eċċessiva. L-iktar sinjali u sintomi komuni ta' doża eċċessiva huma dardir u nġhas. Ipokalemija tista' tikkawna spażmi tal-muskoli u/jew aritmiji kardjaċi aċċentwati minhabba l-użu flimkien ta' glikosidi diġitali jew minhabba ċerti mediċini antiarritmiċi.

Irbesartan ma jitneħhiex bl-emodjalizi. Ma giex stabbilit kemm jitneħħa hydrochlorothiazide bid-djalizi tad-demem.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: antagonisti ta' angiotensin-II, kombinati
Kodiċi ATC: C09DA04.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

CoAprovel huwa kombinazzjoni ta' antagonist ta' riċettur angiotensin-II, irbesartan u dijuretiku thiazide, hydrochlorothiazide. Il-kombinazzjoni ta' dawn l-ingredjenti għandha effett anti-ipertensiv miżjud, inaqas il-pressjoni tad-demem fi grad aktar minn kull ingredjent waħdu.

Irbesartan huwa antagonist qawwi, attiv mill-halq, antagonist selettiv tar-riċettur angiotensin-II (sub tip AT₁). Huwa mistenni li jimblokka l-azzjonijiet kollha ta' l-angiotensin-II medjati mir-riċettur AT₁, minghajr m'għandu x'jaqsam ma' l-orijini jew rotta ta' sinthezi ta' l-angiotensin-II. L-antagoniżmu selettiv tar-riċetturi ta' l-angiotensin-II (AT₁), jirriżulta f'żidiet fil-livelli fil-plażma ta' renin u fil-livelli ta' angiotensin-II, u fi tnaqqis fil-konċentrazzjoni tal-plażma aldosterone. Il-livelli tal-potassium fis-serum mhumex affettwati b'mod sinifikanti b'irbesartan waħdu f'dożi rrikmandati lill-pazjenti li m'għandhomx riskju ta' żbilanċ ta' l-elettroliti (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5). Irbesartan ma jinpedixx l-ACE (kinase-II), enzima li tiġġenera l-angiotensin-II u tiddiżintegra ukoll il-bradikininu f'metaboliti inattivi. Irbesartan m'għandux bżonn ta' attivazzjoni metabolika biex ikun attiv.

Hydrochlorothiazide huwa dijuretiku thiazide. Għad mhux magħruf għal kollox il-mekkaniżmu ta' l-effett anti-ipertensiv tad-dijuretiċi tat-tip thiazide. Thiazides jaffettwaw il-mekkaniżmu tubulari renali tar-riassorbiment ta' l-elettroliti u jżidu direttament l-eskrezzjoni tas-sodium u tal-chloride f'ammonti kważi ekwivalenti. L-azzjoni dijuretika ta' hydrochlorothiazide tnaqqas il-volum tal-plażma, iżżid l-attività tar-renin fil-plażma, u żżid it-tmexxija ta' l-aldosterone, bil-konsegwenza li żżid it-telf ta' potassium u bicarbonate fl-awrina u tnaqqas il-potassium fis-serum. Preżumibbilment minhabba l-inblukkar fis-sistema renin-angiotensin-aldosterone, meta hydrochlorothiazide jingħata flimkien ma' irbesartan jista' jinqaleb bil-kontra t-telf tal-potassium assoċjat ma' dawn id-dijuretiċi. Bil-hydrochlorothiazide, id-dijurezi tibda' fi żmien 2 sigħat, u l-oġġla effett ikun wara madwar 4 sigħat, waqt li l-azzjoni ddum madwar 6-12-il siegħa.

Il-kombinazzjoni ta' hydrochlorothiazide u irbesartan tipproduċi tnaqqis addittiv relatat mad-doża fil-pressjoni tad-demmi tul il-firxa terapewtika tad-doża. Iż-żieda ta' 12.5 mg hydrochlorothiazide ma' 300 mg ta' irbesartan darba waħda kuljum f'pazjenti li ma kinux ikkontrollati sew meta ħadu 300 mg irbesartan waħdu irriżulta f'aktar tnaqqis fil-pressjoni diastolika korretta bil-plaċebo fl-inqas livelli (24 siegħa wara li tingħata d-doża) ta' 6.1 mmHg. Il-kombinazzjoni ta' 300 mg irbesartan u 12.5 mg hydrochlorothiazide irriżultaw fi tnaqqis fuq kollox tal-pressjoni sistolika/diastolika, mnaqqsa għal plaċebo, sa 13.6/11.5 mm Hg.

Dejta klinika limitata (7 minn 22 pazjent) tissuġġerixxi li l-pazjenti mhux ikkontrollati bil-kombinazzjoni ta' 300 mg/12.5 mg jistgħu jiġu titrati 'l fuq għal 300 mg/25 mg. F'dawn il-pazjenti, kien osservat tnaqqis inkrementali fil-pressjoni tad-demmi kemm għal pressjoni sistolika tad-demmi (SBP) kif ukoll għal pressjoni diastolika tad-demmi (DBP) (13.3 u 8.3 mm Hg, rispettivament).

Doża darba kuljum ta' 150 mg irbesartan u 12.5 mg ta' hydrochlorothiazide tat-tnaqqis tal-pressjoni sistolika/diastolika fil-punt medjan ta' 12.9/6.9 mmHg aġġustat għal plaċebo (24 siegħa wara li nġhatat id-doża) f'pazjenti bi pressjoni għolja bejn hafifa għal moderata. L-oġġla effetti jseħhu f' 3-6 sigħat. Meta ġiet assessjata permezz ta' osservazzjoni ta' pressjoni ambulatorja, il-kombinazzjoni ta' 150 mg irbesartan u 12.5 mg hydrochlorothiazide darba kuljum, ikkawżat tnaqqis konsistenti fil-pressjoni matul perijodu ta' 24 siegħa bi tnaqqis medju f'24 siegħa tal-pressjoni sistolika/diastolika ta' 15.8/10.0 mmHg mnaqqsa għall-plaċebo. Meta mkejla permezz ta' osservazzjoni tal-pressjoni ambulatorja l-effetti mill-inqas għal aktar ta' CoAprovel 150 mg/12.5 mg kienu 100%. L-effetti mill-inqas għal aktar mkejla mid-dirgħajn waqt il-viżiti għand it-tabib kienu 68% u 76% għal CoAprovel 150 mg/12.5 mg u CoAprovel 300 mg/12.5 mg, rispettivament. Dawn l-effetti tul 24 siegħa kienu osservati minghajr ma sar tnaqqis eċċessiv tal-pressjoni fl-oġġla effett u huma konsistenti mat-tnaqqis sigur u effettiv tal-pressjoni tul l-intervall ta' doża waħda kuljum.

F'pazjenti li ma kinux ikkontrollati sew meta ħadu 25 mg hydrochlorothiazide waħdu, meta nġhataw irbesartan ukoll kellhom tnaqqis miżjud medju fil-pressjoni sistolika/diastolika ta' 11.1/7.2 mm Hg meta mnaqqsa għal plaċebo.

L-effett li għandu irbesartan f'kombinazzjoni ma' hydrochlorothiazide fit-tnaqqis tal-pressjoni jitfaċċa wara l-ewwel doża u jibqa' preżenti sostanzjalment f'1-2 ġimgħat, bl-effett massimu jseħh fi żmien 6-8 ġimgħat. Waqt studji li saru b'kontinwazzjoni fit-tul, l-effett ta' irbesartan/hydrochlorothiazide inżamm għal aktar minn sena. Għalkemm ma ġiex speċifikament studjat b'CoAprovel, il-pressjoni ma reġġhetx għoliet kemm b'irbesartan jew b'hydrochlorothiazide.

Ma ġiex studjat l-effett tal-kombinazzjoni ta' irbesartan u hydrochlorothiazide fuq il-morbidità u l-imwiet. Studji epidemjoloġiċi wrew li kura fit-tul b'hydrochlorothiazide tnaqqas ir-riskju ta' mwiet u morbidità kardjovaskulari.

Ir-rispons għal CoAprovel ma jiddependix mill-età u lanqas mis-sess. Bħal fil-każ ta' prodotti mediċinali oħra li jaffetwaw is-sistema renin-angiotensin, pazjenti suwed bi pressjoni għolja għandhom rispons notevolment anqas għal terapija bi ibersartan waħdu. Meta irbesartan jingħata flimkien ma' doża baxxa ta' hydrochlorothiazide (p.e 12.5 mg kuljum), ir-rispons kontra il-pressjoni għolja f'pazjenti suwed javviċina lil dak f'pazjenti mhux suwed.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja u s-sigurtà ta' CoAprovel bħala terapija inizjali għal pressjoni għolja severa (definita bħala SeDBP $\geq$ 110 mmHg) ġew evalwati fi studju b'aktar minn ċentru wieħed, b'mod każwali, *double-blind*, ikkontrollat b'mod attiv ta' 8 ġimghat, *parallel-arm*. B'kolloxx 697 pazjent intaġġlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 2:1 jew għal irbesartan/hydrochlorothiazide 150 mg/12.5 mg jew għal irbesartan 150 mg u ġew titrati bil-forza b'mod sistematiku (qabel ma r-rispons tagħhom għal doża iktar baxxa ġie vvalutat) wara ġimgha għal irbesartan/hydrochlorothiazide 300 mg/25 mg jew irbesartan 300 mg, rispettivament.

L-istudju kien magħmul minn 58% irġiel. L-età medja tal-pazjenti kienet ta' 52.5 sena, 13% kienu $\geq$ 65 sena, u 2% biss kienu $\geq$ 75 sena. Tnax fil-mija (12%) tal-pazjenti kienu diabetiċi, 34% kienu iperlipidemiċi u l-aktar kundizzjoni kardjovaskulari frekwenti kienet angina pectoris stabbli fi 3.5% tal-parteciċpanti.

L-għan ewlieni ta' dan l-istudju kien li jqabbel il-proporzjon ta' pazjenti li l-SeDBP tagħhom kien ikkontrollat (SeDBP < 90 mmHg) f'Ġimgha 5 tat-trattament. Sebgha u erbghin fil-mija (47.2%) tal-pazjenti fuq il-kombinazzjoni laħqu livell minimu ta' SeDBP < 90 mmHg meta mqabbel ma' 33.2% tal-pazjenti fuq irbesartan ($p = 0.0005$). Il-pressjoni tad-demem medja fil-linja bażi kienet bejn wieħed u ieħor 172/113 mmHg f'kull grupp ta' trattament u t-tnaqqis ta' SeSBP/SeDBP wara ħames ġimghat kien 30.8/24.0 mmHg u 21.1/19.3 mmHg għal irbesartan/hydrochlorothiazide u irbesartan, rispettivament ($p < 0.0001$).

It-tipi u l-inċidenzi ta' episodji avversi rrapportati għal pazjenti ttrattati bil-kombinazzjoni kienu simili għall-profil ta' l-episodju avvers għal pazjenti fuq monoterapija. Matul il-perjodu ta' trattament ta' 8 ġimghat, ma kien hemm ebda każ ta' sinkope rrapportat f'xi grupp tat-trattament. Kien hemm 0.6% u 0% ta' pazjenti bi pressjoni baxxa u 2.8% u 3.1% ta' pazjenti bi sturdament bħala reazzjonijiet avversi rrapportati fil-gruppi ta' kombinazzjoni u ta' monoterapija, rispettivament.

Imblokk doppju tas-sistema tar-renin-angiotensin-aldosterone (RAAS)

Żewġ provi kbar, ikkontrollati, li fihom il-parteciċpanti ntgħazlu b'mod każwali (ONTARGET (ONGOing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) u VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) eżaminaw l-użu tal-kombinazzjoni ta' inibitur ta' ACE flimkien ma' imblokkatur tar-riċetturi ta' angiotensin II. ONTARGET kien studju li twettaq f'pazjenti bi storja medika ta' mard kardjovaskulari jew ċerebrovaskulari, jew dijabete mellitus tip 2 akkumpanjat minn evidenza ta' ħsara fl-organu aħħari. VA NEPHRON-D kien studju li twettaq f'pazjenti b'dijabete mellitus tip 2 u nefropatija diabetika.

Dawn l-istudji ma wrew l-ebda effett ta' benefiċċju sinifikanti fuq ir-riżultati renali u/jew kardjovaskulari u l-mortalità, filwaqt li ġiet osservata zieda fir-riskju ta' iperkalimja, ħsara akuta fil-kliwi u/jew pressjoni baxxa meta mqabbla ma' monoterapija. Minħabba l-kwalitajiet farmakodinamiċi simili tagħhom, dawn ir-riżultati huma rilevanti wkoll għal inibituri ta' ACE u imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II oħrajn.

Għalhekk, inibituri ta' ACE u imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II m'għandhomx jintużaw fl-istess hin f'pazjenti b'nefropatija dijabetika.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) kien studju maħsub biex jittestja l-benefiċċju li jiżdied aliskiren ma' terapija standard ta' inibitur ta' ACE jew imblokkatur tar-riċetturi ta' angiotensin II f'pazjenti b'dijabete mellitus tip 2 u mard kroniku tal-kliewi, mard kardjovaskulari, jew it-tnejn. L-istudju twaqqaf kmieni minhabba żieda fir-riskju ta' riżultati avversi. Mewt kardjovaskulari u puplesija t-tnejn kienu numerikament iktar frekwenti fil-grupp ta' aliskiren milli fil-grupp tal-placebo, u avvenimenti avversi u avvenimenti avversi serji ta' interess (iperkalimja, pressjoni baxxa u disfunzjoni tal-kliewi) ġew irrappurtati b'mod iktar frekwenti fil-grupp ta' aliskiren milli fil-grupp tal-placebo.

Kanċer tal-ġilda mhux melanoma:

Skont data disponibbli minn studji epidemjoloġiċi, ġiet osservata assoċjazzjoni kumulattiva dipendenti mid-doża bejn HCTZ u NMSC. Studju wiehed kien jinkludi popolazzjoni li kienet tikkonsisti minn 71 533 każ ta' BCC u 8 629 każ ta' SCC imqabbla ma' 14 430 833 u għal 172 462 kontroll tal-popolazzjoni rispettivament. Użu kbir ta' HCTZ ($\geq 50\,000$ mg kumulattiva) ġie assoċjat ma' OR aġġustata ta' 1.29 (95 % CI: 1.23-1.35) għal BCC u 3.98 (95 % CI: 3.68-4.31) għal SCC. Ġiet osservata relazzjoni għar-rispons tad-doża kumulattiva kemm għall-BCC kif ukoll għall-SCC. Studju ieħor wera assoċjazzjoni possibbli bejn il-kanċer tax-xoffa (SCC) u l-esponiment għal HCTZ: 633 każ ta' kanċer tax-xoffa tqabblu ma' 63 067 kontroll tal-popolazzjoni, bl-użu ta' strateġija ta' teħid ta' kampjuni b'riskju ssettjat Intweriet relazzjoni għar-rispons tad-doża kumulattiva b'OR aġġustata ta' 2.1 (95 % CI: 1.7-2.6) li tiżdied għal OR 3.9 (3.0-4.9) għal użu kbir ($\sim 25\,000$ mg) u OR 7.7 (5.7-10.5) għall-ogħla doża kumulattiva ($\sim 100\,000$ mg) (ara wkoll is-sezzjoni 4.4).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

L-użu flimkien ta' hydrochlorothiazide u irbesartan m'għandu l-ebda effett fuq il-farmakoniteċi taż-żewġ mediċini.

Assorbiment

Irbesartan u hydrochlorothiazide huma attivi mill-ħalq u m'għandhomx bżonn biotransformazzjoni biex ikunu attivi. Wara li jingħata mill-ħalq CoAprovel il-biodisponibilità assoluta orali hija 60-80% u 50-80% għal irbesartan u hydrochlorothiazide, rispettivament. L-ikel ma jaffettwax il-biodisponibilità ta' CoAprovel. Il-konċentrazzjoni fil-plażma tilhaq l-ogħla livell 1.5-2 sigħat wara li tingħata mill-ħalq għal irbesartan u 1-2.5 sigħat għal hydrochlorothiazide.

Distribuzzjoni

Irbesartan jeħel mal-proteina tal-plażma b'madwar 96%, u l-għaqda mal-komponenti taċ-ċelluli tad-demmi hija negliġibbli. Il-volum ta' distribuzzjoni għal irbesartan huwa 53-93 litru. Hydrochlorothiazide jeħel mal-proteini tal-plażma bi 68%, u l-volum ta' distibuzzjoni apparenti huwa 0.83-1.14 l/kg.

Linearità/nuqqas ta' linearità

Irbesartan juri farmakokinetiċi linjari u proporzjonati mad-doża meta jingħata fuq il-firxa tad-doża ta' 10 sa 600 mg. Ġiet osservata żieda mhux proporzjonali, fl-assorbiment mill-ħalq meta tingħata doża iktar minn 600 mg; dan il-mekkaniżmu għadu mhux magħruf. It-tneħħija mill-ġisem kollu u renali hija 157-176 u 3.0-3.5 ml/min, rispettivament. Il-half-life ta' l-eliminazzjoni terminali ta' irbesartan hija 11-15-il siegħa. Il-konċentrazzjoni fissa fil-plażma tintlaħaq wara 3 ijiem minn meta tinbeda l-kura ta' darba kuljum. Kienet osservata akkumulazzjoni limitata ta' irbesartan ($< 20\%$) fil-plażma meta nġhatat doża darba kuljum repetuta. Fi studju ġew osservati konċentrazzjonijiet ta' irbesartan fil-plażma xi ftit oghla fil-pazjenti nisa bi pressjoni għolja. Madankollu ma kienx hemm differenza fil-half-life u fl-akkumulazzjoni ta' irbesartan. M'hemmx bżonn aġġustar tad-doża f'pazjenti nisa. Il-valuri ta' irbesartan AUC u C_{max} kienu wkoll xi ftit iktar f'individwi akbar fl-età (≥ 65 senegħa) milli fil-pazjenti

żgħar (18-40 sena). Madankollu il-half-life terminali ma tbiddlitx b'mod sinifikanti. M'hemmx bżonn aġġustar ta' doża f'individwi akbar fl-età. Il-medja tal-half life tal-plażma ta' hydrochlorothiazide giet irrapportata li tvarja minn 5-15-il siegħa.

Bijotrasformazzjoni

Wara li ^{14}C irbesartan jingħata mill-ħalq jew ġol-vini, 80-85% tar-radjuattività li tiċċirkola fil-plażma hi attribwita għal irbesartan mhux mibdul. Irbesartan jiġi metabolizzat fil-fwied permezz tal-konjugazzjoni mal-glucuronide u l-ossidazzjoni. Il-metabolit maġġuri li jiċċirkola huwa irbesartan glucuronide (bejn wieħed u ieħor 6%). Studji *in vitro* jindikaw li irbesartan huwa primarjament ossidat bl-enzima cytochrome P450 CYP2C9; l-isoenzima CYP3A4 għandha effett negligibbli.

Eliminazzjoni

Irbesartan u l-metaboliti tiegħu huma eliminati kemm permezz tas-sistema biljari kif ukoll permezz ta' dik renali. Wara li ^{14}C irbesartan jingħata jew mill-ħalq jew ġol-vini, madwar 20% tar-radjuattività tiġi rkuprata fl-awrina, u l-kumplement fl-ippurgar. Inqas minn 2% tad-doża toħroġ fl-awrina bħala irbesartan mhux mibdul. Hydrochlorothiazide ma jiġix metabolizzat iżda jiġi eliminat malajr permezz tal-kliwi. Għall-inqas 61% tad-doża meħuda mill-ħalq tiġi eliminata mingħajr tibdil wara 24 siegħa. Hydrochlorothiazide jgħaddi mill-plaċenta iżda mhux mill-barriera bejn il-moħħ u d-demmi, u jitneħħa fil-ħalib tas-sider.

Indeboliment Renali

F'pazjenti b'indeboliment renali jew li qed jagħmlu l-emodijalisi, il-parametri farmakokinetiċi ta' irbesartan ma tbiddlux b'mod sinifikanti. Irbesartan ma jitneħħiex bl-emodijalisi. F'pazjenti bi tneħħija ta' kreatinina < 20 ml/min, l-half-life ta' l-eliminazzjoni ta' hydrochlorothiazide giet irrapportata li tiżdied għal 21 siegħa.

Indeboliment epatiku

F'pazjenti b'ċirrozi, minn ħafifa għal moderata, il-parametri farmakokinetiċi ta' irbesartan ma jibiddlux b'mod sinifikanti. Ma sarux studji f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Irbesartan/hydrochlorothiazide

Ir-riżultati fil-firien u fil-makakki (*macaques*) f'studji li damu sa 6 xhur urew li t-teħid tal-kombinazzjoni ma żied ebda mit-tossiċitajiet irrapportati taż-żewġ komponenti meħuda separatament kif ukoll ma ġew ikkawżati ebda tossiċitajiet godda. Barra minn hekk, ma ġie osservat ebda effett sinergistiku tossikoloġiku.

Ma kienx hemm evidenza ta' mutageniċità jew klastogeniċità bil-kombinazzjoni ta' irbesartan/hydrochlorothiazide. Il-potenzjal karċinoġeniku tal-kombinazzjoni ta' irbesartan u hydrochlorothiazide ma ġiex evalwat fi studji fuq l-annimali.

L-effetti tal-kombinazzjoni ta' irbesartan/hydrochlorothiazide fuq il-fertilità ma ġewx evalwati fi studji fl-annimali. Ma deherx li kien hemm effetti teratoġeniċi f'firien li ngħataw irbesartan u hydrochlorothiazide flimkien b'dożi li jipproduċu tossiċità materna.

Irbesartan

Fi studji ta' sigurtà mhux kliniċi, dożi għoljin ta' irbesartan ikkawżaw tnaqqis fil-parametri taċ-ċelluli ħomor tad-demmi. B'dożi għoljin, ġie kkaġunat tibdil diġenerattiv fil-kliwi (bħal nefrite interstizjali, distensjoni tubulari, tubuli bażofiliċi, zieda fil-koncentrazzjonijiet ta' urea u creatinine fil-plażma) fil-far u fil-makakk u huma meqjusa bħala sekondarji għall-effetti ipotensivi ta' irbesartan li waslet għal

tnaqqis fil-perfużjoni renali. Iktar minn hekk, irbesartan ikkaġuna iperplasja/ipertrofija taċ-ċelluli jukstaglomerulari. Ġie kkunsidrat li dan l-effett kien ikkawżat minhabba l-azzjoni farmakoloġika ta' irbesartan b'rilevanza klinika żgħira.

Ma kienx hemm evidenza ta' mutageniċità, klastogeniċità jew karċinogeniċità.

Il-fertilità u l-prestazzjoni riproduttiva ma ġewx affettwati fl-istudji ta' firien irġiel u nisa. Studji fl-annimali b'irbesartan urew effetti tossiċi temporanji (żieda fil-formazzjoni ta' ħofor fil-pelvi renali, *hydroureter*, edema ta' taħt il-ġilda) fil-feti tal-firien, li ġew risolvuti wara t-twelid. Fil-fniek, abort jew reassorbiment kmieni tal-embriju ġie nnotat b'dożi li kkaġunaw tossiċità sinifikanti fl-omm, inkluż il-mewt. Ma ġewx osservati effetti teratoġeniċi fil-far jew fil-fenek. Studji fl-annimali jindikaw li irbesartan radjotikkettjat jiġi rilevat f'feti tal-firien u tal-fniek. Irbesartan jiġi eliminat fil-ħalib ta' firien li jkunu qegħdin iredgħu.

Hydrochlorothiazide

Ġiet osservata evidenza ekwivoka ta' effetti ġenotossiku jew karċinogeniku f'xi mudelli sperimentali.

6. TAGHRIF FARMACEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola:

Lactose monohydrate

Microcrystalline cellulose

Croscarmellose sodium

Hypromellose

Silicon dioxide

Magnesium stearate

Kisja b'rita:

Lactose monohydrate

Hypromellose

Titanium dioxide

Macrogol 3000

Ferric oxides ħomor u sofor

Carnauba wax

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Pakketti ta' 14-il pillola miksija b'rita f'folji tal-PVC/PVDC/Aluminju.

Pakketti ta' 28 pillola miksija b'rita f'folji tal-PCV/PVDC/Aluminju.

Pakketti ta' 30 pillola miksija b'rita f'folji tal-PCV/PVDC/Aluminju.

Pakketti ta' 56 pillola miksija b'rita f'folji tal-PVC/PVDC/Aluminju.

Pakketti ta' 84 pillola miksija b'rita f'folji tal-PVC/PVDC/Aluminju.
Pakketti ta' 90 pillola miksija b'rita f'folji tal-PCV/PVDC/Aluminju.
Pakketti ta' 98 pillola miksija b'rita f'folji tal-PVC/PVDC/Aluminju.
Pakketti ta' 56 x 1 pillola miksija b'rita kull waħda f'folji tal-PVC/PVDC/Aluminju perforati ta' doża waħda.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franza

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 15 ta' Ottubru 1998
Data tal-aħħar tiġdid: 01 ta' Ottubru 2008

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

CoAprovel 300 mg/12.5 mg pilloli miksijin b'rita.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 300 mg ta' irbesartan u 12.5 mg ta' hydrochlorothiazide.

Eċċipjent b'effett magħruf:

Kull pillola miksija b'rita fiha 89.5 mg ta' lactose (bħala lactose monohydrate).

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Lewn il-ħawħa, ibbuzzata fuq iż-żewġ naħat, ovali, b'qalb ibbuzzata fuq naħa waħda u numru 2876 mnaqqax fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kura għall-pressjoni għolja essenzjali.

Din id-doża fissa kombinata hija indikata f'pazjenti adulti li għandhom pressjoni għolja li mhix kontrollata sew b' irbesartan jew b' hydrochlorothiazide waħidhom (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

CoAprovel jista' jittiehed darba kuljum, ma' l-ikel jew waħdu.

It-titrazzjoni tad-doża bis-sustanzi individwali (i.e. irbesartan u hydrochlorothiazide) tista' tiġi rrikmandata.

Għandha tiġi kkonsiderata l-bidla diretta minn monoterapija għall-kombinazzjonijiet fissi meta tkun klinikament adattata:

- CoAprovel 150 mg/12.5 mg jista' jingħata f' pazjenti, fejn il-pressjoni mhix qed tiġi kkontrollata sew b'hydrochlorothiazide jew irbesartan 150 mg waħidhom;
- CoAprovel 300 mg/12.5 mg jista' jingħata lill-pazjenti li mhux qed ikunu kkontrollati b'mod suffiċjenti b'irbesartan 300 mg jew b'CoAprovel 150 mg/12.5 mg.
- CoAprovel 300 mg/25 mg jista' jingħata lil pazjenti li ma jkunux qed jiġu kkontrollati b'mod suffiċjenti b'CoAprovel 300 mg/12.5 mg.

Mhux irrikmandati doži oghla minn 300 mg irbesartan/25 mg hydrochlorothiazide darba kuljum. Meta neċessarju, CoAprovel jista' jingħata ma' prodott mediċinali ieħor kontra l-pressjoni għolja (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4, 4.5 u 5.1).

Popolazzjonijiet Speċjali

Indeboliment renali

Minhabba li fih il-komponent ta' hydrochlorothiazide, CoAprovel mhux irrikmandat għall-pazjenti b'disfunzjoni renali severa (tnehhija tal-krejinina < 30 ml/min). F'din il-popolazzjoni, id-dijuretici loop huma ppreferuti mit-thiazides. M'hemmx bżonn aġġustar tad-doża f'pazjenti b'indeboliment renali fejn il-tnehhija tal-krejinina renali hija ≥ 30 ml/min (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Indeboliment epatiku

CoAprovel mhux indikat f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever. Thiazides għandhom jiġu użati b'attenzjoni f'pazjenti b'indeboliment epatiku. M'hemmx bżonn aġġustar fid-doża ta' CoAprovel f'pazjenti b'indeboliment epatiku minn hafif sa moderat (ara sezzjoni 4.3).

Persuni akbar fl-età

M'hemmx bżonn aġġustar fid-doża ta' CoAprovel f'persuni akbar fl-età.

Popolazzjoni pedjatrika

CoAprovel m'huwiex rakkomandat għall-użu fit-tfal u l-adoloxxenti minhabba li s-sigurtà u l-effikaċja ma għewx determinati s'issa. Dejta mhux disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu orali.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1 jew għal xi sustanzi oħra derivati minn sulfonamide (hydrochlorothiazide hija sustanza derivata minn sulfonamide)
- It-tieni u t-tielet trimestru tat-tqala (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.6)
- Indeboliment renali sever (tnehhija tal-krejinina < 30 ml/min)
- Ipokaliemja rifrattorja, iperkalċimja
- Indeboliment epatiku sever, ċirrozi biljari u kolestazi
- L-użu fl-istess hin ta' CoAprovel ma' prodotti li jkun fihom aliskiren hu kontraindikant f'pazjenti b'dijabete mellitus jew indeboliment tal-kliwi (rata ta' filtrazzjoni mill-glomeruli (GFR) < 60 ml/min/1.73 m²) (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Pressjoni baxxa - Pazjenti bi tnaqqis ta' volum: CoAprovel kien rarament assoċjat ma' pressjoni baxxa sintomatika f'pazjenti bi pressjoni għolja mingħajr fatturi ta' riskju oħra għall-pressjoni baxxa. Pressjoni baxxa sintomatika tista' tkun iżjed mistennija f'pazjenti li jbatu minn tnaqqis ta' volum u/jew sodium minhabba terapija diuretika qawwija, dieta restritta mill-melħ, dijarea jew rimettar. Dawn il-kondizzjonijiet għandhom jiġu korretti qabel tinbeda il-kura b'CoAprovel.

Stenozi ta' l-arterja renali - Pressjoni għolja renovaskulari: hemm riskju ikbar ta' pressjoni baxxa severa u ta' insuffiċjenza renali meta pazjenti li għandhom stenozi bilaterali ta' l-arterja renali, jew stenozi ta' l-arterja li tagħti għall-kilwa waħda taħdem, jiġu kkurati b'impedituri ta' l-enzima li tikkonverti l-angiotensin jew b' antagonisti tar-riċetturi angiotensin-II. Għalkemm m'hemmx xejn dokumentat li dan isir b'CoAprovel, effetti simili għandhom ikunu mistennija.

Indeboliment renali u trapjant tal-kliwi: meta CoAprovel jintuża f'pazjenti b'indeboliment tal-funzjoni renali, hija rrikmandata osservazzjoni perijodika tal-livelli tal-potassium fis-serum, tal-krejinina u tal-uric acid. M'hemmx esperjenza meta CoAprovel jingħata lill-pazjenti li riċentament kellhom trapjant tal-kliwi. CoAprovel m'għandux jintuża f'pazjenti b'indeboliment renali sever (tnehhija tal-krejinina < 30 ml/min) (ara sezzjoni 4.3). Pazjenti b'indeboliment tal-funzjoni renali jista' jkollhom azotemija assoċjata mad-dijuretiku thiazide. M'hemmx bżonn aġġustar

fid-doża f'pazjenti b'indeboliment renali jekk il-tnehhija tal-kreatinina tkun ≥ 30 ml/min. Madankollu, f'pazjenti b'indeboliment renali minn hafif sa moderat (tnehhija tal-kreatinina ≥ 30 ml/min iżda < 60 ml/min) din id-doża fissa kombinata għandha tiġi mogħtija b'attenzjoni.

Imblokk doppju tas-sistema tar-renin-angiotensin-aldosterone (RAAS - renin-angiotensin-aldosterone system): hemm evidenza li l-użu fl-istess hin ta' inibituri ta' ACE, imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II jew aliskiren iżid ir-riskju ta' pressjoni baxxa, iperkalimja u tnaqqis fil-funzjoni tal-kliwi (li jinkludi insuffiċjenza akuta tal-kliwi). Imblokk doppju ta' RAAS permezz tal-użu kombinat ta' inibituri ta' ACE, imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II jew aliskiren għalhekk mhuwiex rakkomandat (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1).

Jekk terapija b'imblokk doppju tkun ikkunsidrata li hi assolutament meħtieġa, din għandha ssir biss taħt is-supervizjoni ta' speċjalista u tkun suġġetta għal monitoraġġ frekwenti mill-qrib tal-funzjoni tal-kliwi, elettroliti u pressjoni tad-demm.

Inibituri ta' ACE u imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II m'għandhomx jintużaw fl-istess hin f'pazjenti b'nefropatija dijabetika.

Indeboliment epatiku: thiazides għandhom jintużaw b'attenzjoni f'pazjenti b'indeboliment tal-funzjoni epatika jew b'mard progressiv fil-fwied, minhabba li tibdil żgħir ta' fluwidu u ta' bilanċ fl-elettroliti jista' jwassal għall-koma epatika. Għad m'hemm x esperjenza klinika b'CoAprovel f'pazjenti b'indeboliment epatiku.

Stenozi tal-valv aortiku u mitrali, kardjomijopatija ipertrofika ostruttiva: bħal fil-każ ta' vażodilatorji oħra, għandha tingħata attenzjoni speċjali f'pazjenti li jsofru minn stenozi aortika jew mitrali jew kardjomijopatija ipertrofika ostruttiva.

Aldosteroniżmu primarju: pazjenti b'aldosteroniżmu primarju generalment ma jirrispondux għall-prodotti mediċinali ta' kontra l-pressjoni li jaħdmu billi jinpedixxu s-sistema tar-renin-angiotensin. Għalhekk, mhux irrikmandat l-użu ta' CoAprovel.

Effetti metabolici u endokrinali: it-terapija bit-thiazide tista' tfixxkel it-tolleranza tal-glucose. Waqt it-terapija bit-thiazide tista' tibda tidher id-dijabete li ma tkunx dehret qabel Irbesartan jista' jikkawża ipoglicemija, speċjalment f'pazjenti dijabetiċi. Wiehed għandu jikkunsidra monitoraġġ xieraq taz-zokkor fid-demm f'pazjenti ttrattati b'insulina jew antidijabetiċi; meta jkun indikat, jista' jkun hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża tal-insulina jew tal-antidijabetiċi (ara sezzjoni 4.5).

Żidiet fil-livelli tal-kolesterol u tat-trigliceridi ġew assoċjati mat-terapija dijuretika thiazide; madankollu b'doża ta' 12.5 mg ta' CoAprovel, l-effetti li ġew irrapportati kienu minimi jew xejn.

Tista' ssehh iperuriċemija jew tihrax gotta ċara f'xi pazjenti li jirċievu it-terapija thiazide.

