

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Ifirmacombi 150 mg/12.5 mg pilloli miksija b'rita
Ifirmacombi 300 mg/12.5 mg pilloli miksija b'rita
Ifirmacombi 300 mg/25 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Ifirmacombi 150 mg/12.5 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 150 mg ta' irbesartan (bħala irbesartan hydrochloride) u 12.5 mg ta' hydrochlorothiazide.

Ifirmacombi 300 mg/12.5 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 300 mg ta' irbesartan (bħala irbesartan hydrochloride) u 12.5 mg of hydrochlorothiazide.

Ifirmacombi 300 mg/25 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 300 mg ta' irbesartan (bħala irbesartan hydrochloride) u 25 mg ta' hydrochlorothiazide.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Ifirmacombi 150 mg/12.5 mg pilloli miksija b'rita

Pilloli ovali ta' lewn roża ċari, miksijin b'rita.

Ifirmacombi 300 mg/12.5 mg pilloli miksija b'rita

Pilloli bojod, mzaqqin fuq żewġ naħat, f'għamla ta' kapsula, miksijin b'rita.

Ifirmacombi 300 mg/25 mg pilloli miksija b'rita

Pilloli roża ċari, mzaqqin fuq żewġ naħat, f'għamla ta' kapsula, miksijin b'rita.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kura ta' pressjoni għolja essenzjali.

Din il-kombinazzjoni ta' doża fissa hi indikata għal pazjenti li għandhom pressjoni għolja li mhix ikkontrollata sew b'irbesartan jew b'hydrochlorothiazide waħidhom (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Ifirmacombi jista' jittieħed darba kuljum, mal-ikel jew fuq stonku vojta.

It-titrazzjoni tad-doża bis-komponenti individwali (i.e. irbesartan u hydrochlorothiazide) jista' jiġi rakkomandat.

Bidla diretta klinikament xierqa mill-monoterapija għal kombinazzjoni fissa għandha tiġi kkonsiderata meta:

- Ifirmacombi 150 mg/12.5 mg jista' jinghata lil pazjenti meta l-pressjoni tad-demmm tagħhom mhix qed tiġi kontrollata b'mod xieraq b'hydrochlorothiazide jew irbesartan 150 mg wahedhom;
- Ifirmacombi 300 mg/12.5 mg jista' jinghata lil pazjenti meta l-pressjoni tad-demmm tagħhom mhix qed tiġi kontrollata b'mod xieraq b'irbesartan 300 mg jew b'Ifirmacombi 150 mg/12.5 mg.
- Ifirmacombi 300 mg/25 mg jista' jinghata lil pazjenti meta l-pressjoni tad-demmm tagħhom mhix qed tiġi kontrollata b'mod xieraq b'Ifirmacombi 300 mg/12.5 mg.

Mhux rakkomandati li jinghataw dozi oghla minn 300 mg irbesartan/25 mg hydrochlorothiazide darba kuljum.

Meta jkun meħtieġ, Ifirmacombi jista' jiġi amministrat bi prodott mediċinali ieħor ta' 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, Ifirmacombi mhux rakkomandat għal pazjenti li l-kliwi tagħhom mhux jaħdmu tajjeb b'mod sever (tneħħija ta' kreatinina < 30 ml/min). F'din il-popolazzjoni, id-dijuretiċi loop huma ppreferuti mit-thiazides. L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment renali li t-tneħħija ta' kreatinina tagħhom hi ≥ 30 ml/min (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Indeboliment epatiku

Ifirmacombi mhux indikat f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever. Thiazides għandhom jiġu użati b'attenzjoni f'pazjenti b'indeboliment epatiku. L-ebda aġġustament fid-doża ta' Ifirmacombi mhu meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment epatiku minn hafif sa moderat (ara sezzjoni 4.3).

Persuni akbar fl-età

L-ebda aġġustament fid-doża ta' Ifirmacombi mhu meħtieġ f'persuni akbar fl-età.

Popolazzjoni pedjatrika

Ifirmacombi m'hux rakkomandat għall-użu fit-tfal u l-adoloxxenti minhabba li s-sigurtà u l-effikaċja ma ġewx determinati s'issa. Dejta mhux disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jinghata

Għal użu orali.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1 jew għal xi sustanzi oħra derivati minn sulfonamide (hydrochlorothiazide hija sustanza derivata minn sulfonamide).
- It-tieni u t-tielet trimestru ta' tqala (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.6).
- Indeboliment renali sever (tneħħija ta' kreatinina < 30 ml/min).
- Ipokalemja refrattorja, iperkalcēmja.
- Indeboliment epatiku sever, ċirrozi biljari u kolestaži.
- L-użu fl-istess ħin ta' Ifirmacombi ma' prodotti li jkun fihom aliskiren hu kontraindikant f'pazjenti b'dijabete mellitus jew indeboliment tal-kliwi (GFR < 60 ml/min/1.73 m²) (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu

Pressjoni baxxa - Pazjenti bi tnaqqis ta' volum:

Ifirmacombi raramente giet assoċjata ma' pressjoni baxxa sintomatika f'pazjenti bi pressjoni għolja mingħajr fatturi ta' riskju oħra għal pressjoni baxxa. Pressjoni sintomatika baxxa tista' tkun iżjed mistennija f'pazjenti li jbatu minn tnaqqis ta' volum u/jew sodju minhabba terapija diuretika qawwija, dieta restritta mill-melħ, dijarea jew rimettar. Dawn il-kundizzjonijiet għandhom jiġu korreġuti qabel ma tinbeda terapija b'Ifirmacombi.

Stenozi tal-arterja renali-Pressjoni renovaskulari għolja:

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

Indeboliment renali u trapjant tal-kliwi:

Meta Ifirmacombi tingħata lil pazjenti li għandhom indeboliment fil-funzjoni renali, monitoraġġ perijodiku tal-potassju, kreatinina u aċidu uriku hu rakkomandat.

M'hemmx esperjenza rigward l-għoti ta' Ifirmacombi f'pazjenti li riċentement kellhom trapjant tal-kliwi.

Ifirmacombi m'għandhiex tingħata lil pazjenti li għandhom indeboliment renali sever (tneħħija ta' kreatinina < 30 ml/min) (ara sezzjoni 4.3). Pazjenti b'indeboliment tal-funzjoni renali jista' jkollhom azzotemija assoċjata ma' diuretiki ta' thiazide. L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment renali li t-tneħħija tal-kreatinina tagħhom hi ≥ 30 ml/min. Madankollu, f'pazjenti b'indeboliment renali minn ħafif sa moderat (tneħħija tal-kreatinina ≥ 30 ml/min iżda < 60 ml/min) din id-doża fissa kombinata għandha tiġi mogħtija b'attenzjoni.

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

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 sugġetta 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'hemmx esperjenza klinika b'Ifirmacombi 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 jsufu minn stenozi aortika jew mitrali jew kardjomijopatija ipertrofika ostruttiva..

Aldosteroniżmu primarju:

Pazjenti b'aldosteroniżmu primarju generalment ma jirrispondux għall-prodotti mediċinali ta' kontra l-pessjoni li jaħdmu billi jinpedixxu s-sistema tar-renin-angiotensin. Għalhekk, mhux rakkomandat l-użu ta' Ifirmacombi.

Effetti metabolici u endokrinali:

It-terapija bit-thiazide tista' tfixxkel it-tolleranza tal-glucose. Tista' tibda tidher dijabete mellittus moħbija waqt terapija b'thiazides. Irbesartan jista' jikkawża ipoglicemija, speċjalment f'pazjenti

dijabetiċi. Wieheċ għandu jikkunsidra monitoraġġ xieraq taz-zokkor fid-demm f'pazjenti ttrattati b'insulina jew antidiġabetiċi; meta jkun indikat, jista' jkun hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża tal-insulina jew tal-antidiġabetiċi (ara sezzjoni 4.5).

Żidiet fil-livelli tal-kolesterol u tat-trigliceridi ġew assoċjati mat-terapija diġuretika thiazide; madankollu b'doża ta' 12.5 mg li tinsab fil-kombinazzjoni ta' irbesartan u hydrochlorothiazide, ġew rapportati effetti minimi jew xejn.

Tista' ssehh iperuriċemija jew tihax gotta ċara f'xi pazjenti li jirċievu terapija b'thiazides.

Żbilanċ elettrolitiku:

Bhal f'kull pazjent li jirċievi terapija diġuretika, għandhom jiġu determinati perġodikament fi spazju ta' żmien xieraq l-elettroliti fis-serum.

Thiazides, li jinkludu hydrochlorothiazide, jistgħu jikkaġunaw żbilanċ fil-fluwidu jew fl-elettroliti (ipokaliġmja, iponatremja u alkalożi ipokloremika). Sintomi ta' allarm li jindikaw żbilanċ fil-fluwidu jew fl-elettroliti huma nixfa fil-halq, għatx, debulizza, letarġija, hedla, irrekwitezza, uġiġh fil-muskoli jew bugħawwieġ, għeja muskolari kbira, pressjoni baxxa, oligurja, takikardija, u disturbi gastrointestinali bhal dardir jew rimettar.

