

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12.5 mg pilloli.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

Sustanza mhux attiva:

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

Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola.

Lewn il-hawha, 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 mhux kontrollata sew b' irbesartan jew b' hydrochlorothiazide waħidhom (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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:

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

Mhux irrikmandati doži oghla minn 300 mg irbesartan/25 mg hydrochlorothiazide darba kuljum.

Meta neċessarju, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS jista' jingħata ma' prodott mediċinali ieħor kontra l-pressjoni għolja (ara sezzjoni 4.5).

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

Indeboliment epatiku: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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' Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS f'pazjenti b'indeboliment epatiku minn hafif sa moderat (ara sezzjoni 4.3).

Pazjenti anzjani: m'hemmx bżonn aġġustar fid-doża ta' Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS f'pazjenti anzjani.

Pazjenti tfal: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS m'huwiex rakkomandat għall-użu fit-tfal u l-adolesxenti minhabba nuqqas ta' tagħrif dwar is-sigurtà u l-effikaċja.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi, għal xi sustanzi mhux attivi (ara 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-kreatinina < 30 ml/min)
- Ipokaliġmja rifrattorja, iperkalċimja
- Indeboliment epatiku sever, ċirrozi biljari u kolestazi

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Pressjoni baxxa - Pazjenti bi tnaqqis ta' volum: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 restrittiva mill-melħ, dijarea jew rimettar. Dawn il-kondizzjonijiet għandhom jiġu korrretti qabel tinbeda il-kura b'Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

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'Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, effetti simili għandhom ikunu mistennija.

Indeboliment renali u trapjant tal-kliwi: meta Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS jintuża f'pazjenti b'indeboliment tal-funzjoni renali, hija rrikmandata osservazzjoni perijodika tal-livelli tal-potassium fis-serum, tal-kreatinina u tal-uric acid. M'hemmx esperjenza meta Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS jingħata lill-pazjenti li riċentament kellhom trapjant tal-kliwi. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS m'għandux jintuża f'pazjenti b'indeboliment renali sever (tnehhija tal-kreatinina < 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.

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'Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS f'pazjenti b'indeboliment epatiku.

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

Aldosteroniżmu primarju: pazjenti b'aldosteroniżmu primarju ġeneralment ma jirrispondux għall-prodotti mediċinali ta' kontra-l-pessjoni li jaħdmu billi jinpedixxu s-sistema tar-renin-angiotensin. Għalhekk, mhux irrikmandat l-użu ta' Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Effetti metabolici u endokrinali: it-terapija bit-thiazide tista' tfixxkel it-tolleranza tal-glucose. F'pazjenti dijabetiċi jista' jkun hemm bżonn ta' aġġustar fid-doża ta' l-insulina jew mediċini ipoglicemiċi li jittiehdu mill-halq. Waqt it-terapija bit-thiazide tista' tibda tidher id-dijabete li ma tkunx dehret qabel. Żidiet fil-livelli tal-kolesterol u tat-trigliceridi ġew assoċjati mat-terapija diuretika thiazide; madankollu b'doża ta' 12.5 mg ta' Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, 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 diuretika, għandhom jiġu determinati perjodikament fi spazju ta' żmien xieraq l-elettroliti fis-serum.

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

Għalkemm ipokaliġmja tista' tiżviluppa bl-użu ta' diuretici thiazide, terapija konkordanti ma' irbesartan tista' tnaqqas l-ipokaliġmja ikkagunata mid-diuretici. Ir-riskju ta' l-ipokaliġmja huwa l-akbar f'pazjenti b'ċirrozi fil-fwied, f'pazjenti li qed ikollhom dijuresi mġaġġla, f'pazjenti li mhux qed jirċievu biżżeġġ elettroliti orali, u f'pazjenti li qed jieħdu terapija konkordanti ta' kortikosteroidi jew ACTH. Għal kuntrarju, minhabba li Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS fih irbesartan, jista' jkun hemm iperkaliġmja 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-diuretici li ma jnaqqsux il-potassium, supplimenti tal-potassium jew sostituti li fihom il-potassium għandhom jingħataw b'attenzjoni flimkien ma' Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS (ara sezzjoni 4.5).