Żbilanċ ta' l-elettroliti: bħal f'kull pazjent li jirċievi terapija dijuretika, għandhom jiġu determinati perjodikament fi spazju ta' żmien xieraq l-elettroliti fis-serum.

Thiazides, li jinkludu hydrochlorothiazide, jistgħu jikkawżaw żbilanċ fil-fluwidu jew fl-elettroliti (ipokalimja, iponatremja u alkalozi ipokloremika). Sintomi ta' allarm li jindikaw żbilanċ fil-fluwidu jew fl-elettroliti huma nixfa fil-ħalq, għatx, debbulizza, letarġija, ħedla, irrekwitezza, ugiġħ fil-muskoli jew bugħawwieġ, għeja kbira muskolari, pressjoni baxxa, oligurja, takikardija, u disturbi gastrointestinali bħal dardir jew rimettar.

Għalkemm ipokalimja tista' tiżviluppa bl-użu ta' dijuretiċi thiazide, terapija konkorrenti ma' irbesartan tista' tnaqqas l-ipokalimja ikkawżata mid-dijuretiċi. Ir-riskju ta' l-ipokalimja huwa l-akbar f'pazjenti b'ċirrozi fil-fwied, f'pazjenti li qed ikollhom dijuresi mgħaġġla, f'pazjenti li mhux qed jirċievu biżżejjed elettroliti orali, u f'pazjenti li qed jieħdu terapija konkomitanti ta' kortikosteroidi jew ACTH. Għal kuntrarju, minhabba li CoAprovel fih irbesartan, jista' jkun hemm iperkalimja speċjalment fil-preżenza ta' indeboliment renali u/jew insuffiċjenza tal-qalb u dijabete. Hija rrikmandata osservazzjoni adegwata tal-potassium fis-serum f'pazjenti li għandhom dan ir-riskju.

Id-dijuretiċi li ma jnaqqas il-potassium, supplimenti tal-potassium jew sostituti li fihom il-potassium għandhom jingħataw b'attenzjoni flimkien ma' CoAprovel (ara sezzjoni 4.5).

M'hemm l-ebda evidenza li turi li irbesartan inaqqas jew jimpedixxi l-iponatremija kkaġunata mid-dijuretiċi. Generalment, in-nuqqas tal-chloride jkun ħafif u ħafna drabi ma jinhtiegħ li tingħata kura.

Thiazides jistgħu jnaqqsu t-tneħħija urinarja tal-calcium u jikkawwaw li l-calcium fis-serum jogħla xi ftit f'intervalli maqsuma fl-assenza ta' mard magħruf fil-metaboliżmu tal-calcium. Iperkalċemja qawwija tista' tkun ta' evidenza li hemm ipertajrojdizmu mistoħbi. Thiazides għandhom jitwaqqfu qabel ma jsiru t-testijiet fuq il-funzjoni tal-paratirojde.

Gie muri li thiazides iżidu t-tneħħija urinarja tal-magnesium, li tista' twassal f'ipomagneżimja.

Anġjoedima intestinali:

Giet irrapportata anġjoedima intestinali f'pazjenti ttrattati b'antagonisti tar-riċettur ta' angiotensin II, inkluż CoAprovel (ara sezzjoni 4.8). Dawn il-pazjenti ppreżentaw b'uġiġħ addominali, dardir, rimettar, u dijarea. Is-sintomi għaddew wara li twaqqfu l-antagonisti tar-riċettur ta' angiotensin II. Jekk tiġi ddijanostikata anġjoedima intestinali, CoAprovel għandu jitwaqqaf u għandu jinbeda monitoraġġ xieraq sakemm is-sintomi jkunu għaddew kompletament.

Lithium: mhux irrikmandat l-użu flimkien ta' lithium u CoAprovel (ara sezzjoni 4.5).

Testijiet anti-doping: hydrochlorothiazide li jinsab f'dan il-prodott mediċinali tista' tipproduċi riżultat analitiku pożittiv f'test anti-doping.

Ġenerali: f'pazjenti, li għandhom it-ton vaskulari u l-funzjoni renali jiddependu l-aktar mill-attività tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone (p.e. pazjenti li jbatu minn insuffiċjenza tal-qalb kongestiva jew mard renali, inkluż stenożi ta' l-arterja renali), il-kura b'impedituri ta' enzimi li jikkonvertu angiotensin jew b'riċetturi antagonisti angiotensin-II li jaffettwaw din is-sistema ġew assoċjati ma' pressjoni baxxa akuta, ażeotemja, oligurja, jew rament insuffiċjenza renali akuta (ara sezzjoni 4.5). Bħal ma jiġri b'kull mediċina kontra pressjoni għolja, it-tnaqqis eċċessiv ta' pressjoni f'pazjenti li jbatu minn kardjopatija iskemika jew minn mard kardjovaskulari iskemiku jista' jwassal għal infart mijokardjaku jew għal attakk ta' puplesija.

Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva għal hydrochlorothiazide jistgħu jinhassu f'pazjenti li għandhom jew m'għandhomx rekord ta' allergija jew azzma tal-bronki, imma hemm aktar ċans li jiġru f'pazjenti li kellhom dawn l-attakki.

L-użu ta' diuretiċi thiazide gie rrapportat li jaggrava jew jattiva lupus erythematosus sistemiku.

Każijiet ta' reazzjonijiet ta' fotosensittività ġew irrapportati b'dijuretiċi ta' thiazides (ara sezzjoni 4.8). Jekk isseħħ reazzjoni ta' fotosensittività matul it-trattament, huwa rrakkomandat li t-trattament jitwaqqaf. Jekk jitqies li jkun hemm bżonn l-għoti mill-ġdid ta' diuretiku, huwa rrakkomandat li jiġu protetti partijiet esposti għax-xemx jew għal UVA artifiċjali.

Tqala: antagonisti tar-riċettur ta' angiotensin II ma għandhomx jinbdew matul it-tqala. Sakemm terapija b'AIIRA ma tkunx meqjusa essenzjali, il-pazjenti li jkunu qegħdin jippjanaw li joħorgu tqal għandhom jinqalbu għal trattamenti ta' kontra pressjoni għolja alternattivi li għandhom profil ta' sigurtà stabbilit sabiex jintużaw waqt it-tqala. Meta tiġi ddijanostikata tqala, trattament b'AIIRA għandu jitwaqqaf minnufih, u jekk xieraq, għandha tinbeda terapija alternattiva (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.6).

Effużjoni korojdali, Mijopija Akuta u Glawkoma Akuta Sekondarja ta' Għeluq tal-Angolu: mediċini li fihom sulfonamide jew derivat ta' sulfonamide, jistgħu jikkawwaw reazzjoni idjosinkratika, u dan jista' jirriżulta f'effużjoni korojdali b'difett fil-kamp viżiv, mijopija temporanja u glawkoma akuta ta' għeluq tal-angolu. Filwaqt li hydrochlorothiazide huwa sulfonamide, każijiet iżolati biss ta' glawkoma

akuta ta' għeluq tal-angolu ġew irrapportati s'issa b'hydrochlorothiazide. Is-sintomi jinkludu bidu akut ta' preċiżjoni viżiva mnaqqsqa jew uġiġh okulari u normalment dan isehh wara ftit siegħat sa ġimgħat mill-bidu tat-tehid tal-medicina. Glawkoma akuta ta' għeluq tal-angolu mhux ikkurata twassal għal telfien permanenti fil-vista. Il-kura primarja hija li t-tehid tal-medicina jieqaf kemm jista' jkun malajr. Jista' jkun hemm bżonn li jiġu kkunsidrati kuri mediċi jew kirurġiċi fil-pront jekk il-pressjoni fl-għajn tibqa' mhux ikkontrollata. Fatturi ta' riskju għall-iżvilupp ta' glawkoma akuta tal-għeluq tal-angolu jistgħu jinkludu storja ta' allergija għal sulfonamide jew għall-penicillina (ara sezzjoni 4.8).

Eċċipjenti:

CoAprovel 300 mg/12.5 mg pillola miksija b'rita fiha l-lactose. Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, bid-defiċjenza totali ta' lactase jew bi problemi ta' assorbiment ta' glucose-galactose m'għandhomx jieħdu din il-medicina.

CoAprovel 300 mg/12.5 mg pillola miksija b'rita fiha s-sodium. Din il-medicina fiha inqas minn mmol l ta' sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri tista' tghid essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

Kanċer tal-ġilda mhux melanoma

Ġie osservat riskju akbar ta' kanċer tal-ġilda mhux melanoma (NMSC) [karċinoma ta' ċellola bażali (BCC) u karċinoma ta' ċellola skwamuża (SCC)] b'doża kumulattiva li tiżdied ta' esponiment għal hydrochlorothiazide (HCTZ) fiż-żewġ studji epidemjoloġiċi bbażati fuq ir-Registru Nazzjonali tal-Kanċer fid-Danimarka. L-azzjonijiet ta' fotosensittività ta' HCTZ jistgħu jaġixxu bħala mekkaniżmu possibbli għal NMSC.

Pazjenti li jieħdu HCTZ għandhom jiġu informati bir-riskju ta' NMSC u għandhom jingħataw il-parir biex jiċċekkjaw b'mod regolari l-ġilda għal kull leżjoni ġdida u jirrappurtaw minnufih kull leżjonijiet fil-ġilda li huma suspettati. Miżuri preventivi possibbli bħal esponiment limitat għad-dawl tax-xemx u għar-raġġi UV u, f'każ ta' esponiment, il-pazjenti għandhom jingħataw il-parir li jkollhom protezzjoni adegwata biex inaqqsu r-riskju tal-kanċer tal-ġilda. Leżjonijiet tal-ġilda li huma suspettati għandhom jiġu eżaminati minnufih b'inkluzjoni potenzjali ta' eżaminazzjonijiet istoloġiċi tal-bijopsiji. L-użu ta' HCTZ jista' jkun li jrid jerga' jiġi kkunsidrat f'pazjenti li esperjenzaw NMSC qabel (ara wkoll sezzjoni 4.8).

Tossiċità Respiratorja Akuta

B'mod rari hafna ġew irrapportati każijiet severi ta' tossiċità respiratorja akuta, inkluż is-sindromu ta' diffikultà respiratorja akuta (ARDS *acute respiratory distress syndrome*) wara t-tehid ta' hydrochlorothiazide. Tipikament edema pulmonari tiżviluppa fi żmien minuti sa sigħat mit-tehid ta' hydrochlorothiazide. Mill-bidu, is-sintomi jinkludu dispnea, deni, deterjorazzjoni pulmonari u ipotensjoni. Jekk tiġi ssuspettata dijanjosi ta' ARDS, CoAprovel għandu jitwaqqaf u jingħata trattament xieraq. Hydrochlorothiazide m'għandux jingħata lil pazjenti li preċedement kellihom ARDS wara li hađu hydrochlorothiazide.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Mediċini ohra kontra l-pressjoni għolja: l-effett ta' CoAprovel kontra l-pressjoni għolja jista' jiżdied meta jingħata flimkien ma' mediċini ohra ta' kontra l-pressjoni għolja. Irbesartan u hydrochlorothiazide (b'doži sa 300 mg irbesartan/25 mg hydrochlorothiazide) ingħataw mingħajr periklu ma' mediċini ohra kontra l-pressjoni għolja inklużi l-imblokkaturi tal-kanali ta' calcium u mblokkaturi beta-adrenergic. Kura minn qabel b'doži għoljin ta' diuretici tista' tirriżulta fi tnaqqis ta' volum u riskju ta' pressjoni baxxa meta tinbeda l-kura b'irbesartan flimkien jew mingħajr diuretici thiazide jekk it-tnaqqis tal-volum ma jiġix korrett minn qabel (ara sezzjoni 4.4).

Prodotti li fihom aliskiren jew inibituri ta' ACE: dejta minn provi kliniċi wriet li imblokk doppju tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone (RAAS) permezz tal-użu kombinat ta' inibituri ta' ACE, imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II jew aliskiren, hu assoċjat ma' frekwenza oghla ta' avvenimenti avversi bħal pressjoni baxxa, iperkalimja u tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi (li jinkludi insuffiċjenza akuta tal-kliewi) meta mqabbel mal-użu ta' sustanza waħda li taġixxi fuq RAAS (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.1).

Lithium: zidiet riversibbli tal-konċentrazzjonijiet ta' lithium fis-serum u tossiċità ġew irrapportati waqt l-amministrazzjoni konkomitanti tal-lithium ma' l-impedituri ta' l-enzimi li jikkonvertu angiotensin. Effetti simili ġew irrapportati rarament hafna b'irbesartan sa issa. U wkoll, tneħħija renali ta' lithium titnaqqas b'thiazides u għalhekk, ir-riskju ta' tossiċità minn lithium tista' tiżdied b'CoAprovel. Għalhekk, il-kombinazzjoni ta' lithium u CoAprovel mhiex irrikmandata (ara sezzjoni 4.4). Jekk tinħass il-ħtieġa ta' din il-kombinazzjoni, hija rrikmandata osservazzjoni bir-reqqa tal-livelli tal- lithium fis-serum.

Prodotti mediċinali li jaffettwaw il-potassium: l-effett fit-tnaqqis ta' potassium ikkaġunat minn hydrochlorothiazide jonqos minhabba l-effett potassium-sparing ta' irbesartan. Madankollu, dan l-effett ta' hydrochlorothiazide fuq il-potassium fis-serum, huwa mistenni li jiżdied bi prodotti mediċinali oħra assoċjati ma' telf ta' potassium u ipokalemja (p.e. dijuretiċi kalijuretiċi oħra, lassativi, amphotericin, carbenoxolone, penicillin G sodium). Minn naħa l-oħra, ibbażat fuq l-esperjenza bl-użu ta' prodotti mediċinali oħra li jostakolaw is-sistema ta' renin-angiotensin, użu konkomitanti ta' dijuretiċi potassium-sparing, supplimenti tal-potassium, sostituti tal-melħ li fihom il-potassium u mediċini oħra li jistgħu jżidu l-livelli tal-potassium fis-serum (p.e. heparin sodium) jistgħu jwasslu għal żidied tal-potassium fis-serum. Monitoraġġ adegwat tal-potassium fis-serum f'pazjenti f'riskju huwa rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

Prodotti mediċinali affettwati b'tidil tal-potassium fis-serum: osservazzjoni perijodika tal- potassium fis-serum hija rrikmandata meta CoAprovel jiġi mogħti flimkien ma' prodotti mediċinali oħra affettwati b'disturbi tal-potassium fis-serum (p.e. digitalis glycosides, antiarritmiċi).

Mediċini anti-infjammatorji mhux sterojdi: meta antagonisti ta' angiotensin II jingħataw simultanjament ma' mediċini anti-infjammatorji mhux sterojdi (jiġifieri inibituri COX-2 selettivi, acetylsalicylic acid (> 3 g/għurnata) u NSAIDs mhux selettivi), jista' jkun hemm tnaqqis ta' l-effett kontra l-pressjoni għolja.

Bħal fil-każ ta' l-inibituri ACE, l-użu konkomitanti ta' antagonisti ta' angiotensin II u NSAIDs jista' jwassal għal riskju akbar ta' deterjorament tal-funzjoni renali, inkluża l-possibbiltà ta' insuffiċjenza renali akuta, u żieda ta' potassium fis-serum, speċjalment f'pazjenti li diġà kellhom funzjoni renali hażina. It-tahlita għandha tingħata b'attenzjoni, speċjalment fl-anzjani. Il-pazjenti għandhom jiġu idratati sewwa, u għandha tingħata konsiderazzjoni għall-monitoraġġ tal-funzjoni renali wara l-bidu ta' terapija konkomitanti, u perijodikament wara.

Repaglinide: irbesartan għandu l-potenzjal li jinibixxi OATP1B1. F'studju kliniku, ġie rrapportat li irbesartan zied is- C_{max} u l-AUC ta' repaglinide (sustrat ta' OATP1B1) b'1.8 darbiet u b'1.3 darbiet, rispettivament, meta ġie mogħti siegħa qabel repaglinide. F'studju ieħor, ma ġiet irrapportata ebda interazzjoni farmakokinetika rilevanti meta ż-żewġ mediċini ngħataw flimkien. Għalhekk, aġġustament fid-doża ta' trattament antidijabetiku bħal repaglinide jista' jkun meħtieġ (ara sezzjoni 4.4).

Tagħrif addizzjonali dwar l-effetti ta' irbesartan ma' mediċini oħra: fi studji kliniċi, il-farmakokinetiċi ta' irbesartan ma kinux affettwati minn hydrochlorothiazide. Irbesartan jiġi metabolizzat prinċipalment b'CYP2C9 u b'mod anqas estensiv bi glukuronidazzjoni. Ma kienu osservati ebda interazzjonijiet farmakokinetiċi jew farmakodinamiċi sinifikanti meta irbesartan ingħata ma' warfarin, prodott mediċinali metabolizzat b'CYP2C9. L-effetti ta' indutturi ta' CYP2C9 bħal rifampicin fuq il-farmakokinetika ta' irbesartan ma ġewx evalwati. Il-farmakokinetika ta' digoxin ma nbidlitx meta ngħata ma' irbesartan.

Tagħrif addizzjonali dwar l-effetti ta' hydrochlorothiazide ma' mediċini oħra: meta jingħataw flimkien, il-prodotti mediċinali segwenti jistgħu jinteraġixxu ma' dijuretiċi thiazide:

Alkoħol: jista' jkun hemm żieda fil-pressjoni baxxa ortostatika;

Mediċini kontra d-dijabete (mediċini li jittieħdu mill-ħalq u insulina): jista' jkun hemm bżonn aġġustar tad-doża tal-prodott mediċinali kontra d-dijabete (ara sezzjoni 4.4);

Cholestyramine u Colestipol resins: l-assorbiment ta' hydrochlorothiazide jiġi imfixxkel fil-preżenza ta' anionic exchange resins. CoAprovel għandu jittiehed mill-inqas siegħa qabel jew erba' sigħat wara dawn il-mediċini;

Kortikosteroidi, ACTH: tnaqqis fl-elettroliti, speċjalment ipokalemija, jista' jiżdied;

Digitalis glycosides: ipokalemija jew ipomagneżemja ikkaġunati minhabba thiazide jistgħu jiffavorixxu l-bidu ta' aritmiji kardjaċi kkawżati minn digitalis (ara sezzjoni 4.4);

Mediċini anti-inflammatorji mhux steroidi: l-amministrazzjoni ta' mediċini anti-inflammatorji mhux steroidi jistgħu jnaqqsu l-effetti dijuretiċi, natrijuretiċi u ta' kontra l-pressjoni għolja tat-thiazide f'xi pazjenti;

Pressor amines (p.e. noradrenaline): l-effetti tal-pressor amines jistgħu jonqsu, iżda mhux biżżejjed biex teskludi l-użu tagħhom;

Rilassanti Nondepolarizing tal-muskolu skeletali (p.e. tubocurarine): l-effetti ta' rilassanti nondepolarizing tal-muskolu skeletali jistgħu jiżdiedu b'hydrochlorothiazide;

Mediċini kontra l-gotta: jista' jkun hemm il-bżonn ta' aġġustar tad-dożi ta' mediċini kontra l-gotta minhabba li hydrochlorothiazide jista' jgħolli l-livell ta' serum uric acid. Jista' jkun hemm bżonn żieda fid-doża ta' probenecid jew sulfinpyrazone. L-użu flimkien ta' dijuretiċi thiazide jistgħu jżidu l-inċidenza ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva għal-allopurinol;

Calcium salts: dijuretiċi thiazide jistgħu jgħollu l-livelli ta' calcium fis-serum calcium minhabba tnaqqis ta' eskrezzjoni. Jekk jinhtieg li jingħataw supplimenti tal-calcium jew mediċini calcium sparing (p.e. kura bil-Vitamina D), il-livelli ta' serum ta' calcium għandhom jiġu osservati u d-doża tal-calcium aġġustata kif meħtieġ;

Carbamazepine: l-użu fl-istess ħin ta' carbamazepine u hydrochlorothiazide ġie assoċjat mar-riskju ta' iponatremija sintomatika. L-elettroliti għandhom jiġu mmonitorjati matul użu fl-istess ħin. Jekk possibbli, għandha tintuża klassi oħra ta' dijuretiċi;

Interazzjonijiet oħra: thiazides jistgħu jżidu l-effet iperglicemiku tal-beta-blockers u ta' diazoxide. Il-mediċini antikolinergici (p.e atropine, beperiden) jistgħu jżidu l-biodisponibilità tad-dijuretiċi tat-tip thiazide billi jnaqqsu l-motilità gastro-intestinali u r-rata ta' tbatil ta' l-istonku. Thiazides jistgħu jżidu r-riskju ta' effetti avversi ikkaġunati b'amantadine. Thiazides jistgħu jnaqqsu l-eskrezzjoni renali tal-mediċini ċitotossici (p.e cyclophosphamide, methotrexate) u jżidu l-effetti majolosoppressivi tagħhom.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Antagonisti ta' Reċetturi ta' Angiotensin II (AIIRAs)

L-użu ta' AIIRAs mhuwiex rakkomandat matul l-ewwel tliet xhur tat-tqala (ara sezzjoni 4.4). L-użu ta' AIIRAs huwa kontra-indikat matul it-tieni u t-tielet trimestri tat-tqala (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Evidenza epidemjoloġika dwar ir-riskju tat-teragenoċità wara espożizzjoni għal inibituri ACE matul l-ewwel tliet xhur tat-tqala ma kienitx konklussiva; madankollu, żieda żgħira fir-riskju ma tistax tiġi eskluża. Filwaqt li ma hemm ebda data epidemjoloġika dwar ir-riskji b'Inibituri ta' Reċetturi ta' Angiotensin II (AIIRAs), jistgħu jeżistu riskji simili għal din il-klassi ta' mediċini. Sakemm terapija AIIRA kontinwa mhijiex meqjusa essenzjali, il-pazjenti li jkunu qegħdin jippjanaw li joħorgu tqal għandhom jinqalbu għal trattamenti alternattivi ta' kontra l-pressjoni għolja li għandhom profil ta' sigurtà stabbilit għal użu waqt tqala. Meta tiġi dijanjostikata tqala, trattament b'AIIRA għandu jitwaqqaf minnufih, u, jekk xieraq, għandha tinbeda terapija alternattiva.

Espożizzjoni għal terapija AIIRA matul it-tieni u t-tielet trimestri hija magħrufa li twassal għal tossiċità tal-fetu uman (tnaqqis fil-funzjoni tal-kliwi, oligohydramnios, tnaqqis fl-ossifikazzjoni tal-għadam tar-ras) u tossiċità neonatali (nuqqas fil-funzjoni tal-kliwi, pressjoni baxxa, iperkalemija) (Ara sezzjoni 5.3).

Jekk seħhet espożizzjoni għall-AIIRAs mit-tieni trimestru tat-tqala, huwa rrakkomandat kontroll bl-ultrasound tal-funzjoni renali u tal-kranju.

Trabi li ommijiethom ħadu AIIRAs għandhom jiġu osservati mill-qrib għal pressjoni baxxa (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Hydrochlorothiazide

Ftit hemm esperjenza b'hydrochlorothiazide waqt tqala, b'mod speċjali matul l-ewwel trimestru. Studji f'animali mhux biżżejjed. Hydrochlorothiazide jaqsam il-plaċenta. Fuq il-bażi tal-mekkaniżmu ta' azzjoni farmakoloġiku ta' hydrochlorothiazide, l-użu tiegħu matul it-tieni u t-tielet trimestru jista' jikkomprometti l-perfużjoni fetu-plaċentali u jista' jikkawża effetti fuq il-fetu u effetti neonatali bħal ikterus, disturb fil-bilanċ tal-elettroliti u tromboċitopenja.

Hydrochlorothiazide ma għandux jintuża għal edema gestazzjonali jew preklampsija minħabba r-riskju ta' tnaqqis fil-volum tal-plasma u ipoperfużjoni plaċentali, mingħajr effett ta' benefiċċju fuq il-kors tal-marda.

Hydrochlorothiazide ma għandux jintuża għal pressjoni għolja essenzjali f'nisa tqal għajr f'sitwazzjonijiet rari fejn ma setgħet tintuża ebda kura oħra.

Billi CoAprovel fih hydrochlorothiazide, mhux irrikmandat waqt l-ewwel trimestru tat-tqala. Jinhtieg li tingħata kura alternattiva qabel ma jkun hemm il-ħsieb ta' tqala.

Treddiġh

Antagonisti ta' Reċetturi ta' Angiotensin II (AIIRAs)

Minħabba li m'hemm l-ebda informazzjoni disponibbli dwar l-użu ta' CoAprovel waqt il-perjodu ta' treddiġh, CoAprovel mhuwiex rakkomandat u kuri alternattivi li għandhom profili tas-sigurtà stabbiliti ahjar waqt it-treddiġh huma preferibbli, speċjalment meta omm tkun tredda' tarbija tat-twelid jew tarbija li twieldet qabel iż-żmien.

Mhux magħruf jekk irbesartan jew il-metaboliti tiegħu jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Dejta farmakodinamika / tossikoloġika fil-firien uriet li kien hemm eliminazzjoni ta' irbesartan jew il-metaboliti tiegħu fil-ħalib tas-sider (għad-dettalji ara 5.3).

Hydrochlorothiazide

Hydrochlorothiazide jiġi eliminat fil-ħalib tal-bniedem f'ammonti żgħar. Thiazides f'dozi għoljin li jikkawżaw dijurezi intensa jistgħu jinibixxu l-produzzjoni tal-ħalib. L-użu ta' CoAprovel matul it-treddiġh mhuwiex rakkomandat. Jekk CoAprovel jintuża matul it-treddiġh, id-dozi għandhom jinżammu baxxi kemm jista' jkun.

Fertilità

Irbesartan ma kellu ebda effett fuq il-fertilità ta' firien ikkurati u fuq il-frieh tagħhom sal-livelli tad-doża li jagħtu bidu għall-ewwel sinjali ta' tossiċità parentali (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Skond il-kwalitajiet farmakodinamiċi tiegħu, CoAprovel mhux suppost li jkollu effett fuq il-hila li ssuq jew thaddem magni. Waqt is-sewqan jew thaddim ta' magni wiehed għandu joqgħod attent għax xi kultant jista' jhoss xi sturdament jew ghejja waqt il-kura kontra l-pressjoni għolja.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

L-għoti ta' irbesartan/hydrochlorothiazide flimkien

Fost 898 pazjent bil-pressjoni għolja li hadu diversi dozi ta' irbesartan/hydrochlorothiazide (medda ta' 37.5 mg/6.25 mg għal 300 mg/25 mg) fi provi bil-placebo bħala kontroll, 29.5% tal-pazjenti esperjenzaw reazzjonijiet avversi. L-aktar reazzjonijiet avversi komuni rapportati kienu sturdament (5.6%), gheja (4.9%), tqalligh/dardir (1.8%), u awrinazzjoni abnormali (1.4%). Barra minn hekk, zidiet fin-nitroġenu tal-urea fid-demm (BUN) (2.3%), creatine kinase (1.7%), u kreatinina (1.1%) kienu osservati ta' spiss fil-provi.

It-Tabella 1 tagħti r-reazzjonijiet avversi osservati minn rapportaġġ spontanju u fi provi kkontrollati bi placebo.

Il-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi hija definita permezz tal-konvenzjoni li ġejja: komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1\,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10\,000$ sa $< 1/1\,000$); rari hafna ($< 1/10\,000$). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa għandhom jitniżżlu skond is-serjetà tagħhom. L-effetti li huma aktar serji għandhom jitniżżlul-ewwel, segwiti minn daww inqas serji.

Tabella 1: Reazzjonijiet Avversi fi Provi Kkontrollati bi Placebo u Rapporti Spontanji

<i>Investigazzjonijiet:</i>	Komuni:	zidiet fin-nitroġenu ta' l-urea tad-demm (BUN), kreatinina u creatine kinase
	Mhux komuni:	tnaqqis fil-potassium u fis-sodium tas-serum
<i>Disturbi fil-qalb:</i>	Mhux komuni:	sinkope, pressjoni baxxa, takikardija, edema
<i>Disturbi fis-sistema nervuża:</i>	Komuni:	sturdament
	Mhux komuni:	sturdament ortostatiku
	Mhux magħrufa:	uġiġħ ta' ras
<i>Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika:</i>	Mhux magħrufa:	tinnitus
<i>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali:</i>	Mhux magħrufa:	sogħla
<i>Disturbi gastro-intestinali:</i>	Komuni:	dardir/rimettar
	Mhux komuni:	dijarea
	Mhux magħrufa:	dispepsija, disgwesja
<i>Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja:</i>	Komuni:	tneħhi l-awrina b'mod anormali
	Mhux magħrufa:	funzjoni renali indebolita inkluż każijiet iżolati ta' kollass renali f'pazjenti f'riskju (ara sezzjoni 4.4)
<i>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi:</i>	Mhux komuni:	nefha fl-estrematajiet
	Mhux magħrufa:	artralġija, mijalġija
<i>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni:</i>	Mhux magħruf:	iperkalemja
<i>Disturbi vaskulari:</i>	Mhux komuni:	fwawar
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata:</i>	Komuni:	gheja kbira
<i>Disturbi fis-sistema immuni:</i>	Mhux magħrufa:	każijiet rari ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva bħal anġjoedema, raxx, urtikarja

<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara:</i>	Mhux komuni:	suffeġra
	Mhux magħrufa:	epatite, funzjoni anormali tal-fwied
<i>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider:</i>	Mhux komuni:	disfunzjoni sesswali, tibdil fil-libidu

Aktar taġġir fuq komponenti individwali: minbarra r-reazzjonijiet avversi msemmijin hawn fuq għal dan il-prodott kombinat, reazzjonijiet avversi oħrajn li ġew irrapportati ma' wieħed minn dawn il-komponenti individwali jistgħu jkunu reazzjonijiet avversi potenzjali ma' CoAprovel. It-Tabelli 2 u 3 taht jiddeskrivu fid-dettall ir-reazzjonijiet avversi rrapportati mal-komponenti individwali ta' CoAprovel.

Tabella 2: Reazzjonijiet avversi rrapportati ma' l-użu ta' **irbesartan** waħdu

<i>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</i>	Mhux magħrufa:	anemija, tromboċitopenija
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata:</i>	Mhux komuni:	uġiġh fis-sider
<i>Disturbi fis-sistema immuni</i>	Mhux magħruf	Reazzjoni anafilattika inkluż xokk anafilattiku
<i>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</i>	Mhux magħruf	ipoglicemija
<i>Disturbi gastrointestinali:</i>	Rari:	aŋġjoedima intestinali

Tabella 3: Reazzjonijiet avversi rrapportati ma' l-użu ta' **hydrochlorothiazide** waħdu

<i>Investigazzjonijiet:</i>	Mhux magħrufa:	żbilanċ fl-elettroliti (li tinkludi l-ipokalemija u l-iponatremja, ara sezzjoni 4.4), iperuricemija glikożurja, iperglicemija, żieda fil-kolesterol u trigliceridi
<i>Disturbi fil-qalb:</i>	Mhux magħrufa:	arritmji kardijaci
<i>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika:</i>	Mhux magħrufa:	anemija aplastika, dipressjoni tal-mudullun tal-ghadam, newtropenja/agranuloċitozi, anemija emolitika, lewkopenja, tromboċitopenja
<i>Disturbi fis-sistema nervuża:</i>	Mhux magħrufa:	vertigo, parasteżija, sturdament, irrekweitezza
<i>Disturbi fl-ġhajnejn:</i>	Mhux magħrufa:	vista mċajpra li tgħaddi, xanthopsia, mijopija akuta u glawkoma akuta sekondarja ta' għeluq tal-angolu, effużjoni koroidali
<i>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali:</i>	Rari ħafna:	sindromu ta' diffikultà respiratorja akuta (ARDS) (ara sezzjoni 4.4)
	Mhux magħrufa:	diffikultà respiratorja (inkluż pulmonite u edema pulmonari)
<i>Disturbi gastro-intestinali:</i>	Mhux magħrufa:	pankreatite, anoressja, dijarea, stitikezza, irritazzjoni fl-istonku, sijaladenite, nuqqas ta' aptit
<i>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja:</i>	Mhux magħrufa:	nefrite interstizjali, disfunzjoni renali
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda:</i>	Mhux magħrufa:	reazzjonijiet anafilattiċi, nekroliżi epidermali tossika, aŋġite nekrotizzanti (vaskulite, vaskulite kutanja), reazzjonijiet tal-ġilda bħal lupus eritematożi, riattivazzjoni tal-lupus eritematożi kutanja, reazzjonijiet fotosensittivi, raxx, urtikarja

<i>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi:</i>	Mhux magħrufa:	għeja, spażmu tal-muskoli
<i>Disturbi vaskulari:</i>	Mhux magħrufa:	pressjoni baxxa tal-qagħda
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata:</i>	Mhux magħrufa:	deni
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara:</i>	Mhux magħrufa:	suffejra (suffejra intraepatika kolestatika)
<i>Disturbi psikjatriċi:</i>	Mhux magħrufa:	dipressjoni, disturbi fl-irqad
<i>Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi):</i>	Mhux magħrufa:	kanċer tal-ġilda mhux melanoma (Karċinoma ta' ċellola bażali u Karċinoma ta' ċellola skwamuża)

Kanċer tal-ġilda mhux melanoma: Skont data disponibbli minn studji epidemjoloġiċi, għet osservata assoċjazzjoni kumulattiva dipendenti mid-doża bejn HCTZ u NMSC (ara ukoll sezzjoni 4.4 u 5.1).

L-episodji avversi dipendenti fuq id-doża ta' hydrochlorothiazide (b'mod partikolari disturbi elettrolitiċi) jistgħu jiżiedu meta jkun qed jiġi ttitrat il-hydrochlorothiazide.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' Appendiċi V.

4.9 Doża eċċessiva

M'hemmx biżżejjed informazzjoni speċifika fuq il-kura ta' doża eċċessiva ta' CoAprovel. Il-pazjent għandu jkun osservat mill-viċin u l-kura għandha tkun sintomatika u ta' support. L-immaniġġjar jiddependi fuq iż-żmien minn meta tittiehed u minn kemm huma qawwija s-sintomi. Miżuri ssuġġeriti jinkludu induzzjoni tar-rimettar u/jew tal-ħasil gastriku. Il-faħam attivat jista' jkun utli fit-trattament ta' doża eċċessiva. L-elettroliti u l-kreatinina fis-serum għandhom jiġu mkejlin ta' spiss. Jekk titbaxxa l-pressjoni, il-pazjent għandu joqgħod mimdud, u jingħata sostituzzjoni tal-melħ u volum malajr.