Għalkemm ipokaliġmja tista' tiżviluppa bl-użu ta' diġuretiċi thiazide, terapija konkorrenti ma' irbesartan tista' tnaqqas l-ipokaliġmja ikkaġunata mid-diġuretiċi. Ir-riskju tal-ipokaliġmja huwa l-akbar f'pazjenti b'ċirrozi fil-fwied, f'pazjenti li qed ikollhom diġuresi mġhaġġla, f'pazjenti li mhux qed jirċievu biżżejjed elettroliti orali, u f'pazjenti li qed jieħdu terapija konkomitanti ta' kortikosteroidi jew ACTH. Għal kuntrarju, minhabba l-komponent ta' irbesartan ta' Ifirmacombi jista' jkun hemm iperkalemiya, speċjalment fil-preżenza ta' indeboliment renali u/jew insuffiċjenza kardijaka, u diġabete mellitus.

Huwa rakkomandat li jkun hemm monitoraġġ xieraq tal-livell ta' potassju fis-serum f'pazjenti li jinsabu f'riskju. Diġuretiċi li ma jippermettux it-tnixxija ta' potassju, supplimenti tal-potassju jew imluha li fihom il-potassju għandhom jingħataw flimkien b'kawtela Ifirmacombi (ara sezzjoni 4.5).

M'hemm l-ebda evidenza li turi li irbesartan inaqqas jew jimpedixxi l-iponatremija kkaġunata mid-diġuretiċi. Ġeneralment, in-nuqqas tal-chloride jkun hafif u hafna drabi ma tkunx teħtieġ kura. Thiazides jistgħu jnaqqsu l-eliminazzjoni urinarja tal-kalċju u jikkaġunaw il-kalċju fis-serum joghiha xi ftit b'mod għaddien fin-nuqqas ta' disturbi magħrufin marbuta mal-metaboliżmu tal-kalċju. Iperkalemiya notevoli tista' tkun xhieda ta' iperparatajrojdizmu moħbi. It-thiazides għandhom jitwaqqfu qabel ma jsiru testijiet għal funzjoni paratiroidi.

Ġie muri li t-thiazides iżidu l-eliminazzjoni urinarja tal-magnesju, li jista' jirriżulta f'ipomagnesemja.

Anġjoedema intestinali:

Ġiet irrapportata anġjoedema intestinali f'pazjenti ttrattati b'antagonisti tar-riċetturi tal-anġjotensin II, irbesartan (ara sezzjoni 4.8). Dawn il-pazjenti kellhom uġiġh addominali, dardir, rimettar udijarea. Is-sintomi għaddew wara l-waqfien tal-antagonisti tar-riċetturi tal-anġjotensin II. Jekk tiġi djanjostikata anġjoedema intestinali, irbesartan/hydrochlorothiazide għandu jitwaqqaf u għandu jinbeda monitoraġġ xieraq sakemm issehh riżoluzzjoni shiħa tas-sintomi.

Litju:

Il-kombinazzjoni ta' litju u Ifirmacombi mhix rakkomandata (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-attivita' tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone (eż. pazjenti li jbatu minn insuffiċjenza tal-qalb kongestiva jew mard renali, inkluż stenozi tal-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, azotemja, oligurja, jew rament insuffiċjenza renali akuta (ara sezzjoni 4.5). Bhal 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 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 ġie rrapportat li jharrax jew jattiva lupus erythematosus sistemiku.

Każijiet ta' reazzjonijiet ta' fotosensittività ġew irrapportati b'diuretiċi ta' thiazides (ara sezzjoni 4.8).

Jekk ikun hemm 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'AIIRAs 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 ddijanjożtika tqala, trattament b'AIIRAs għandu jitwaqqaf minnufih, u jekk xieraq, għandha tinbeda terapija alternattiva (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.6).

Effużjoni korojdali, mijopiya akuta u glawkoma akuta sekondarja ta' għeluq tal-angolu:

Mediċini li fihom sulfonamide jew derivat ta' sulfonamide, jistgħu jikkawżaw reazzjoni idjosinkratika li tirriżulta f'effużjoni korojdali b'difett fil-kamp viżiv, mijopiya 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 isehh wara ftit siegħat sa ġimgħat mill-bidu tat-teħid tal-mediċina. Glawkoma akuta ta' għeluq tal-angolu mhux ikkurata twassal għal telfien permanenti fil-vista. Il-kura primarja hija li t-teħid tal-mediċina jieqaf kemm jista' jkun malajr. Jista' jkun hemm bżonn li jiġu kkunsidrati kuri mediċi jew kirurġiċi fil-pront jekk il-pressjoni fl-għajr tibqa' mhux ikkontrollata. Fatturi ta' riskju għall-iżvilupp ta' glawkoma akuta tal-għeluq tal-angolu jistgħu jinkludu storja ta' allergija għal sulfonamide jew għall-peniċillina (ara sezzjoni 4.8).

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 tad-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 jirrapportaw minnufih kull leżjoni suspettata fil-ġilda. 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 suspettati għandhom jiġu eżaminati minnufih b'inkluzjoni potenzjali ta' eżaminazzjonijiet istoloġiċi tal-bijopsiji. L-użu ta' HCTZ jista' jkun li jrid jerġa' jiġi kkunsidrat f'pazjenti li esperjenzaw NMSC qabel (ara wkoll sezzjoni 4.8).

Tossiċità respiratorja akuta:

Ġew irrapportati każijiet severi rari ħafna ta' tossiċità respiratorja akuta, inkluz sindrome ta' diffikultà respiratorja akuta (acute respiratory distress syndrome - ARDS) wara t-teħid ta' hydrochlorothiazide. Edema pulmonari tipikament tiżviluppa fi żmien minuti sa sigħat wara t-teħid ta' hydrochlorothiazide. Fil-bidu, is-sintomi jinkludu dispnea, deni, deterjorament pulmonari u ipotensjoni. Jekk ikun hemm suspett ta' dijanjożi ta' ARDS, Ifirmacombi għandu jitwaqqaf u għandu jingħata trattament xieraq. Hydrochlorothiazide m'għandux jingħata lil pazjenti li preċedement esperjenzaw ARDS wara t-teħid ta' hydrochlorothiazide.

Sodium:

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

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

Sustanzi oħra ta' kontra l-pressjoni:

L-effett ta' kontra l-pressjoni għolja ta' Ifirmacombi jista' jhraw meta jingħata flimkien ma' mediċini oħra ta' kontra l-pressjoni għolja. Irbesartan u hydrochlorothiazide (b'doża sa 300 mg irbesartan/25 mg hydrochlorothiazide) ingħataw mingħajr periklu ma' mediċini oħra kontra l-pressjoni għolja inklużi l-imblokkaturi tal-kanali ta' calcium u imblokkaturi beta-adrenergic. Trattament 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 ikkorreġut 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 oġġla 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).

Litju:

Zidiet riversibbli tal-koncentrazzjonijiet ta' litju fis-serum u tossiċità ġew irrapportati waqt l-amministrazzjoni konkomitanti tal-litju mal-impedituri tal-enzimi li jikkonvertu angiotensin. Effetti simili ġew irrapportati b'mod rari hafna b'irbesartan sa issa. Barra minn hekk, it-tnehhija mill-kliwi ta' litju titnaqqas b'thiazides u għalhekk ir-riskju ta' tossiċità mil-litju jista' jizzied b'kombinazzjonijiet ta' irbesartan u hydrochlorothiazide. Għalhekk, il-kombinazzjoni ta' litju u hydrochlorothiazide combinations mhix rakkomandata (ara sezzjoni 4.4). Jekk il-kombinazzjoni hija tassew meħtieġa, huwa rakkomandat li jkun hemm monitoraġġ bir-reqqa tal-livelli ta' litju fis-serum.