Is-sintomi l-iktar ċari ta' doża eċċessiva ta' irbesartan huma mistennija li jkunu pressjoni baxxa, u takikardija; bradikardija tista' tiġri wkoll.

Doża eċċessiva ta' hydrochlorothiazide hija assoċjata ma' tnaqqis fl-elettroliti (ipokalemija, ipokloremija, iponatremija) u deidrazzjoni minhabba diġurezi eċċessiva. L-iktar sinjali u sintomi komuni ta' doża eċċessiva huma dardir u nġhas. Ipokalemija tista' tikkaguna spażmi tal-muskoli u/jew aritmiji kardijaċi aċċentwati minhabba l-użu flimkien ta' glikosidi diġitali jew minhabba ċerti mediċini antiaritmici.

Irbesartan ma jitneħħiex bl-emodjalizi. Ma giex stabbilit kemm jitneħħa hydrochlorothiazide bid-djalizi tad-demmm.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: antagonisti ta' angiotensin-II, kombinati
Kodiċi ATC: C09DA04.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

CoAprovel huwa kombinazzjoni ta' antagonist ta' riċettur angiotensin-II, irbesartan u diuretiku thiazide, hydrochlorothiazide. Il-kombinazzjoni ta' dawn l-ingredjenti għandha effett anti-ipertensiv miżjud, inaqas il-pressjoni tad-demm fi grad aktar minn kull ingredjent waħdu.

Irbesartan huwa antagonist qawwi, attiv mill-halq, antagonist selettiv tar-riċettur angiotensin-II (sub tip AT₁). Huwa mistenni li jimblokka l-azzjonijiet kollha ta' l-angiotensin-II medjati mir-riċettur AT₁, minghajr m'għandu x'jaqsam ma' l-orijini jew rotta ta' sinteżi ta' l-angiotensin-II. L-antagoniżmu selettiv tar-riċetturi ta' l-angiotensin-II (AT₁), jirriżulta f'żidiet fil-livelli fil-plażma ta' renin u fil-livelli ta' angiotensin-II, u fi tnaqqis fil-koncentrazzjoni tal-plażma aldosterone. Il-livelli tal-potassium fis-serum mhumiex affettwati b'mod sinifikanti b'irbesartan waħdu f'dożi rikmandati lill-pazjenti li m'għandhomx riskju ta' żbilanċ ta' l-elettroliti (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5). Irbesartan ma jinpedixx l-ACE (kinase-II), enzima li tiġġenera l-angiotensin-II u tiddiżintegra ukoll il-bradikininina f'metaboliti inattivi. Irbesartan m'għandux bżonn ta' attivazzjoni metabolika biex ikun attiv.

Hydrochlorothiazide huwa diuretiku thiazide. Għad mhux magħruf għal kollox il-mekkaniżmu ta' l-effett anti-ipertensiv tad-diuretiki tat-tip thiazide. Thiazides jaffettwaw il-mekkaniżmu tubulari renali tar-riassorbiment ta' l-elettroliti u jżidu direttament l-eskrezzjoni tas-sodium u tal-chloride f'ammonti kważi ekwivalenti. L-azzjoni diuretika ta' hydrochlorothiazide tnaqqas il-volum tal-plażma, iżjed l-attività tar-renin fil-plażma, u jżid it-tmexxija ta' l-aldosterone, bil-konsegwenza li jżid it-telf ta' potassium u bicarbonate fl-awrina u tnaqqas il-potassium fis-serum. Preżumibbilment minhabba l-inblukkar fis-sistema renin-angiotensin-aldosterone, meta hydrochlorothiazide jingħata flimkien ma' irbesartan jista' jinqaleb bil-kontra t-telf tal-potassium assoċjat ma' dawn id-diuretiki. Bil-hydrochlorothiazide, id-diurezi tibda' fi żmien 2 sigħat, u l-ogħla effett ikun wara madwar 4 sigħat, waqt li l-azzjoni ddum madwar 6-12-il siegħa.

Il-kombinazzjoni ta' hydrochlorothiazide u irbesartan tipproduċi tnaqqis addittiv relatat mad-doża fil-pressjoni tad-demm tul il-firxa terapewtika tad-doża. Iż-żieda ta' 12.5 mg hydrochlorothiazide ma' 300 mg ta' irbesartan darba waħda kuljum f'pazjenti li ma kinux ikkontrollati sew meta hadu 300 mg irbesartan waħdu irriżulta f'aktar tnaqqis fil-pressjoni diastolika korretta bil-placebo fl-inqas livelli (24 siegħa wara li tingħata d-doża) ta' 6.1 mmHg. Il-kombinazzjoni ta' 300 mg irbesartan u 12.5 mg hydrochlorothiazide irriżultaw fi tnaqqis fuq kollox tal-pressjoni sistolika/diastolika, mnaqqsa għal placebo, sa 13.6/11.5 mm Hg.

Dejta klinika limitata (7 minn 22 pazjent) tissuggerixxi li l-pazjenti mhux ikkontrollati bil-kombinazzjoni ta' 300 mg/12.5 mg jistgħu jiġu titrati 'l fuq għal 300 mg/25 mg. F'dawn il-pazjenti, kien osservat tnaqqis inkrementali fil-pressjoni tad-demm kemm għal pressjoni sistolika tad-demm (SBP) kif ukoll għal pressjoni diastolika tad-demm (DBP) (13.3 u 8.3 mm Hg, rispettivament).

Doża darba kuljum ta' 150 mg irbesartan u 12.5 mg ta' hydrochlorothiazide tat-tnaqqis tal-pressjoni sistolika/diastolika fil-punt medjan ta' 12.9/6.9 mmHg aġġustat għal placebo (24 siegħa wara li nġhatat id-doża) f'pazjenti bi pressjoni għolja bejn hafifa għal moderata. L-ogħla effetti jseħħu f' 3-6 sigħat. Meta giet assessjata permezz ta' osservazzjoni ta' pressjoni ambulatorja, il-kombinazzjoni ta' 150 mg irbesartan u 12.5 mg hydrochlorothiazide darba kuljum, ikkawżat tnaqqis konsistenti fil-pressjoni matul perijodu ta' 24 siegħa bi tnaqqis medju f'24 siegħa tal-pressjoni sistolika/diastolika ta' 15.8/10.0 mmHg mnaqqsa għall-placebo. Meta mkejla permezz ta' osservazzjoni tal-pressjoni ambulatorja l-effetti mill-inqas għal aktar ta' CoAprovel 150 mg/12.5 mg kienu 100%. L-effetti mill-inqas għal aktar mkejla mid-dirgħajn waqt il-viżti għand it-tabib kienu 68% u 76% għal CoAprovel 150 mg/12.5 mg u CoAprovel 300 mg/12.5 mg, rispettivament. Dawn l-effetti tul 24 siegħa kienu osservati minghajr ma sar tnaqqis eċċessiv tal-pressjoni fl-ogħla effett u huma konsistenti mat-tnaqqis sigur u effettiv tal-pressjoni tul l-intervall ta' doża waħda kuljum.

F'pazjenti li ma kinux ikkontrollati sew meta hadu 25 mg hydrochlorothiazide waħdu, meta nġhataw irbesartan ukoll kellhom tnaqqis miżjud medju fil-pressjoni sistolika/diastolika ta' 11.1/7.2 mm Hg meta mnaqqsa għal placebo.

L-effett li għandu irbesartan f'kombinazzjoni ma' hydrochlorothiazide fit-tnaqqis tal-pressjoni jitfaċċa wara l-ewwel doża u jibqa' preżenti sostanzjalment f'1-2 ġimgħat, bl-effett massimu jsehh fi żmien 6-8 ġimgħat. Waqt studji li saru b'kontinwazzjoni fit-tul, l-effett ta' irbesartan/hydrochlorothiazide inżamm għal aktar minn sena. Għalkemm ma ġiex speċifikament studjat b'CoAprovel, il-pressjoni ma reġghetx għoliet kemm b'irbesartan jew b'hydrochlorothiazide.

Ma ġiex studjat l-effett tal-kombinazzjoni ta' irbesartan u hydrochlorothiazide fuq il-morbidità u l-imwiet. Studji epidemjoloġiċi wrew li kura fit-tul b'hydrochlorothiazide tnaqqas ir-riskju ta' mwiet u morbidità kardjovaskulari.

Ir-rispons għal CoAprovel ma jiddependix mill-età u lanqas mis-sess. Bħal fil-każ ta' prodotti mediċinali oħra li jaffetwaw is-sistema renin-angiotensin, pazjenti suwed bi pressjoni għolja għandhom rispons notevolment anqas għal terapija bi ibersartan wahdu. Meta irbesartan jingħata flimkien ma' doża baxxa ta' hydrochlorothiazide (p.e 12.5 mg kuljum), ir-rispons kontra il-pressjoni għolja f'pazjenti suwed javviċina lil dak f'pazjenti mhux suwed.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja u s-sigurtà ta' CoAprovel bħala terapija inizjali għal pressjoni għolja severa (definita bħala SeDBP $\geq$ 110 mmHg) ġew evalwati fi studju b'aktar minn centru wiehed, b'mod każwali, *double-blind*, ikkontrollat b'mod attiv ta' 8 ġimgħat, *parallel-arm*. B'kollox 697 pazjent intagħżlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 2:1 jew għal irbesartan/hydrochlorothiazide 150 mg/12.5 mg jew għal irbesartan 150 mg u ġew titrati bil-forza b'mod sistematiku (qabel ma r-rispons tagħhom għal doża iktar baxxa ġie vvalutat) wara ġimgħa għal irbesartan/hydrochlorothiazide 300 mg/25 mg jew irbesartan 300 mg, rispettivament.

L-istudju kien magħmul minn 58% irġiel. L-età medja tal-pazjenti kienet ta' 52.5 sena, 13% kienu $\geq$ 65 sena, u 2% biss kienu $\geq$ 75 sena. Tnax fil-mija (12%) tal-pazjenti kienu diabetiċi, 34% kienu iperlipidemiċi u l-aktar kundizzjoni kardjovaskulari frekwenti kienet angina pectoris stabbli fi 3.5% tal-partekipanti.

L-għan ewlieni ta' dan l-istudju kien li jqabbel il-proporzjon ta' pazjenti li l-SeDBP tagħhom kien ikkontrollat (SeDBP < 90 mmHg) f'Ġimgħa 5 tat-trattament. Sebgha u erbghin fil-mija (47.2%) tal-pazjenti fuq il-kombinazzjoni laħqu livell minimu ta' SeDBP < 90 mmHg meta mqabbel ma' 33.2% tal-pazjenti fuq irbesartan ($p = 0.0005$). Il-pressjoni tad-demmm medja fil-linja bażi kienet bejn wiehed u ieħor 172/113 mmHg f'kull grupp ta' trattament u t-tnaqqis ta' SeSBP/SeDBP wara hames ġimgħat kien 30.8/24.0 mmHg u 21.1/19.3 mmHg għal irbesartan/hydrochlorothiazide u irbesartan, rispettivament ($p < 0.0001$).

It-tipi u l-inċidenzi ta' episodji avversi rrapportati għal pazjenti ttrattati bil-kombinazzjoni kienu simili għall-profil ta' l-episodju avvers għal pazjenti fuq monoterapija. Matul il-perjodu ta' trattament ta' 8 ġimgħat, ma kien hemm ebda każ ta' sinkope rrapportat f'xi grupp tat-trattament. Kien hemm 0.6% u 0% ta' pazjenti bi pressjoni baxxa u 2.8% u 3.1% ta' pazjenti bi sturdament bħala reazzjonijiet avversi rrapportati fil-gruppi ta' kombinazzjoni u ta' monoterapija, rispettivament.

Imblokk doppju tas-sistema tar-renin-angiotensin-aldosterone (RAAS)

Żewġ provi kbar, ikkontrollati, li fihom il-partekipanti ntgħażlu b'mod każwali (ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) u VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) eżaminaw l-użu tal-kombinazzjoni ta' inibitur ta' ACE flimkien ma' imblokkatur tar-riċetturi ta' angiotensin II. ONTARGET kien studju li twettaq f'pazjenti bi storja medika ta' mard kardjovaskulari jew ċerebrovaskulari, jew dijabete mellitus tip 2 akkumpanjat minn evidenza ta' ħsara fl-organu aħħari. VA NEPHRON-D kien studju li twettaq f'pazjenti b'dijabete mellitus tip 2 u nefropatija dijabetika.

Dawn l-istudji ma wrew l-ebda effett ta' benefiċċju sinifikanti fuq ir-riżultati renali u/jew kardjovaskulari u l-mortalità, filwaqt li ġiet osservata żieda fir-riskju ta' iperkalimja, ħsara akuta fil-

kliewi u/jew pressjoni baxxa meta mqabbla ma' monoterapija. Minhabba l-kwalitajiet farmakodinamiċi simili tagħhom, dawn ir-riżultati huma rilevanti wkoll għal inibituri ta' ACE u imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II oħrajn.

Għalhekk, inibituri ta' ACE u imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II m'għandhomx jintużaw fl-istess hin f'pazjenti b'nefropatija dijabetika.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) kien studju maħsub biex jittestja l-benefiċċju li jiġdied aliskiren ma' terapija standard ta' inibitur ta' ACE jew imblokkatur tar-riċetturi ta' angiotensin II f'pazjenti b'dijabete mellitus tip 2 u mard kroniku tal-kliewi, mard kardjovaskulari, jew it-tnejn. L-istudju twaqqaf kmieni minhabba żieda fir-riskju ta' riżultati avversi. Mewt kardjovaskulari u puplesija t-tnejn kienu numerikament iktar frekwenti fil-grupp ta' aliskiren milli fil-grupp tal-placebo, u avvenimenti avversi u avvenimenti avversi serji ta' interess (iperkalimja, pressjoni baxxa u disfunzjoni tal-kliewi) ġew irrappurtati b'mod iktar frekwenti fil-grupp ta' aliskiren milli fil-grupp tal-placebo.

Kanċer tal-ġilda mhux melanoma:

Skont data disponibbli minn studji epidemjoloġiċi, ġiet osservata assoċjazzjoni kumulattiva dipendenti mid-doża bejn HCTZ u NMSC. Studju wiehed kien jinkludi popolazzjoni li kienet tikkonsisti minn 71,533 każ ta' BCC u 8,629 każ ta' SCC imqabbla ma' 14,430,833 u għal 172,462 kontroll tal-popolazzjoni rispettivament. Użu kbir ta' HCTZ ($\geq 50,000$ mg kumulattiva) ġie assoċjat ma' OR aġġustata ta' 1.29 (95 % CI: 1.23-1.35) għal BCC u 3.98 (95 % CI: 3.68-4.31) għal SCC. Ġiet osservata relazzjoni għar-rispons tad-doża kumulattiva kemm għall-BCC kif ukoll għall-SCC. Studju ieħor wera assoċjazzjoni possibbli bejn il-kanċer tax-xoffa (SCC) u l-esponiment għal HCTZ: 633 każ ta' kanċer tax-xoffa tqabblu ma' 63,067 kontroll tal-popolazzjoni, bl-użu ta' strateġija ta' teħid ta' kampjuni b'riskju ssettjat Intweriet relazzjoni għar-rispons tad-doża kumulattiva b'OR aġġustata ta' 2.1 (95 % CI: 1.7-2.6) li tiżdied għal OR 3.9 (3.0-4.9) għal użu kbir ($\sim 25,000$ mg) u OR 7.7 (5.7-10.5) għall-ogħla doża kumulattiva ($\sim 100,000$ mg) (ara wkoll is-sezzjoni 4.4).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

L-użu flimkien ta' hydrochlorothiazide u irbesartan m'għandu l-ebda effett fuq il-farmakoniteċi taż-żewġ mediċini.

Assorbiment

Irbesartan u hydrochlorothiazide huma attivi mill-ħalq u m'għandhomx bżonn biotransformazzjoni biex ikunu attivi. Wara li jingħata mill-ħalq CoAprovel il-biodisponibilità assoluta orali hija 60-80% u 50-80% għal irbesartan u hydrochlorothiazide, rispettivament. L-ikel ma jaffettwax il-biodisponibilità ta' CoAprovel. Il-konċentrazzjoni fil-plażma tilhaq l-ogħla livell 1.5-2 sigħat wara li tingħata mill-ħalq għal irbesartan u 1-2.5 sigħat għal hydrochlorothiazide.

Distribuzzjoni

Irbesartan jehel mal-proteina tal-plażma b'madwar 96%, u l-għaqda mal-komponenti taċ-ċelluli tad-demm hija negligibbli. Il-volum ta' distribuzzjoni għal irbesartan huwa 53-93 litru.

Hydrochlorothiazide jehel mal-proteini tal-plażma bi 68%, u l-volum ta' distibuzzjoni apparenti huwa 0.83-1.14 l/kg.

Linearità/nuqqas ta' linearità

Irbesartan juri farmakokinetiċi linjari u proporzjonati mad-doża meta jingħata fuq il-firxa tad-doża ta' 10 sa 600 mg. Ġiet osservata żieda mhux proporzjonali, fl-assorbiment mill-ħalq meta tingħata doża iktar minn 600 mg; dan il-mekkaniżmu għadu mhux magħruf. It-tneħħija mill-ġisem kollu u renali hija 157-176 u 3.0-3.5 ml/min, rispettivament. Il-half-life ta' l-eliminazzjoni terminali ta' irbesartan hija 11-15-il siegħa. Il-konċentrazzjoni fissa fil-plażma tintlaħaq wara 3 ijiem minn meta tinbeda l-kura ta' darba kuljum. Kienet osservata akkumulazzjoni limitata ta' irbesartan ($< 20\%$) fil-plażma meta ngħatat

doża darba kuljum repetuta. Fi studju ġew osservati konċentrazzjonijiet ta' irbesartan fil-plażma xi ftit oġhla fil-pazjenti nisa bi pressjoni għolja. Madankollu ma kienx hemm differenza fil-half-life u fl-akkumulazzjoni ta' irbesartan. M'hemmx bżonn aġġustar tad-doża f'pazjenti nisa. Il-valuri ta' irbesartan AUC u C_{max} kienu wkoll xi ftit iktar f'individwi akbar fl-età (≥ 65 senġha) milli fil-pazjenti żgħar (18-40 sena). Madankollu il-half-life terminali ma tiddilix b'mod sinifikanti. M'hemmx bżonn aġġustar ta' doża f'individwi akbar fl-età. Il-medja tal-half life tal-plażma ta' hydrochlorothiazide ġiet irrapportata li tvarja minn 5-15-il sieġha.

Bijotrasformazzjoni

Wara li ^{14}C irbesartan jingħata mill-halq jew ġol-vini, 80-85% tar-radjuattività li tiċċirkola fil-plażma hi attribwita għal irbesartan mhux mibdul. Irbesartan jiġi metabolizzat fil-fwied permezz tal-konjugazzjoni mal-glucuronide u l-ossidazzjoni. Il-metabolit maġġuri li jiċċirkola huwa irbesartan glucuronide (bejn wieħed u ieħor 6%). Studji *in vitro* jindikaw li irbesartan huwa primarjament ossidat bl-enzima cytochrome P450 *CYP2C9*; l-isoenzima *CYP3A4* għandha effett negligibbli.

Eliminazzjoni

Irbesartan u l-metaboliti tiegħu huma eliminati kemm permezz tas-sistema biljari kif ukoll permezz ta' dik renali. Wara li ^{14}C irbesartan jingħata jew mill-halq jew ġol-vini, madwar 20% tar-radjuattività tiġi rkuprata fl-awrina, u l-kumplement fl-ippurgar. Inqas minn 2% tad-doża toħroġ fl-awrina bħala irbesartan mhux mibdul. Hydrochlorothiazide ma jiġix metabolizzat iżda jiġi eliminat malajr permezz tal-kliwi. Għall-inqas 61% tad-doża meħuda mill-halq tiġi eliminata mingħajr tiddil wara 24 sieġha. Hydrochlorothiazide jgħaddi mill-plaċenta iżda mhux mill-barriera bejn il-moħħ u d-demem, u jitneħħa fil-halib tas-sider.

Indeboliment Renali

F'pazjenti b'indeboliment renali jew li qed jagħmlu l-emodijalisi, il-parametri farmakokinetiċi ta' irbesartan ma tiddilux b'mod sinifikanti. Irbesartan ma jitneħħix bl-emodijalisi. F'pazjenti bi tneħħija ta' kreatinina < 20 ml/min, l-half-life ta' l-eliminazzjoni ta' hydrochlorothiazide ġiet irrapportata li tiżdied għal 21 sieġha.

Indeboliment epatiku

F'pazjenti b'ċirrozi, minn hafifa għal moderata, il-parametri farmakokinetiċi ta' irbesartan ma jitbiddlax b'mod sinifikanti. Ma sarux studji f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Irbesartan/hydrochlorothiazide

Ir-riżultati fil-firien u fil-makakki (*macaques*) f'studji li damu sa 6 xhur urew li t-teħid tal-kombinazzjoni ma żied ebda mit-tossiċitajiet irrapportati taż-żewġ komponenti meħuda separatament kif ukoll ma ġew ikkawżati ebda tossiċitajiet godda. Barra minn hekk, ma ġie osservat ebda effett sinerġistiku tossikoloġiku.

Ma kienx hemm evidenza ta' mutageniċità jew klastogeniċità bil-kombinazzjoni ta' irbesartan/hydrochlorothiazide. Il-potenzjal karċinoġeniku tal-kombinazzjoni ta' irbesartan u hydrochlorothiazide ma ġiex evalwat fi studji fuq l-annimali.

L-effetti tal-kombinazzjoni ta' irbesartan/hydrochlorothiazide fuq il-fertilità ma ġewx evalwati fi studji fl-annimali. Ma deherx li kien hemm effetti teratoġeniċi f'firien li ngħataw irbesartan u hydrochlorothiazide flimkien b'dożi li jipproduċu tossiċità materna.

Irbesartan

Fi studji ta' sigurtà mhux kliniċi, dożi għoljin ta' irbesartan ikkawżaw tnaqqis fil-parametri taċ-ċelluli ħomor tad-demm. B'dożi għoljin, ġie kkaġunat tibdil diġenerattiv fil-kliewi (bħal nefrite interstizjali, distensjoni tubulari, tubuli bażofiliċi, żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' urea u creatinine fil-plażma) fil-far u fil-makakk u huma meqjusa bħala sekondarji għall-effetti ipotensivi ta' irbesartan li waslet għal tnaqqis fil-perfużjoni renali. Iktar minn hekk, irbesartan ikkaġuna iperplasja/ipertrofija taċ-ċelluli jukstaglomerulari. Ġie kkunsidrat li dan l-effett kien ikkawżat minhabba l-azzjoni farmakoloġika ta' irbesartan b'rilevanza klinika żgħira..

Ma kienx hemm evidenza ta' mutageniċità, klastogeniċità jew karċinoġeniċità.

Il-fertilità u l-prestazzjoni riproduttiva ma ġewx affettwati fl-istudji ta' firien irġiel u nisa. Studji fl-annimali b'irbesartan urew effetti tossiċi temporanji (żieda fil-formazzjoni ta' ħofor fil-pelvi renali, *hydroureter*, edema ta' taht il-ġilda) fil-feti tal-firien, li ġew risolvuti wara t-twelid. Fil-fniek, abort jew reassorbiment kmieni tal-embriju ġie nnotat b'dożi li kkaġunaw tossiċità sinifikanti fl-omm, inkluż il-mewt. Ma ġewx osservati effetti teratoġeniċi fil-far jew fil-fenek. Studji fl-annimali jindikaw li irbesartan radjotikkettjat jiġi rilevati f'feti tal-firien u tal-fniek. Irbesartan jiġi eliminat fil-ħalib ta' firien li jkunu qegħdin iredgħu.

Hydrochlorothiazide

Ġiet osservata evidenza ekwivoka ta' effett ġenotossiku jew karċinoġeniku f'xi mudelli esperimentali.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola:

Lactose monohydrate

Microcrystalline cellulose

Croscarmellose sodium

Hypromellose

Silicon dioxide

Magnesium stearate

Kisja b'rita:

Lactose monohydrate

Hypromellose

Titanium dioxide

Macrogol 3000

Ferric oxides ħomor u sofor

Carnauba wax

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Pakketti ta' 14-il pillola miksija b'rita f'folji tal-PVC/PVDC/Aluminju.
Pakketti ta' 28 pillola miksija b'rita f'folji tal-PCV/PVDC/Aluminju.
Pakketti ta' 30 pillola miksija b'rita f'folji tal-PCV/PVDC/Aluminju.
Pakketti ta' 56 pillola miksija b'rita f'folji tal-PVC/PVDC/Aluminju.
Pakketti ta' 84 pillola miksija b'rita f'folji tal-PVC/PVDC/Aluminju.
Pakketti ta' 90 pillola miksija b'rita f'folji tal-PCV/PVDC/Aluminju.
Pakketti ta' 98 pillola miksija b'rita f'folji tal-PVC/PVDC/Aluminju.
Pakketti ta' 56 x 1 pillola miksija b'rita kull waħda f'folji tal-PVC/PVDC/Aluminju perforati ta' doża waħda.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-lijijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franza

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 15 ta' Ottubru 1998
Data tal-aħħar tiġdid: 01 ta' Ottubru 2008

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

CoAprovel 300 mg/25 mg pilloli miksijin b'rita.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 300 mg ta' irbesartan u 25 mg ta' hydrochlorothiazide.

Eċċipjent b'effett magħruf:

Kull pillola miksija b'rita fiha 53.3 mg ta' lactose (bħala lactose monohydrate).

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Roża, ibbuzzata fuq iż-żewġ naħat, ovali, b'qalb ibbuzzata fuq naħa waħda u numru 2788 mnaqqax fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kura għall-pressjoni għolja essenzjali.

Din id-doża fissa kombinata hija indikata f'pazjenti adulti li għandhom pressjoni għolja li mhix kontrollata sew b' irbesartan jew b' hydrochlorothiazide waħidhom (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

CoAprovel jista' jittiehed darba kuljum, ma' l-ikel jew waħdu.

It-titrazzjoni tad-doża bis-sustanzi individwali (i.e. irbesartan u hydrochlorothiazide) tista' tiġi rrikmandata.

Għandha tiġi kkonsiderata l-bidla diretta minn monoterapija għall-kombinazzjonijiet fissi meta tkun klinikament adattata:

- CoAprovel 150 mg/12.5 mg jista' jingħata f' pazjenti, fejn il-pressjoni mhix qed tiġi kkontrollata sew b'hydrochlorothiazide jew irbesartan 150 mg waħidhom;
- CoAprovel 300 mg/12.5 mg jista' jingħata lill-pazjenti li mhux qed ikunu kkontrollati b'mod suffiċjenti b'irbesartan 300 mg jew b'CoAprovel 150 mg/12.5 mg.
- CoAprovel 300 mg/25 mg jista' jingħata lil pazjenti li ma jkunux qed jiġu kkontrollati b'mod suffiċjenti b'CoAprovel 300 mg/12.5 mg.

Mhux irrikmandati doži oghla minn 300 mg irbesartan/25 mg hydrochlorothiazide darba kuljum. Meta neċessarju, CoAprovel jista' jingħata ma' prodott mediċinali ieħor kontra l-pressjoni għolja (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4, 4.5 u 5.1).

Popolazzjonijiet Speċjali

Indeboliment renali

Minhabba li fih il-komponent ta' hydrochlorothiazide, CoAprovel mhux irrikmandat għall-pazjenti b'disfunzjoni renali severa (tnehhija tal-krejinina < 30 ml/min). F'din il-popolazzjoni, id-dijuretici loop huma ppreferuti mit-thiazides. M'hemmx bżonn aġġustar tad-doża f'pazjenti b'indeboliment renali fejn il-tnehhija tal-krejinina renali hija ≥ 30 ml/min (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Indeboliment epatiku

CoAprovel mhux indikat f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever. Thiazides għandhom jiġu użati b'attenzjoni f'pazjenti b'indeboliment epatiku. M'hemmx bżonn aġġustar fid-doża ta' CoAprovel f'pazjenti b'indeboliment epatiku minn hafif sa moderat (ara sezzjoni 4.3).

Persuni akbar fl-età

M'hemmx bżonn aġġustar fid-doża ta' CoAprovel f'persuni akbar fl-età.

Popolazzjoni pedjatrika

CoAprovel m'huwiex rakkomandat għall-użu fit-tfal u l-adoloxxenti minhabba li s-sigurtà u l-effikaċja ma għewx determinati s'issa. Dejta mhux disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu orali.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1 jew għal xi sustanzi oħra derivati minn sulfonamide (hydrochlorothiazide hija sustanza derivata minn sulfonamide)
- It-tieni u t-tielet trimestru tat-tqala (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.6)
- Indeboliment renali sever (tnehhija tal-krejinina < 30 ml/min)
- Ipokaliemja rifrattorja, iperkalċimja
- Indeboliment epatiku sever, ċirrozi biljari u kolestazi
- L-użu fl-istess hin ta' CoAprovel ma' prodotti li jkun fihom aliskiren hu kontraindikant f'pazjenti b'dijabete mellitus jew indeboliment tal-kliwi (rata ta' filtrazzjoni mill-glomeruli (GFR) < 60 ml/min/1.73 m²) (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Pressjoni baxxa - Pazjenti bi tnaqqis ta' volum: CoAprovel kien rarament assoċjat ma' pressjoni baxxa sintomatika f'pazjenti bi pressjoni għolja mingħajr fatturi ta' riskju oħra għall-pressjoni baxxa. Pressjoni baxxa sintomatika tista' tkun iżjed mistennija f'pazjenti li jbatu minn tnaqqis ta' volum u/jew sodium minhabba terapija diuretika qawwija, dieta restritta mill-melħ, dijarea jew rimettar. Dawn il-kondizzjonijiet għandhom jiġu korretti qabel tinbeda il-kura b'CoAprovel.

Stenozi ta' l-arterja renali - Pressjoni għolja renovaskulari: hemm riskju ikbar ta' pressjoni baxxa severa u ta' insuffiċjenza renali meta pazjenti li għandhom stenozi bilaterali ta' l-arterja renali, jew stenozi ta' l-arterja li tagħti għall-kilwa wahda taħdem, jiġu kkurati b'impedituri ta' l-enzima li tikkonverti l-angiotensin jew b' antagonisti tar-riċetturi angiotensin-II. Għalkemm m'hemmx xejn dokumentat li dan isir b'CoAprovel, effetti simili għandhom ikunu mistennija.

Indeboliment renali u trapjant tal-kliwi: meta CoAprovel jintuża f'pazjenti b'indeboliment tal-funzjoni renali, hija rrikmandata osservazzjoni perjodika tal-livelli tal-potassium fis-serum, tal-krejinina u tal-uric acid. M'hemmx esperjenza meta CoAprovel jingħata lill-pazjenti li riċentament kellhom trapjant tal-kliwi. CoAprovel m'għandux jintuża f'pazjenti b'indeboliment renali sever (tnehhija tal-krejinina < 30 ml/min) (ara sezzjoni 4.3). Pazjenti b'indeboliment tal-funzjoni renali jista' jkollhom azotemija assoċjata mad-dijuretiku thiazide. M'hemmx bżonn aġġustar

fid-doża f'pazjenti b'indeboliment renali jekk il-tnehhija tal-kreatinina tkun ≥ 30 ml/min. Madankollu, f'pazjenti b'indeboliment renali minn hafif sa moderat (tnehhija tal-kreatinina ≥ 30 ml/min iżda < 60 ml/min) din id-doża fissa kombinata għandha tiġi mogħtija b'attenzjoni.

Imblokk doppju tas-sistema tar-renin-angiotensin-aldosterone (RAAS - renin-angiotensin-aldosterone system): hemm evidenza li l-użu fl-istess hin ta' inibituri ta' ACE, imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II jew aliskiren iżid ir-riskju ta' pressjoni baxxa, iperkalimja u tnaqqis fil-funzjoni tal-kliwi (li jinkludi insuffiċjenza akuta tal-kliwi). Imblokk doppju ta' RAAS permezz tal-użu kombinat ta' inibituri ta' ACE, imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II jew aliskiren għalhekk mhuwiex rakkomandat (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1).

Jekk terapija b'imblokk doppju tkun ikkunsidrata li hi assolutament meħtieġa, din għandha ssir biss taħt is-supervizjoni ta' speċjalista u tkun suġġetta għal monitoraġġ frekwenti mill-qrib tal-funzjoni tal-kliwi, elettroliti u pressjoni tad-demm.

Inibituri ta' ACE u imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II m'għandhomx jintużaw fl-istess hin f'pazjenti b'nefropatija dijabetika.

Indeboliment epatiku: thiazides għandhom jintużaw b'attenzjoni f'pazjenti b'indeboliment tal-funzjoni epatika jew b'mard progressiv fil-fwied, minhabba li tibdil żgħir ta' fluwidu u ta' bilanċ fl-elettroliti jista' jwassal għall-koma epatika. Għad m'hemm x esperjenza klinika b'CoAprovel f'pazjenti b'indeboliment epatiku.

Stenozi tal-valv aortiku u mitrali, kardjomijopatija ipertrofika ostruttiva: bħal fil-każ ta' vażodilatorji oħra, għandha tingħata attenzjoni speċjali f'pazjenti li jsofru minn stenozi aortika jew mitrali jew kardjomijopatija ipertrofika ostruttiva.

Aldosteroniżmu primarju: pazjenti b'aldosteroniżmu primarju generalment ma jirrispondux għall-prodotti mediċinali ta' kontra l-pressjoni li jaħdmu billi jinpedixxu s-sistema tar-renin-angiotensin. Għalhekk, mhux irrikmandat l-użu ta' CoAprovel.

Effetti metabolici u endokrinali: it-terapija bit-thiazide tista' tfixxkel it-tolleranza tal-glucose. Waqt it-terapija bit-thiazide tista' tibda tidher id-dijabete li ma tkunx dehret qabel. Irbesartan jista' jikkawża ipoglicemija, speċjalment f'pazjenti dijabetiċi. Wiehed għandu jikkunsidra monitoraġġ xieraq taz-zokkor fid-demm f'pazjenti ttrattati b'insulina jew antidijabetiċi; meta jkun indikat, jista' jkun hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża tal-insulina jew tal-antidijabetiċi (ara sezzjoni 4.5).

Żidiet fil-livelli tal-kolesterol u tat-trigliceridi ġew assoċjati mat-terapija dijuretika thiazide; madankollu b'doża ta' 12.5 mg ta' CoAprovel, l-effetti li ġew irrapportati kienu minimi jew xejn. Tista' ssehh iperuriċemija jew tihrax għat-taħt f'xi pazjenti li jirċievu it-terapija thiazide.