Prodotti mediċinali li jaffettwaw il-potassium:

L-effett ta' żvojtjar ta' potassju ta' hydrochlorothiazide hu sensitizzat bl-effett li jxekkel it-tnixxija ta' irbesartan. Madankollu, dan l-effett ta' hydrochlorothiazide fuq il-potassju fis-serum ikun mistenni li jitqawwa bi prodotti mediċinali assoċjati ma telf tal-potassju u iperkalemja (eż. dijuretiċi kalijuretiċi oħra, purganti, amphotericin, carbenoxolone, penicillin G sodium). Bil-maqlub ta' dan, skont l-esperjenza bl-użu ta' prodotti mediċinali oħra li jimpedixxu s-sistema ta' renin-angiotensin, l-użu fl-istess ħin ta' dijuretiċi li ma jqanqlux it-tnixxija ta' potassju, supplimenti tal-potassju, sostituti ta' mluħa li fihom il-potassju jew prodotti mediċinali oħra li jistgħu jgħollu l-livell ta' potassju fis-serum (eż. eparina tas-sodju) jista' jwassal għal zidiet fil-livelli ta' potassju fis-serum. Monitoraġġ xieraq tal-livell ta' potassju fis-serum f'pazjenti li jinsabu f'riskju hu rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

Prodotti mediċinali affettwati b'tibdil tal-potassium fis-serum:

Monitoraġġ perijodiku tal-potassju fis-serum huwa rrikmandat meta Ifirmacombi jiġi mogħti flimkien ma' prodotti mediċinali oħra li jaffettwaw disturbi marbuta mal-potassju fis-serum (eż. digitalis glycosides, antiarritmiċi).

Mediċini antinfjammatorji mhux sterojdi:

Meta antagonisti ta' angiotensin II jingħataw flimkien ma' mediċini antinfjammatorji mhux sterojdi (i.e. inibituri silettivi ta' COX-2, acetylsalicylic acid (> 3 g/jum) u NSAIDs mhux silettivi), jista' jkun hemm tharrix tal-effett kontra t-tluġħ tal-pressjoni.

Bħal fil-każ tal-inibituri ACE, l-użu konkomitanti ta' antagonisti ta' angiotensin II u NSAIDs jista' jwassal għal riskju akbar ta' deterjorament tal-funzjoni renali, inkluża l-possibilità ta' insuffiċjenza renali akuta, u zieda ta' potassium fis-serum, speċjalment f'pazjenti li diġà kellhom funzjoni renali hażina. 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' terapja konkomitanti, u perijodikament wara.

Repaglinide:

Irbesartan għandu l-potenzjal li jinibixxi OATP1B1. F'studju kliniku, għe rapportat 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 għe mogħti siegħa qabel repaglinide. F'studju ieħor, ma għet 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 għewx 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 jirreaġixxu ma' diuretici ta' thiazide:

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

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

Reżina tal-colestyramine u Colestipol: impediment tal-assorbiment ta' hydrochlorothiazide fil-preżenza ta' reżini ta' skambju anjoniku;

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

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

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

Ammini pressor (eż. noradrenaline): l-effett ta' ammini pressor jista' jitnaqqas imma mhux biżżejjed li jeskludi l-użu tagħhom;

Rilassanti nondepolarizing tal-muskoli skelettriċi (eż. tubocurarine): l-effett ta' mediċini mhux depolarizzanti li jtaffu l-effett ta' muskoli skelettriċi jista' jiħrax b'hydrochlorothiazide;

Mediċini kontra l-gotta: jista' jkun hemm il-bżonn ta' aġġustar tad-doži ta' mediċini kontra l-gotta minħabba li hydrochlorothiazide jista' jgħolli l-livell ta' aċidu uriku fis-serum. Jista' jkun hemm bżonn żieda fid-doża ta' probenecid jew sulfinpyrazone. L-użu flimkien ta' diuretici ta' thiazide jistgħu jżidu l-inċidenza ta' reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva għal allopurinol;

Mluħa tal-kalċju: Id-dijuretici ta' thiazide jistgħu jgħollu l-livelli ta' kalċju fis-serum minħabba tnaqqis fl-eliminazzjoni. Jekk is-supplimenti tal-kalċju jew prodotti mediċinali li jimpedixxu t-tnixxija ta' kalċju (eż. terapija ta' vitamina D) għandhom jiġu preskritti, il-livelli ta' kalċju fis-serum għandhom jiġu monitorati u d-doża tal-kalċju għandha tiġi aġġustata kif meħtieġ;

Carbamazepine: l-użu fl-istess hin ta' carbamazepine u hydrochlorothiazide għe 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-effett iperglicemiku tal-beta-blockers u ta' diazoxide. Il-mediċini antikolinergici (eż. atropine, beperiden) jistgħu jżidu l-bijodisponibilità tad-dijuretici

tat-tip thiazide billi jnaqqsu l-motilità gastrointestinali u r-rata ta' tbatil tal-istonku. Thiazides jistgħu jżidu r-riskju ta' effetti avversi kkaġunati b'amantadine. Thiazides jistgħu jnaqqsu l-eliminazzjoni mill-kliwi ta' prodotti mediċinali ċitotossiċi (eż. cyclophosphamide, methotrexate) u jharrxu l-effetti majelosuppressivi.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Antagonisti ta' Reċetturi ta' Angiotensin II (AIIRAs):

L-użu ta' AIIRA mhux rakkomandat matul l-ewwel tliet xhur ta' tqala (ara sezzjoni 4.4). L-użu ta' AIIRAs huwa kontraindikata matul it-2 u t-3 trimestru ta' 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 kinitx konklussiva; madankollu, zieda żgħira fir-riskju ma tistax tiġi eskluża. Filwaqt li ma hemm ebda tagħrif epidemjoloġiku dwar ir-riskji b'Antagonisti ta' Reċetturi ta' Angiotensin II (AIIRAs), jistgħu jeżistu riskji simili għal din il-klassi ta' mediċini. Sakemm terapija b'AIIRA kontinwa mhix meqjusa essenzjali, il-pazjenti li jkunu qegħdin jippjanaw li joħorġu tqal għandhom jinqalbu għal trattamenti alternattivi ta' kontra l-pressjoni għolja li għandhom profil ta' sigurtà stabbilita għal użu waqt tqala. Meta tiġi dijanjostikata tqala, it-trattament b'AIIRAs għandu jitwaqqaf minnufih, u, jekk xieraq, għandha tinbeda terapija alternattiva.

Espożizzjoni għal terapija AIIRAs 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-kranju) u tossiċità neonatali (nuqqas fil-funzjoni tal-kliwi, pressjoni baxxa, iperkalemija) (ara wkoll sezzjoni 5.3)

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

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

Hydrochlorothiazide:

Ftit hemm esperjenza b'hydrochlorothiazide waqt tqala, b'mod speċjali matul l-ewwel trimestru. Studji f'annimali mhux biżżejjed. Hydrochlorothiazide jaqsa 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.

Peress li l-kombinazzjoni ta' irbesartan u hydrochlorothiazide fiha hydrochlorothiazide, mhux rakkomandat waqt l-ewwel trimestru tat-tqala. Jinhtiegħ li tingħata kura alternattiva qabel ma jkun hemm il-ħsieb ta' tqala.

Treddigh:

Antagonisti ta' Reċetturi ta' Angiotensin II (AIIRAs):

Minhabba li mhemmx informazzjoni disponibbli dwar l-użi ta' Ifirmacombi waqt it-treddigh, Ifirmacombi mhux rakkomandat u trattamenti oħra bi profili tas-sigurtà stabbiliti waqt iż-żmien

tat-treddiġh huma preferibbli, speċjalment waqt it-treddiġh ta' tarbija li għadha titwieled jew tarbija li twieldet qabel iż-żmien.

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

Hydrochlorothiazide:

Hydrochlorothiazide jiġi eliminat fil-halib tal-bniedem f'ammonti żgħar. Thiazides f'dożi għoljin li jikkawżaw diġurezi intensa jistgħu jinibixxu l-produzzjoni tal-halib. L-użu ta' Ifirmacombi matul it-treddiġh mhuwiex rakkomandat. Jekk Ifirmacombi 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-hila biex issuq u thaddem magni

Fuq il-baži tal-karatteristiċi farmakodinamiċi tiegħu, il-kombinazzjoni ta' irbesartan u hydrochlorothiazide aktarx ma jaffettwax il-hila li ssuq jew thaddem magni. Waqt is-sewqan jew thaddim ta' magni, wiehed għandu jzomm f'moħħu li xi kultant jista' jhoss xi sturdament jew gheja waqt kura kontra l-pressjoni għolja.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Il-kombinazzjoni ta' irbesartan/hydrochlorothiazide

It-Tabella 1 tagħti r-reazzjonijiet avversi osservati minn rapportaġġ spontanju u fi provi kkontrollati bi placebo li fihom 898 pazjent bi pressjoni għolja rċievew għadd ta' doži (medda: 37.5 mg/6.25 mg sa 300 mg/25 mg irbesartan/hydrochlorothiazide) u li fihom 29.5% tal-pazjenti kellhom reazzjonijiet avversi. L-aktar reazzjonijiet avversi komuni rapportati kienu l-isturdament (5.6%), gheja (4.9%). Dardir/remettar (1.8%), u tghaddi awrina mhix normali (1.4%) u kreatinina (1.1%) kienu wkoll osservati fil-provi.

Tabella 1 tagħti l-frekwenza ta' reazzjonijiet avversi osservati minn raportaġġ spontaneju fi provi kkontrollati bi placebo

Il-frekwenza ta' reazzjonijiet avversi elenkata hawn isfel hi mfissra skont il-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 ($<1/10,000$)
- mhux magħruf (ma jistax jiġi stimat mid-data disponibbli).

F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa għandhom jitniżżlu skont is-serjetà tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji għandhom jitniżżlu l-ewwel, segwiti minn daww anqas serji.

Tabella 1. Reazzjonijiet Avversi fi Provi Kkontrollati bi Placebo u Rapporti Spontaneji

Sistema tal-klassifika tal-organi	Frekwenza	Reazzjoni Avversa
<i>Investigazzjonijiet</i>	Komuni	Żidiet fin-nitroġenu tal-urea tad-dem (BUN), kreatinina u creatine kinase

	Mhix komuni	tnaqqis fil-potassium u fis-sodium tas-serum
<i>Disturbi fil-qalb</i>	Mhix komuni	sinkope, pressjoni baxxa, takikardija, edema
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>	Komuni	Sturdament
	Mhix komuni	Sturdament ortostatiku
	Mhix magħrufa	Ugigh ta' ras
<i>Disturbi fil-widnejn u fis-sistemalabirintika</i>	Mhix magħrufa	Tinnite
<i>Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali</i>	Mhix magħrufa	Soghla
<i>Disturbi gastrointestinali</i>	Komuni	Tqalligh/remettar
	Mhix komuni	Dijarrea
	Mhix magħrufa	Dispepsja, disgewsja
<i>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema</i>	Komuni:	tneħhi l-awrina b' mod anormali
	Mhix magħrufa	Funzjoni tal-kliewi indebolita li tinkludi każijiet iżolati ta' falliment tal-kliewi f'pazjenti li jinsabu f'riskju (ara sezzjoni 4.4)
<i>Disturbi muskolu-skeltriċi u tat-tessut konnettiv</i>	Mhix komunja	Nefha fl-estremittajiet
	Mhix magħrufa	Artralġja, mjalġja
<i>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</i>	Mhix magħrufa	Iperkalemja
<i>Disturbi vaskulari</i>	Mhix komuni	Fwawar
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</i>	Komuni	Għeja kbira
<i>Disturbi fis-sistema immuni</i>	Mhix magħrufa	Każijiet ta' reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva bħal angjoedema, raxx, urtikarja
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</i>	Mhux komuni	Suffeġra
	Mhix magħrufa	Epatite, funzjoni anormali tal-fwied
<i>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider</i>	Mhix komuni	Funzjoni sesswali ma tiffunzjonax, bidliet fil-hajra sesswali

Tagħrif addizzjonali dwar komponenti individwali: minbarra r-reazzjonijiet avversi msemminjati 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 b'Ifirmacombi. It-Tabelli 2 u 3 hawn taht jiddeskrivi fid-dettall ir-reazzjonijiet avversi marbuta mal-komponenti individwali ta' Iffirmasta rapportati.

Tabella 2. Reazzjonijiet avversi rapportati bl-użu ta' **irbesartan** wahdu

Sistema tal-klassifika tal-organi	Frekwenza	Reazzjoni Avversa
<i>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</i>	Mhux magħruf:	Anemija, tromboċitopenija
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</i>	Mhix komuni	Ugigh 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	Angjoedema intestinali
-----------------------------------	------	------------------------

Tabella 3. Reazzjonijiet avversi rapportati bl-użu ta' **hydrochlorothiazide** wahdu

Sistema tal-klassifika tal-organi	Frekwenza	Reazzjoni Avversa
<i>Investigazzjonijiet</i>	Mhix magħrufa	Żbilanċ fl-elettroliti (li jinkludu ipokalemja u iponatremja, ara sezzjoni 4.4), iperurikemja, glikosurja, iperglicemija, żieda fiil-kolesterol u trigliceridi
<i>Kanċer tal-ġilda mhux melanoma (Karċinoma ta' ċellola bażali u Karċinoma ta' ċellola skwamuża)</i>	Mhix magħrufa	Kanċer tal-ġilda mhux melanoma (Karċinoma ta' ċellola bażali u Karċinoma ta' ċellola skwamuża) ¹
<i>Disturbi fil-qalb</i>	Mhix magħrufa	Arritmiji kardijaċi
<i>Disturbi tad-demm u tas-sistema</i>	Mhix magħrufa	Anemija aplastika, depressjoni tal-mudullun, newtropenja/agranuloċitosi, anemija emolitika, lewkopenja, tromboċitopenja
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>	Mhix magħrufa	Vertiġini, paraestesja, rasek fl-arja, irrikwitezza
<i>Disturbi fl-ġhajnejn</i>	Mhix magħrufa	Vista mċajpra li tgħaddi, xantopsja, effużjoni korojda, mijopija akuta u glaukoma akuta sekondarja ta' għeluq tal-angolu
<i>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</i>	Rari ħafna	Sindrome ta' diffikultà respiratorja akuta (acute respiratory distress syndrome - ARDS) (ara sezzjoni 4.4)
	Mhix magħrufa	Diffikultà respiratorja (li tinkludi pnemonite u edem pulmonari)
<i>Disturbi gastrointestinali</i>	Mhix magħrufa	Pankreatite, anoreksja, dijarea, stitikezza, irritazzjoni gastrika, sijaladenite, nuqqas t'aptit
<i>Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja</i>	Mhix magħrufa	Nefrite interstizjali, kliwi ma jaħdmux tajjeb
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda</i>	Mhix magħrufa	Reazzjonijiet anafilattiċi, nekrolisi epidermali tossika, angite nekrotizzanti (vaskulite, vaskulite kutanea), reazzjonijiet tal-ġilda bħal ta' lupus eritematożi, reazzjonijiet fotosensittivi, raxx, urtikarja
<i>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessut konnettiv</i>	Mhix magħrufa	Debulizza, spażmu muskolari
<i>Disturbi vaskulari</i>	Mhix magħrufa	Pressjoni baxxa minħabba l-qagħda
<i>Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet ta' mnejn jingħata</i>	Mhix magħrufa	Deni
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</i>	Mhix magħrufa	Suffejra (suffejra intraepatika kolestatika)

<i>Disturbi psikiatriċi</i>	Mhix maghrufa	Depressjoni, Disturbi tal-irqad
-----------------------------	---------------	---------------------------------

¹ Kanċer tal-gilda mhux melanoma: Skont data disponibbli minn studji epidemjoloġiċi, giet osservata assoċjazzjoni kumulattiva dipendenti mid-doża bejn HCTZ u NMSC.

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 tal-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 disponibbli fuq il-kura tad-doża eċċessiva ta' kombinazzjoni ta' Iffirmasta. Il-pazjent għandu jkun osservat mill-viċin u l-kura għandha tkun sintomatika u ta' sostenn. Il-ġestjoni tiddependi fuq iż-żmien minn meta tittiehed u s-severità tas-sintomi. Il-miżuri ssuġeriti jinkludu t-tqanqil għar-remettar u/jew hasil gastriku. Il-faħam attivatt jista' jkun utli fi trattament ta' doża eċċessiva. L-elettroliti u l-kreatinina fis-serum għandhom jiġu monitorati ta' spiss. Jekk titbaxxa l-pessjoni, il-pazjent għandu joqghod 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' tigi 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 tqalligh u ngħas. Ipokalemija tista' tikkaġuna spażmi muskolari u/jew aritmiji kardijaċi aċċentwati minhabba l-użu flimkien ta' glikosidi diġitali jew minhabba ċerti mediċini antiarritmiċi.

Irbesartan ma jitneħhiex b'emodjalizi. Ma ġiex stabbilit kemm jitneħħa hydrochlorothiazide b'dijalizi tad-demem.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: antagonisti ta' angiotensin-II u dijuretiċi
Kodiċi ATC: C09DA04

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Ifirmacombi huwa kombinazzjoni ta' antagonist ta' riċettur angiotensin-II, irbesartan, u dijuretiku ta' thiazide, hydrochlorothiazide. Il-kombinazzjoni ta' dawn is-sustanzi għandha effett oghla kontra l-pessjoni għolja, inaqas il-pessjoni tad-demem fi grad aktar minn kull sustanza waħedha.

Irbesartan huwa antagonista qawwi, attiv mill-ħalq, antagonista selettiv tar-riċettatur angiotensin-II (tip AT1). Huwa mistenni li jaġixxi billi jimblokka l-azzjonijiet kollha ta' angiotensin-II li jsiru permezz tar-riċettur AT1, mingħajr m'għandu x'jaqsam mal-origini jew rotta ta' sintesi tal-angiotensin-II. L-antagoniżmu selettiv tar-riċetturi ta' 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 mhumix affettwati b'mod sinifikanti minn irbesartan waħdu fid-doži rakkomandati. Irbesartan ma jimpedix ACE (kininase-II), enzima li tiġġenera angiotensin-II u tiddiżintegra wkoll il-bradikinina f'metaboliti inattivi. Irbesartan m'għandux bżonn ta'

attivazzjoni metabolika biex ikun attiv.