Żbilanċ ta' l-elettroliti: bħal f'kull pazjent li jirċievi terapija dijuretika, għandhom jiġu determinati perjodikament fi spazju ta' żmien xieraq l-elettroliti fis-serum.

Thiazides, li jinkludu hydrochlorothiazide, jistgħu jikkawżaw żbilanċ fil-fluwidu jew fl-elettroliti (ipokalimja, iponatremja u alkalozi ipokloremika). Sintomi ta' allarm li jindikaw żbilanċ fil-fluwidu jew fl-elettroliti huma nixfa fil-halq, għatx, debbulizza, letarġija, hedla, irrekwitezza, uġiġh fil-muskoli jew bughawwieġ, għeja kbira muskolari, pressjoni baxxa, oligurja, takikardija, u disturbi gastrointestinali bħal dardir jew rimettar.

Għalkemm ipokalimja tista' tiżviluppa bl-użu ta' dijuretiċi thiazide, terapija konkorrenti ma' irbesartan tista' tnaqqas l-ipokalimja ikkawżata mid-dijuretiċi. Ir-riskju ta' l-ipokalimja huwa l-akbar f'pazjenti b'ċirrozi fil-fwied, f'pazjenti li qed ikollhom dijuresi mgħaġġla, f'pazjenti li mhux qed jirċievu biżżejjed elettroliti orali, u f'pazjenti li qed jieħdu terapija konkomitanti ta' kortikosteroidi jew ACTH. Għal kuntrarju, minhabba li CoAprovel fih irbesartan, jista' jkun hemm iperkalimja speċjalment fil-preżenza ta' indeboliment renali u/jew insuffiċjenza tal-qalb u dijabete. Hija rrikmandata osservazzjoni adegwata tal-potassium fis-serum f'pazjenti li għandhom dan ir-riskju. Id-dijuretiċi li ma jnaqqasx il-potassium, supplimenti tal-potassium jew sostituti li fihom il-potassium għandhom jingħataw b'attenzjoni flimkien ma' CoAprovel (ara sezzjoni 4.5).

M'hemm l-ebda evidenza li turi li irbesartan inaqqas jew jimpedixxi l-iponatremija kkaġunata mid-dijuretiċi. Ġeneralment, in-nuqqas tal-chloride jkun ħafif u ħafna drabi ma jinhtiegħ li tingħata kura.

Thiazides jistgħu jnaqqsu t-tneħħija urinarja tal-calcium u jikkaġunaw li l-calcium fis-serum jogħla xi ftit f'intervalli maqsuma fl-assenza ta' mard magħruf fil-metaboliżmu tal-calcium. Iperkalċemja qawwija tista' tkun ta' evidenza li hemm ipertajrojdizmu mistoħbi. Thiazides għandhom jitwaqqfu qabel ma jsiru t-testijiet fuq il-funzjoni tal-paratirojde.

Ġie muri li thiazides iżidu t-tneħħija urinarja tal-magnesium, li tista' twassal f'ipomagneżimja.

Anġjoedima intestinali:

Ġiet irrapportata anġjoedima intestinali f'pazjenti ttrattati b'antagonisti tar-riċettur ta' angiotensin II, inkluż CoAprovel (ara sezzjoni 4.8). Dawn il-pazjenti pprezentaw b'uġiġħ addominali, dardir, rimettar, u dijarea. Is-sintomi għaddew wara li twaqqfu l-antagonisti tar-riċettur ta' angiotensin II. Jekk tiġi ddijanostikata anġjoedima intestinali, CoAprovel għandu jitwaqqaf u għandu jinbeda monitoraġġ xieraq sakemm is-sintomi jkunu għaddew kompletament.

Lithium: mhux irrikmandat l-użu flimkien ta' lithium u CoAprovel (ara sezzjoni 4.5).

Testijiet anti-doping: hydrochlorothiazide li jinsab f'dan il-prodott mediċinali tista' tipproduċi riżultat analitiku pożittiv f'test anti-doping.

Ġenerali: f'pazjenti, li għandhom it-ton vaskulari u l-funzjoni renali jiddependu l-aktar mill-attività tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone (p.e. pazjenti li jbatu minn insuffiċjenza tal-qalb kongestiva jew mard renali, inkluż stenożi ta' l-arterja renali), il-kura b'impedituri ta' enzimi li jikkonvertu angiotensin jew b'riċetturi antagonisti angiotensin-II li jaffetwaw din is-sistema ġew assoċjati ma' pressjoni baxxa akuta, aġotemja, oligurja, jew rarament insuffiċjenza renali akuta (ara sezzjoni 4.5). Bħal ma jiġri b'kull mediċina kontra pressjoni għolja, it-tnaqqis eċċessiv ta' pressjoni f'pazjenti li jbatu minn kardjopatija iskemika jew minn mard kardjovaskulari iskemiku jista' jwassal għal infart mijokardijaku jew għal attakk ta' puplesija.

Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva għal hydrochlorothiazide jistgħu jinħassu f'pazjenti li għandhom jew m'għandhomx rekord ta' allergija jew azzma tal-bronki, imma hemm aktar ċans li jiġru f'pazjenti li kellhom dawn l-attakki.

L-użu ta' diuretiċi thiazide ġie rrapportat li jaggrava jew jattiva lupus erythematosus sistemiku.

Każijiet ta' reazzjonijiet ta' fotosensittività ġew irrapportati b'dijuretiċi ta' thiazides (ara sezzjoni 4.8). Jekk isseħħ reazzjoni ta' fotosensittività matul it-trattament, huwa rrakkomandat li t-trattament jitwaqqaf. Jekk jitqies li jkun hemm bżonn l-ghoti mill-ġdid ta' diuretiku, huwa rrakkomandat li jiġu protetti partijiet esposti għax-xemx jew għal UVA artifiċjali.

Tqala: antagonisti tar-riċettur ta' angiotensin II ma għandhomx jinbdew matul it-tqala. Sakemm terapija b'AIIRA ma tkunx meqjusa essenzjali, il-pazjenti li jkunu qegħdin jippjanaw li joħorgu tqal għandhom jinqalbu għal trattamenti ta' kontra pressjoni għolja alternattivi li għandhom profil ta' sigurtà stabbilit sabiex jintużaw waqt it-tqala. Meta tiġi ddijanostikata tqala, trattament b'AIIRA għandu jitwaqqaf minnufih, u jekk xieraq, għandha tinbeda terapija alternattiva (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.6).

Effużjoni korojdali, Mijopija Akuta u Glawkoma Akuta Sekondarja ta' Għeluq tal-Angolu: mediċini li fihom sulfonamide jew derivat ta' sulfonamide, jistgħu jikkawżaw reazzjoni idjosinkratika, u dan jista' jirriżulta f'effużjoni korojdali b'difett fil-kamp viżiv, mijopija temporanja u glawkoma akuta ta' għeluq tal-angolu. Filwaqt li hydrochlorothiazide huwa sulfonamide, każijiet iżolati biss ta' glawkoma akuta ta' għeluq tal-angolu ġew irrapportati s'issa b'hydrochlorothiazide. Is-sintomi jinkludu bidu akut ta' preċiżjoni viżiva mnaqqsa jew uġiġħ okulari u normalment dan isseħħ wara ftit siegħat sa ġimgħat

mill-bidu tat-tehid tal-medicina. Glawkoma akuta ta' ghelug tal-angolu mhux ikkurata twassal ghal telfien permanenti fil-vista. Il-kura primarja hija li t-tehid tal-medicina jieqaf kemm jista' jkun malajr. Jista' jkun hemm bzonn li jigu kkunsidrati kuri mediçi jew kirurgiçi fil-pront jekk il-pressjoni fl-ghajn tibqa' mhux ikkontrollata. Fatturi ta' riskju għall-iżvilupp ta' glawkoma akuta tal-ghelug tal-angolu jistghu jinkludu storja ta' allergija għal sulfonamide jew għall-penicillina (ara sezzjoni 4.8).

Eccipjenti:

CoAprovel 300 mg/25 mg pillola miksija b'rita fiha l-lactose. Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, bid-deficjenza totali ta' lactase jew bi problemi ta' assorbiment ta' glucose-galactose m'għandhomx jieħdu din il-medicina.

CoAprovel 300 mg/25 mg pillola miksija b'rita fiha s-sodium. Din il-medicina fiha inqas minn mmol l ta' sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri tista' tgħid essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

Kanċer tal-ġilda mhux melanoma

Gie osservat riskju akbar ta' kanċer tal-ġilda mhux melanoma (NMSC) [karċinoma ta' ċellola bażali (BCC) u karċinoma ta' ċellola skwamuża (SCC)] b'doża kumulattiva li tiżdied ta' esponiment għal hydrochlorothiazide (HCTZ) fiż-żewġ studji epidemjologiçi bbażati fuq ir-Reġistru Nazzjonali tal-Kanċer fid-Danimarka. L-azzjonijiet ta' fotosensittività ta' HCTZ jistghu jaġixxu bħala mekkaniżmu possibbli għal NMSC.

Pazjenti li jieħdu HCTZ għandhom jigu informati bir-riskju ta' NMSC u għandhom jingħataw il-parir biex jiċċekkjaw b'mod regolari l-ġilda għal kull leżjoni ġdida u jirrappurtaw minnufih kull leżjonijiet fil-ġilda li huma suspettati. Miżuri preventivi possibbli bħal esponiment limitat għad-dawl tax-xemx u għar-raġġi UV u, f'każ ta' esponiment, il-pazjenti għandhom jingħataw il-parir li jkollhom protezzjoni adegwata biex inaqqsu r-riskju tal-kanċer tal-ġilda. Leżjonijiet tal-ġilda li huma suspettati għandhom jigu eżaminati minnufih b'inkluzjoni potenzjali ta' eżaminazzjoniiet istologiçi tal-bijopsiji. L-użu ta' HCTZ jista' jkun li jrid jerga' jiġi kkunsidrat f'pazjenti li esperjenzaw NMSC qabel (ara wkoll sezzjoni 4.8).

Tossicità Respiratorja Akuta

B'mod rari hafna ġew irrapportati każijiet severi ta' tossicità respiratorja akuta, inkluz is-sindromu ta' diffikultà respiratorja akuta (ARDS *acute respiratory distress syndrome*) wara t-tehid ta' hydrochlorothiazide. Tipikament edema pulmonari tiżviluppa fi żmien minuti sa sigħat mit-tehid ta' hydrochlorothiazide. Mill-bidu, is-sintomi jinkludu dispnea, deni, deterjorazzjoni pulmonari u ipotensjoni. Jekk tiġi ssuspettata dijanjosi ta' ARDS, CoAprovel għandu jitwaqqaf u jingħata trattament xieraq. Hydrochlorothiazide m'għandux jingħata lil pazjenti li preċedement kellihom ARDS wara li hađu hydrochlorothiazide.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Mediċini ohra kontra l-pressjoni għolja: l-effett ta' CoAprovel kontra l-pressjoni għolja jista' jiżdied meta jingħata flimkien ma' mediċini ohra ta' kontra l-pressjoni għolja. Irbesartan u hydrochlorothiazide (b'doži sa 300 mg irbesartan/25 mg hydrochlorothiazide) ingħataw mingħajr periklu ma' mediċini ohra kontra l-pressjoni għolja inkluzi l-imblokkaturi tal-kanali ta' calcium u mblokkaturi beta-adrenergic. Kura minn qabel b'doži għoljin ta' dijuretiçi tista' tirriżulta fi tnaqqis ta' volum u riskju ta' pressjoni baxxa meta tinbeda l-kura b'irbesartan flimkien jew mingħajr dijuretiçi thiazide jekk it-tnaqqis tal-volum ma jiġix korrett minn qabel (ara sezzjoni 4.4).

Prodotti li fihom aliskiren jew inibituri ta' ACE: dejta minn provi kliniçi wriet li imblokk doppju tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone (RAAS) permezz tal-użu kombinat ta' inibituri ta' ACE, imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II jew aliskiren, hu assoċjat ma' frekwenza oġġla ta' avvenimenti avversi bħal pressjoni baxxa, iperkalimja u tnaqqis fil-funzjoni tal-kliwi (li jinkludi insufficjenza akuta tal-kliwi) meta mqabbel mal-użu ta' sustanza waħda li taġixxi fuq RAAS (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.1).

Lithium: zidiet reversibbli tal-konċentrazzjonijiet ta' lithium fis-serum u tossicità ġew irrapportati waqt l-amministrazzjoni konkomitanti tal-lithium ma' l-impedituri ta' l-enzimi li jikkonvertu

angiotensin. Effetti simili ġew irrapportati rarament hafna b'irbesartan sa issa. U wkoll, tnehhija renali ta' lithium tnaqqas b'thiazides u għalhekk, ir-riskju ta' tossiċità minn lithium tista' tiżdied b'CoAprovel. Għalhekk, il-kombinazzjoni ta' lithium u CoAprovel mhix irrikmandata (ara sezzjoni 4.4). Jekk tinħass il-htieġa ta' din il-kombinazzjoni, hija rrikmandata osservazzjoni bir-reqqa tal-livelli tal-lithium fis-serum.

Prodotti mediċinali li jaffettwaw il-potassium: l-effett fit-tnaqqis ta' potassium ikkaġunat minn hydrochlorothiazide jonqos minħabba l-effett potassium-sparing ta' irbesartan. Madankollu, dan l-effett ta' hydrochlorothiazide fuq il-potassium fis-serum, huwa mistenni li jiżdied bi prodotti mediċinali oħra assoċjati ma' telf ta' potassium u ipokaliemja (p.e. diuretici kalijuretici oħra, lassativi, amphotericin, carbenoxolone, penicillin G sodium). Minn naħa l-oħra, ibbażat fuq l-esperjenza bl-użu ta' prodotti mediċinali oħra li jostakolaw is-sistema ta' renin-angiotensin, użu konkomitanti ta' diuretici potassium-sparing, supplimenti tal-potassium, sostituti tal-melħ li fihom il-potassium u mediċini oħra li jistgħu jżidu l-livelli tal-potassium fis-serum (p.e. heparin sodium) jistgħu jwasslu għal żidied tal-potassium fis-serum. Monitoraġġ adegwat tal-potassium fis-serum f'pazjenti f'riskju huwa rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

Prodotti mediċinali affettwati b'tidbil tal-potassium fis-serum: osservazzjoni perijodika tal-potassium fis-serum hija rrikmandata meta CoAprovel jiġi mogħti flimkien ma' prodotti mediċinali oħra affettwati b'disturbi tal-potassium fis-serum (p.e. digitalis glycosides, antiarritmici).

Mediċini anti-infjammatorji mhux sterojdi: meta antagonisti ta' angiotensin II jingħataw simultanjament ma' mediċini anti-infjammatorji mhux sterojdi (jiġifieri inibituri COX-2 selettivi, acetylsalicylic acid (> 3 g/għnata) u NSAIDs mhux selettivi), jista' jkun hemm tnaqqis ta' l-effett kontra l-pressjoni għolja.

Bħal fil-każ ta' l-inibituri ACE, l-użu konkomitanti ta' antagonisti ta' angiotensin II u NSAIDs jista' jwassal għal riskju akbar ta' deterjorament tal-funzjoni renali, inkluża l-possibbiltà ta' insuffiċjenza renali akuta, u zieda ta' potassium fis-serum, speċjalment f'pazjenti li diġà kellhom funzjoni renali hażina. It-tahlita għandha tingħata b'attenzjoni, speċjalment fl-anzjani. Il-pazjenti għandhom jiġu idratati sewwa, u għandha tingħata konsiderazzjoni għall-monitoraġġ tal-funzjoni renali wara l-bidu ta' terapija konkomitanti, u perijodikament wara.

Repaglinide: irbesartan għandu l-potenzjal li jinibixxi OATP1B1. F'studju kliniku, ġie rrapportat li irbesartan zied is- C_{max} u l-AUC ta' repaglinide (sustrat ta' OATP1B1) b'1.8 darbiet u b'1.3 darbiet, rispettivament, meta ġie mogħti siegħa qabel repaglinide. F'studju ieħor, ma ġiet irrapportata ebda interazzjoni farmakokinetika rilevanti meta ż-żewġ mediċini ngħataw flimkien. Għalhekk, aġġustament fid-doża ta' trattament antidijabetiku bħal repaglinide jista' jkun meħtieġ (ara sezzjoni 4.4).

Tagħrif addizzjonali dwar l-effetti ta' irbesartan ma' mediċini oħra: fi studji klinici, il-farmakokinetici ta' irbesartan ma' kinux affettwati minn hydrochlorothiazide. Irbesartan jiġi metabolizzat prinċipalment b'CYP2C9 u b'mod anqas estensiv bi glukuronidazzjoni. Ma kienu osservati ebda interazzjonijiet farmakokinetici jew farmakodinamici sinifikanti meta irbesartan ingħata ma' warfarin, prodott mediċinali metabolizzat b'CYP2C9. L-effetti ta' indutturi ta' CYP2C9 bħal rifampicin fuq il-farmakokinetika ta' irbesartan ma' ġewx evalwati. Il-farmakokinetika ta' digoxin ma' nbidlitx meta ngħata ma' irbesartan.

Tagħrif addizzjonali dwar l-effetti ta' hydrochlorothiazide ma' mediċini oħra: meta jingħataw flimkien, il-prodotti mediċinali segwenti jistgħu jinteraġixxu ma' diuretici thiazide:

Alkohol: jista' jkun hemm zieda fil-pressjoni baxxa ortostatika;

Mediċini kontra d-dijabete (mediċini li jittiehdu mill-ħalq u insulina): jista' jkun hemm bżonn aġġustar tad-doża tal-prodott mediċinali kontra d-dijabete (ara sezzjoni 4.4);

Cholestyramine u Colestipol resins: l-assorbiment ta' hydrochlorothiazide jiġi imfixxkel fil-preżenza ta' anionic exchange resins. CoAprovel għandu jittiehed mill-inqas siegħa qabel jew erba' sigħat wara dawn il-mediċini;

Kortikosteroidi, ACTH: tnaqqis fl-elettroliti, speċjalment ipokalemija, jista' jiżdied;

Digitalis glycosides: ipokalemija jew ipomagneżemja ikkaġunati minhabba thiazide jistgħu jiffavorixxu l-bidu ta' aritmiji kardijaċi kkawżati minn digitalis (ara sezzjoni 4.4);

Mediċini anti-infjammatorji mhux steroidi: l-amministrazzjoni ta' mediċini anti-infjammatorji mhux steroidi jistgħu jnaqqsu l-effetti dijuretiċi, natrijuretiċi u ta' kontra l-pressjoni għolja tat-thiazide f'xi pazjenti;

Pressor amines (p.e. noradrenaline): l-effetti tal-pressor amines jistgħu jonqsu, iżda mhux biżżejjed biex teskludi l-użu tagħhom;

Rilassanti Nondepolarizing tal-muskolu skeletali (p.e. tubocurarine): l-effetti ta' rilassanti nondepolarizing tal-muskolu skeletali jistgħu jiżdiedu b'hydrochlorothiazide;

Mediċini kontra l-gotta: jista' jkun hemm il-bżonn ta' aġġustar tad-dożi ta' mediċini kontra l-gotta minhabba li hydrochlorothiazide jista' jgħolli l-livell ta' serum uric acid. Jista' jkun hemm bżonn żieda fid-doża ta' probenecid jew sulfinpyrazone. L-użu flimkien ta' dijuretiċi thiazide jistgħu jżidu l-inċidenza ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva għal-allopurinol;

Calcium salts: dijuretiċi thiazide jistgħu jgħollu l-livelli ta' calcium fis-serum calcium minhabba tnaqqis ta' eskrezzjoni. Jekk jinhtieg li jingħataw supplimenti tal-calcium jew mediċini calcium sparing (p.e. kura bil-Vitamina D), il-livelli ta' serum ta' calcium għandhom jiġu osservati u d-doża tal-calcium aġġustata kif meħtieġ;

Carbamazepine: l-użu fl-istess hin ta' carbamazepine u hydrochlorothiazide ġie assoċjat mar-riskju ta' iponatremija sintomatika. L-elettroliti għandhom jiġu mmonitorjati matul użu fl-istess hin. Jekk possibbli, għandha tintuża klassi oħra ta' dijuretiċi;

Interazzjonijiet oħra: thiazides jistgħu jżidu l-effet iperglicemiku tal-beta-blockers u ta' diazoxide. Il-mediċini antikolinergici (p.e atropine, beperiden) jistgħu jżidu l-biodisponibilità tad-dijuretiċi tat-tip thiazide billi jnaqqsu l-motilità gastro-intestinali u r-rata ta' tbatil ta' l-istonku. Thiazides jistgħu jżidu r-riskju ta' effetti avversi ikkaġunati b'amantadine. Thiazides jistgħu jnaqqsu l-eskrezzjoni renali tal-mediċini ċitotossici (p.e cyclophosphamide, methotrexate) u jżidu l-effetti majolosoppressivi tagħhom.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Antagonisti ta' Reċetturi ta' Angiotensin II (AIIRAs)

L-użu ta' AIIRAs mhuwiex rakkomandat matul l-ewwel tliet xhur tat-tqala (ara sezzjoni 4.4). L-użu ta' AIIRAs huwa kontra-indikat matul it-tieni u t-tielet trimestri tat-tqala (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Evidenza epidemjoloġika dwar ir-riskju tat-teragenoċità wara espożizzjoni għal inibituri ACE matul l-ewwel tliet xhur tat-tqala ma kienitx konklussiva; madankollu, żieda żgħira fir-riskju ma tistax tiġi eskluża. Filwaqt li ma hemm ebda data epidemjoloġika dwar ir-riskji b'Inibituri ta' Reċetturi ta' Angiotensin II (AIIRAs), jistgħu jeżistu riskji simili għal din il-klassi ta' mediċini. Sakemm terapija AIIRA kontinwa mhijiex meqjusa essenzjali, il-pazjenti li jkunu qegħdin jippjanaw li joħorgu tqal għandhom jinqalbu għal trattamenti alternattivi ta' kontra l-pressjoni għolja li għandhom profil ta' sigurtà stabbilit għal użu waqt tqala. Meta tiġi dijanjostikata tqala, trattament b'AIIRA għandu jitwaqqaf minnufih, u, jekk xieraq, għandha tinbeda terapija alternattiva.

Espożizzjoni għal terapija AIIRA matul it-tieni u t-tielet trimestri hija magħrufa li twassal għal tossiċità tal-fetu uman (tnaqqis fil-funzjoni tal-kliwi, oligohydramnios, tnaqqis fl-ossifikazzjoni tal-għadam tar-ras) u tossiċità neonatali (nuqqas fil-funzjoni tal-kliwi, pressjoni baxxa, iperkalemija) (Ara sezzjoni 5.3).

Jekk sehhet espożizzjoni għall-AIIRAs mit-tieni trimestru tat-tqala, huwa rrakkomandat kontroll bl-ultrasound tal-funzjoni renali u tal-kranju.

Trabi li ommijietom ħadu AIIRAs għandhom jiġu osservati mill-qrib għal pressjoni baxxa (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Hydrochlorothiazide

Ftit hemm esperjenza b'hydrochlorothiazide waqt tqala, b'mod speċjali matul l-ewwel trimestru. Studji f'animali mhux biżżejjed. Hydrochlorothiazide jaqsam il-plaċenta. Fuq il-baži tal-mekkanizmu ta' azzjoni farmakoloġiku ta' hydrochlorothiazide, l-użu tiegħu matul it-tieni u t-tielet trimestru jista' jikkomprometti l-perfużjoni fetu-plaċentali u jista' jikkawża effetti fuq il-fetu u effetti neonatali bħal ikterus, disturb fil-bilanċ tal-elettroliti u tromboċitopenja.

Hydrochlorothiazide ma għandux jintuża għal edema ġestazzjonali jew preklampsija minħabba r-riskju ta' tnaqqis fil-volum tal-plasma u ipoperfużjoni plaċentali, mingħajr effett ta' benefiċċju fuq il-kors tal-marda.

Hydrochlorothiazide ma għandux jintuża għal pressjoni għolja essenzjali f'nisa tqal għajr f'sitwazzjonijiet rari fejn ma setgħet tintuża ebda kura oħra.

Billi CoAprovel fih hydrochlorothiazide, mhux irrikmandat waqt l-ewwel trimestru tat-tqala. Jinhtieg li tingħata kura alternattiva qabel ma jkun hemm il-ħsieb ta' tqala.

Treddiġh

Antagonisti ta' Reċetturi ta' Angiotensin II (AIIRAs)

Minħabba li m'hemm l-ebda informazzjoni disponibbli dwar l-użu ta' CoAprovel waqt il-perjodu ta' treddiġh, CoAprovel mhuwiex rakkomandat u kuri alternattivi li għandhom profili tas-sigurtà stabbiliti ahjar waqt it-treddiġh huma preferibbli, speċjalment meta omm tkun tredda' tarbija tat-twelid jew tarbija li twieldet qabel iż-żmien.

Mhux magħruf jekk irbesartan jew il-metaboliti tiegħu jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Dejta farmakodinamika / tossikoloġika fil-firien uriet li kien hemm eliminazzjoni ta' irbesartan jew il-metaboliti tiegħu fil-ħalib tas-sider (għad-dettalji ara 5.3).

Hydrochlorothiazide

Hydrochlorothiazide jiġi eliminat fil-ħalib tal-bniedem f'ammonti żgħar. Thiazides f'doži għoljin li jikkawżaw dijurezi intensa jistgħu jinibixxu l-produzzjoni tal-ħalib. L-użu ta' CoAprovel matul it-treddiġh mhuwiex rakkomandat. Jekk CoAprovel jintuża matul it-treddiġh, id-doži għandhom jinżammu baxxi kemm jista' jkun.

Fertilità

Irbesartan ma kellu ebda effett fuq il-fertilità ta' firien ikkurati u fuq il-frieh tagħhom sal-livelli tad-doża li jagħtu bidu għall-ewwel sinjali ta' tossiċità parentali (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni

Skond il-kwalitajiet farmakodinamiċi tiegħu, CoAprovel mhux suppost li jkollu effett fuq il-ħila li ssuq jew thaddem magni. Waqt is-sewqan jew thaddim ta' magni wieħed għandu joqgħod attent għax xi kultant jista' jhoss xi sturdament jew għejja waqt il-kura kontra l-pressjoni għolja.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

L-ghoti ta' irbesartan/hydrochlorothiazide flimkien

Fost 898 pazjent bil-pressure għolja li kienet diversi dozi ta' irbesartan/hydrochlorothiazide (medda ta' 37.5 mg/6.25 mg għal 300 mg/25 mg) fi provi bil-plaċebo bħala kontroll, 29.5% tal-pazjenti esperjenzaw reazzjonijiet avversi. L-aktar reazzjonijiet avversi komuni rapportati kienu sturdament (5.6%), għeja (4.9%), tqalligh/dardir (1.8%), u awrinazzjoni abnormali (1.4%). Barra minn hekk, żidiet fin-nitroġenu tal-urea fid-dem (BUN) (2.3%), creatine kinase (1.7%), u kreatinina (1.1%) kienu osservati ta' spiss fil-provi.

It-Tabella 1 tagħti r-reazzjonijiet avversi osservati minn rapportaġġ spontanju u fi provi kkontrollati bi plaċebo.

Il-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi hija definita permezz tal-konvenzjoni li ġejja: komuni (ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari ħafna ($< 1/10,000$). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa għandhom jitniżżlu skond is-serjetà tagħhom. L-effetti li huma aktar serji għandhom jitniżżlul-ewwel, segwiti minn dawk inqas serji.

Tabella 1: Reazzjonijiet Avversi fi Provi Kkontrollati bi Plaċebo u Rapporti Spontaneji		
<i>Investigazzjonijiet:</i>	Komuni:	żidiet fin-nitroġenu ta' l-urea tad-dem (BUN), kreatinina u creatine kinase
	Mhux komuni:	tnaqqis fil-potassium u fis-sodium tas-serum
<i>Disturbi fil-qalb:</i>	Mhux komuni:	sinkope, pressjoni baxxa, takikardija, edema
<i>Disturbi fis-sistema nervuża:</i>	Komuni:	sturdament
	Mhux komuni:	sturdament ortostatiku
	Mhux magħrufa:	uġiġh ta' ras
<i>Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika:</i>	Mhux magħrufa:	tinnitus
<i>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali:</i>	Mhux magħrufa:	sogħla
<i>Disturbi gastro-intestinali:</i>	Komuni:	dardir/rimettar
	Mhux komuni:	dijarea
	Mhux magħrufa:	dispepsiya, disgwesja
<i>Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinaria:</i>	Komuni:	tneħhi l-awrina b'mod anormali
	Mhux magħrufa:	funzjoni renali indebolita inkluż każijiet iżolati ta' kollass renali f'pazjenti f'riskju (ara sezzjoni 4.4)
<i>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi:</i>	Mhux komuni:	nefha fl-estrematajiet
	Mhux magħrufa:	artralġija, mjalġija
<i>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni:</i>	Mhux magħruf:	iperkalemja
<i>Disturbi vaskulari:</i>	Mhux komuni:	fwawar
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata:</i>	Komuni:	għeja kbira
<i>Disturbi fis-sistema immuni:</i>	Mhux magħrufa:	każijiet rari ta' reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva bħal angjoedema, raxx, urtikarja
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara:</i>	Mhux komuni:	suffeja
	Mhux magħrufa:	epatite, funzjoni anormali tal-fwied
<i>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider:</i>	Mhux komuni:	disfunzjoni sesswali, tibdil fil-libidu

Aktar tagħrif fuq komponenti individwali: minbarra r-reazzjonijiet avversi msemmin hawn fuq għal dan il-prodott kombinat, reazzjonijiet avversi oħrajn li ġew irrapportati ma' wiehed minn dawn il-komponenti individwali jistgħu jkunu reazzjonijiet avversi potenzjali ma' CoAprovel. It-Tabelli 2 u 3 taht jiddeskrivu fid-dettall ir-reazzjonijiet avversi rrapportati mal-komponenti individwali ta' CoAprovel.

Tabella 2: Reazzjonijiet avversi rrapportati ma' l-użu ta' **irbesartan** wahdu

<i>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</i>	Mhux magħrufa:	anemija, tromboċitopenija
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata:</i>	Mhux komuni:	uġiġh fis-sider
<i>Disturbi fis-sistema immuni</i>	Mhux magħruf	Reazzjoni anafilattika inkluż xokk anafilattiku
<i>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni</i>	Mhux magħruf	ipoglicemija
<i>Disturbi gastrointestinali:</i>	Rari:	anġjoedima intestinali

Tabella 3: Reazzjonijiet avversi rrapportati ma' l-użu ta' **hydrochlorothiazide** wahdu

<i>Investigazzjonijiet:</i>	Mhux magħrufa:	żbilanċ fl-elettroliti (li tinkludi l-ipokalemija u l-ponatremja, ara sezzjoni 4.4), iperuricemija glikozurja, iperglicemija, żieda fil-kolesterol u trigliceridi
<i>Disturbi fil-qalb:</i>	Mhux magħrufa:	arritmji kardijaċi
<i>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika:</i>	Mhux magħrufa:	anemija aplastika, dipressjoni tal-mudullun tal-ghadam, newtropenja/agranuloċitozi, anemija emolitika, lewkopenja, tromboċitopenja
<i>Disturbi fis-sistema nervuża:</i>	Mhux magħrufa:	vertigo, parasteżija, sturdament, irrekweitezza
<i>Disturbi fl-ġhajnejn:</i>	Mhux magħrufa:	vista mċajpra li tgħaddi, xanthopsia, mijopija akuta u glawkoma akuta sekondarja ta' għeluq tal-angolu, effużjoni koroidali
<i>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali:</i>	Rari hafna:	sindromu ta' diffikultà respiratorja akuta (ARDS) (ara sezzjoni 4.4)
	Mhux magħrufa:	diffikultà respiratorja (inkluż pulmonite u edema pulmonari)
<i>Disturbi gastro-intestinali:</i>	Mhux magħrufa:	pankreatite, anoressja, dijarea, stitikezza, irritazzjoni fl-istonku, sijaladenite, nuqqas ta' aptit
<i>Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja:</i>	Mhux magħrufa:	nefrite interstizjali, disfunzjoni renali
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda:</i>	Mhux magħrufa:	reazzjonijiet anafilattici, nekroliżi epidermali tossika, anġite nekrotizzanti (vaskulite, vaskulite kutanja), reazzjonijiet tal-ġilda bħal lupus eritematożi, riattivazzjoni tal-lupus eritematożi kutanja, reazzjonijiet fotosensittivi, raxx, urtikarja
<i>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi:</i>	Mhux magħrufa:	għeja, spażmu tal-muskoli
<i>Disturbi vaskulari:</i>	Mhux magħrufa:	pressjoni baxxa tal-qagħda

<i>Disturbi generali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata:</i>	Mhux magħrufa:	deni
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara:</i>	Mhux magħrufa:	suffejra (suffejra intraepatika kolestatika)
<i>Disturbi psikjatriċi:</i>	Mhux magħrufa:	dipressjoni, disturbi fl-irqad
<i>Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inkluzi ċesti u polipi):</i>	Mhux magħrufa:	kanċer tal-ġilda mhux melanoma (Karċinoma ta' ċellola bażali u Karċinoma ta' ċellola skwamuża)

Kanċer tal-ġilda mhux melanoma: Skont data disponibbli minn studji epidemjoloġiċi, għet osservata assoċjazzjoni kumulattiva dipendenti mid-doża bejn HCTZ u NMSC (ara ukoll sezzjoni 4.4 u 5.1).

L-episodji avversi dipendenti fuq id-doża ta' hydrochlorothiazide (b'mod partikolari disturbi elettrolitiċi) jistgħu jiġdiedu meta jkun qed jiġi ttitrat il-hydrochlorothiazide.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

M'hemmx biżżejjed informazzjoni speċifika fuq il-kura ta' doża eċċessiva ta' CoAprovel. Il-pazjent għandu jkun osservat mill-viċin u l-kura għandha tkun sintomatika u ta' support. L-immaniġġjar jiddependi fuq iż-żmien minn meta tittiehed u minn kemm huma qawwija s-sintomi. Miżuri ssuġġeriti jinkludu induzzjoni tar-rimettar u/jew tal-ħasil gastriku. Il-faħam attiv jista' jkun utli fit-trattament ta' doża eċċessiva. L-elettroliti u l-kreatinina fis-serum għandhom jiġu mkejlin ta' spiss. Jekk titbaxxa l-pressjoni, il-pazjent għandu joqgħod mimdud, u jinghata sostituzzjoni tal-melħ u volum malajr.