Hydrochlorothiazide huwa diuretiku tat-tip ta' thiazides. Għad mhux magħruf għal kollox il-mekkaniżmu tal-effett anti-ipertensiv tad-diuretici tat-tip thiazide. Thiazides jaffettwaw il-mekkaniżmu tubulari renali tar-riassorbiment tal-elettroliti u jżidu direttament l-eliminazzjoni tas-sodium u tal-chloride f'ammonti kważi ekwivalenti. L-azzjoni diuretika ta' hydrochlorothiazide tnaqqas il-volum tal-plażma, iżżid lattività tar-renin fil-plażma, u żżid it-tmexxija ta' aldosterone, bil-konsegwenza li żżid it-telf ta' potassium u bikarbonat 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-diuretici. B'hydrochlorothiazide, id-diurezi tibda fi żmien sagħtejn, u l-ogħla effett ikun wara madwar 4 sigħat, waqt li l-azzjoni ddum għal madwar 6-12-il siegħa.

Il-kombinazzjoni ta' hydrochlorothiazide u irbesartan tipproduċi tnaqqis magħdud relatat mad-doża fil-pessjoni tad-demmi tul il-firxa terapewtika tad-doża. Iż-żieda ta' 12.5 mg hydrochlorothiazide ma' 300 mg ta' irbesartan darba kuljum f'pazjenti li ma kinux ikkontrollati sew meta hadu 300 mg irbesartan waħdu irriżulta f'aktar tnaqqis fil-pessjoni diastolika korreguta 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-pessjoni sistolika/diastolika, mnaqqsa għal placebo, sa 13.6/11.5 mmHg.

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

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

F'pazjenti li ma kinux ikkontrollati sew meta hadu 25 mg hydrochlorothiazide biss, iż-żieda ta' irbesartan għal miegħu tnaqqis medju miżjud fil-pessjoni sistolika/diastolika ta' 11.1/7.2 mmHg.

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

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

Ir-rispons għal Iffirmasta ma jiddependix mill-età u lanqas mis-sess. Bħal fil-każ ta' prodotti mediċinali oħra li jaffettwaw is-sistema renin-angiotensin, pazjenti suwed bi pessjoni għolja

għandhom rispons notevolment anqas għal monoterapija b'ibersartan waħdu. Meta irbesartan jingħata flimkien ma' doża baxxa ta' hydrochlorothiazide (eż. 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' irbesartan/hydrochlorothiazide 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 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 tittrati 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 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-partecipanti.

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. Erbgħa u sebgħin 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-demmi medja fil-linja bażi kienet madwar 172/113 mmHg f'kull grupp ta' trattament u t-tnaqqis ta' SeSBP/SeDBP wara ħames 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 tal-episodji avversi 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-partecipanti 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 jżied 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 minħabba 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 wieħed 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 lesponiment għal HCTZ: 633 każ ta' kanċer tax-xoffa tqabblu ma' 63,067 kontroll tal-popolazzjoni, blużu 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 issezzjoni 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 bijotrasformazzjoni biex ikunu attivi. Wara li jingħata mill-ħalq irbesartan/hydrochlorothiazide, il-bijotrasformazzjoni hi ta' 60-80% u 50-80% għal irbesartan u hydrochlorothiazide, rispettivament. L-ikel ma jaffettwax il-bijodisponibilità ta' irbesartan/hydrochlorothiazide. Il-koncentrazzjoni fil-plażma tilħaq 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 r-rabta mal-komponenti taċ-ċelluli tad-demem hija negligibbli. 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 linejari 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 tal-eliminazzjoni terminali ta' irbesartan hija ta' 11 - 15-il siegħa. Il-koncentrazzjoni 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 ogħla fil-pazjenti nisa bi pressjoni għolja. Madankollu ma kienx hemm differenza fil-half-life u fl-akkumulazzjoni ta' irbesartan. M'hemmx bżonn aġġustament tad-doża għal pazjenti nisa. Il-valuri ta' AUC u C_{max} ta' irbesartan kienu pjuttost ogħla f'pazjenti anzjani (≥ 65 sena) milli individwi iżgħar (18-40 sena). Madankollu il-half-life terminali ma tbiddlitx b'mod sinifikanti. M'hemmx bżonn aġġustament tad-doża f'pazjenti anzjani. Il-medja tal-half life tal-plażma ta' hydrochlorothiazide ġiet irrappurtata li tvarja minn 5-15-il siegħa.

Bijotrasformazzjoni

Wara l-ġhoti mill-ħalq jew minn ġol-vina ta' ^{14}C irbesartan, 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 iehor 6%). Studji *in vitro* jindikaw li irbesartan huwa prinċipalment 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 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 tal-kliwi

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

Indeboliment tal-fwied

F'pazjenti b'cirrozi, minn ħafifa għal moderata, il-parametri farmakokinetiċi ta' irbesartan ma jidbdlux 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 zied 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 karċinogeniku tal-kombinazzjoni ta' irbesartan u hydrochlorothiazide ma ġiex evalwat f'studji fuq l-annimali.

L-effetti tal-kombinazzjoni ta' irbesartan/hydrochlorothiazide fuq il-fertilità ma ġewx evalwati f'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 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' effetti ġenotossiku jew karċinogeniku f'xi mudelli sperimentali.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-qalba tal-pillola:

Mannitol
Hydroxypropylcellulose
Hydroxypropylcellulose, low-substituted
Sodium starch glycolate
Talc
Macrogol 6000
Castor oil, idroġenat

Ifirmacombi 150 mg/12.5 mg u 300 mg/25 mg pilloli miksija b'rita

Kisi tar-rita:

Polyvinyl alcohol
Titanium dioxide (E171)
Macrogol
Talc
Iron oxide, yellow (E172)
Iron oxide, red (E172)

Ifirmacombi 300 mg/12.5 mg pilloli miksija b'rita

Kisi tar-rita:

Polyvinyl alcohol
Titanium dioxide (E171)
Macrogol
Talc

6.2 Inkompatabbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

5 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

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

Folji (OPA/Aluminju/PVC/Aluminju) - 14, 28, 30, 56, 56 x 1, 84, 90 u 98 pillola miksija b'rita f'kaxxa.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali ghar-rimi u ghal immaniġġar iehor

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja

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

Ifirmacombi 150 mg/12.5 mg pilloli miksija b'rita
EU/1/11/673/001-008

Ifirmacombi 300 mg/12.5 mg pilloli miksija b'rita
EU/1/11/673/009-016

Ifirmacombi 300 mg/25 mg pilloli miksija b'rita
EU/1/11/673/017-024

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 4 ta' Marzu 2011
Data tal-aħħar tiġdid: 19 ta' Novembru 2015

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/>.

ANNESS II

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

A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

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

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Is-Slovenja

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven
Il-Ġermanja

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

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

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

C KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati 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**KARTUNA TA' BARRA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Ifirmacombi 150 mg/12.5 mg pilloli miksija b'rita
irbesartan/hydrochlorothiazide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZI ATTIVI

Kull pillola miksija b'rita fiha 150 mg irbesartan (bħala irbesartan hydrochloride) u 12.5 mg hydrochlorothiazide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

pillola miksija b'rita

14-il pillola miksija b'rita
28 pillola miksija b'rita
30 pillola miksija b'rita
56 pillola miksija b'rita
56 x1 pillola miksija b'rita
84 pillola miksija b'rita
90 pillola miksija b'rita
98 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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**

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja

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

EU/1/11/673/001 (14 pillola mikisija b'rita)
EU/1/11/673/002 (28 pillola mikisija b'rita)
EU/1/11/673/003 (30 pillola mikisija b'rita)
EU/1/11/673/004 (56 pillola mikisija b'rita)
EU/1/11/673/005 (56 x 1 pillola mikisija b'rita)
EU/1/11/673/006 (84 pillola mikisija b'rita)
EU/1/11/673/007 (90 pillola mikisija b'rita)
EU/1/11/673/008 (98 pillola mikisija b'rita)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Ifirmacombi 150 mg/12.5 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Ifirmacombi 150 mg/12.5 mg pilloli
irbesartan/hydrochlorothiazide

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

KRKA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ifirmacombi 300 mg/12.5 mg pilloli miksija b'rita
irbesartan/hydrochlorothiazide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZI ATTIVI

Kull pillola miksija b'rita fiha 300 mg irbesartan (bħala irbesartan hydrochloride) u 12.5 mg hydrochlorothiazide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

pillola miksija b'rita

14-il pillola miksija b'rita
28 pillola miksija b'rita
30 pillola miksija b'rita
56 pillola miksija b'rita
56 x1 pillola miksija b'rita
84 pillola miksija b'rita
90 pillola miksija b'rita
98 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja

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

EU/1/11/673/009 (14 pillola mikisija b'rita)
EU/1/11/673/010 (28 pillola mikisija b'rita)
EU/1/11/673/011 (30 pillola mikisija b'rita)
EU/1/11/673/012 (56 pillola mikisija b'rita)
EU/1/11/673/013 (56 x 1 pillola mikisija b'rita)
EU/1/11/673/014 (84 pillola mikisija b'rita)
EU/1/11/673/015 (90 pillola mikisija b'rita)
EU/1/11/673/016 (98 pillola mikisija b'rita)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Ifirmacombi 300 mg/12.5 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Ifirmacombi 300 mg/12.5 mg pilloli
irbesartan/hydrochlorothiazide

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

KRKA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ifirmacombi 300 mg/25 mg pilloli miksija b'rita
irbesartan/hydrochlorothiazide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZI ATTIVI

Kull pillola miksija b'rita fiha 300 mg irbesartan (bħala irbesartan hydrochloride) u 25 mg hydrochlorothiazide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

pillola miksija b'rita

14-il pillola miksija b'rita
28 pillola miksija b'rita
30 pillola miksija b'rita
56 pillola miksija b'rita
56 x1 pillola miksija b'rita
84 pillola miksija b'rita
90 pillola miksija b'rita
98 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja

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

EU/1/11/673/017 (14 pillola mikisija b'rita)
EU/1/11/673/018 (28 pillola mikisija b'rita)
EU/1/11/673/019 (30 pillola mikisija b'rita)
EU/1/11/673/020 (56 pillola mikisija b'rita)
EU/1/11/673/021 (56 x 1 pillola mikisija b'rita)
EU/1/11/673/022 (84 pillola mikisija b'rita)
EU/1/11/673/023 (90 pillola mikisija b'rita)
EU/1/11/673/024 (98 pillola mikisija b'rita)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Ifirmacombi 300 mg/25 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Ifirmacombi 300 mg/25 mg pilloli
irbesartan/hydrochlorothiazide

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

KRKA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Ifirmacombi 150 mg/12.5 mg pilloli miksija b'rita
Ifirmacombi 300 mg/12.5 mg pilloli miksija b'rita
Ifirmacombi 300 mg/25 mg pilloli miksija b'rita
irbesartan/hydrochlorothiazide

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm 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 anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellew 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'inhu Ifirmacombi u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Ifirmacombi
3. Kif għandek tiehu Ifirmacombi
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Ifirmacombi
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Ifirmacombi u għalxiex jintuża

Ifirmacombi hu kombinazzjoni ta' żewġ medicini, irbesartan u hydrochlorothiazide. Irbesartan jappartjeni għall-grupp ta' medicini magħrufin bħala antagonisti tar-riċetturi angiotensin-II. Il-važi tad-demmi jissikkaw minhabba sustanza magħrufa bħala angiotensin-II li tingħaqad mar-riċettaturi tal-važi tad-demmi. Irbesartan ixxel l-irbit ta' angiotensin-II ma' dawn ir-riċettaturi, għalhekk il-važi tad-demmi jirrilassaw u l-pressjoni tad-demmi tonqos. Hydrochlorothiazide jappartjeni għal grupp ta' medicini (msejha diuretici ta' thiazide) li jżidu l-produzzjoni tal-urina u għalhekk jikkawżaw tnaqqis fil-pressjoni tad-demmi. Iz-żewġ sustanzi f'Ifirmacombi jaħdmu flimkien biex titnaqqas il-pressjoni għolja meta waħedhom ma jipprovdux kontroll xieraq.

Ifirmacombi jintuża biex jittratta l-pressjoni għolja tad-demmi, meta trattament b'irbesartan jew hydrochlorothiazide waħedhom mhux kapaċi jipprovdu kontroll xieraq għal pressjoni tad-demmi tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Ifirmacombi

Tihux Ifirmacombi

- jekk inti **allergiku** għal irbesartan jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6)
- jekk inti **allergiku** għal hydrochlorothiazide jew sustanzi oħra derivati minn sulphonamide
- jekk inti għandek aktar minn **3 xhur tqala** (huwa aħjar li tevita Ifirmacombi fit-tqala bikrija – ara s-sezzjoni dwar it-tqala)
- jekk qed tbat minn **problemi severi fil-fwied** u l-kliwi
- jekk għandek **diffikultà biex tipproduci awrina**
- jekk it-tabib tiegħek jistabbilixxi li qed ikollok b'mod **persistenti livelli għoljin ta' kalċju jew livelli baxxi ta' potassju fid-demmi tiegħek**
- jekk għandek id-dijabete jew funzjoni tal-kliwi indebolita u qed tiġi kkurat b'medicina li tbaxxi l-pressjoni tad-demmi li fiha aliskiren.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tiegħu Ifirmacombi u jekk xi waħda minn dawn tapplika għalik

- jekk ikollok **rimettar jew dijarea eċċessiva**
- jekk għandek **problemi bil-kliewi** jew kellek **trapjant ta' kilwa**
- jekk għandek **problemi fil-qalb**
- jekk għandek **problemi tal-fwied**
- jekk għandek **id-dijabete**
- jekk tiżviluppa **livelli baxxi ta' zokkor fid-demm** (is-sintomi jistgħu jinkludu għaraq, debbulizza, ġuħ, sturdament, roġħda, uġiġħ ta' ras, wiċċ aħmar jew pallidu, tirziġ, il-qalb li tħabbat bil-qawwa u b'mod mgħaġġel), speċjalment jekk qed/a tiġi ttrattat/a għad-dijabete
- jekk tbat minn **lupus eritematosi** (magħrufa wkoll bħala lupus jew SLE)
- jekk tbat minn **aldosteroniżmu primarju** (kundizzjoni marbuta ma' produzzjoni għolja tal-ormon aldosterone, li jikkagħna ż-żamma ta' sodju u, minhabba f'hekk, zieda fil-pressjoni)
- jekk kellek kanċer tal-ġilda jew jekk tiżviluppa leżjoni fil-ġilda mhux mistennija matul ittrattament. 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 tuża Ifirmacombi
- ekk kellek problemi fin-nifs jew fil-pulmun (inkluż infjammazzjoni jew fluwidu fil-pulmun) wara t-tehid ta' hydrochlorothiazide fil-passat. Jekk tiżviluppa xi qtugħ ta' nifs sever jew diffikultà biex tiegħu n-nifs wara li tiegħu Ifirmacombi, fittex attenzjoni medika immedjatament
- jekk 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 partikolari jekk għandek problemi tal-kliewi relatati mad-dijabete
 - aliskiren.

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 uġiġħ addominali, - dardir, rimettar jew dijarea wara li tiegħu Ifirmacombi. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi dwar trattament ulterjuri. Tiqafx tiegħu Ifirmacombi waħdek.

Ara wkoll l-informazzjoni taħt l-intestatura “Tiegħu Ifirmacombi”.

Għandek tgħarraf lit-tabib tiegħek meta taħseb (jew tista' tingqabad) li inti tqila. Ifirmacombi mhux rakkomandat fiż-żmien bikri tat-tqala, u m'għandux jittieħed għal aktar minn 3 xhur fit-tqala, peress li tista' tikkawża ħsara serja fit-tarbija tiegħek, jekk jintuża f'dan l-istadju (ara s-sezzjoni tat-tqala).

Inti għandek tgħid lit-tabib tiegħek ukoll:

- jekk qegħda fuq **dieta ta' low-salt**
- jekk għandek sinjali ta' **ghatx mhux normali, halq xott, dgħufija ġenerali, hedla, uġiġħ muskolari jew bughawwieġ, dardir, rimettar**, jew **il-qalb li qed tħabbat b'mod mgħaġġel** li jista' jindika effett eċċessiv ta' hydrochlorothiazide (li jinsab f'Ifirmacombi)
- jekk tesperjenza zieda fis-**sensittività tal-ġilda għax-xemx** b'sintomi ta' xemxata (bħal ħmura, ħakk, nefha, infafet) li sseħħ aktar malajr mis-soltu
- jekk **ser ikollok intervent kirurġiku** (operazzjoni) jew **ser tinghata l-loppju**
- jekk ikollok **tibdil fil-viżta jew uġiġħ f'waħda mill-ghajnejk jew fiż-żewġ ghajnejn** meta tkun qed tiegħu Ifirmacombi. Dawn jistgħu jkunu sintomi ta' akkumulazzjoni ta' fluwidu fis-saff vaskulari tal-ghajn (effużjoni korojda) jew sinjal li inti qed tiżviluppa glawkoma, pressjoni miżjudha f'ghajn minnhom jew fiż-żewġ ghajnejn, u tista' sseħħ fi żmien sigħat sa ġimgħat minn meta tiegħu Ifirmacombi. Dawn jistgħu jwasslu għal impediment permanenti tal-vista jekk ma jiġux ikkurati. Jekk qabel kellek allergija minn peneċillina jew sulfonamide, tista' tkun f'riskju akbar li tiżviluppa dan. Għandek tieqaf tiegħu kura b'Ifirmacombi u għandek tfttex parir mediku minnufih.