Is-sintomi l-iktar ċari ta' doża eċċessiva ta' irbesartan huma mistennija li jkunu pressjoni baxxa, u takikardija; bradikardija tista' tiġri wkoll.

Doża eċċessiva ta' hydrochlorothiazide hija assoċjata ma' tnaqqis fl-elettroliti (ipokalemija, ipokloremija, iponatremija) u deidrazzjoni minhabba dijurezi eċċessiva. L-iktar sinjali u sintomi komuni ta' doża eċċessiva huma dardir u nġhas. Ipokalemija tista' tikkaġuna spażmi tal-muskoli u/jew aritmiji kardijaċi aċċentwati minhabba l-użu flimkien ta' glikosidi diġitali jew minhabba ċerti mediċini antiarritmiċi.

Irbesartan ma jitneħhiex bl-emodjalizi. Ma giex stabbilit kemm jitneħħa hydrochlorothiazide bid-dijalizi tad-demem.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: antagonisti ta' angiotensin-II, kombinati
Kodiċi ATC: C09DA04.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

CoAprovel huwa kombinazzjoni ta' antagonist ta' riċettur angiotensin-II, irbesartan u dijuretiku thiazide, hydrochlorothiazide. Il-kombinazzjoni ta' dawn l-ingredjenti għandha effett anti-ipertensiv miżjud, inaqas il-pressjoni tad-demem fi grad aktar minn kull ingredjent waħdu.

Irbesartan huwa antagonist qawwi, attiv mill-halq, antagonist selettiv tar-riċettur angiotensin-II (sub tip AT₁). Huwa mistenni li jimblokka l-azzjonijiet kollha ta' l-angiotensin-II medjati mir-riċettur AT₁, minghajr m'għandu x'jaqsam ma' l-orijini jew rotta ta' sinthezi ta' l-angiotensin-II. L-antagoniżmu selettiv tar-riċetturi ta' l-angiotensin-II (AT₁), jirriżulta f'żidiet fil-livelli fil-plażma ta' renin u fil-livelli ta' angiotensin-II, u fi tnaqqis fil-konċentrazzjoni tal-plażma aldosterone. Il-livelli tal-potassium fis-serum mhumiex affettwati b'mod sinifikanti b'irbesartan waħdu f'dożi rrikmandati lill-pazjenti li m'għandhomx riskju ta' żbilanċ ta' l-elettroliti (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5). Irbesartan ma jinpedixx l-ACE (kinase-II), enzima li tiġġenera l-angiotensin-II u tiddiżintegra ukoll il-bradikininu f'metaboliti inattivi. Irbesartan m'għandux bżonn ta' attivazzjoni metabolika biex ikun attiv.

Hydrochlorothiazide huwa diuretiku thiazide. Għad mhux magħruf għal kollox il-mekkaniżmu ta' l-effett anti-ipertensiv tad-diuretiċi tat-tip thiazide. Thiazides jaffettwaw il-mekkaniżmu tubulari renali tar-riassorbiment ta' l-elettroliti u jżidu direttament l-eskrezzjoni tas-sodium u tal-chloride f'ammonti kważi ekwivalenti. L-azzjoni diuretika ta' hydrochlorothiazide tnaqqas il-volum tal-plażma, iżżid l-attività tar-renin fil-plażma, u żżid it-tmexxija ta' l-aldosterone, bil-konsegwenza li żżid it-telf ta' potassium u bicarbonate fl-awrina u tnaqqas il-potassium fis-serum. Preżumibbilment minhabba l-inblukkar fis-sistema renin-angiotensin-aldosterone, meta hydrochlorothiazide jingħata flimkien ma' irbesartan jista' jinqaleb bil-kontra t-telf tal-potassium assoċjat ma' dawn id-diuretiċi. Bil-hydrochlorothiazide, id-diurezi tibda' fi żmien 2 sigħat, u l-oġġla effett ikun wara madwar 4 sigħat, waqt li l-azzjoni ddum madwar 6-12-il siegħa.

Il-kombinazzjoni ta' hydrochlorothiazide u irbesartan tipproduċi tnaqqis addittiv relatat mad-doża fil-pressjoni tad-demmi tul il-firxa terapewtika tad-doża. Iż-żieda ta' 12.5 mg hydrochlorothiazide ma' 300 mg ta' irbesartan darba waħda kuljum f'pazjenti li ma kinux ikkontrollati sew meta ħadu 300 mg irbesartan waħdu irriżulta f'aktar tnaqqis fil-pressjoni diastolika korretta bil-plaċebo fl-inqas livelli (24 siegħa wara li tingħata d-doża) ta' 6.1 mmHg. Il-kombinazzjoni ta' 300 mg irbesartan u 12.5 mg hydrochlorothiazide irriżultaw fi tnaqqis fuq kollox tal-pressjoni sistolika/diastolika, mnaqqsa għal plaċebo, sa 13.6/11.5 mm Hg.

Dejta klinika limitata (7 minn 22 pazjent) tissuġġerixxi li l-pazjenti mhux ikkontrollati bil-kombinazzjoni ta' 300 mg/12.5 mg jistgħu jiġu titrati 'l fuq għal 300 mg/25 mg. F'dawn il-pazjenti, kien osservat tnaqqis inkrementali fil-pressjoni tad-demmi kemm għal pressjoni sistolika tad-demmi (SBP) kif ukoll għal pressjoni diastolika tad-demmi (DBP) (13.3 u 8.3 mm Hg, rispettivament).

Doża darba kuljum ta' 150 mg irbesartan u 12.5 mg ta' hydrochlorothiazide tat-tnaqqis tal-pressjoni sistolika/diastolika fil-punt medjan ta' 12.9/6.9 mmHg aġġustat għal plaċebo (24 siegħa wara li nġhatat id-doża) f'pazjenti bi pressjoni għolja bejn hafifa għal moderata. L-oġġla effetti jseħhu f' 3-6 sigħat. Meta ġiet assessjata permezz ta' osservazzjoni ta' pressjoni ambulatorja, il-kombinazzjoni ta' 150 mg irbesartan u 12.5 mg hydrochlorothiazide darba kuljum, ikkawżat tnaqqis konsistenti fil-pressjoni matul perijodu ta' 24 siegħa bi tnaqqis medju f'24 siegħa tal-pressjoni sistolika/diastolika ta' 15.8/10.0 mmHg mnaqqsa għall-plaċebo. Meta mkejla permezz ta' osservazzjoni tal-pressjoni ambulatorja l-effetti mill-inqas għal aktar ta' CoAprovel 150 mg/12.5 mg kienu 100%. L-effetti mill-inqas għal aktar mkejla mid-dirgħajn waqt il-viżiti għand it-tabib kienu 68% u 76% għal CoAprovel 150 mg/12.5 mg u CoAprovel 300 mg/12.5 mg, rispettivament. Dawn l-effetti tul 24 siegħa kienu osservati minghajr ma sar tnaqqis eċċessiv tal-pressjoni fl-oġġla effett u huma konsistenti mat-tnaqqis sigur u effettiv tal-pressjoni tul l-intervall ta' doża waħda kuljum.

F'pazjenti li ma kinux ikkontrollati sew meta ħadu 25 mg hydrochlorothiazide waħdu, meta nġhataw irbesartan ukoll kellhom tnaqqis miżjud medju fil-pressjoni sistolika/diastolika ta' 11.1/7.2 mm Hg meta mnaqqsa għal plaċebo.

L-effett li għandu irbesartan f'kombinazzjoni ma' hydrochlorothiazide fit-tnaqqis tal-pressjoni jitfaċċa wara l-ewwel doża u jibqa' preżenti sostanzjalment f'1-2 ġimgħat, bl-effett massimu jseħh fi żmien 6-8 ġimgħat. Waqt studji li saru b'kontinwazzjoni fit-tul, l-effett ta' irbesartan/hydrochlorothiazide inżamm għal aktar minn sena. Għalkemm ma ġiex speċifikament studjat b'CoAprovel, il-pressjoni ma reġġhetx għoliet kemm b'irbesartan jew b'hydrochlorothiazide.

Ma ġiex studjat l-effett tal-kombinazzjoni ta' irbesartan u hydrochlorothiazide fuq il-morbidità u l-imwiet. Studji epidemjoloġiċi wrew li kura fit-tul b'hydrochlorothiazide tnaqqas ir-riskju ta' mwiet u morbidità kardjovaskulari.

Ir-rispons għal CoAprovel ma jiddependix mill-età u lanqas mis-sess. Bħal fil-każ ta' prodotti mediċinali oħra li jaffetwaw is-sistema renin-angiotensin, pazjenti suwed bi pressjoni għolja għandhom rispons notevolment anqas għal terapija bi ibersartan waħdu. Meta irbesartan jingħata flimkien ma' doża baxxa ta' hydrochlorothiazide (p.e 12.5 mg kuljum), ir-rispons kontra il-pressjoni għolja f'pazjenti suwed javviċina lil dak f'pazjenti mhux suwed.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja u s-sigurtà ta' CoAprovel bħala terapija inizjali għal pressjoni għolja severa (definita bħala SeDBP $\geq$ 110 mmHg) ġew evalwati fi studju b'aktar minn ċentru wieħed, b'mod każwali, *double-blind*, ikkontrollat b'mod attiv ta' 8 ġimghat, *parallel-arm*. B'kolloxx 697 pazjent intagħżlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 2:1 jew għal irbesartan/hydrochlorothiazide 150 mg/12.5 mg jew għal irbesartan 150 mg u ġew titrati bil-forza b'mod sistematiku (qabel ma r-rispons tagħhom għal doża iktar baxxa ġie vvalutat) wara ġimgha għal irbesartan/hydrochlorothiazide 300 mg/25 mg jew irbesartan 300 mg, rispettivament.

L-istudju kien magħmul minn 58% irġiel. L-età medja tal-pazjenti kienet ta' 52.5 sena, 13% kienu $\geq$ 65 sena, u 2% biss kienu $\geq$ 75 sena. Tnax fil-mija (12%) tal-pazjenti kienu diabetiċi, 34% kienu iperlipidemiċi u l-aktar kundizzjoni kardjovaskulari frekwenti kienet angina pectoris stabbli fi 3.5% tal-parteciċpanti.

L-għan ewlieni ta' dan l-istudju kien li jqabbel il-proporzjon ta' pazjenti li l-SeDBP tagħhom kien ikkontrollat (SeDBP < 90 mmHg) f'Ġimgha 5 tat-trattament. Sebgha u erbghin fil-mija (47.2%) tal-pazjenti fuq il-kombinazzjoni laħqu livell minimu ta' SeDBP < 90 mmHg meta mqabbel ma' 33.2% tal-pazjenti fuq irbesartan ($p = 0.0005$). Il-pressjoni tad-demem medja fil-linja bażi kienet bejn wieħed u ieħor 172/113 mmHg f'kull grupp ta' trattament u t-tnaqqis ta' SeSBP/SeDBP wara ħames ġimghat kien 30.8/24.0 mmHg u 21.1/19.3 mmHg għal irbesartan/hydrochlorothiazide u irbesartan, rispettivament ($p < 0.0001$).

It-tipi u l-inċidenzi ta' episodji avversi rrapportati għal pazjenti ttrattati bil-kombinazzjoni kienu simili għall-profil ta' l-episodju avvers għal pazjenti fuq monoterapija. Matul il-perjodu ta' trattament ta' 8 ġimghat, ma kien hemm ebda każ ta' sinkope rrapportat f'xi grupp tat-trattament. Kien hemm 0.6% u 0% ta' pazjenti bi pressjoni baxxa u 2.8% u 3.1% ta' pazjenti bi sturdament bħala reazzjonijiet avversi rrapportati fil-gruppi ta' kombinazzjoni u ta' monoterapija, rispettivament.

Imblokk doppju tas-sistema tar-renin-angiotensin-aldosterone (RAAS)

Żewġ provi kbar, ikkontrollati, li fihom il-parteciċpanti ntgħażlu b'mod każwali (ONTARGET (ONGOing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) u VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) eżaminaw l-użu tal-kombinazzjoni ta' inibitur ta' ACE flimkien ma' imblokkatur tar-riċetturi ta' angiotensin II. ONTARGET kien studju li twettaq f'pazjenti bi storja medika ta' mard kardjovaskulari jew ċerebrovaskulari, jew dijabete mellitus tip 2 akkumpanjat minn evidenza ta' ħsara fl-organu aħħari. VA NEPHRON-D kien studju li twettaq f'pazjenti b'dijabete mellitus tip 2 u nefropatija dijabetika.

Dawn l-istudji ma wrew l-ebda effett ta' benefiċċju sinifikanti fuq ir-riżultati renali u/jew kardjovaskulari u l-mortalità, filwaqt li ġiet osservata zieda fir-riskju ta' iperkalimja, ħsara akuta fil-kliwi u/jew pressjoni baxxa meta mqabbla ma' monoterapija. Minħabba l-kwalitajiet farmakodinamiċi simili tagħhom, dawn ir-riżultati huma rilevanti wkoll għal inibituri ta' ACE u imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II oħrajn.

Għalhekk, inibituri ta' ACE u imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II m'għandhomx jintużaw fl-istess hin f'pazjenti b'nefropatija dijabetika.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) kien studju maħsub biex jittestja l-benefiċċju li jiżdied aliskiren ma' terapija standard ta' inibituri ta' ACE jew imblokkatur tar-riċetturi ta' angiotensin II f'pazjenti b'diabetu mellitus tip 2 u mard kroniku tal-kliwi, mard kardjovaskulari, jew it-tnejn. L-istudju twaqqaf kmieni minhabba zieda fir-riskju ta' riżultati avversi. Mewt kardjovaskulari u puplesija t-tnejn kienu numerikament iktar frekwenti fil-grupp ta' aliskiren milli fil-grupp tal-placebo, u avvenimenti avversi u avvenimenti avversi serji ta' interess (iperkalimja, pressjoni baxxa u disfunzjoni tal-kliwi) ġew irrappurtati b'mod iktar frekwenti fil-grupp ta' aliskiren milli fil-grupp tal-placebo.

Kanċer tal-ġilda mhux melanoma:

Skont data disponibbli minn studji epidemjoloġiċi, ġiet osservata assoċjazzjoni kumulattiva dipendenti mid-doża bejn HCTZ u NMSC. Studju wiehed kien jinkludi popolazzjoni li kienet tikkonsisti minn 71 533 każ ta' BCC u 8 629 każ ta' SCC imqabbla ma' 14 430 833 u għal 172 462 kontroll tal-popolazzjoni rispettivament. Użu kbir ta' HCTZ ($\geq 50\,000$ mg kumulattiva) ġie assoċjat ma' OR aġġustata ta' 1.29 (95 % CI: 1.23-1.35) għal BCC u 3.98 (95 % CI: 3.68-4.31) għal SCC. Ġiet osservata relazzjoni għar-rispons tad-doża kumulattiva kemm għall-BCC kif ukoll għall-SCC. Studju ieħor wera assoċjazzjoni possibbli bejn il-kanċer tax-xoffa (SCC) u l-esponiment għal HCTZ: 633 każ ta' kanċer tax-xoffa tqabblu ma' 63 067 kontroll tal-popolazzjoni, bl-użu ta' strateġija ta' teħid ta' kampjuni b'riskju ssettjat Intweriet relazzjoni għar-rispons tad-doża kumulattiva b'OR aġġustata ta' 2.1 (95 % CI: 1.7-2.6) li tiżdied għal OR 3.9 (3.0-4.9) għal użu kbir ($\sim 25\,000$ mg) u OR 7.7 (5.7-10.5) għall-ogħla doża kumulattiva ($\sim 100\,000$ mg) (ara wkoll is-sezzjoni 4.4).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

L-użu flimkien ta' hydrochlorothiazide u irbesartan m'għandu l-ebda effett fuq il-farmakoniteċi taż-żewġ mediċini.

Assorbiment

Irbesartan u hydrochlorothiazide huma attivi mill-ħalq u m'għandhomx bżonn biotransformazzjoni biex ikunu attivi. Wara li jingħata mill-ħalq CoAprovel il-biodisponibilità assoluta orali hija 60-80% u 50-80% għal irbesartan u hydrochlorothiazide, rispettivament. L-ikel ma jaffettwax il-biodisponibilità ta' CoAprovel. Il-konċentrazzjoni fil-plażma tilhaq l-ogħla livell 1.5-2 sigħat wara li tingħata mill-ħalq għal irbesartan u 1-2.5 sigħat għal hydrochlorothiazide.

Distribuzzjoni

Irbesartan jeħel mal-proteina tal-plażma b'madwar 96%, u l-għaqda mal-komponenti taċ-ċelluli tad-demm hija negliġibbli. Il-volum ta' distribuzzjoni għal irbesartan huwa 53-93 litru. Hydrochlorothiazide jeħel mal-proteini tal-plażma bi 68%, u l-volum ta' distibuzzjoni apparenti huwa 0.83-1.14 l/kg.

Linearità/nuqqas ta' linearità

Irbesartan juri farmakokinetiċi linjari u proporzjonati mad-doża meta jingħata fuq il-firxa tad-doża ta' 10 sa 600 mg. Ġiet osservata zieda mhux proporzjonali, fl-assorbiment mill-ħalq meta tingħata doża iktar minn 600 mg; dan il-mekkaniżmu għadu mhux magħruf. It-tneħħija mill-ġisem kollu u renali hija 157-176 u 3.0-3.5 ml/min, rispettivament. Il-half-life ta' l-eliminazzjoni terminali ta' irbesartan hija 11-15-il siegħa. Il-konċentrazzjoni fissa fil-plażma tintlaħaq wara 3 ijiem minn meta tinbeda l-kura ta' darba kuljum. Kienet osservata akkumulazzjoni limitata ta' irbesartan ($< 20\%$) fil-plażma meta nġhatat doża darba kuljum repetuta. Fi studju ġew osservati konċentrazzjonijiet ta' irbesartan fil-plażma xi ftit oghla fil-pazjenti nisa bi pressjoni għolja. Madankollu ma kienx hemm differenza fil-half-life u fl-akkumulazzjoni ta' irbesartan. M'hemmx bżonn aġġustar tad-doża f'pazjenti nisa. Il-valuri ta' irbesartan AUC u C_{max} kienu wkoll xi ftit iktar f'individwi akbar fl-età (≥ 65 senġha) milli fil-pazjenti

żgħar (18-40 sena). Madankollu il-half-life terminali ma tbiddlitx b'mod sinifikanti. M'hemmx bżonn aġġustar ta' doża f'individwi akbar fl-età. Il-medja tal-half life tal-plażma ta' hydrochlorothiazide giet irrapportata li tvarja minn 5-15-il siegħa.

Bijotrasformazzjoni

Wara li ^{14}C irbesartan jingħata mill-ħalq jew ġol-vini, 80-85% tar-radjuattività li tiċċirkola fil-plażma hi attribwita għal irbesartan mhux mibdul. Irbesartan jiġi metabolizzat fil-fwied permezz tal-konjugazzjoni mal-glucuronide u l-ossidazzjoni. Il-metabolit maġġuri li jiċċirkola huwa irbesartan glucuronide (bejn wieħed u ieħor 6%). Studji *in vitro* jindikaw li irbesartan huwa primarjament ossidat bl-enzima cytochrome P450 CYP2C9; l-isoenzima CYP3A4 għandha effett negligibbli.

Eliminazzjoni

Irbesartan u l-metaboliti tiegħu huma eliminati kemm permezz tas-sistema biljari kif ukoll permezz ta' dik renali. Wara li ^{14}C irbesartan jingħata jew mill-ħalq jew ġol-vini, madwar 20% tar-radjuattività tiġi rkuprata fl-awrina, u l-kumplement fl-ippurgar. Inqas minn 2% tad-doża toħroġ fl-awrina bħala irbesartan mhux mibdul. Hydrochlorothiazide ma jiġix metabolizzat iżda jiġi eliminat malajr permezz tal-kliwi. Għall-inqas 61% tad-doża meħuda mill-ħalq tiġi eliminata mingħajr tibdil wara 24 siegħa. Hydrochlorothiazide jgħaddi mill-plaċenta iżda mhux mill-barriera bejn il-moħħ u d-demmi, u jitneħħa fil-ħalib tas-sider.

Indeboliment Renali

F'pazjenti b'indeboliment renali jew li qed jagħmlu l-emodijalisi, il-parametri farmakokinetiċi ta' irbesartan ma tbiddlux b'mod sinifikanti. Irbesartan ma jitneħħiex bl-emodijalisi. F'pazjenti bi tneħħija ta' kreatinina < 20 ml/min, l-half-life ta' l-eliminazzjoni ta' hydrochlorothiazide giet irrapportata li tiżdied għal 21 siegħa.

Indeboliment epatiku

F'pazjenti b'ċirrozi, minn ħafifa għal moderata, il-parametri farmakokinetiċi ta' irbesartan ma jtbiddlux b'mod sinifikanti. Ma sarux studji f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Irbesartan/hydrochlorothiazide

Ir-riżultati fil-firien u fil-makakki (*macaques*) f'studji li damu sa 6 xhur urew li t-teħid tal-kombinazzjoni ma żied ebda mit-tossiċitajiet irrapportati taż-żewġ komponenti meħuda separatament kif ukoll ma ġew ikkawżati ebda tossiċitajiet godda. Barra minn hekk, ma ġie osservat ebda effett sinergistiku tossikologiku.

Ma kienx hemm evidenza ta' mutageniċità jew klastogeniċità bil-kombinazzjoni ta' irbesartan/hydrochlorothiazide. Il-potenzjal karċinoġeniku tal-kombinazzjoni ta' irbesartan u hydrochlorothiazide ma ġiex evalwat fi studji fuq l-annimali.

L-effetti tal-kombinazzjoni ta' irbesartan/hydrochlorothiazide fuq il-fertilità ma ġewx evalwati fi studji fl-annimali. Ma deherx li kien hemm effetti teratoġeniċi f'firien li ngħataw irbesartan u hydrochlorothiazide flimkien b'dożi li jipproduċu tossiċità materna.

Irbesartan

Fi studji ta' sigurtà mhux kliniċi, dożi għoljin ta' irbesartan ikkawżaw tnaqqis fil-parametri taċ-ċelluli ħomor tad-demmi. B'dożi għoljin, ġie kkaġunat tibdil diġenerattiv fil-kliwi (bħal nefrite interstizjali, distensjoni tubulari, tubuli bażofiliċi, zieda fil-koncentrazzjonijiet ta' urea u creatinine fil-plażma) fil-far u fil-makakk u huma meqjusa bħala sekondarji għall-effetti ipotensivi ta' irbesartan li waslet għal

tnaqqis fil-perfużjoni renali. Iktar minn hekk, irbesartan ikkaġuna iperplasja/ipertrofija taċ-ċelluli jukstaglomerulari. Ġie kkunsidrat li dan l-effett kien ikkawżat minhabba l-azzjoni farmakoloġika ta' irbesartan b'rilevanza klinika żgħira.

Ma kienx hemm evidenza ta' mutageniċità, klastogeniċità jew karċinogeniċità.

Il-fertilità u l-prestazzjoni riproduttiva ma ġewx affettwati fl-istudji ta' firien irġiel u nisa. Studji fl-annimali b'irbesartan urew effetti tossiċi temporanji (żieda fil-formazzjoni ta' ħofor fil-pelvi renali, *hydroureter*, edema ta' taħt il-ġilda) fil-feti tal-firien, li ġew risolvuti wara t-twelid. Fil-fniek, abort jew reassorbiment kmieni tal-embriju ġie nnotat b'dożi li kkaġunaw tossiċità sinifikanti fl-omm, inkluż il-mewt. Ma ġewx osservati effetti teratoġeniċi fil-far jew fil-fenek. Studji fl-annimali jindikaw li irbesartan radjotikkettjat jiġi rilevat f'feti tal-firien u tal-fniek. Irbesartan jiġi eliminat fil-ħalib ta' firien li jkunu qegħdin iredgħu.

Hydrochlorothiazide

Ġiet osservata evidenza ekwivoka ta' effetti ġenotossiku jew karċinogeniku f'xi mudelli sperimentali.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola:

Lactose monohydrate

Microcrystalline cellulose

Croscarmellose sodium

Lamtu preġelatinizzat

Silicon dioxide

Magnesium stearate

Ferric oxides ħomor u sofor

Kisja b'rita:

Lactose monohydrate

Hypromellose

Titanium dioxide

Macrogol 3350

Ferric oxides ħomor u suwed

Carnauba wax

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdiċità.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Pakketti ta' 14-il pillola miksija b'rita f'folji tal-PVC/PVDC/Aluminju.

Pakketti ta' 28 pillola miksija b'rita f'folji tal-PCV/PVDC/Aluminju.
Pakketti ta' 30 pillola miksija b'rita f'folji tal-PCV/PVDC/Aluminju.
Pakketti ta' 56 pillola miksija b'rita f'folji tal-PVC/PVDC/Aluminju.
Pakketti ta' 84 pillola miksija b'rita f'folji tal-PVC/PVDC/Aluminju.
Pakketti ta' 90 pillola miksija b'rita f'folji tal-PCV/PVDC/Aluminju.
Pakketti ta' 98 pillola miksija b'rita f'folji tal-PVC/PVDC/Aluminju.
Pakketti ta' 56 x 1 pillola miksija b'rita kull waħda f'folji tal-PVC/PVDC/Aluminju perforati ta' doża waħda.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franza

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 15 ta' Ottubru 1998
Data tal-aħħar tiġdid: 01 ta' Ottubru 2008

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNESS II

- A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONI RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

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

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

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott konċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

Ċ. KONDIZZJONIJIET JEW REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati l-PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Mhux applikabbli.

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

PAKKETT TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Pilloli CoAprovel 150 mg/12.5 mg
irbesartan/hydrochlorothiazide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZI ATTIVI

Kull pillola fiha: irbesartan 150 mg u hydrochlorothiazide 12.5 mg

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: fih ukoll lactose monohydrate. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

14-il pillola
28 pillola
56 pillola
56 x 1 pillola
98 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali
Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franza

12. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

CoAprovel 150 mg/12.5 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
--

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

CoAprovel 150 mg/12.5 mg pilloli
irbesartan/hydrochlorothiazide

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

Sanofi Winthrop Industrie

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

14 - 28 - 56 – 98-il pillola:

It-Tnejn

It-Tlieta

L-Erbgħa

Il-Hamis

Il-Ġimgħa

Is-Sibt

Il-Hadd

56 x 1 pillola

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**PAKKETT TA' BARRA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Pilloli CoAprovel 300 mg/12.5 mg
irbesartan/hydrochlorothiazide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZI ATTIVI

Kull pillola fiha: irbesartan 300 mg u hydrochlorothiazide 12.5 mg

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: fih ukoll lactose monohydrate. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

14-il pillola
28 pillola
56 pillola
56 x 1 pillola
98 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali
Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franza

12. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

CoAprovel 300 mg/12.5 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
--

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

CoAprovel 300 mg/12.5 mg pilloli
irbesartan/hydrochlorothiazide

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

Sanofi Winthrop Industrie

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

14 - 28 - 56 – 98-il pillola:

It-Tnejn

It-Tlieta

L-Erbgħa

Il-Hamis

Il-Ġimgħa

Is-Sibt

Il-Ħadd

56 x 1 pillola

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**PAKKETT TA' BARRA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

CoAprovel 150 mg/12.5 mg pilloli miksijin b'rita
irbesartan/hydrochlorothiazide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZI ATTIVI

Kull pillola fiha: irbesartan 150 mg u hydrochlorothiazide 12.5 mg

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: fih ukoll lactose monohydrate. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

14-il pillola
28 pillola
30 pillola
56 pillola
56 x 1 pillola
84 pillola
90 pillola
98 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità'.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franza

12. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

CoAprovel 150 mg/12.5 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:

SN:

NN:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
--

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

CoAprovel 150 mg/12.5 mg pilloli
irbesartan/hydrochlorothiazide

2. ISEM TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

Sanofi Winthrop Industrie

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

14 - 28 - 56 - 84 - 98-il pillola:

It-Tnejn

It-Tlieta

L-Erbgħa

Il-Hamis

Il-Ġimgħa

Is-Sibt

Il-Hadd

30 - 56 x 1 - 90 pillola

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**PAKKETT TA' BARRA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

CoAprovel 300 mg/12.5 mg pilloli miksijin b'rita
irbesartan/hydrochlorothiazide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZI ATTIVI

Kull pillola fiha: irbesartan 300 mg u hydrochlorothiazide 12.5 mg

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: fih ukoll lactose monohydrate. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

14-il pillola
28 pillola
30 pillola
56 pillola
56 x 1 pillola
84 pillola
90 pillola
98 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità'.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franza

12. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

CoAprovel 300 mg/12.5 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:

SN:

NN:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
--

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

CoAprovel 300 mg/12.5 mg pilloli
irbesartan/hydrochlorothiazide

2. ISEM TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

Sanofi Winthrop Industrie

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

14 - 28 - 56 - 84 - 98-il pillola:

It-Tnejn

It-Tlieta

L-Erbgha

Il-Hamis

Il-Gimgħa

Is-Sibt

Il-Hadd

30 - 56 x 1 - 90 pillola

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**PAKKETT TA' BARRA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

CoAprovel 300 mg/25 mg pilloli miksijin b'rita
irbesartan/hydrochlorothiazide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZI ATTIVI

Kull pillola fiha: irbesartan 300 mg u hydrochlorothiazide 25 mg

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: fih ukoll lactose monohydrate. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

14-il pillola
28 pillola
30 pillola
56 pillola
56 x 1 pillola
84 pillola
90 pillola
98 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità'.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franza

12. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

CoAprovel 300 mg/25 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:

SN:

NN:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
--

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

CoAprovel 300 mg/25 mg pilloli
irbesartan/hydrochlorothiazide

2. ISEM TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

Sanofi Winthrop Industrie

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

14 - 28 - 56 - 84 - 98-il pillola:

It-Tnejn

It-Tlieta

L-Erbgha

Il-Hamis

Il-Gimgħa

Is-Sibt

Il-Hadd

30 - 56 x 1 - 90 pillola

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: informazzjoni għall-utent
CoAprovel Pilloli 150 mg/12.5 mg
irbesartan/hydrochlorothiazide

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Zomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum CoAprovel u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu CoAprovel
3. Kif għandek tiehu CoAprovel
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen CoAprovel
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum CoAprovel u għalxiex jintuza

CoAprovel hu kombinazzjoni ta' żewġ sustanzi attivi, irbesartan u hydrochlorothiazide.

Irbesartan jappartjeni għall-grupp ta' medicini magħrufin bħala antagonisti tar-riċetturi angiotensin-II. Angiotensin-II hija sustanza li jagħmel il-ġisem li tingħaqad mar-riċetturi fil-vini u għegħelhom jissikkaw. B'hekk tirriżulta żieda fil-pressjoni. Irbesartan ma jhallix angiotensin-II jingħaqad ma dawn ir-riċetturi, b'hekk il-vini tad-demem jirrilassaw u l-pressjoni tinżel.

Hydrochlorothiazide hija waħda mill-grupp ta' medicini (jissejhu dijuretiċi thiazide) li jikkagunaw żieda fil-ħruġ ta' l-awrina u b'hekk tinżel il-pressjoni.

Iż-żewġ sustanzi attivi f'CoAprovel jaħdmu flimkien biex inaqqsu l-pressjoni iktar milli kieku jingħataw waħidhom.

CoAprovel jintuza biex jikkura pressjoni tad-demem għolja, meta l-kura b'irbesartan jew hydrochlorothiazide waħedhom ma tipprovdix kontroll adattat għall-pressjoni tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu CoAprovel

Tihux CoAprovel

- jekk inti **allergiku/a** għal irbesartan jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6)
- jekk inti **allergiku/a** għal hydrochlorothiazide jew medicini oħra derivati minn sulfonamide
- jekk inti **iktar minn 3 xhur tqila**. (Ikun aħjar ukoll li tevita CoAprovel kmieni fit-tqala – ara s-sezzjoni dwar it-tqala)
- jekk inti għandek **problemi severi tal-fwied** jew **tal-kliewi**
- jekk inti għandek **diffikultà biex tagħmel l-awrina**
- jekk it-tabib tiegħek jistabbilixxi li għandek livelli **persistenti ta' calcium għoli** jew **potassium baxx fid-demem tiegħek**
- **jekk għandek dijabete jew funzjoni indebolita tal-kliewi** u inti kkurat b' medicina li tbaxxi l-pressjoni tad-demem li fiha aliskiren

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu CoAprovel u jekk xi waħda minn dawn tapplika għalik:

- jekk ikollok **rimettar jew dijarea eċċessiva**
- jekk inti tbat i minn **problemi tal-kliewi**, jew għandek **trapjant tal-kliewi**

- jekk inti tbat minn **problemi tal-qalb**
- jekk inti tbat minn **problemi tal-fwied**
- jekk inti tbat mid-**dijabete**
- jekk tiżviluppa **livelli baxxi ta' zokkor fid-demm** (is-sintomi jistgħu jinkludu għaraq, debbulizza, ġuħ, sturdament, roġha, uġiħ ta' ras, wiċċ aħmar jew pallidu, tirziħ, il-qalb li tħabbat bil-qawwa u b'mod mgħaġġel), speċjalment jekk qed/a tiġi ttrattat/a għad-dijabete
- jekk inti tbat minn **lupus erythematosus** (magħruf ukoll bħala lupus jew SLE)
- jekk issofri minn **aldosteroniżmu primarju** (kundizzjoni relatata ma' produzzjoni għolja ta' l-ormon aldosterone, li jikkawża retenzjoni ta' sodium u, li min-naħa tiegħu, iżid il-pressjoni fid-demm)
- jekk inti qed tiegħu xi waħda minn dawn il-mediċini li ġejjin li jintużaw għal kura ta' pressjoni tad-demm għolja.
 - inibitur ta' ACE (pereżempju enalapril, lisinopril, ramipril), b'mod partikulari jekk għandek problemi tal-kliewi relatati mad-dijabete.
 - aliskiren
- jekk kellek **kanċer tal-ġilda jew jekk tiżviluppa leżjoni fil-ġilda mhux mistennija** matul it-trattament. It-trattament b'hydrochlorothiazide, b'mod partikolari l-użu fit-tul b'dożi għoljin, jista' jżid ir-riskju ta' xi tipi ta' kanċer tal-ġilda u tax-xoffa (kanċer tal-ġilda mhux melanoma). Ipproteġi l-ġilda tiegħek mill-esponiment għax-xemx u għar-raġġi UV waqt li tiegħu CoAprovel
- jekk kellek problemi biex tiegħu n-nifs jew problemi fil-pulmun (inkluż infjammazzjoni jew fluwidu fil-pulmoni) wara li fil-passat kont ħadt hydrochlorothiazide. Jekk tiżviluppa kwalunkwe qtugħ ta' nifs sever jew diffikultà biex tiegħu n-nifs wara li tiegħu CoAprovel, fittex għajnuna medika minnufih.