Il-hydrochlorothiazide li jinsab f'din il-medicina jista' jipproduċi riżultat pożittiv għal testijiet ta' anti-doping

Tfal u adolexxenti

Ifirmacombi m'għandux jingħata lil tfal u adolexxenti (taħt it-18-il sena)

Mediċini ohra u Ifirmacombi

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu, haċċ dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini ohra.

Sustanzi dijuretiċi bħal hydrochlorothiazide li jinsabu f'Ifirmacombi jista' jkollhom effett fuq mediċini ohra. Tahlitiet li jkun fihom il-litju m'għandhomx jittieħdu ma' Ifirmacombi mingħajr superviżjoni mit-tabib tiegħek.

It-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jibdel id-doża tiegħek u/jew jieħu prekawzjonijiet ohrajn:

- Jekk qed tieħu inibitur ta' ACE jew aliskiren (ara wkoll l-informazzjoni taħt l-intestaturi "Tihux Ifirmacombi" u "Twissijiet u prekawzjonijiet").

Għandu mnejn ikollok bżonn tagħmel testijiet tad-demmi jekk qed tieħu:

- supplimenti tal-potassju
- sostituti tal-melħ li fihom il-potassju
- mediċini li ma jkollux it-tnixxija tal-potassju jew xi dijuretiċi ohra (pilloli tal-ilma)
- xi porog
- mediċina għall-kura tal-gotta
- supplimenti terapewtiċi tal-vitamina D
- mediċini li jikkontrollaw it-taħbit tal-qalb
- mediċini tad-dijabete (sustanzi orali bħal repaglinide jew insulini)
- carbamazepine (mediċina għall-kura tal-epilessija).

Huwa importanti wkoll li tgħid lit-tabib tiegħek li qed tieħu mediċini ohra li jraġżnu l-pressjoni tad-demmi, steroidi u mediċini li jikkuraw il-kanċer, itaffu l-uġiġħ, mediċini tal-artrite jew reżini tal-colestyramine u colestipol li jnaqqsu l-kolesterol.

Ifirmacombi ma' ikel u xorb

Ifirmacombi jista' jittieħed mal-ikel jew mingħajru

Minhabba li hydrochlorothiazide jinsab f'Ifirmacombi, jekk tieħu alkoħol waqt li tkun fuq kura b'din il-mediċina, għandu mnejn thoss aktar l-isturdament meta tqum bil-wieqfa, speċjalment meta tqum minn bilqegħda.

Tqala u treddigh

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 Ifirmacombi qabel ma toħroġ tqila jew hekk kif issir taf li inti tqila, u ser jagħtik parir biex tieħu mediċina ohra minflok Ifirmacombi. Ifirmacombi mhuwiex rakkomandat matul it-tqala, u m'għandux 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.

Treddigh

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tredda' jew jekk ser tibda tredda'. Ifirmacombi mhuwiex rakkomandat għal ommijiet li jkunu qed ireddgħu, u t-tabib tiegħek jista' jagħżel kura ohra għalik jekk tixtieq tredda', speċjalment jekk it-tarbija tiegħek tkun tat-twelid, jew jekk tkun twieldet qabel iż-żmien.

Sewqan u thaddim ta' magni

Izda Ifirmacombi mhux probabbli li jaffettwak milli ssuq jew thaddem ingeni. Madanakollu, xi kultant sturdament u għeja jinħassu waqt il-kura ta' kontra il-pressjoni għolja. Jekk tesperjenza dawn, kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tipprowa ssuq jew thaddem magni.

Ifirmacombi fih sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

3. Kif għandek tiehu Ifirmacombi

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Dożaġġ ta' Ifirmacombi 150 mg/12.5 mg

Id-doża rakkomandata ta' Ifirmacombi 150 mg/12.5 mg hi ta' pillola waħda kuljum.

Ifirmacombi 150 mg/12.5 mg ġeneralment ser jiġi preskritt mit-tabib tiegħek meta l-kura li kont tingħata qabel ma naqsitx il-pressjoni tad-demm biżżejjed. It-tabib tiegħek ser jagħtik istruzzjonijiet dwar kif għandek taqleb mill-kura li kont tiehu qabel għal Ifirmacombi.

Jekk din id-doża ma tghinx sabiex titnaqqas il-pressjoni tad-demm kif meħtieġ, it-tabib tiegħek ser jippreskrivilek Ifirmacombi 300 mg/12.5 mg.

Dożaġġ ta' Ifirmacombi 300 mg/12.5 mg

Id-doża rakkomandata ta' Ifirmacombi 300 mg/12.5 mg hi ta' pillola waħda kuljum.

Ifirmacombi 300 mg/12.5 mg ġeneralment ser jiġi preskritt mit-tabib tiegħek meta l-kura li kont tingħata qabel ma naqsitx il-pressjoni tad-demm biżżejjed. It-tabib tiegħek ser jagħtik istruzzjonijiet dwar kif għandek taqleb mill-kura li kont tiehu qabel għal Ifirmacombi.

Jekk din id-doża ma tghinx sabiex titnaqqas il-pressjoni tad-demm kif meħtieġ, it-tabib tiegħek ser jippreskrivilek Ifirmacombi 300 mg/25 mg.

Dożaġġ ta' Ifirmacombi 300 mg/25 mg

Id-doża rakkomandata ta' Ifirmacombi 300 mg/25 mg hi ta' pillola waħda kuljum.

Din id-doża m'għandhiex tiżdied. Ifirmacombi 300 mg/25 mg ġeneralment ser jiġi preskritt mit-tabib tiegħek meta l-kura li kont tingħata qabel ma naqsitx il-pressjoni tad-demm biżżejjed. It-tabib tiegħek ser jagħtik istruzzjonijiet dwar kif għandek taqleb mill-kura li kont tiehu qabel għal Ifirmacombi.

Jekk din id-doża ma tghinx sabiex titnaqqas il-pressjoni tad-demm kif meħtieġ, it-tabib tiegħek ser jippreskrivilek trattament addizzjonali għalik.

Metodu ta' għoti

Ifirmacombi huwa għal **użu mill-halq**. Ibla' l-pilloli b'ammont ta' likwidu biżżejjed (eż. tazza ilma). Tista' tiehu Ifirmacombi mal-ikel kif ukoll mingħajr ikel. Ipprova hu d-doża tiegħek ta' kuljum bejn wiehied u iehor fl-istess ħin kuljum. Huwa importanti li tkompli tiehu Ifirmacombi sakemm it-tabib tiegħek ma jgħidlekx mod iehor.

L-effett massimu biex tinzel il-pressjoni tad-demm għandu jintlaħaq 4-6 ġimgħat wara li tinbeda l-kura.

Jekk tiehu Ifirmacombi aktar milli suppost

Jekk aċċidentalment tiehu ħafna pilloli, ikkuntattja mill-ewwel lit-tabib tiegħek.

It-tfal ma għandhomx jiehdu Ifirmacombi

Ifirmacombi m'għandux jingħata lil tfal li għadhom m'għalqux 18-il sena. Jekk tifel/tifla jibla'/tibla' xi pilloli, ikkuntattja mill-ewwel lit-tabib tiegħek.

Jekk tinsa tiehu Ifirmacombi

F'każ li tinsa tiehu d-doża tiegħek, ħudha malli tiftakar bhas-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-medicina, 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 jeħtieġu attenzjoni medika.

Każijiet rari ta' reazzjonijiet allergiċi fuq il-ġilda (raxx, urtikarja) kif ukoll nefha lokalizzata tal-wiċċ, xofftejn u/jew l-ilsien ġew irrapportati f'pazienti li jiehdu irbesartan.

Jekk ikollok kwalunkwe sintomu minn dawn li ġejjin jew inkella ssofri minn qtugħ ta' nifs, tihux aktar Ifirmacombi u kkuntattja 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

Rari ħafna: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10,000

L-effetti sekondarji rrappurtati fl-istudji kliniċi għall-pazienti kkurati b'Ifirmacombi kienu:

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- dardir/rimettar
- jgħaddu l-pipi b'mod mhux normali
- gheja
- sturdament (li jinkludi meta tqum bilwieqfa minn pożizzjoni ta' serħan jew bilqegħda)
- it-testijiet tad-demmi juru livelli oghla tal-enzima li tkejjel il-funzjoni muskolari jew tal-qalb (creatine kinase) jew livelli oghla ta' sustanzi li jkejlu l-funzjoni tal-kliewi (urea fid-demmi, nitroġenu, creatinine).

Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji johlqulek problemi, kellem lit-tabib tiegħek.