It-tabib tiegħek jista' jiċċekkja l-funzjoni tal-kliewi tiegħek, il-pressjoni tad-demm, u l-ammont ta' elettroliti (eż. potassium) fid-demm tiegħek f'intervalli regolari.

Kellem lit-tabib tiegħek jekk ikollok uġiħ addominali, dardir, rimettar jew dijarea wara li tiegħu CoAprovel. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi kif se jkompli it-trattament. Tiqafx tiegħu CoAprovel minn jeddek.

Ara wkoll l-informazzjoni taħt l-intestatura “Tihux CoAprovel”

Għandek tavża lit-tabib tiegħek jekk tahseb li inti tqila (jew li tista' tingabad tqila). CoAprovel mhuwiex rakkomandat kmieni matul it-tqala, u m'għandux jittiehed jekk int iktar minn 3 xhur tqila, għax jista' jikkawża ħsara serja lit-tarbija tiegħek jekk jintuża f'dak l-istadju tat-tqala (ara s-sezzjoni dwar it-tqala).

Int għandek tghid ukoll lit-tabib tiegħek:

- jekk int qiegħed/qiegħda fuq **dieta nieqsa mill-melħ**
- jekk int qed turi sinjali bħal **għatx mhux tas-soltu, ħalq xott, ghejja ġenerali, nġhas, uġiħ fil-muskoli jew bughawwieġ, dardir, rimettar jew tahbit tal-qalb mgħaġġel** mhux normali li jistgħu jseħħu minhabba effett eċċessiv ta' hydrochlorothiazide (li hemm fi CoAprovel)
- jekk tesperjenza żieda fis-**sensittività tal-ġilda għax-xemx** b'sintomi ta' ħruq (bħal ħmura, ħakk, nefha, bżieža) li jseħħu aktar frekwenti min-normal
- jekk **tkun se tagħmel xi operazzjoni** (kirurgija) jew tkun se **tirċievi anestetiku**
- jekk ikollok **tibdil fil-viżta jew uġiħ f'waħda mill-ghajnejn jew fiż-żewġ ghajnejn** meta tkun qed tiegħu CoAprovel. Dawn jistgħu jkunu sintomi ta' akkumulazzjoni ta' fluwidu fl-istrat vaskulari tal-ghajnejn (effużjoni korojda) jew ta' żieda fil-pressjoni f'ghajnejk u tista' sseħħ f'temp ta' sigħat jew ġimgħa minn meta tiegħu CoAprovel. Jekk ma tiġix ittrattata, tista' twassal għal telf permanenti fil-viżta. Jekk qabel kellek xi allergija għal penicillin jew sulfonamide, tista' tkun f'riskju oġġla li tiżviluppa dawn is-sintomi. Għandek tieqaf tiegħu kura bi CoAprovel u għandek tfittex parir mediku minnufih.

Il-hydrochlorothiazide li jinstab f'din il-mediċina jista' jirriżulta f'test positiv ta' l-anti-doping.

Tfal u adolexxenti

CoAprovel m'ghandux jingħata lil tfal u adolexxenti (taħt it-18 il-sena).

Mediċini oħra u CoAprovel

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tieħu jew ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċina oħra.

Dijuretiċi bħal hydrochlorothiazide li jinstab f'CoAprovel jista' jkollhom effett fuq mediċini oħra. Preparazzjonijiet li fihom lithium m'ghandhomx jittieħdu ma' CoAprovel jekk ma tkunx taħt is-superviżjoni mill-viċin tat-tabib tiegħek.

It-tabib jista' jkollu bżonn jibdillek id-doża u/jew jieħu prekawżjonijiet oħra.

Jekk qed tieħu inibitur ta' ACE jew aliskiren (ara wkoll l-informazzjoni taħt l-intestaturi "Tieħu CoAprovel" u "Twissijiet u prekawżjonijiet").

Jista' jkollok bżonn tagħmel xi kontroll tad-demm jekk tieħu:

- supplimenti tal-potassium
- sostituti tal-melħ li fihom il-potassium
- mediċini li fihom il-potassium, dijuretiċi oħra (pilloli ta' l-ilma)
- xi lassattivi
- mediċini għall-kura tal-gotta
- supplimenti terapewtiċi tal-vitamina D
- mediċini biex jikkontrollaw ir-ritmu tal-qalb
- mediċini għad-dijabete (mediċini li jittieħdu mill-ħalq bħal repaglinide jew insulini)
- carbamazepine (mediċina għall-kura tal-epilessija).

Huwa importanti wkoll li tgħid lit-tabib tiegħek jekk tkun qed tieħu mediċini oħra biex tniżżel il-persjoni tad-demm, steroidi, mediċini biex tikkura il-kanċer, mediċini li jtaffu l-uġiġħ, mediċini għall-artrite, jew colestyramine u reżini ta' colestipol biex tbaxxi l-kolesterol fid-demm.

CoAprovel ma' ikel u xorb

CoAprovel jista' jittieħed bi jew mingħajr ikel.

Minħabba l-hydrochlorothiazide li hemm fi CoAprovel, jekk tixrob l-alkoħol meta tkun qed tieħu l-kura b'din il-mediċina, jista' jkollok sensazzjoni miżżuda ta' sturdament meta tqum bil-wieqfa, b'mod speċjali meta tqum minn pożizzjoni bil-qiegħda.

Tqala, treddiġ u fertilità

Tqala

Għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk taħseb li inti (jew jekk tista' toħroġ) tqila. Normalment, it-tabib tiegħek ser jagħtik parir biex tieqaf tieħu CoAprovel qabel ma toħroġ tqila jew hekk kif issir taf li inti tqila, u ser jagħtik parir biex tieħu mediċina oħra minflok CoAprovel. CoAprovel mhuwiex rakkomandat fil-bidu tat-tqala, u m'ghandux jittieħed meta mara tkun iktar minn 3 xhur tqila, għax jista' jikkawża ħsara serja lit-tarbija tiegħek jekk jintuża wara t-tielet xahar tat-tqala.

Treddiġ

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tredda' jew jekk ser tibda tredda'. CoAprovel mhuwiex rakkomandat għal ommijiet li jkunu qed ireddegħu, u t-tabib tiegħek jista' jagħżel kura oħra għalik jekk tixtieq tredda', speċjalment jekk it-tarbija tiegħek tkun tat-twelid, jew jekk tkun twieldet qabel iż-żmien.

Sewqan u thaddim ta' magni

CoAprovel mhux suppost li jtellfek milli ssuq jew thaddem magni. Madankollu, xi kultant sturdament jew għeja jinħassu waqt il-kura ta' kontra l-persjoni għolja. Jekk tħoss xi haġa minn dawn, kellek lit-tabib tiegħek qabel ma tipprova ssuq jew thaddem magni.

CoAprovel fih il-lactose. Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal xi zokkor (nghidu ahna lactose), ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tiehu dan il-prodott mediċinali.

CoAprovel fih is-sodium. Din il-mediċina fiha inqas minn mmol 1 ta' sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri tista' tgħid essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

3. Kif għandek tiehu CoAprovel

Dejjem għandek tiehu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Dożaġġ

Id-doża rakkomandata ta' CoAprovel hija pillola waħda jew tnejn kuljum. CoAprovel generalment jiġi preskritt mit-tabib tiegħek meta l-kura li kont tiehu qabel ma tnaqqasx il-pessjoni tad-demm biżżejjed. It-tabib tiegħek iġihlek kif għandek tagħmel biex taqleb mill-kura li kont qed tiehu qabel għal CoAprovel.

Kif għandek tiehu l-mediċina

CoAprovel huwa għal **użu orali**. Ibla' l-pilloli b'ammont suffiċjenti ta' fluwidu (eż. tazza ilma). Tista' tiehu CoAprovel bi jew mingħajr ikel. Ipprova hu d-doża ta' kuljum tiegħek bejn wiehied u iehor fl-istess hin tal-ġurnata kuljum. Huwa importanti li tkompli tiehu CoAprovel sakemm it-tabib tiegħek ma jgħidlekx mod iehor.

L-effett massimu biex tinżel il-pessjoni għandu jintlaħaq f'6-8 ġimghat wara li tinbeda l-kura.

Jekk tiehu CoAprovel aktar milli suppost

Jekk aċċidentalment tiehu hafna pilloli, għid lit-tabib tiegħek minnufih.

It-tfal ma għandhomx jiehdu CoAprovel

CoAprovel ma għandux jingħata lil tfal iżgħar minn 18-il sena. Jekk tifel/tifla jibla'/tibla' xi pilloli, għid lit-tabib tiegħek minnufih.

Jekk tinsa tiehu CoAprovel

Jekk aċċidentalment taqbez id-doża tal-ġurnata, hu d-doża li jmiss bħas-soltu. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Xi wħud minn dawn l-effetti jistgħu jkunu serji u jistgħu jirrikjedu attenzjoni medika.

Każijiet rari ta' reazzjonijiet allergiċi tal-ġilda (raxx, urtikarja), kif ukoll nefha lokalizzata tal-wieċ, xofftejn u/jew ilsien ġew irrapportati f'pazjenti li jieħdu irbesartan.

Jekk ikollok xi sintomu minn dawn t'hawn fuq jew tesperjenza qtugħ ta' nifs, waqqaf CoAprovel u għid lit-tabib tiegħek minnufih.

Il-frekwenza tal-effetti sekondarji elenkati hawn taht hija definita bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja:

Komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10

Mhux komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100

L-effetti sekondarji rrapportati fi studji kliniċi għal pazjenti kkurati b'CoAprovel kienu:

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- dardir/rimettar
- tagħmel l-awrina mhux normali
- għeja
- sturdament (anki meta tqum minn mimdud jew minn bil-qieghda)
- testijiet tad-demmm jistgħu juru livelli oghla ta' enzim li jkejjel il-funzjoni tal-muskoli u tal-qalb (creatine kinase) jew livelli għoljin ta' sustanzi li jkejlu l-funzjoni tal-kliewi (nitroġenu fl-urea tad-demmm, creatinine).

Jekk xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji jikkawżalek xi problema, kellek lit-tabib tiegħek.

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100)

- dijarea
- pressjoni baxxa
- hażen
- tahbit mgħaġġel tal-qalb
- fwawar
- nefha
- disturb sesswali (problemi fl-attività sesswali)
- testijiet tad-demmm jistgħu juru livelli aktar baxxi ta' potassium u sodium fid-demmm tiegħek.

Jekk xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji jikkawżalek xi problema, kellek lit-tabib tiegħek.

Effetti sekondarji rrapportati minn meta CoAprovel tqiegħed fis-suq

Xi effetti mhux mixtieqa ġew irrapportati minn meta CoAprovel tpoġġa fis-suq. Effetti mhux mixtieqa, fejn il-frekwenza mhijiex magħrufa huma: uġiġħ ta' ras, żarżir fil-widnejn, sogħla, disturbi fit-togħma, indigestjoni, uġiġħ fil-gogi u fil-muskoli, funzjoni tal-fwied anormali u indeboliment fil-funzjoni tal-kliewi, livell oghla ta' potassium f' demmek u reazzjonijiet allergiċi bħal raxx, horriqija, nefha fil-wiċċ, fix-xufftejn, fil-ħalq, fl-ilsien jew fil-gerżuma. Każijiet mhux komuni ta' suffejra (sfurija tal-ġilda u/jew abjad tal-ġhajnejn) ġew irrapportati wkoll.

Bħal ma jiġri f'kombinazzjoni ta' żewġ sustanzi attivi, effetti sekondarji assoċjati ma' komponenti waħidhom ma jistgħux jiġu esklużi.

Effetti sekondarji assoċjati ma' irbesartan waħdu

Flinmien mal-effetti sekondarji rrapportati hawn fuq, ġew irrapportati wkoll uġiġħ fis-sider, reazzjonijiet allergiċi severi (xokk anafilattiku), tnaqqis fin-numru taċ-ċelluli ħomor tad-demmm (anemija- is-sintomi jistgħu jinkludu għeja, uġiġħ ta' ras, taqta' nifsek waqt l-eżerċizzju, sturdament u dehra pallida), u tnaqqis fin-numru ta' plejtlits (ċellula tad-demmm importanti ħafna sabiex id-demmm jgħaqqad) u livelli baxxi ta' zokkor fid-demmm.

Rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1 000): anġioedima intestinali: nefha fl-imsaren li tippreżenta b'sintomi bħal uġiġħ addominali, dardir, rimettar u dijarea.

Effetti sekondarji assoċjati ma' hydrochlorothiazide waħdu

Nuqqas ta' aptit; irritazzjoni ta' l-istonku; bugħawwiġ fl-istonku; stitikezza, suffejra (sfurija tal-ġilda u/jew ta' l-abjad ta' l-ġhajnejn); infjammazzjoni tal-frixa kkaratterizzata b'uġiġħ sever fil-parti ta' fuq ta' l-istonku, spiss b'dardir u rimettar; disturbi fl-irqad; dipressjoni; vista mċajpra; nuqqas ta' ċelloli bojod tad-demmm, li jistgħu jirriżultaw f'infezzjonijiet frekwenti, deni; tnaqqis fin-numru ta' plejtlits (ċellola tad-demmm essenzjali għall-għaqid tad-demmm), numru mnaqqas taċ-ċelloli tad-demmm ħomor (anemija) ikkaratterizzata minn għeja, uġiġħ ta' ras, qtugħ ta' nifs waqt eżerċizzju, sturdament u dehra pallida; mard fil-kliewi; problemi fil-pulmun inkluż pulmonite jew akkumulazzjoni ta' fluwidu fil-pulmun; sensitività miżjuda tal-ġilda fix-xemx; infjammazzjoni tal-vażi tad-demmm; marda tal-ġilda kkaratterizzata mit-tqaxxir tal-ġilda fuq il-ġisem kollu; lupus erythematosus tal-ġilda, li hija identifikata minn raxx li jista' jidher fuq il-wiċċ, għonq u qorrija; reazzjonijiet allergiċi; dgħjufija u spażmu tal-muskoli; rata tat-tahbit tal-qalb mibdula; tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm wara bidla fil-qagħda tal-ġisem; nefha tal-glandoli tal-bżieq; livelli ta' zokkor għoljin fid-demmm; zokkor fl-awrina; zidiet f'xi tipi ta' xaham fid-demmm; livelli ta' aċidu uriku fid-demmm għoljin, li jista' jikkawża gotta.

Effetti sekundarji rari hafna (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn 10 000): Diffikultà respiratorja akuta (is-sinjali jinkludu qtugħ ta' nifs sever, deni, debbulizza, u konfużjoni).

Mhux magħrufa (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mit-tagħrif disponibbli): kanċer tal-ġilda u tax-xoffa (kanċer tal-ġilda mhux melanoma), tnaqqis fil-viżta jew uġiġħ f'għajnejk minhabba pressjoni għolja (jistghu jkunu sinjali ta' akkumulazzjoni ta' fluwidu fl-istrat vaskulari tal-għajn (effużjoni korojda) jew glawkoma akuta ta' għeluq tal-angolu).

Huwa magħruf li l-effetti sekundarji assoċjati ma' hydrochlorothiazide jistgħu jiżiedu ma' dozi aktar għoljin ta' hydrochlorothiazide.

Rappurtar tal-effetti sekundarji

Jekk ikollok xi effett sekundarju, kellek lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekundarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekundarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekundarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen CoAprovel

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kaxxa jew fuq il-folja wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

Aħzen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih CoAprovel

- Is-sustanzi attivi huma irbesartan u hydrochlorothiazide. Kull pillola ta' CoAprovel 150 mg/12.5 mg fiha 150 mg irbesartan u 12.5 mg hydrochlorothiazide.

Is-sustanzi l-oħra huma microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, lactose monohydrate, magnesium stearate, colloidal hydrated silica, pregelatinised maize starch, ferric oxide aħmar u isfar (E172). Jekk jogħġbok ara sezzjoni 2 "CoAprovel fih lactose".

■

Kif jidher CoAprovel u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli CoAprovel 150 mg/12.5 mg huma lewn il-ħawħa, ibbuzzati fuq iż-żewġ naħat, ovali, b'qalb ibbuzzata fuq naħa waħda u n-numru 2775 fuq in-naħa l-oħra.

Il-pilloli CoAprovel 150 mg/12.5 mg huma pprovduti f'pakketti f'folji ta' 14, 28, 56 jew 98 pillola. Pakketti ta' doża waħda ta' 56 x 1 pillola sabiex jitqassmu fl-isptarjiet huma wkoll disponibbli.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franza

Manifattur

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1, rue de la Vierge
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex - Franza

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

30-36 Avenue Gustave Eiffel
37100 Tours - Franza

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

Polska

Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>.

Fuljett ta' taghrif: informazzjoni għall-utent
CoAprovel Pilloli 300 mg/12.5 mg
irbesartan/hydrochlorothiazide

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Zomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum CoAprovel u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu CoAprovel
3. Kif għandek tiehu CoAprovel
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen CoAprovel
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum CoAprovel u għalxiex jintuza

CoAprovel hu kombinazzjoni ta' żewġ sustanzi attivi, irbesartan u hydrochlorothiazide.

Irbesartan jappartjeni għall-grupp ta' medicini magħrufin bħala antagonisti tar-riċetturi angiotensin-II. Angiotensin-II hija sustanza li jagħmel il-ġisem li tingħaqad mar-riċetturi fil-vini u għegħelhom jissikkaw. B'hekk tirriżulta żieda fil-pressjoni. Irbesartan ma jhallix angiotensin-II jingħaqad ma dawn ir-riċetturi, b'hekk il-vini tad-demem jirrilassaw u l-pressjoni tinżel.

Hydrochlorothiazide hija waħda mill-grupp ta' medicini (jissejhu diuretici thiazide) li jikkagunaw żieda fil-ħruġ ta' l-awrina u b'hekk tinżel il-pressjoni.

Iż-żewġ sustanzi attivi f'CoAprovel jaħdmu flimkien biex inaqqsu l-pressjoni iktar milli kieku jingħataw waħidhom.

CoAprovel jintuza biex jikkura pressjoni tad-demem għolja, meta l-kura b'irbesartan jew hydrochlorothiazide waħedhom ma tipprovdix kontroll adattat għall-pressjoni tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu CoAprovel

Tihux CoAprovel

- jekk inti **allergiku/a** għal irbesartan jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6)
- jekk inti **allergiku/a** għal hydrochlorothiazide jew medicini oħra derivati minn sulfonamide
- jekk inti **iktar minn 3 xhur tqila**. (Ikun aħjar ukoll li tevita CoAprovel kmieni fit-tqala – ara sezzjoni dwar it-tqala)
- jekk inti għandek **problemi severi tal-fwied** jew **tal-kliewi**
- jekk inti għandek **diffikultà biex tagħmel l-awrina**
- jekk it-tabib tiegħek jistabbilixxi li għandek livelli **persistenti ta' calcium għoli jew potassium baxx fid-demem tiegħek**
- **jekk għandek dijabete jew funzjoni indebolita tal-kliewi** u inti kkurat b' medicina li tbaxxi l-pressjoni tad-demem li fiha aliskiren

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu CoAprovel u jekk xi waħda minn dawn tapplika għalik:

- jekk ikollok **rimettar jew dijabeta eċċessiva**

- jekk inti tbat minn **problemi tal-kliewi**, jew għandek **trapjant tal-kliewi**
- jekk inti tbat minn **problemi tal-qalb**
- jekk inti tbat minn **problemi tal-fwied**
- jekk inti tbat mid-**dijabete**
- jekk tiżviluppa **livelli baxxi ta' zokkor fid-demm** (is-sintomi jistgħu jinkludu għaraq, debbulizza, ġuħ, sturdament, roġha, uġiħ ta' ras, wiċċ aħmar jew pallidu, tirziħ, il-qalb li tħabbat bil-qawwa u b'mod mgħaġġel), speċjalment jekk qed/a tiġi ttrattat/a għad-dijabete
- jekk inti tbat minn **lupus erythematosus** (magħruf ukoll bħala lupus jew SLE)
- jekk issofri minn **aldosteroniżmu primarju** (kundizzjoni relatata ma' produzzjoni għolja ta' l-ormon aldosterone, li jikkawża retenzjoni ta' sodium u, li min-naħa tiegħu, iżid il-pressjoni fid-demm)
- jekk inti qed tiegħu xi waħda minn dawn il-medicini li ġejjin li jintużaw għal kura ta' pressjoni tad-demm għolja.
 - inibitur ta' ACE (pereżempju enalapril, lisinopril, ramipril), b'mod partikulari jekk għandek problemi tal-kliewi relatati mad-dijabete.
 - aliskiren
- jekk kellek **kanċer tal-ġilda jew jekk tiżviluppa leżjoni fil-ġilda mhux mistennija** matul it-trattament. It-trattament b'hydrochlorothiazide, b'mod partikolari l-użu fit-tul b'dożi għoljin, jista' jżid ir-riskju ta' xi tipi ta' kanċer tal-ġilda u tax-xoffa (kanċer tal-ġilda mhux melanoma). Ipproteġi l-ġilda tiegħek mill-esponiment għax-xemx u għar-raġġi UV waqt li tiegħu CoAprovel
- jekk kellek problemi biex tiegħu n-nifs jew problemi fil-pulmun (inkluż infjammazzjoni jew fluwidu fil-pulmoni) wara li fil-passat kont kienet hydrochlorothiazide. Jekk tiżviluppa kwalunkwe qtugħ ta' nifs sever jew diffikultà biex tiegħu n-nifs wara li tiegħu CoAprovel, fittex għajnuna medika minnufih.

It-tabib tiegħek jista' jiċċekkja l-funzjoni tal-kliewi tiegħek, il-pressjoni tad-demm, u l-ammont ta' elettroliti (eż. potassium) fid-demm tiegħek f'intervalli regolari.

Kellem lit-tabib tiegħek jekk ikollok uġiħ addominali, dardir, rimettar jew dijarea wara li tiegħu CoAprovel. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi kif se jkompli it-trattament. Tqafx tiegħu CoAprovel minn jeddek.

Ara wkoll l-informazzjoni taht l-intestatura “Tihux CoAprovel”

Għandek tavża lit-tabib tiegħek jekk tahseb li inti tqila (jew li tista' tingabad tqila). CoAprovel mhuwiex rakkomandat kmieni matul it-tqala, u m'għandux jittiehed jekk int iktar minn 3 xhur tqila, għax jista' jikkawża ħsara serja lit-tarbija tiegħek jekk jintuża f'dak l-istadju tat-tqala (ara s-sezzjoni dwar it-tqala).

Int għandek tghid ukoll lit-tabib tiegħek:

- jekk int qiegħed/qiegħda fuq **dieta nieqsa mill-melħ**
- jekk int qed turi sinjali bħal **għatx mhux tas-soltu, ħalq xott, ghejja ġenerali, nġhas, uġiħ fil-muskoli jew bughawwieġ, dardir, rimettar jew tahbit tal-qalb mgħaġġel** mhux normali li jistgħu jsejtnu minhabba effett eċċessiv ta' hydrochlorothiazide (li hemm fi CoAprovel)
- jekk tesperjenza żieda fis-**sensittività tal-ġilda għax-xemx** b'sintomi ta' ħruq (bħal ħmura, ħakk, neffa, bzieżaq) li jsejtnu aktar frekwenti min-normal
- jekk **tkun se tagħmel xi operazzjoni** (kirurgija) jew tkun se **tirċievi anestetiku**
- jekk ikollok **tibdil fil-viżta jew uġiħ f'waħda mill-għajnejn jew fiż-żewġ għajnejn** meta tkun qed tiegħu CoAprovel. Dawn jistgħu jkunu sintomi ta' akkumulazzjoni ta' fluwidu fl-istrat vaskulari tal-għajnejn (effużjoni korojda) jew ta' żieda fil-pressjoni f'għajnejk u tista' ssejtnu f'temp ta' sigħat jew ġimgħa minn meta tiegħu CoAprovel. Jekk ma tiġix ittrattata, tista' twassal għal telf permanenti fil-viżta. Jekk qabel kellek xi allergija għal penicillin jew sulfonamide, tista' tkun f'riskju oġġla li tiżviluppa dawn is-sintomi. Għandek tieqaf tiegħu kura bi CoAprovel u għandek tfittex parir mediku minnufih.

Il-hydrochlorothiazide li jinstab f'din il-medicina jista' jirriżulta f'test positiv ta' l-anti-doping.

Tfal u adolexxenti

CoAprovel m'ghandux jingħata lil tfal u adolexxenti (taħt it-18 il-sena).

Mediċini oħra u CoAprovel

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tiehu jew hađt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċina oħra.

Dijuretiċi bħal hydrochlorothiazide li jinstab f'CoAprovel jista' jkollhom effett fuq mediċini oħra. Preparazzjonijiet li fihom lithium m'ghandhomx jittieħdu ma' CoAprovel jekk ma tkunx taħt is-superviżjoni mill-viċin tat-tabib tiegħek.

It-tabib jista' jkollu bżonn jibdiliek id-doża u/jew jiehu prekawzzjonijiet oħra.

Jekk qed tiehu inibitur ta' ACE jew aliskiren (ara wkoll l-informazzjoni taħt l-intestaturi "Tieħux CoAprovel" u "Twissijiet u prekawzzjonijiet").

Jista' jkollok bżonn tagħmel xi kontroll tad-demm jekk tiehu:

- supplimenti tal-potassium
- sostituti tal-melħ li fihom il-potassium
- mediċini li fihom il-potassium, diuretiċi oħra (pilloli ta' l-ilma)
- xi lassattivi
- mediċini għall-kura tal-gotta
- supplimenti terapewtiċi tal-vitamina D
- mediċini biex jikkontrollaw ir-ritmu tal-qalb
- mediċini għad-dijabete (mediċini li jittieħdu mill-ħalq bħal repaglinide jew insulini)
- carbamazepine (mediċina għall-kura tal-epilessija).

Huwa importanti wkoll li tgħid lit-tabib tiegħek jekk tkun qed tiehu mediċini oħra biex tniżżel il-persjoni tad-demm, steroidi, mediċini biex tikkura il-kanċer, mediċini li jtaffu l-uġiġħ, mediċini għall-artrite, jew colestyramine u reżini ta' colestipol biex tbaxxi l-kolesterol fid-demm.

CoAprovel ma' ikel u xorb

CoAprovel jista' jittieħed bi jew mingħajr ikel.

Minħabba l-hydrochlorothiazide li hemm fi CoAprovel, jekk tixrob l-alkoħol meta tkun qed tiehu l-kura b'din il-mediċina, jista' jkollok sensazzjoni miżjudha ta' sturdament meta tqum bil-wieqfa, b'mod speċjali meta tqum minn pożizzjoni bil-qiegħda.

Tqala, treddiġ u fertilità

Tqala

Għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk taħseb li inti (jew jekk tista' toħroġ) tqila. Normalment, it-tabib tiegħek ser jagħtik parir biex tieqaf tiehu CoAprovel qabel ma toħroġ tqila jew hekk kif issir taf li inti tqila, u ser jagħtik parir biex tiehu mediċina oħra minflok CoAprovel. CoAprovel mhuwiex rakkomandat fil-bidu tat-tqala, u m'ghandux jittieħed meta mara tkun iktar minn 3 xhur tqila, għax jista' jikkawża ħsara serja lit-tarbija tiegħek jekk jintuża wara t-tielet xahar tat-tqala.

Treddiġ

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tredda' jew jekk ser tibda tredda'. CoAprovel mhuwiex rakkomandat għal ommijiet li jkunu qed ireddegħu, u t-tabib tiegħek jista' jagħżel kura oħra għalik jekk tixtieq tredda', speċjalment jekk it-tarbija tiegħek tkun tat-twelid, jew jekk tkun twieldet qabel iż-żmien.

Sewqan u thaddim ta' magni

CoAprovel mhux suppost li jtellfek milli ssuq jew thaddem magni. Madankollu, xi kultant sturdament jew għeja jinhassu waqt il-kura ta' kontra l-persjoni għolja. Jekk thoss xi haġa minn dawn, kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tipprova ssuq jew thaddem magni.

CoAprovel fih il-lactose. Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal xi zokkor (nghidu ahna lactose), ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tiehu dan il-prodott mediċinali.

CoAprovel fih is-sodium. Din il-mediċina fiha inqas minn mmol 1 ta' sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri tista' tgħid essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

3. Kif għandek tiehu CoAprovel

Dejjem għandek tiehu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Dożaġġ

Id-doża rakkomandata ta' CoAprovel hija pillola waħda jew tnejn kuljum. CoAprovel generalment jiġi preskritt mit-tabib tiegħek meta l-kura li kont tiehu qabel ma tnaqqasx il-pressjoni tad-demm biżżejjed. It-tabib tiegħek iġidlek kif għandek tagħmel biex taqleb mill-kura li kont qed tiehu qabel għal CoAprovel.

Kif għandek tiehu l-mediċina

CoAprovel huwa għal **użu orali**. Ibla' l-pilloli b'ammont suffiċjenti ta' fluwidu (eż. tazza ilma). Tista' tiehu CoAprovel bi jew mingħajr ikel. Ipprova hu d-doża ta' kuljum tiegħek bejn wiehded u iehor fl-istess hin tal-ġurnata kuljum. Huwa importanti li tkompli tiehu CoAprovel sakemm it-tabib tiegħek ma jgħidlekx mod iehor.

L-effett massimu biex tinżel il-pressjoni għandu jintlaħaq f'6-8 ġimghat wara li tinbeda l-kura.

Jekk tiehu CoAprovel aktar milli suppost

Jekk aċċidentalment tiehu hafna pilloli, għid lit-tabib tiegħek minnufih.

It-tfal ma għandhomx jiehdu CoAprovel

CoAprovel ma għandux jingħata lil tfal iżgħar minn 18-il sena. Jekk tifel/tifla jibla'/tibla' xi pilloli, għid lit-tabib tiegħek minnufih.

Jekk tinsa tiehu CoAprovel

Jekk aċċidentalment taqbez id-doża tal-ġurnata, hu d-doża li jmiss bħas-soltu. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Xi whud minn dawn l-effetti jistgħu jkunu serji u jistgħu jirrikjedu attenzjoni medika.

Każijiet rari ta' reazzjonijiet allergiċi tal-ġilda (raxx, urtikarja), kif ukoll nefha lokalizzata tal-wieċ, xofftejn u/jew ilsien ġew irrapportati f'pazjenti li jiehdu irbesartan.

Jekk ikollok xi sintomu minn dawn t'hawn fuq jew tesperjenza qtugħ ta' nifs, waqqaf CoAprovel u għid lit-tabib tiegħek minnufih.

Il-frekwenza tal-effetti sekondarji elenkati hawn taht hija definita bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja:

Komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10

Mhux komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100

L-effetti sekondarji rrapportati fi studji kliniċi għal pazjenti kkurati b'CoAprovel kienu:

Effetti sekundarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 10)

- dardir/rimettar
- tagħmel l-awrina mhux normali
- għeja
- sturdament (anki meta tqum minn mimdud jew minn bil-qieghda)
- testijiet tad-demmm jistgħu juru livelli oghla ta' enzim li jkejjel il-funzjoni tal-muskoli u tal-qalb (creatine kinase) jew livelli għoljin ta' sustanzi li jkejlu l-funzjoni tal-kliewi (nitroġenu fl-urea tad-demmm, creatinine).

Jekk xi wiehed minn dawn l-effetti sekundarji jikkawżalek xi problema, kellek lit-tabib tiegħek.

Effetti sekundarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 100)

- dijarea
- pressjoni baxxa
- hażen
- taħbit mghaġġel tal-qalb
- fwawar
- nefha
- disturb sesswali (problemi fl-attività sesswali)
- testijiet tad-demmm jistgħu juru livelli aktar baxxi ta' potassium u sodium fid-demmm tiegħek.

Jekk xi wiehed minn dawn l-effetti sekundarji jikkawżalek xi problema, kellek lit-tabib tiegħek.

Effetti sekundarji rrapportati minn meta CoAprovel tqiegħed fis-suq

Xi effetti mhux mixtieqa ġew irrapportati minn meta CoAprovel tpoġġa fis-suq. Effetti mhux mixtieqa, fejn il-frekwenza mhijiex magħrufa huma: uġiġħ ta' ras, żarżir fil-widnejn, sogħla, disturbi fit-togħma, indigestjoni, uġiġħ fil-ġogi u fil-muskoli, funzjoni tal-fwied anormali u indeboliment fil-funzjoni tal-kliewi, livell oghla ta' potassium f'demmek u reazzjonijiet allergiċi bħal raxx, horriqija, nefha fil-wieċ, fix-xufftejn, fil-ħalq, fl-ilsien jew fil-gerżuma. Każijiet mhux komuni ta' suffejra (sfurija tal-ġilda u/jew abjad tal-ġhajnejn) ġew irrapportati wkoll.

Bħal ma jiġri f'kombinazzjoni ta' żewġ sustanzi attivi, effetti sekundarji assoċjati ma' komponenti wahidhom ma jistgħux jiġu esklużi.

Effetti sekundarji assoċjati ma' irbesartan wahdu

Flimkien mal-effetti sekundarji rrapportati hawn fuq, ġew irrapportati wkoll uġiġħ fis-sider, reazzjonijiet allergiċi severi (xokk anafilattiku), tnaqqis fin-numru taċ-ċelluli ħomor tad-demmm (anemija- is-sintomi jistgħu jinkludu għeja, uġiġħ ta' ras, taqta' nifsek waqt l-eżerċizzju, sturdament u dehra pallida), u tnaqqis fin-numru ta' plejtlits (ċellula tad-demmm importanti ħafna sabiex id-demmm jgħaqqad) u livelli baxxi ta' zokkor fid-demmm.

Rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 1 000): angjoedima intestinali: nefha fl-imsaren li tippreżenta b'sintomi bħal uġiġħ addominali, dardir, rimettar u dijarea.

Effetti sekundarji assoċjati ma' hydrochlorothiazide wahdu

Nuqqas ta' aptit; irritazzjoni ta' l-istonku; bugħawwiġ fl-istonku; stitikezza, suffejra (sfurija tal-ġilda u/jew ta' l-abjad ta' l-ġhajnejn); infjammazzjoni tal-frixa kkaratterizzata b'uġiġħ sever fil-parti ta' fuq ta' l-istonku, spiss b'dardir u rimettar; disturbi fl-irqad; dipressjoni; vista mċajpra; nuqqas ta' ċelloli bojod tad-demmm, li jistgħu jirriżultaw f'infjezzjonijiet frekwenti, deni; tnaqqis fin-numru ta' plejtlits (ċellola tad-demmm essenzjali għall-għaqid tad-demmm), numru mnaqqas taċ-ċelloli tad-demmm ħomor (anemija) ikkaratterizzata minn għeja, uġiġħ ta' ras, qtugħ ta' nifs waqt eżerċizzju, sturdament u dehra pallida; mard fil-kliewi; problemi fil-pulmun inkluż pulmonite jew akkumulazzjoni ta' fluwidu fil-pulmun; sensitività miżjuda tal-ġilda fix-xemx; infjammazzjoni tal-vażi tad-demmm; marda tal-ġilda kkaratterizzata mit-tqaxxir tal-ġilda fuq il-ġisem kollu; lupus erythematosus tal-ġilda, li hija identifikata minn raxx li jista' jidher fuq il-wieċ, għonq u qorrija; reazzjonijiet allergiċi; dgħjufija u spażmu tal-muskoli; rata tat-taħbit tal-qalb mibdula; tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm wara bidla fil-qagħda tal-ġisem; nefha tal-glandoli tal-bżieq; livelli ta' zokkor għoljin fid-demmm; zokkor fl-awrina; zidiet f'xi tipi ta' xaham fid-demmm; livelli ta' aċidu uriku fid-demmm għoljin, li jista' jikkawża gotta.

Effetti sekondarji rari hafna (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn 10 000): Diffikultà respiratorja akuta (is-sinjali jinkludu qtugħ ta' nifs sever, deni, debbulizza, u konfużjoni).

Mhux magħrufa (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mit-tagħrif disponibbli): kanċer tal-ġilda u tax-xoffa (kanċer tal-ġilda mhux melanoma), tnaqqis fil-viżta jew uġiġħ f'għajnejk minhabba pressjoni għolja (jistghu jkunu sinjali ta' akkumulazzjoni ta' fluwidu fl-istrat vaskulari tal-għajn (effużjoni korojda) jew glawkoma akuta ta' għeluq tal-angolu).

Huwa magħruf li l-effetti sekondarji assoċjati ma' hydrochlorothiazide jistghu jiżiedu ma' dozi aktar għoljin ta' hydrochlorothiazide.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen CoAprovel

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kaxxa jew fuq il-folja wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

Aħzen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih CoAprovel

- Is-sustanzi attivi huma irbesartan u hydrochlorothiazide. Kull pillola ta' CoAprovel 300 mg/12.5 mg fiha 300 mg irbesartan u 12.5 mg hydrochlorothiazide.

Is-sustanzi l-oħra huma microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, lactose monohydrate, magnesium stearate, colloidal hydrated silica, pregelatinised maize starch, ferric oxide aħmar u isfar (E172). Jekk jogħġbok ara sezzjoni 2 "CoAprovel fih lactose".

Kif jidher CoAprovel u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli CoAprovel 300 mg/12.5 mg huma lewn il-ħawħa, ibbuzzati fuq iż-żewġ naħat, ovali, b'qalb ibbuzzata fuq naħa waħda u n-numru 2776 fuq in-naħa l-oħra.

Il-pilloli CoAprovel 300 mg/12.5 mg huma pprovduti f'pakketti f'folji ta' 14, 28, 56 jew 98 pillola. Pakketti ta' doża waħda ta' 56 x 1 pillola sabiex jitqassmu fl-isptarjiet huma wkoll disponibbli.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franza

Manifattur

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1, rue de la Vierge
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex - Franza

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

30-36 Avenue Gustave Eiffel
37100 Tours – Franza

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

Polska

Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>.

Fuljett ta' taghrif: informazzjoni għall-utent
CoAprovel 150 mg/12.5 mg pilloli miksijin b'rita.
irbesartan/hydrochlorothiazide

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Zomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum CoAprovel u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu CoAprovel
3. Kif għandek tiehu CoAprovel
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen CoAprovel
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum CoAprovel u għalxiex jintuża

CoAprovel hu kombinazzjoni ta' żewġ sustanzi attivi, irbesartan u hydrochlorothiazide. Irbesartan jappartjeni għall-grupp ta' medicini magħrufin bħala antagonisti tar-riċetturi angiotensin-II. Angiotensin-II hija sustanza li jagħmel il-ġisem li tingħaqad mar-riċetturi fil-vini u għegħelhom jissikkaw. B'hekk tirriżulta żieda fil-pressjoni. Irbesartan ma jhallix angiotensin-II jingħaqad ma dawn ir-riċetturi, b'hekk il-vini tad-demem jirrilassaw u l-pressjoni tinżel. Hydrochlorothiazide hija waħda mill-grupp ta' medicini (jissejhu diuretici thiazide) li jikkagunaw żieda fil-ħruġ ta' l-awrina u b'hekk tinżel il-pressjoni. Iż-żewġ sustanzi attivi f'CoAprovel jaħdmu flimkien biex inaqqsu l-pressjoni iktar milli kieku jingħataw waħidhom.

CoAprovel jintuża biex jikkura pressjoni tad-demem għolja, meta l-kura b'irbesartan jew hydrochlorothiazide waħedhom ma tipprovdix kontroll adattat għall-pressjoni tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu CoAprovel

Tihux CoAprovel

- jekk inti **allergiku/a** għal irbesartan jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6)
- jekk inti **allergiku/a** għal hydrochlorothiazide jew medicini oħra derivati minn sulfonamide
- jekk inti **iktar minn 3 xhur tqila**. (Ikun aħjar ukoll li tevita CoAprovel kmieni fit-tqala – ara s-sezzjoni dwar it-tqala)
- jekk inti għandek **problemi severi tal-fwied** jew **tal-kliewi**
- jekk inti għandek **diffikultà biex tagħmel l-awrina**
- jekk it-tabib tiegħek jistabbilixxi li għandek livelli **persistenti ta' calcium għoli jew potassium baxx fid-demem tiegħek**
- **jekk għandek dijabete jew funzjoni indebolita tal-kliewi** u inti kkurat b'medicina li tbaxxi l-pressjoni tad-demem li fiha aliskiren

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu CoAprovel u jekk xi waħda minn dawn tapplika għalik:

- jekk ikollok **rimettar jew dijarea eċċessiva**
- jekk inti tbat i minn **problemi tal-kliewi**, jew għandek **trapjant tal-kliewi**

- jekk inti tbat minn **problemi tal-qalb**
- jekk inti tbat minn **problemi tal-fwied**
- jekk inti tbat mid-**dijabete**
- jekk tiżviluppa **livelli baxxi ta' zokkor fid-demm** (is-sintomi jistgħu jinkludu għaraq, debbulizza, ġuħ, sturdament, roġha, uġiħ ta' ras, wiċċ aħmar jew pallidu, tirziħ, il-qalb li tħabbat bil-qawwa u b'mod mgħaġġel), speċjalment jekk qed/a tiġi ttrattat/a għad-dijabete
- jekk inti tbat minn **lupus erythematosus** (magħruf ukoll bħala lupus jew SLE)
- jekk issofri minn **aldosteroniżmu primarju** (kundizzjoni relatata ma' produzzjoni għolja ta' l-ormon aldosterone, li jikkawża retenzjoni ta' sodium u, li min-naħa tiegħu, iżid il-pressjoni fid-demm)
- jekk inti qed tiegħu xi waħda minn dawn il-mediċini li ġejjin li jintużaw għal kura ta' pressjoni tad-demm għolja.
 - inibitur ta' ACE (pereżempju enalapril, lisinopril, ramipril), b'mod partikolari jekk għandek problemi tal-kliewi relatati mad-dijabete.
 - aliskiren
- jekk kellek **kanċer tal-ġilda jew jekk tiżviluppa leżjoni fil-ġilda mhux mistennija** matul it-trattament. It-trattament b'hydrochlorothiazide, b'mod partikolari l-użu fit-tul b'dożi għoljin, jista' jżid ir-riskju ta' xi tipi ta' kanċer tal-ġilda u tax-xoffa (kanċer tal-ġilda mhux melanoma). Ipproteġi l-ġilda tiegħek mill-esponiment għax-xemx u għar-raġġi UV waqt li tiegħu CoAprovel
- jekk kellek problemi biex tiegħu n-nifs jew problemi fil-pulmun (inkluż infjammazzjoni jew fluwidu fil-pulmoni) wara li fil-passat kont ħadt hydrochlorothiazide. Jekk tiżviluppa kwalunkwe qtugħ ta' nifs sever jew diffikultà biex tiegħu n-nifs wara li tiegħu CoAprovel, fittex għajnuna medika minnufih.

It-tabib tiegħek jista' jiċċekkja l-funzjoni tal-kliewi tiegħek, il-pressjoni tad-demm, u l-ammont ta' elettroliti (eż. potassium) fid-demm tiegħek f'intervalli regolari.

Kellem lit-tabib tiegħek jekk ikollok uġiħ addominali, dardir, rimettar jew dijarea wara li tiegħu CoAprovel. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi kif se jkompli it-trattament. Tiqafx tiegħu CoAprovel minn jeddek.

Ara wkoll l-informazzjoni taħt l-intestatura “Tihux CoAprovel”

Għandek tavża lit-tabib tiegħek jekk taħseb li inti tqila (jew li tista' tingabad tqila). CoAprovel mhuwiex rakkomandat kmieni matul it-tqala, u m'għandux jittiehed jekk int iktar minn 3 xhur tqila, għax jista' jikkawża ħsara serja lit-tarbija tiegħek jekk jintuża f'dak l-istadju tat-tqala (ara s-sezzjoni dwar it-tqala).

Int għandek tghid ukoll lit-tabib tiegħek:

- jekk int qiegħed/qiegħda fuq **dieta nieqsa mill-melħ**
- jekk int qed turi sinjali bħal **ghatx mhux tas-soltu, ħalq xott, ghejja ġenerali, nġhas, uġiħ fil-muskoli jew bughawwieġ, dardir, rimettar jew tahbit tal-qalb mgħaġġel** mhux normali li jistgħu jseħħu minhabba effett eċċessiv ta' hydrochlorothiazide (li hemm fi CoAprovel)
- jekk tesperjenza żieda fis-**sensittività tal-ġilda għax-xemx** b'sintomi ta' ħruq (bħal ħmura, ħakk, nefha, bżieža) li jseħħu aktar frekwenti min-normal
- jekk **tkun se tagħmel xi operazzjoni** (kirurgija) jew tkun se **tirċievi anestetiku**
- jekk ikollok **tibdil fil-viżta jew uġiħ f'waħda mill-ghajnejn jew fiż-żewġ ghajnejn** meta tkun qed tiegħu CoAprovel. Dawn jistgħu jkunu sintomi ta' akkumulazzjoni ta' fluwidu fl-istrat vaskulari tal-ġajnejn (effużjoni korojda) jew ta' żieda fil-pressjoni f'ghajnejk u tista' sseħħ f'temp ta' sigħat jew ġimgħa minn meta tiegħu CoAprovel. Jekk ma tiġix ittrattata, tista' twassal għal telf permanenti fil-viżta. Jekk qabel kellek xi allergija għal penicillin jew sulfonamide, tista' tkun f'riskju oġġla li tiżviluppa dawn is-sintomi. Għandek tieqaf tiegħu kura bi CoAprovel u għandek tfittex parir mediku minnufih.

Il-hydrochlorothiazide li jinstab f'din il-mediċina jista' jirriżulta f'test positiv ta' l-anti-doping.

Tfal u adolexxenti

CoAprovel m'ghandux jingħata lil tfal u adolexxenti (taħt it-18 il-sena).

Mediċini oħra u CoAprovel

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qiegħed tiehu jew hađt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċina oħra.

Dijuretiċi bħal hydrochlorothiazide li jinstab f'CoAprovel jista' jkollhom effett fuq mediċini oħra. Preparazzjonijiet li fihom lithium m'ghandhomx jittieħdu ma' CoAprovel jekk ma tkunx taħt is-superviżjoni mill-viċin tat-tabib tiegħek.

It-tabib jista' jkollu bżonn jibdillek id-doża u/jew jiehu prekawżjonijiet oħra.

Jekk qed tiehu inibitur ta' ACE jew aliskiren (ara wkoll l-informazzjoni taħt l-intestaturi "Tieħux CoAprovel" u "Twissijiet u prekawżjonijiet").

Jista' jkollok bżonn tagħmel xi kontroll tad-demm jekk tiehu:

- supplimenti tal-potassium
- sostituti tal-melħ li fihom il-potassium
- mediċini li fihom il-potassium, dijuretiċi oħra (pilloli ta' l-ilma)
- xi lassattivi
- mediċini għall-kura tal-gotta
- supplimenti terapewtiċi tal-vitamina D
- mediċini biex jikkontrollaw ir-ritmu tal-qalb
- mediċini għad-dijabete (mediċini li jittieħdu mill-ħalq bħal repaglinide jew insulini)
- carbamazepine (mediċina għall-kura tal-epilessija).

Huwa importanti wkoll li tgħid lit-tabib tiegħek jekk tkun qed tiehu mediċini oħra biex tniżżel il-persjoni tad-demm, steroidi, mediċini biex tikkura il-kanċer, mediċini li jtaffu l-uġiġħ, mediċini għall-artrite, jew colestyramine u reżini ta' colestipol biex tbaxxi l-kolesterol fid-demm.

CoAprovel ma' ikel u xorb

CoAprovel jista' jittieħed bi jew mingħajr ikel.

Minħabba l-hydrochlorothiazide li hemm fi CoAprovel, jekk tixrob l-alkoħol meta tkun qed tiehu l-kura b'din il-mediċina, jista' jkollok sensazzjoni miżjudha ta' sturdament meta tqum bil-wieqfa, b'mod speċjali meta tqum minn pożizzjoni bil-qiegħda.

Tqala, treddiġ u fertilità

Tqala

Għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk taħseb li inti (jew jekk tista' toħroġ) tqila. Normalment, it-tabib tiegħek ser jagħtik parir biex tieqaf tiehu CoAprovel qabel ma toħroġ tqila jew hekk kif issir taf li inti tqila, u ser jagħtik parir biex tiehu mediċina oħra minflok CoAprovel. CoAprovel mhuwiex rakkomandat fil-bidu tat-tqala, u m'ghandux jittieħed meta mara tkun iktar minn 3 xhur tqila, għax jista' jikkawża ħsara serja lit-tarbija tiegħek jekk jintuża wara t-tielet xahar tat-tqala.

Treddiġ

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tredda' jew jekk ser tibda tredda'. CoAprovel mhuwiex rakkomandat għal ommijiet li jkunu qed ireddegħu, u t-tabib tiegħek jista' jagħzel kura oħra għalik jekk tixtieq tredda', speċjalment jekk it-tarbija tiegħek tkun tat-twelid, jew jekk tkun twieldet qabel iż-żmien.

Sewqan u thaddim ta' magni

CoAprovel mhux suppost li jtellfek milli ssuq jew thaddem magni. Madankollu, xi kultant sturdament jew għeja jinhassu waqt il-kura ta' kontra l-persjoni għolja. Jekk thoss xi haġa minn dawn, kellek lit-tabib tiegħek qabel ma tipprova ssuq jew thaddem magni.

CoAprovel fih il-lactose. Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal xi zokkor (nghidu ahna lactose), ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tiehu dan il-prodott mediċinali.

CoAprovel fih is-sodium. Din il-mediċina fiha inqas minn mmol 1 ta' sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri tista' tgħid essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

3. Kif għandek tiehu CoAprovel

Dejjem għandek tiehu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Dożaġġ

Id-doża rakkomandata ta' CoAprovel hija pillola waħda jew tnejn kuljum. CoAprovel generalment jiġi preskritt mit-tabib tiegħek meta l-kura li kont tiehu qabel ma tnaqqasx il-pressjoni tad-demm biżżejjed. It-tabib tiegħek iġihlek kif għandek tagħmel biex taqleb mill-kura li kont qed tiehu qabel għal CoAprovel.

Kif għandek tiehu l-mediċina

CoAprovel huwa għal **użu orali**. Ibla' l-pilloli b'ammont suffiċjenti ta' fluwidu (eż. tazza ilma). Tista' tiehu CoAprovel bi jew mingħajr ikel. Ipprova hu d-doża ta' kuljum tiegħek bejn wiehded u iehor fl-istess hin tal-ġurnata kuljum. Huwa importanti li tkompli tiehu CoAprovel sakemm it-tabib tiegħek ma jgħidlekx mod iehor.

L-effett massimu biex tinżel il-pressjoni għandu jintlaħaq f'6-8 ġimghat wara li tinbeda l-kura.

Jekk tiehu CoAprovel aktar milli suppost

Jekk aċċidentalment tiehu hafna pilloli, għid lit-tabib tiegħek minnufih.

It-tfal ma għandhomx jiehdu CoAprovel

CoAprovel ma għandux jingħata lil tfal iżgħar minn 18-il sena. Jekk tifel/tifla jibla'/tibla' xi pilloli, għid lit-tabib tiegħek minnufih.

Jekk tinsa tiehu CoAprovel

Jekk aċċidentalment taqbeż id-doża tal-ġurnata, hu d-doża li jmiss bħas-soltu. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Xi whud minn dawn l-effetti jistgħu jkunu serji u jistgħu jirrikjedu attenzjoni medika.

Każijiet rari ta' reazzjonijiet allergiċi tal-ġilda (raxx, urtikarja), kif ukoll nefha lokalizzata tal-wieċ, xofftejn u/jew ilsien ġew irrapportati f'pazjenti li jiehdu irbesartan.

Jekk ikollok xi sintomu minn dawn t'hawn fuq jew tesperjenza qtugħ ta' nifs, waqqaf CoAprovel u għid lit-tabib tiegħek minnufih.

Il-frekwenza tal-effetti sekondarji elenkati hawn taht hija definita bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja:

Komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10

Mhux komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100

L-effetti sekondarji rrapportati fi studji kliniċi għal pazjenti kkurati b'CoAprovel kienu:

Effetti sekundarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 10)

- dardir/rimettar
- tagħmel l-awrina mhux normali
- għeja
- sturdament (anki meta tqum minn mimdud jew minn bil-qieghda)
- testijiet tad-demmm jistgħu juru livelli oghla ta' enzim li jkejjel il-funzjoni tal-muskoli u tal-qalb (creatine kinase) jew livelli għoljin ta' sustanzi li jkejlu l-funzjoni tal-kliewi (nitroġenu fl-urea tad-demmm, creatinine).

Jekk xi wiehed minn dawn l-effetti sekundarji jikkawżalek xi problema, kellek lit-tabib tiegħek.

Effetti sekundarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 100)

- dijarea
- pressjoni baxxa
- hażen
- taħbit mghaġġel tal-qalb
- fwawar
- nefha
- disturb sesswali (problemi fl-attività sesswali)
- testijiet tad-demmm jistgħu juru livelli aktar baxxi ta' potassium u sodium fid-demmm tiegħek.

Jekk xi wiehed minn dawn l-effetti sekundarji jikkawżalek xi problema, kellek lit-tabib tiegħek.

Effetti sekundarji rrapportati minn meta CoAprovel tqiegħed fis-suq

Xi effetti mhux mixtieqa ġew irrapportati minn meta CoAprovel tpoġġa fis-suq. Effetti mhux mixtieqa, fejn il-frekwenza mhijiex magħrufa huma: uġiġħ ta' ras, żarżir fil-widnejn, sogħla, disturbi fit-togħma, indigestjoni, uġiġħ fil-ġogi u fil-muskoli, funzjoni tal-fwied anormali u indeboliment fil-funzjoni tal-kliewi, livell oghla ta' potassium f'demmek u reazzjonijiet allergiċi bħal raxx, horriqija, nefha fil-wiċċ, fix-xufftejn, fil-ħalq, fl-ilsien jew fil-gerżuma. Każijiet mhux komuni ta' suffejra (sfurija tal-ġilda u/jew abjad tal-ġhajnejn) ġew irrapportati wkoll.

Bħal ma jiġri f'kombinazzjoni ta' żewġ sustanzi attivi, effetti sekundarji assoċjati ma' komponenti wahidhom ma jistgħux jiġu esklużi.

Effetti sekundarji assoċjati ma' irbesartan wahdu

Flimkien mal-effetti sekundarji rrapportati hawn fuq, ġew irrapportati wkoll uġiġħ fis-sider, reazzjonijiet allergiċi severi (xokk anafilattiku), tnaqqis fin-numru taċ-ċelluli ħomor tad-demmm (anemija- is-sintomi jistgħu jinkludu għeja, uġiġħ ta' ras, taqta' nifsek waqt l-eżerċizzju, sturdament u dehra pallida), u tnaqqis fin-numru ta' plejtlits (ċellula tad-demmm importanti ħafna sabiex id-demmm jgħaqqad) u livelli baxxi ta' zokkor fid-demmm.

Rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 1 000): angjoedima intestinali: nefha fl-imsaren li tippreżenta b'sintomi bħal uġiġħ addominali, dardir, rimettar u dijarea.

Effetti sekundarji assoċjati ma' hydrochlorothiazide wahdu

Nuqqas ta' aptit; irritazzjoni ta' l-istonku; bugħawwiġ fl-istonku; stitikezza, suffejra (sfurija tal-ġilda u/jew ta' l-abjad ta' l-ġhajnejn); infjammazzjoni tal-frixa kkaratterizzata b'uġiġħ sever fil-parti ta' fuq ta' l-istonku, spiss b'dardir u rimettar; disturbi fl-irqad; dipressjoni; vista mċajpra; nuqqas ta' ċelloli bojod tad-demmm, li jistgħu jirriżultaw f'infjezzjonijiet frekwenti, deni; tnaqqis fin-numru ta' plejtlits (ċellola tad-demmm essenżjali għall-għaqid tad-demmm), numru mnaqqas taċ-ċelloli tad-demmm ħomor (anemija) ikkaratterizzata minn għeja, uġiġħ ta' ras, qtugħ ta' nifs waqt eżerċizzju, sturdament u dehra pallida; mard fil-kliewi; problemi fil-pulmun inkluż pulmonite jew akkumulazzjoni ta' fluwidu fil-pulmun; sensitività miżjuda tal-ġilda fix-xemx; infjammazzjoni tal-važi tad-demmm; marda tal-ġilda kkaratterizzata mit-tqaxxir tal-ġilda fuq il-ġisem kollu; lupus erythematosus tal-ġilda, li hija identifikata minn raxx li jista' jidher fuq il-wiċċ, għonq u qorrija; reazzjonijiet allergiċi; dgħjufija u spażmu tal-muskoli; rata tat-taħbit tal-qalb mibdula; tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm wara bidla fil-qagħda tal-ġisem; nefha tal-glandoli tal-bżieq; livelli ta' zokkor għoljin fid-demmm; zokkor fl-awrina; zidiet f'xi tipi ta' xaham fid-demmm; livelli ta' aċidu uriku fid-demmm għoljin, li jista' jikkawża gotta.

Effetti sekundarji rari hafna (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn 10 000): Diffikultà respiratorja akuta (is-sinjali jinkludu qtugħ ta' nifs sever, deni, debbulizza, u konfużjoni).

Mhux magħrufa (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mit-tagħrif disponibbli): kanċer tal-ġilda u tax-xoffa (kanċer tal-ġilda mhux melanoma), tnaqqis fil-viżta jew uġiġħ f'għajnejk minhabba pressjoni għolja (jistghu jkunu sinjali ta' akkumulazzjoni ta' fluwidu fl-istrat vaskulari tal-għajn (effużjoni korojda) jew glawkoma akuta ta' għeluq tal-angolu).

Huwa magħruf li l-effetti sekundarji assoċjati ma' hydrochlorothiazide jistghu jiżiedu ma' dozi aktar għoljin ta' hydrochlorothiazide.

Rappurtar tal-effetti sekundarji

Jekk ikollok xi effett sekundarju, kellek lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekundarji li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekundarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekundarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen CoAprovel

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kaxxa jew fuq il-folja wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

Aħzen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih CoAprovel

- Is-sustanzi attivi huma irbesartan u hydrochlorothiazide. Kull pillola miksija b'rita ta' CoAprovel 150 mg/12.5 mg fiha 150 mg irbesartan u 12.5 mg hydrochlorothiazide.

Is-sustanzi l-oħra huma lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, hypromellose, silicon dioxide, magnesium stearate, titanium dioxide, macrogol 3000, ferric oxides homor u sofor, carnauba wax. Jekk jogħġbok ara sezzjoni 2 "CoAprovel fih lactose".

Kif jidher CoAprovel u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli miksijin b'rita CoAprovel 150 mg/12.5 mg huma lewn il-ħawħa, ibbuzzati fuq iż-żewġ naħat, ovali, b'qalb ibbuzzata fuq naħa waħda u n-numru 2875 fuq in-naħa l-oħra.

Il-pilloli miksijin b'rita CoAprovel 150 mg/12.5 mg huma fornuti fi strixxi ta' 14, 28, 30, 56, 84, 90 jew 98 pillola miksija b'rita. Pakketti ta' folji ta' doża waħda ta' 56 x 1 pillola miksija b'rita sabiex jitqassmu fl-isptarijiet huma wkoll disponibbli.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franza

Manifattur

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1, rue de la Vierge
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex - Franza

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

30-36 Avenue Gustave Eiffel
37100 Tours - Franza

SANOFI-AVENTIS, S.A.

Ctra. C-35 (La Batlloria-Hostalric), km. 63.09
17404 Riells i Viabrea (Girona) - Spanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk joghgbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

Polska

Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>.

Fuljett ta' taghrif: informazzjoni għall-utent
CoAprovel 300 mg/12.5 mg pilloli miksijin b'rita.
irbesartan/hydrochlorothiazide

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Zomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum CoAprovel u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu CoAprovel
3. Kif għandek tiehu CoAprovel
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen CoAprovel
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum CoAprovel u għalxiex jintuża

CoAprovel hu kombinazzjoni ta' żewġ sustanzi attivi, irbesartan u hydrochlorothiazide.

Irbesartan jappartjeni għall-grupp ta' medicini magħrufin bħala antagonisti tar-riċetturi angiotensin-II. Angiotensin-II hija sustanza li jagħmel il-ġisem li tingħaqad mar-riċetturi fil-vini u għegħelhom jissikkaw. B'hekk tirriżulta żieda fil-pressjoni. Irbesartan ma jhallix angiotensin-II jingħaqad ma dawn ir-riċetturi, b'hekk il-vini tad-demm jirrilassaw u l-pressjoni tinżel.

Hydrochlorothiazide hija waħda mill-grupp ta' medicini (jisfejhu diuretici thiazide) li jikkagunaw żieda fil-ħruġ ta' l-awrina u b'hekk tinżel il-pressjoni.

Iż-żewġ sustanzi attivi f'CoAprovel jaħdmu flimkien biex inaqqsu l-pressjoni iktar milli kieku jingħataw waħidhom.

CoAprovel jintuża biex jikkura pressjoni tad-demm għolja, meta l-kura b'irbesartan jew hydrochlorothiazide waħedhom ma tippovdix kontroll adattat għall-pressjoni tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu CoAprovel

Tihux CoAprovel

- jekk inti **allergiku/a** għal irbesartan jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6)
- jekk inti **allergiku/a** għal hydrochlorothiazide jew medicini oħra derivati minn sulfonamide
- jekk inti **iktar minn 3 xhur tqila**. (Ikun aħjar ukoll li tevita CoAprovel kmieni fit-tqala – ara s-sezzjoni dwar it-tqala)
- jekk inti għandek **problemi severi tal-fwied** jew **tal-kliewi**
- jekk inti għandek **diffikultà biex tagħmel l-awrina**
- jekk it-tabib tiegħek jistabbilixxi li għandek livelli **persistenti ta' calcium għoli jew potassium baxx fid-demm tiegħek**
- **jekk għandek dijabete jew funzjoni indebolita tal-kliewi** u inti kkurat b' medicina li tbaxxi l-pressjoni tad-demm li fiha aliskiren.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu CoAprovel u jekk xi waħda minn dawn tapplika għalik:

- jekk ikollok **rimettar jew dijarea eċċessiva**
- jekk inti tbat i minn **problemi tal-kliewi**, jew għandek **trapjant tal-kliewi**

- jekk inti tbat minn **problemi tal-qalb**
- jekk inti tbat minn **problemi tal-fwied**
- jekk inti tbat mid-**dijabete**
- jekk tiżviluppa **livelli baxxi ta' zokkor fid-demm** (is-sintomi jistgħu jinkludu għaraq, debbulizza, ġuħ, sturdament, roġha, uġiħ ta' ras, wiċċ aħmar jew pallidu, tirziħ, il-qalb li tħabbat bil-qawwa u b'mod mgħaġġel), speċjalment jekk qed/a tiġi ttrattat/a għad-dijabete
- jekk inti tbat minn **lupus erythematosus** (magħruf ukoll bħala lupus jew SLE)
- jekk issofri minn **aldosteroniżmu primarju** (kundizzjoni relatata ma' produzzjoni għolja ta' l-ormon aldosterone, li jikkawża retenzjoni ta' sodium u, li min-naħa tiegħu, iżid il-pressjoni fid-demm)
- jekk inti qed tiegħu xi waħda minn dawn il-mediċini li ġejjin li jintużaw għal kura ta' pressjoni tad-demm għolja.
 - inibitur ta' ACE (pereżempju enalapril, lisinopril, ramipril), b'mod partikolari jekk għandek problemi tal-kliewi relatati mad-dijabete.
 - aliskiren
- jekk kellek **kanċer tal-ġilda jew jekk tiżviluppa leżjoni fil-ġilda mhux mistennija** matul it-trattament. It-trattament b'hydrochlorothiazide, b'mod partikolari l-użu fit-tul b'dożi għoljin, jista' jżid ir-riskju ta' xi tipi ta' kanċer tal-ġilda u tax-xoffa (kanċer tal-ġilda mhux melanoma). Ipproteġi l-ġilda tiegħek mill-esponiment għax-xemx u għar-raġġi UV waqt li tiegħu CoAprovel
- jekk kellek problemi biex tiegħu n-nifs jew problemi fil-pulmun (inkluż infjammazzjoni jew fluwidu fil-pulmoni) wara li fil-passat kont ħadt hydrochlorothiazide. Jekk tiżviluppa kwalunkwe qtugħ ta' nifs sever jew diffikultà biex tiegħu n-nifs wara li tiegħu CoAprovel, fittex għajjnuna medika minnufih.

It-tabib tiegħek jista' jiċċekkja l-funzjoni tal-kliewi tiegħek, il-pressjoni tad-demm, u l-ammont ta' elettroliti (eż. potassium) fid-demm tiegħek f'intervalli regolari.

Kellem lit-tabib tiegħek jekk ikollok uġiħ addominali, dardir, rimettar jew dijarea wara li tiegħu CoAprovel. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi kif se jkompli it-trattament. Tiqafx tiegħu CoAprovel minn jeddek.

Ara wkoll l-informazzjoni taħt l-intestatura “Tihux CoAprovel”

Għandek tavża lit-tabib tiegħek jekk taħseb li inti tqila (jew li tista' tingabad tqila). CoAprovel mhuwiex rakkomandat kmieni matul it-tqala, u m'għandux jittiehed jekk int iktar minn 3 xhur tqila, għax jista' jikkawża ħsara serja lit-tarbija tiegħek jekk jintuża f'dak l-istadju tat-tqala (ara s-sezzjoni dwar it-tqala).

Int għandek tghid ukoll lit-tabib tiegħek:

- jekk int qiegħed/qiegħda fuq **dieta nieqsa mill-melħ**
- jekk int qed turi sinjali bħal **ghatx mhux tas-soltu, ħalq xott, ghejja ġenerali, nġhas, uġiħ fil-muskoli jew bughawwieġ, dardir, rimettar jew tahbit tal-qalb mgħaġġel** mhux normali li jistgħu jseħħu minhabba effett eċċessiv ta' hydrochlorothiazide (li hemm fi CoAprovel)
- jekk tesperjenza żieda fis-**sensittività tal-ġilda għax-xemx** b'sintomi ta' ħruq (bħal ħmura, ħakk, nefha, bżieža) li jseħħu aktar frekwenti min-normal
- jekk **tkun se tagħmel xi operazzjoni** (kirurgija) jew tkun se **tirċievi anestetiku**
- jekk ikollok **tibdil fil-viżta jew uġiħ f'waħda mill-għajnejn jew fiż-żewġ għajnejn** meta tkun qed tiegħu CoAprovel. Dawn jistgħu jkunu sintomi ta' akkumulazzjoni ta' fluwidu fl-istrat vaskulari tal-għajjn (effużjoni korojda) jew ta' żieda fil-pressjoni f'għajnejk u tista' sseħħ f'temp ta' sigħat jew ġimgħa minn meta tiegħu CoAprovel. Jekk ma tiġix ittrattata, tista' twassal għal telf permanenti fil-viżta. Jekk qabel kellek xi allergija għal penicillin jew sulfonamide, tista' tkun f'riskju oġġla li tiżviluppa dawn is-sintomi. Għandek tieqaf tiegħu kura bi CoAprovel u għandek tfittex parir mediku minnufih.

Il-hydrochlorothiazide li jinstab f'din il-mediċina jista' jirriżulta f'test positiv ta' l-anti-doping.

Tfal u adolexxenti

CoAprovel m'ghandux jingħata lil tfal u adolexxenti (taħt it-18 il-sena).

Mediċini oħra u CoAprovel

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tiehu jew ħadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċina oħra.

Dijuretiċi bħal hydrochlorothiazide li jinstab f'CoAprovel jista' jkollhom effett fuq mediċini oħra. Preparazzjonijiet li fihom lithium m'ghandhomx jittieħdu ma' CoAprovel jekk ma tkunx taħt is-superviżjoni mill-viċin tat-tabib tiegħek.

It-tabib jista' jkollu bżonn jibdillek id-doża u/jew jiehu prekawzjonijiet oħra.

Jekk qed tiehu inibitur ta' ACE jew aliskiren (ara wkoll l-informazzjoni taħt l-intestaturi "Tieħux CoAprovel" u "Twissijiet u prekawzjonijiet").