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100)

- dijarea
- pressjoni tad-demmi baxxa
- ħass ħażin
- il-qalb tħabbat b'mod mgħaġġel
- fwawar
- nefha
- impotenza sesswali (problemi ta' prestazzjoni sesswali)
- it-testijiet tad-demmi juru livelli mnaqqs ta' potassju u sodju fid-demmi tiegħek.

Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji johlqulek problemi, kellem lit-tabib tiegħek

Effetti sekondarji li ġew rapportati minn meta giet imnedija l-kombinazzjoni ta' irbesartan u hydrochlorothiazide

Xi effetti mhux mixtieqa ġew irrapportati minn meta Ifirmacombi tpoġġa fis-suk. Effetti mhux mixtieqa, fejn il-frekwenza mhijiex magħrufa huma:

- uġiġħ ta' ras,
- ċenċil fil-widnejn,
- sogħla,
- disturb fit-togħma,
- indigestjoni,
- uġiġħ fil-ġogi u l-muskoli
- riżultati mhux normali tal-funzjoni tal-fwied u funzjoni tal-kliewi indebolita
- zieda fil-livell tal-potassju fid-demmi tiegħek u
- reazzjonijiet allergiċi bħal raxx, ħorriqija, nefha fil-wiċċ, xofftejn, il-ħalq, l-ilsien jew il-grizmejn
- każijiet mhux komuni ta' suffeġra (sfurija tal-ġilda u/jew abjad tal-għajnejn) ġew irrapportati wkoll.

Bhal fil-każ ta' kwalunkwe kombinazzjoni b'żewġ sustanzi attivi, effetti sekondarji assoċjati ma' kull komponent individwali ma jistax jiġi eskluż.

Effetti komuni assoċjati ma' irbesartan wahdu

Flimkien mal-effetti sekondarji rrapportati hawn fuq, ġew irrapportati wkoll uġiħ fis-sider, reazzjonijiet allergiċi severi (xokk anafilattiku), tnaqqis fin-numru taċ-ċelluli ħomor tad-demmm (anemija- is-sintomi jistgħu jinkludu għeja, uġiħ 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): anġjoedema intestinali: nefha fil-musrana osservata bħala sintomi bħal uġiħ addominali, -dardir, rimettar u dijarea.

Effetti sekondarji assoċjati ma' hydrochlorothiazide wahdu

Kanċer tal-ġilda u tax-xoffa (Kanċer tal-ġilda mhux melanoma), nuqqas t'aptit; irritazzjoni fl-istonku, bugħawwieġ fl-istonku, stitikezza, suffeġra (sfuriġa tal-ġilda u/jew l-abjad tal-ġhajnejn); infjammazzjoni tal-frixa ikkaratterizzata b'uġiħ sever fin-naħa ta' fuq tal-istonku, xi kultant b'dardir u remettar, disturbi fl-irqad; depressjoni, vista mxekkla, tnaqqis fil-vista jew uġiħ f'għajnejk minħabba pressjoni għolja (sinjali possibbli ta' akkumulazzjoni ta' fluwidu fis-saff vaskulari tal-ġhajn (effużjoni korojdali) jew glawkoma tat-tip angle-closure akuta), nuqqas ta' ċelluli bojod tad-demmm li jistgħu jirriżultaw f'infazzjonijiet ta' spiss, deni, tnaqqis fl-għadd ta' plejtlits fid-demmm (ċellula tad-demmm meħtieġa biex jgħaqqad id-demmm), tnaqqis sever fiċ-ċelluli l-ħomor tad-demmm (anemija) li jistgħu jikkawżaw għeja, uġiħ ta' ras, ma jkollokx nifs meta tagħmel l-eżerċizzji, sturdament u tidher pallidu; mard tal-kliwi; problemi fil-pulmun li tinkludi pnemonja jew akkumulazzjoni ta' fluwidi fil-pulmun; sensibilizzazzjoni oghla tal-ġilda għax-xemx; infjammazzjoni tal-važi tad-demmm; mard tal-ġilda karatterizzat fi tqaxxir tal-ġilda madwar il-ġisem kollu; lupus eritematosi kutanea, li hija identifikata b'raxx li jidher fuq il-wiċċ, l-għonq jew ir-ras; reazzjonijiet allergiċi; dgħufija u spażmi muskolari; tibdil fit-taħbit tal-qalb; tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm wara bidla fil-pożizzjoni tal-ġisem, il-glandoli tal-bżieq jintefhu; livelli oghla ta' zokkor fid-demmm; zokkor fl-awrina, židiet f'xi tipi ta' grass fid-demmm; livelli ta' uric acid oghla fid-demmm li jistgħu jikkawżaw il-gotta.

Effetti sekondarji rari ħafna (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10,000):

Diffikultà respiratorja akuta (is-sinjali jinkludu qtugħ ta' nifs sever, deni, dgħufija, u konfużjoni).

Huwa magħruf li effetti sekondarji assoċjati ma' hydrochlorothiazide jistgħu jgħollu ma' doži oghla ta' hydrochlorothiazide.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla 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 Ifirmacombi

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-pakkett wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Ifirmacombi

- Is-sustanzi attivi huma irbesartan u hydrochlorothiazide.
Kull pillola miksija b'rita ta' Ifirmacombi 150 mg/12.5 mg fiha 150 mg irbesartan (bħala irbesartan hydrochloride) u 12.5 mg hydrochlorothiazide.
Kull pillola miksija b'rita ta' Ifirmacombi 300 mg/12.5 mg fiha 300 mg irbesartan (bħala irbesartan hydrochloride) u 12.5 mg hydrochlorothiazide.
Kull pillola miksija b'rita ta' Ifirmacombi 300 mg/25 mg fiha 300 mg irbesartan (bħala irbesartan hydrochloride) u 25 mg hydrochlorothiazide.
- Is-sustanzi l-oħra huma:
Ifirmacombi 150 mg/12.5 mg
mannitol, hydroxypropylcellulose, low-substituted hydroxypropylcellulose, sodium starch glycolate, talc, macrogol 6000, żejt ir-rigħnu idroġenat fil-qalba tal-pillola u polyvinyl alcohol, titanium dioxide (E171), macrogol, talc, yellow iron oxide (E172) u red iron oxide (E172) fil-kisi tal-pillola. Ara sezzjoni 2 "Ifirmacombi fih sodium".

Ifirmacombi 300 mg/12.5 mg
mannitol, hydroxypropylcellulose, low-substituted hydroxypropylcellulose, sodium starch glycolate, talc, macrogol 6000, żejt ir-rigħnu idroġenat fil-qalba tal-pillola u polyvinyl alcohol, titanium dioxide (E171), macrogol, talc fil-kisi tal-pillola. Ara sezzjoni 2 "Ifirmacombi fih sodium".

Ifirmacombi 300 mg/25 mg
mannitol, hydroxypropylcellulose, low-substituted hydroxypropylcellulose, sodium starch glycolate, talc, macrogol 6000, żejt ir-rigħnu idroġenat fil-qalba tal-pillola u polyvinyl alcohol, titanium dioxide (E171), macrogol, talc, yellow iron oxide (E172) u red iron oxide (E172) fil-kisi tal-pillola. Ara sezzjoni 2 "Ifirmacombi fih sodium".

Kif jidher Ifirmacombi u l-kontenut tal-pakkett

Ifirmacombi 150 mg/12.5 mg

Pilloli miksija b'rita ovali mżaqquin fuq żewġ naħat u ta' lewn roża ċar (pilloli).

Ifirmacombi 300 mg/12.5 mg

Pilloli miksija b'rita f'għamla ta' kapsuli mżaqquin fuq iż-żewġ naħat u ta' lewn bajdani (pilloli).

Ifirmacombi 300 mg/25 mg

Pilloli miksija b'rita f'għamla ta' kapsuli mżaqquin fuq iż-żewġ naħat u ta' lewn roża ċar (pilloli).

Jiġu f'kaxxi ta' 14, 28, 30, 56, 56 x 1, 84, 90 u 98 pillola miksija b'rita ġo folji.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għal skop kummerċjali.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja

Manifattur

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

България

KRKA България ЕООД
Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.
Tel: + 420 (0) 221 115 150

Danmark

KRKA Sverige AB
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Deutschland

TAD Pharma GmbH
Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal
Tel: + 372 (0) 6 671 658

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ
Τηλ: + 30 2100101613

España

KRKA Farmacéutica, S.L.
Tel: + 34 911 61 03 80

France

KRKA France Eurl
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.
Tel: + 385 1 6312 101

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

Ísland

LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.
Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.
Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.
Tel.: + 36 (1) 355 8490

Malta

E. J. Busuttil Ltd.
Tel: + 356 21 445 885

Nederland

KRKA Belgium, SA.
Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Norge

KRKA Sverige AB
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien
Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest
Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Finland Oy
Puh/Tel: + 358 20 754 5330

Sverige

KRKA Sverige AB
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

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/>