Jista' jkollok bżonn tagħmel xi kontroll tad-demmi jekk tiehu:

- supplimenti tal-potassium
- sostituti tal-melħ li fihom il-potassium
- mediċini li fihom il-potassium, diuretiċi oħra (pilloli ta' l-ilma)
- xi lassattivi
- mediċini għall-kura tal-gotta
- supplimenti terapewtiċi tal-vitamina D
- mediċini biex jikkontrollaw ir-ritmu tal-qalb
- mediċini għad-dijabete (mediċini li jittieħdu mill-ħalq bħal repaglinide jew insulini)
- carbamazepine (mediċina għall-kura tal-epilessija).

Huwa importanti wkoll li tgħid lit-tabib tiegħek jekk tkun qed tiehu mediċini oħra biex tniżżel il-persjoni tad-demmi, steroidi, mediċini biex tikkura il-kanċer, mediċini li jtaffu l-uġiġħ, mediċini għall-artrite, jew colestyramine u reżini ta' colestipol biex tbaxxi l-kolesterol fid-demmi.

CoAprovel ma' ikel u xorb

CoAprovel jista' jittieħed bi jew mingħajr ikel.

Minħabba l-hydrochlorothiazide li hemm fi CoAprovel, jekk tixrob l-alkoħol meta tkun qed tiehu l-kura b'din il-mediċina, jista' jkollok sensazzjoni miżġuda ta' sturdament meta tqum bil-wieqfa, b'mod speċjali meta tqum minn pożizzjoni bil-qiegħda.

Tqala, treddiġ u fertilità

Tqala

Għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk taħseb li inti (jew jekk tista' toħroġ) tqila. Normalment, it-tabib tiegħek ser jagħtik parir biex tieqaf tiehu CoAprovel qabel ma toħroġ tqila jew hekk kif issir taf li inti tqila, u ser jagħtik parir biex tiehu mediċina oħra minflok CoAprovel. CoAprovel mhuwiex rakkomandat fil-bidu tat-tqala, u m'ghandux jittieħed meta mara tkun iktar minn 3 xhur tqila, għax jista' jikkawża ħsara serja lit-tarbija tiegħek jekk jintuża wara t-tielet xahar tat-tqala.

Treddiġ

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tredda' jew jekk ser tibda tredda'. CoAprovel mhuwiex rakkomandat għal ommijiet li jkunu qed ireddegħu, u t-tabib tiegħek jista' jagħżel kura oħra għalik jekk tixtieq tredda', speċjalment jekk it-tarbija tiegħek tkun tat-twelid, jew jekk tkun twieldet qabel iż-żmien.

Sewqan u thaddim ta' magni

CoAprovel mhux suppost li jtellfek milli ssuq jew thaddem magni. Madankollu, xi kultant sturdament jew għeja jinhassu waqt il-kura ta' kontra l-persjoni għolja. Jekk thoss xi haġa minn dawn, kellek lit-tabib tiegħek qabel ma tipprova ssuq jew thaddem magni.

CoAprovel fih il-lactose. Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal xi zokkor (nghidu ahna lactose), ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tiehu dan il-prodott mediċinali.

CoAprovel fih is-sodium. Din il-mediċina fiha inqas minn mmol 1 ta' sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri tista' tgħid essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

3. Kif għandek tiehu CoAprovel

Dejjem għandek tiehu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Dożaġġ

Id-doża rakkomandata ta' CoAprovel hija pillola waħda jew tnejn kuljum. CoAprovel generalment jiġi preskritt mit-tabib tiegħek meta l-kura li kont tiehu qabel ma tnaqqasx il-pressjoni tad-demm biżżejjed. It-tabib tiegħek iġihlek kif għandek tagħmel biex taqleb mill-kura li kont qed tiehu qabel għal CoAprovel.

Kif għandek tiehu l-mediċina

CoAprovel huwa għal **użu orali**. Ibla' l-pilloli b'ammont suffiċjenti ta' fluwidu (eż. tazza ilma). Tista' tiehu CoAprovel bi jew mingħajr ikel. Ipprova hu d-doża ta' kuljum tiegħek bejn wiehded u iehor fl-istess hin tal-ġurnata kuljum. Huwa importanti li tkompli tiehu CoAprovel sakemm it-tabib tiegħek ma jgħidlekx mod iehor.

L-effett massimu biex tinżel il-pressjoni għandu jintlaħaq f'6-8 ġimghat wara li tinbeda l-kura.

Jekk tiehu CoAprovel aktar milli suppost

Jekk aċċidentalment tiehu hafna pilloli, għid lit-tabib tiegħek minnufih.

It-tfal ma għandhomx jiehdu CoAprovel

CoAprovel ma għandux jingħata lil tfal iżgħar minn 18-il sena. Jekk tifel/tifla jibla'/tibla' xi pilloli, għid lit-tabib tiegħek minnufih.

Jekk tinsa tiehu CoAprovel

Jekk aċċidentalment taqbez id-doża tal-ġurnata, hu d-doża li jmiss bħas-soltu. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Xi whud minn dawn l-effetti jistgħu jkunu serji u jistgħu jirrikjedu attenzjoni medika.

Każijiet rari ta' reazzjonijiet allergiċi tal-ġilda (raxx, urtikarja), kif ukoll nefha lokalizzata tal-wieċ, xofftejn u/jew ilsien ġew irrapportati f'pazjenti li jiehdu irbesartan.

Jekk ikollok xi sintomu minn dawn t'hawn fuq jew tesperjenza qtugħ ta' nifs, waqqaf CoAprovel u għid lit-tabib tiegħek minnufih.

Il-frekwenza tal-effetti sekondarji elenkati hawn taht hija definita bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja:

Komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10

Mhux komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100

L-effetti sekondarji rrapportati fi studji kliniċi għal pazjenti kkurati b'CoAprovel kienu:

Effetti sekundarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 10)

- dardir/rimettar
- tagħmel l-awrina mhux normali
- għeja
- sturdament (anki meta tqum minn mimdud jew minn bil-qieghda)
- testijiet tad-demmm jistgħu juru livelli oghla ta' enzim li jkejjel il-funzjoni tal-muskoli u tal-qalb (creatine kinase) jew livelli għoljin ta' sustanzi li jkejlu l-funzjoni tal-kliewi (nitroġenu fl-urea tad-demmm, creatinine).

Jekk xi wiehed minn dawn l-effetti sekundarji jikkawżalek xi problema, kellek lit-tabib tiegħek.

Effetti sekundarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 100)

- dijarea
- pressjoni baxxa
- hażen
- taħbit mghaġġel tal-qalb
- fwawar
- nefha
- disturb sesswali (problemi fl-attività sesswali)
- testijiet tad-demmm jistgħu juru livelli aktar baxxi ta' potassium u sodium fid-demmm tiegħek.

Jekk xi wiehed minn dawn l-effetti sekundarji jikkawżalek xi problema, kellek lit-tabib tiegħek.

Effetti sekundarji rrapportati minn meta CoAprovel tqiegħed fis-suq

Xi effetti mhux mixtieqa ġew irrapportati minn meta CoAprovel tpoġġa fis-suq. Effetti mhux mixtieqa, fejn il-frekwenza mhijiex magħrufa huma: uġiġħ ta' ras, żarżir fil-widnejn, sogħla, disturbi fit-togħma, indigestjoni, uġiġħ fil-ġogi u fil-muskoli, funzjoni tal-fwied anormali u indeboliment fil-funzjoni tal-kliewi, livell oghla ta' potassium f'demmek u reazzjonijiet allergiċi bħal raxx, horriqija, nefha fil-wiċċ, fix-xufftejn, fil-ħalq, fl-ilsien jew fil-gerżuma. Każijiet mhux komuni ta' suffejra (sfurija tal-ġilda u/jew abjad tal-ġhajnejn) ġew irrapportati wkoll.

Bħal ma jiġri f'kombinazzjoni ta' żewġ sustanzi attivi, effetti sekundarji assoċjati ma' komponenti wahidhom ma jistgħux jiġu esklużi.

Effetti sekundarji assoċjati ma' irbesartan wahdu

Flimkien mal-effetti sekundarji rrapportati hawn fuq, ġew irrapportati wkoll uġiġħ fis-sider, reazzjonijiet allergiċi severi (xokk anafilattiku), tnaqqis fin-numru taċ-ċelluli ħomor tad-demmm (anemija- is-sintomi jistgħu jinkludu għeja, uġiġħ ta' ras, taqta' nifsek waqt l-eżerċizzju, sturdament u dehra pallida), u tnaqqis fin-numru ta' plejtlits (ċellula tad-demmm importanti ħafna sabiex id-demmm jgħaqqad) u livelli baxxi ta' zokkor fid-demmm.

Rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 1 000): angjoedima intestinali: nefha fl-imsaren li tippreżenta b'sintomi bħal uġiġħ addominali, dardir, rimettar u dijarea.

Effetti sekundarji assoċjati ma' hydrochlorothiazide wahdu

Nuqqas ta' aptit; irritazzjoni ta' l-istonku; bugħawwiġ fl-istonku; stitikezza, suffejra (sfurija tal-ġilda u/jew ta' l-abjad ta' l-ġhajnejn); infjammazzjoni tal-frixa kkaratterizzata b'uġiġħ sever fil-parti ta' fuq ta' l-istonku, spiss b'dardir u rimettar; disturbi fl-irqad; dipressjoni; vista mċajpra; nuqqas ta' ċelloli bojod tad-demmm, li jistgħu jirriżultaw f'infjezzjonijiet frekwenti, deni; tnaqqis fin-numru ta' plejtlits (ċellola tad-demmm essenżjali għall-għaqid tad-demmm), numru mnaqqas taċ-ċelloli tad-demmm ħomor (anemija) ikkaratterizzata minn għeja, uġiġħ ta' ras, qtugħ ta' nifs waqt eżerċizzju, sturdament u dehra pallida; mard fil-kliewi; problemi fil-pulmun inkluż pulmonite jew akkumulazzjoni ta' fluwidu fil-pulmun; sensitività miżjuda tal-ġilda fix-xemx; infjammazzjoni tal-važi tad-demmm; marda tal-ġilda kkaratterizzata mit-tqaxxir tal-ġilda fuq il-ġisem kollu; lupus erythematosus tal-ġilda, li hija identifikata minn raxx li jista' jidher fuq il-wiċċ, għonq u qorrija; reazzjonijiet allergiċi; dgħjufija u spażmu tal-muskoli; rata tat-taħbit tal-qalb mibdula; tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm wara bidla fil-qagħda tal-ġisem; nefha tal-glandoli tal-bżieq; livelli ta' zokkor għoljin fid-demmm; zokkor fl-awrina; zidiet f'xi tipi ta' xaham fid-demmm; livelli ta' aċidu uriku fid-demmm għoljin, li jista' jikkawża gotta.

Effetti sekondarji rari hafna (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn 10 000): Diffikultà respiratorja akuta (is-sinjali jinkludu qtugħ ta' nifs sever, deni, debbulizza, u konfużjoni).

Mhux magħrufa (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mit-tagħrif disponibbli): kanċer tal-ġilda u tax-xoffa (kanċer tal-ġilda mhux melanoma), tnaqqis fil-viżta jew uġiġħ f'għajnejk minhabba pressjoni għolja (jistghu jkunu sinjali ta' akkumulazzjoni ta' fluwidu fl-istrat vaskulari tal-għajn (effużjoni korojda) jew glawkoma akuta ta' għeluq tal-angolu).

Huwa magħruf li l-effetti sekondarji assoċjati ma' hydrochlorothiazide jistghu jiżiedu ma' dozi aktar għoljin ta' hydrochlorothiazide.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji li mhuwiex elenkat f'dan il-fulett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen CoAprovel

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kaxxa jew fuq il-folja wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

Aħzen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih CoAprovel

- Is-sustanzi attivi huma irbesartan u hydrochlorothiazide. Kull pillola miksija b'rita ta' CoAprovel 300 mg/12.5 mg fiha 300 mg irbesartan u 12.5 mg hydrochlorothiazide.

Is-sustanzi l-oħra huma lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, hypromellose, silicon dioxide, magnesium stearate, titanium dioxide, macrogol 3000, ferric oxides homor u sofor, carnauba wax. Jekk jogħġbok ara sezzjoni 2 "CoAprovel fih lactose".

Kif jidher CoAprovel u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli miksijin b'rita CoAprovel 300 mg/12.5 mg huma lewn il-ħawħa, ibbuzzati fuq iż-żewġ naħat, ovali, b'qalb ibbuzzata fuq naħa waħda u n-numru 2876 fuq in-naħa l-oħra.

Il-pilloli miksijin b'rita CoAprovel 300 mg/12.5 mg huma fornuti fi strixxi ta' 14, 28, 30, 56, 84, 90 jew 98 pillola miksija b'rita. Pakketti ta' folji ta' doża waħda ta' 56 x 1 pillola miksija b'rita sabiex jitqassmu fl-isptarijiet huma wkoll disponibbli.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franza

Manifattur

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1, rue de la Vierge
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex - Franza

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

30-36 Avenue Gustave Eiffel
37100 Tours - Franza

SANOFI-AVENTIS, S.A.

Ctra. C-35 (La Batlloria-Hostalric), km. 63.09
17404 Riells i Viabrea (Girona) - Spanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

Polska

Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>.

Fuljett ta' taghrif: informazzjoni għall-utent
CoAprovel 300 mg/25 mg pilloli miksijin b'rita.
irbesartan/hydrochlorothiazide

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Zomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum CoAprovel u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu CoAprovel
3. Kif għandek tiehu CoAprovel
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen CoAprovel
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum CoAprovel u għalxiex jintuża

CoAprovel hu kombinazzjoni ta' żewġ sustanzi attivi, irbesartan u hydrochlorothiazide. Irbesartan jappartjeni għall-grupp ta' medicini magħrufin bħala antagonisti tar-riċetturi angiotensin-II. Angiotensin-II hija sustanza li jagħmel il-ġisem li tingħaqad mar-riċetturi fil-vini u għegħelhom jissikkaw. B'hekk tirriżulta żieda fil-pressjoni. Irbesartan ma jhallix angiotensin-II jingħaqad ma dawn ir-riċetturi, b'hekk il-vini tad-demem jirrilassaw u l-pressjoni tinżel. Hydrochlorothiazide hija waħda mill-grupp ta' medicini (jissejhu diuretici thiazide) li jikkagunaw żieda fil-ħruġ ta' l-awrina u b'hekk tinżel il-pressjoni. Iż-żewġ sustanzi attivi f'CoAprovel jaħdmu flimkien biex inaqqsu l-pressjoni iktar milli kieku jingħataw waħidhom.

CoAprovel jintuża biex jikkura pressjoni tad-demem għolja, meta l-kura b'irbesartan jew hydrochlorothiazide waħedhom ma tippovdix kontroll adattat għall-pressjoni tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu CoAprovel

Tihux CoAprovel

- jekk inti **allergiku/a** għal irbesartan jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6)
- jekk inti **allergiku/a** għal hydrochlorothiazide jew medicini oħra derivati minn sulfonamide
- jekk inti **iktar minn 3 xhur tqila**. (Ikun aħjar ukoll li tevita CoAprovel kmieni fit-tqala – ara s-sezzjoni dwar it-tqala)
- jekk inti għandek **problemi severi tal-fwied** jew **tal-kliewi**
- jekk inti għandek **diffikultà biex tagħmel l-awrina**
- jekk it-tabib tiegħek jistabbilixxi li għandek livelli **persistenti ta' calcium għoli jew potassium baxx fid-demem tiegħek**
- **jekk għandek dijabete jew funzjoni indebolita tal-kliewi** u inti kkurat b' medicina li tbaxxi l-pressjoni tad-demem li fiha aliskiren.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu CoAprovel u jekk xi waħda minn dawn tapplika għalik:

- jekk ikollok **rimettar jew dijarea eċċessiva**

- jekk inti tbat minn **problemi tal-kliewi**, jew għandek **trapjant tal-kliewi**
- jekk inti tbat minn **problemi tal-qalb**
- jekk inti tbat minn **problemi tal-fwied**
- jekk inti tbat mid-**dijabete**
- jekk tiżviluppa **livelli baxxi ta' zokkor fid-demm** (is-sintomi jistgħu jinkludu għaraq, debbulizza, ġuħ, sturdament, roġha, uġiħ ta' ras, wiċċ aħmar jew pallidu, tirżiħ, il-qalb li tħabbat bil-qawwa u b'mod mgħaġġel), speċjalment jekk qed/a tiġi ttrattat/a għad-dijabete
- jekk inti tbat minn **lupus erythematosus** (magħruf ukoll bħala lupus jew SLE)
- jekk issofri minn **aldosteroniżmu primarju** (kundizzjoni relatata ma' produzzjoni għolja ta' l-ormon aldosterone, li jikkawża retenzjoni ta' sodium u, li min-naħa tiegħu, iżid il-pressjoni fid-demm)
- jekk inti qed tiegħu xi waħda minn dawn il-medicini li ġejjin li jintużaw għal kura ta' pressjoni tad-demm għolja.
 - inibitur ta' ACE (pereżempju enalapril, lisinopril, ramipril), b'mod partikulari jekk għandek problemi tal-kliewi relatati mad-dijabete.
 - aliskiren
- jekk kellek **kanċer tal-ġilda jew jekk tiżviluppa leżjoni fil-ġilda mhux mistennija** matul it-trattament. It-trattament b'hydrochlorothiazide, b'mod partikolari l-użu fit-tul b'dożi għoljin, jista' jżid ir-riskju ta' xi tipi ta' kanċer tal-ġilda u tax-xoffa (kanċer tal-ġilda mhux melanoma). Ipproteġi l-ġilda tiegħek mill-esponiment għax-xemx u għar-raġġi UV waqt li tiegħu CoAprovel
- jekk kellek problemi biex tiegħu n-nifs jew problemi fil-pulmun (inkluż infjammazzjoni jew fluwidu fil-pulmoni) wara li fil-passat kont kienet hydrochlorothiazide. Jekk tiżviluppa kwalunkwe qtugħ ta' nifs sever jew diffikultà biex tiegħu n-nifs wara li tiegħu CoAprovel, fittex għajjnuna medika minnufih.

It-tabib tiegħek jista' jiċċekkja l-funzjoni tal-kliewi tiegħek, il-pressjoni tad-demm, u l-ammont ta' elettroliti (eż. potassium) fid-demm tiegħek f'intervalli regolari.

Kellem lit-tabib tiegħek jekk ikollok uġiħ addominali, dardir, rimettar jew dijarea wara li tiegħu CoAprovel. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi kif se jkompli it-trattament. Tiqafx tiegħu CoAprovel minn jeddek.

Ara wkoll l-informazzjoni taht l-intestatura “Tihux CoAprovel”

Għandek tavża lit-tabib tiegħek jekk taħseb li inti tqila (jew li tista' tinqabad tqila). CoAprovel mhuwiex rakkomandat kmieni matul it-tqala, u m'għandux jittiehed jekk int iktar minn 3 xhur tqila, għax jista' jikkawża ħsara serja lit-tarbija tiegħek jekk jintuża f'dak l-istadju tat-tqala (ara s-sezzjoni dwar it-tqala).

Int għandek tghid ukoll lit-tabib tiegħek:

- jekk int qiegħed/qiegħda fuq **dieta nieqsa mill-melħ**
- jekk int qed turi sinjali bħal **għatx mhux tas-soltu, halq xott, ghejja ġenerali, nghan, uġiħ fil-muskoli jew bughawwieġ, dardir, rimettar jew taħbit tal-qalb mgħaġġel** mhux normali li jistgħu jsejnhu minhabba effett eċċessiv ta' hydrochlorothiazide (li hemm fi CoAprovel)
- jekk tesperjenza żieda fis-**sensittività tal-ġilda għax-xemx** b'sintomi ta' hruq (bħal ħmura, ħakk, nefha, bżieża) li jsejnhu aktar frekwenti min-normal
- jekk **tkun se tagħmel xi operazzjoni** (kirurġija) jew tkun se **tirċievi anestetiku**
- jekk ikollok **tibdil fil-viżta jew uġiħ f'waħda mill-għajnejn jew fiż-żewġ għajnejn** meta tkun qed tiegħu CoAprovel. Dawn jistgħu jkunu sintomi ta' akkumulazzjoni ta' fluwidu fl-istrat vaskulari tal-għajnejn (effużjoni korojda) jew ta' żieda fil-pressjoni f'għajnejk u tista' ssejnh f'temp ta' sigħat jew ġimgħa minn meta tiegħu CoAprovel. Jekk ma tiġix ittrattata, tista' twassal għal telf permanenti fil-viżta. Jekk qabel kellek xi allergija għal penicillin jew sulfonamide, tista' tkun f'riskju oġġla li tiżviluppa dawn is-sintomi. Għandek tiegħu kura bi CoAprovel u għandek tfittex parir mediku minnufih.

Il-hydrochlorothiazide li jinstab f'din il-medicina jista' jirriżulta f'test positiv ta' l-anti-doping.

Tfal u adolexxenti

CoAprovel m'ghandux jingħata lil tfal u adolexxenti (taħt it-18 il-sena).

Mediċini oħra u CoAprovel

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tiehu jew ħadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċina oħra.

Dijuretiċi bħal hydrochlorothiazide li jinstab f'CoAprovel jista' jkollhom effett fuq mediċini oħra. Preparazzjonijiet li fihom lithium m'ghandhomx jittieħdu ma' CoAprovel jekk ma tkunx taħt is-superviżjoni mill-viċin tat-tabib tiegħek.

It-tabib jista' jkollu bżonn jibdiliek id-doża u/jew jiehu prekawzjonijiet oħra.

Jekk qed tiehu inibitur ta' ACE jew aliskiren (ara wkoll l-informazzjoni taħt l-intestaturi "Tieħux CoAprovel" u "Twissijiet u prekawzjonijiet").

Jista' jkollok bżonn tagħmel xi kontroll tad-demmi jekk tiehu:

- supplimenti tal-potassium
- sostituti tal-melħ li fihom il-potassium
- mediċini li fihom il-potassium, diuretiċi oħra (pilloli ta' l-ilma)
- xi lassattivi
- mediċini għall-kura tal-gotta
- supplimenti terapewtiċi tal-vitamina D
- mediċini biex jikkontrollaw ir-ritmu tal-qalb
- mediċini għad-dijabete (mediċini li jittieħdu mill-ħalq bħal repaglinide jew insulini)
- carbamazepine (mediċina għall-kura tal-epilessija).

Huwa importanti wkoll li tgħid lit-tabib tiegħek jekk tkun qed tiehu mediċini oħra biex tniżżel il-persjoni tad-demmi, steroidi, mediċini biex tikkura il-kanċer, mediċini li jtaffu l-uġiġħ, mediċini għall-artrite, jew colestyramine u reżini ta' colestipol biex tbaxxi l-kolesterol fid-demmi.

CoAprovel ma' ikel u xorb

CoAprovel jista' jittieħed bi jew mingħajr ikel.

Minħabba l-hydrochlorothiazide li hemm fi CoAprovel, jekk tixrob l-alkoħol meta tkun qed tiehu l-kura b'din il-mediċina, jista' jkollok sensazzjoni miżjudha ta' sturdament meta tqum bil-wieqfa, b'mod speċjali meta tqum minn pożizzjoni bil-qiegħda.

Tqala, treddiġ u fertilità

Tqala

Għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk taħseb li inti (jew jekk tista' toħroġ) tqila. Normalment, it-tabib tiegħek ser jagħtik parir biex tieqaf tiehu CoAprovel qabel ma toħroġ tqila jew hekk kif issir taf li inti tqila, u ser jagħtik parir biex tiehu mediċina oħra minflok CoAprovel. CoAprovel mhuwiex rakkomandat fil-bidu tat-tqala, u m'ghandux jittieħed meta mara tkun iktar minn 3 xhur tqila, għax jista' jikkawża ħsara serja lit-tarbija tiegħek jekk jintuża wara t-tielet xahar tat-tqala.

Treddiġ

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tredda' jew jekk ser tibda tredda'. CoAprovel mhuwiex rakkomandat għal ommijiet li jkunu qed ireddegħu, u t-tabib tiegħek jista' jagħżel kura oħra għalik jekk tixtieq tredda', speċjalment jekk it-tarbija tiegħek tkun tat-twelid, jew jekk tkun twieldet qabel iż-żmien.

Sewqan u thaddim ta' magni

CoAprovel mhux suppost li jtellfek milli ssuq jew thaddem magni. Madankollu, xi kultant sturdament jew għeja jinhassu waqt il-kura ta' kontra l-persjoni għolja. Jekk thoss xi haġa minn dawn, kellek lit-tabib tiegħek qabel ma tipprova ssuq jew thaddem magni.

CoAprovel fih il-lactose. Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal xi zokkor (nghidu ahna lactose), ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tiehu dan il-prodott mediċinali.

CoAprovel fih is-sodium. Din il-mediċina fiha inqas minn mmol 1 ta' sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri tista' tgħid essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

3. Kif għandek tiehu CoAprovel

Dejjem għandek tiehu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Dożaġġ

Id-doża rakkomandata ta' CoAprovel hija pillola waħda jew tnejn kuljum. CoAprovel generalment jiġi preskritt mit-tabib tiegħek meta l-kura li kont tiehu qabel ma tnaqqasx il-pressjoni tad-demm biżżejjed. It-tabib tiegħek iġidlek kif għandek tagħmel biex taqleb mill-kura li kont qed tiehu qabel għal CoAprovel.

Kif għandek tiehu l-mediċina

CoAprovel huwa għal **użu orali**. Ibla' l-pilloli b'ammont suffiċjenti ta' fluwidu (eż. tazza ilma). Tista' tiehu CoAprovel bi jew mingħajr ikel. Ipprova hu d-doża ta' kuljum tiegħek bejn wiehded u iehor fl-istess hin tal-ġurnata kuljum. Huwa importanti li tkompli tiehu CoAprovel sakemm it-tabib tiegħek ma jgħidlekx mod iehor.

L-effett massimu biex tinżel il-pressjoni għandu jintlaħaq f'6-8 ġimghat wara li tinbeda l-kura.

Jekk tiehu CoAprovel aktar milli suppost

Jekk aċċidentalment tiehu hafna pilloli, għid lit-tabib tiegħek minnufih.

It-tfal ma għandhomx jiehdu CoAprovel

CoAprovel ma għandux jingħata lil tfal iżgħar minn 18-il sena. Jekk tifel/tifla jibla'/tibla' xi pilloli, għid lit-tabib tiegħek minnufih.

Jekk tinsa tiehu CoAprovel

Jekk aċċidentalment taqbeż id-doża tal-ġurnata, hu d-doża li jmiss bħas-soltu. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Xi whud minn dawn l-effetti jistgħu jkunu serji u jistgħu jirrikjedu attenzjoni medika.

Każijiet rari ta' reazzjonijiet allergiċi tal-ġilda (raxx, urtikarja), kif ukoll nefha lokalizzata tal-wieċ, xofftejn u/jew ilsien ġew irrapportati f'pazjenti li jiehdu irbesartan.

Jekk ikollok xi sintomu minn dawn t'hawn fuq jew tesperjenza qtugħ ta' nifs, waqqaf CoAprovel u għid lit-tabib tiegħek minnufih.

Il-frekwenza tal-effetti sekondarji elenkati hawn taht hija definita bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja:

Komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10

Mhux komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100

L-effetti sekondarji rrapportati fi studji kliniċi għal pazjenti kkurati b'CoAprovel kienu:

Effetti sekundarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 10)

- dardir/rimettar
- tagħmel l-awrina mhux normali
- għeja
- sturdament (anki meta tqum minn mimdud jew minn bil-qieghda)
- testijiet tad-demmm jistgħu juru livelli oghla ta' enzim li jkejjel il-funzjoni tal-muskoli u tal-qalb (creatine kinase) jew livelli għoljin ta' sustanzi li jkejlu l-funzjoni tal-kliewi (nitroġenu fl-urea tad-demmm, creatinine).

Jekk xi wiehed minn dawn l-effetti sekundarji jikkawżalek xi problema, kellek lit-tabib tiegħek.

Effetti sekundarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 100)

- dijarea
- pressjoni baxxa
- hażen
- taħbit mghaġġel tal-qalb
- fwawar
- nefha
- disturb sesswali (problemi fl-attività sesswali)
- testijiet tad-demmm jistgħu juru livelli aktar baxxi ta' potassium u sodium fid-demmm tiegħek.

Jekk xi wiehed minn dawn l-effetti sekundarji jikkawżalek xi problema, kellek lit-tabib tiegħek.

Effetti sekundarji rrapportati minn meta CoAprovel tqiegħed fis-suq

Xi effetti mhux mixtieqa ġew irrapportati minn meta CoAprovel tpoġġa fis-suq. Effetti mhux mixtieqa, fejn il-frekwenza mhijiex magħrufa huma: uġiġħ ta' ras, żarżir fil-widnejn, sogħla, disturbi fit-togħma, indigestjoni, uġiġħ fil-ġogi u fil-muskoli, funzjoni tal-fwied anormali u indeboliment fil-funzjoni tal-kliewi, livell oghla ta' potassium f'demmek u reazzjonijiet allergiċi bħal raxx, horriqija, nefha fil-wiċċ, fix-xufftejn, fil-ħalq, fl-ilsien jew fil-gerżuma. Każijiet mhux komuni ta' suffejra (sfurija tal-ġilda u/jew abjad tal-ġhajnejn) ġew irrapportati wkoll.

Bħal ma jiġri f'kombinazzjoni ta' żewġ sustanzi attivi, effetti sekundarji assoċjati ma' komponenti wahidhom ma jistgħux jiġu esklużi.

Effetti sekundarji assoċjati ma' irbesartan wahdu

Flimkien mal-effetti sekundarji rrapportati hawn fuq, ġew irrapportati wkoll uġiġħ fis-sider, reazzjonijiet allergiċi severi (xokk anafilattiku), tnaqqis fin-numru taċ-ċelluli ħomor tad-demmm (anemija- is-sintomi jistgħu jinkludu għeja, uġiġħ ta' ras, taqta' nifsek waqt l-eżerċizzju, sturdament u dehra pallida), u tnaqqis fin-numru ta' plejtlits (ċellula tad-demmm importanti ħafna sabiex id-demmm jgħaqqad) u livelli baxxi ta' zokkor fid-demmm.

Rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 1 000): angjoedima intestinali: nefha fl-imsaren li tippreżenta b'sintomi bħal uġiġħ addominali, dardir, rimettar u dijarea.

Effetti sekundarji assoċjati ma' hydrochlorothiazide wahdu

Nuqqas ta' aptit; irritazzjoni ta' l-istonku; bugħawwiġ fl-istonku; stitikezza, suffejra (sfurija tal-ġilda u/jew ta' l-abjad ta' l-ġhajnejn); infjammazzjoni tal-frixa kkaratterizzata b'uġiġħ sever fil-parti ta' fuq ta' l-istonku, spiss b'dardir u rimettar; disturbi fl-irqad; dipressjoni; vista mċajpra; nuqqas ta' ċelloli bojod tad-demmm, li jistgħu jirriżultaw f'infjezzjonijiet frekwenti, deni; tnaqqis fin-numru ta' plejtlits (ċellola tad-demmm essenżjali għall-għaqid tad-demmm), numru mnaqqas taċ-ċelloli tad-demmm ħomor (anemija) ikkaratterizzata minn għeja, uġiġħ ta' ras, qtugħ ta' nifs waqt eżerċizzju, sturdament u dehra pallida; mard fil-kliewi; problemi fil-pulmun inkluż pulmonite jew akkumulazzjoni ta' fluwidu fil-pulmun; sensitività miżjuda tal-ġilda fix-xemx; infjammazzjoni tal-vażi tad-demmm; marda tal-ġilda kkaratterizzata mit-tqaxxir tal-ġilda fuq il-ġisem kollu; lupus erythematosus tal-ġilda, li hija identifikata minn raxx li jista' jidher fuq il-wiċċ, għonq u qorrija; reazzjonijiet allergiċi; dgħjufija u spażmu tal-muskoli; rata tat-taħbit tal-qalb mibdula; tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm wara bidla fil-qagħda tal-ġisem; nefha tal-glandoli tal-bżieq; livelli ta' zokkor għoljin fid-demmm; zokkor fl-awrina; zidiet f'xi tipi ta' xaham fid-demmm; livelli ta' aċidu uriku fid-demmm għoljin, li jista' jikkawża gotta.

Effetti sekondarji rari hafna (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn 10 000): Diffikultà respiratorja akuta (is-sinjali jinkludu qtugħ ta' nifs sever, deni, debbulizza, u konfużjoni).

Mhux magħrufa (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mit-tagħrif disponibbli): kanċer tal-ġilda u tax-xoffa (kanċer tal-ġilda mhux melanoma), tnaqqis fil-viżta jew uġiġħ f'għajnejk minhabba pressjoni għolja (jistgħu jkunu sinjali ta' akkumulazzjoni ta' fluwidu fl-istrat vaskulari tal-għajnejk (effużjoni korojda) jew glawkoma akuta ta' għeluq tal-angolu).

Huwa magħruf li l-effetti sekondarji assoċjati ma' hydrochlorothiazide jistgħu jiżiedu ma' dozi aktar għoljin ta' hydrochlorothiazide.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji li mhuwiex elenkat f'dan il-foljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen CoAprovel

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħxaq mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kaxxa jew fuq il-folja wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

Aħzen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih CoAprovel

- Is-sustanzi attivi huma irbesartan u hydrochlorothiazide. Kull pillola miksija b'rita ta' CoAprovel 300 mg/25 mg fiha 300 mg irbesartan u 25 mg hydrochlorothiazide.

Is-sustanzi l-oħra huma lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, hypromellose, silicon dioxide, magnesium stearate, titanium dioxide, macrogol 3350, ferric oxides homor, sofor u suwed, lamtu preġelatinizzat, carnauba wax. Jekk jogħġbok ara sezzjoni 2 "CoAprovel fih lactose".

Kif jidher CoAprovel u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli miksijin b'rita CoAprovel 300 mg/25 mg huma roża, ibbuzzati fuq iż-żewġ naħat, ovali, b'qalb ibbuzzata fuq naħa waħda u n-numru 2788 fuq in-naħa l-oħra.

Il-pilloli miksijin b'rita CoAprovel 300 mg/25 mg huma forniti fi strixxi ta' 14, 28, 30, 56, 84, 90 jew 98 pillola miksija b'rita. Pakketti ta' folji ta' doża waħda ta' 56 x 1 pillola miksija b'rita sabiex jitqassmu fl-isptarijiet huma wkoll disponibbli.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franza

Manifattur

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1, rue de la Vierge
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex - Franza

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37100 Tours - Franza

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

Polska

Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>.