M'hemm l-ebda evidenza li turi li irbesartan inaqqas jew jimpedixxi l-iponatremja kkaġunata mid-diuretici. Generalment, in-nuqqas tal-chloride jkun hafif u hafna drabi ma jinhtieġx li tingħata kura. Thiazides jistgħu jnaqqsu t-tnehhija urinarja tal-calcium u jikkagunaw li l-calcium fis-serum jogħla xi ftit f'intervalli maqsuma fl-assenza ta' mard maġġur fil-metaboliżmu tal-calcium. Iperkalċemja qawwija tista' tkun ta' evidenza li hemm ipertajroidiżmu 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.

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

Testijiet anti-doping: hydrochlorothiazide li jinsab f'dan il-prodott mediċinali tista' tipproduċi riżultat analitiku pozittiv 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'ricetturi antagonisti angiotensin-II li jaffetwaw din is-sistema ġew assoċjati ma' pressjoni baxxa akuta, azotemja, oligurja, jew rament insuffiċjenza renali akuta. Bħal ma jiġri b'kull mediċina kontra pressjoni għolja, it-tnaqqis eċċessiv ta' pressjoni f'pazjenti li jbatu minn kardjopatiya 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' diuretici thiazide ġie rrapportat li jaggrava jew jattiva lupus erythematosus sistemiku.

Każijiet ta' reazzjonijiet ta' fotosensittività ġew irrapportati b'diuretici ta' thiazides (ara sezzjoni 4.8). Jekk issehh 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 jkun qeghdin jipplanaw li joħroġu 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).

Lactose: dan il-prodott mediċinali fih il-lactose. Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, id-defiċjenza ta' Lapp lactase jew assorbiment hazin tal-glucose-galactose m'għandhomx jieħdu dan il-prodott mediċinali.

4.5 Prodotti mediċinali ohra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarijiet ohra li jistgħu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott

Mediċini ohra kontra l-pressjoni għolja: l-effett ta' Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS kontra l-pressjoni għolja jista' jizdied meta jingħata flimkien ma' mediċini ohra ta' kontra l-pressjoni għolja. Irbesartan u hydrochlorothiazide (b'dozi sa 300 mg irbesartan/25 mg hydrochlorothiazide) ingħataw mingħajr periklu ma' mediċini ohra kontra l-pressjoni għolja inklużi l-imblokkatur tal-kanali ta' calcium u mblokkatur beta-adrenergic. Kura minn qabel b'dozi għoljin ta' diuretici tista' tirriżulta f' 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).

Lithium: zidiet reversibbli tal-koncentrazzjonijiet 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'irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Għalhekk, il-kombinazzjoni ta' lithium u Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 minhabba l-effett potassium-sparing ta' irbesartan. Madankollu, dan l-effett ta' hydrochlorothiazide fuq il-potassium fis-serum, huwa mistenni li jizdied bi prodotti mediċinali ohra assoċjati ma' telf ta' potassium u ipokalemja (p.e. diuretici kalijuretici ohra, lassativi, amphotericin, carbenoxolone, penicillin G sodium). Minn naħa l-oħra, ibbażat fuq l-esperjenza bl-użu ta' prodotti mediċinali ohra 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 ohra li jistgħu jzidu 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'tibdil tal-potassium fis-serum: osservazzjoni perijodika tal- potassium fis-serum hija rrikmandata meta Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS jiġi mogħti flimkien ma' prodotti mediċinali ohra 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/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 zieda ta' potassium fis-serum, speċjalment f'pazjenti li diġà kellhom funzjoni renali hazina. 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.

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 jinteragixxu ma' dijuretiċi thiazide:

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

Mediċini kontra d-dijabete (mediċini li jittiehdu mill-halq 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;

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

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, natrijuretici 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 bizzejjed biex teskludi l-użu tagħhom;

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

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

Calcium salts: dijuretiċi thiazide jistgħu jgħolli 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 mehtieg;

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 Tqala u Treddigh

Tqala:

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 epidemjologika dwar ir-riskju tat-teragenocità wara espożizzjoni għal inibituri ACE matul l-ewwel tliet xhur tat-tqala ma kienitx konklussiva; madankollu, zieda żghira fir-riskju ma tistax tiġi eskluża. Filwaqt li ma hemm ebda data epidemjologika dwar ir-riskji b'Inibituri ta' Reċetturi ta' Angiotensin II (AIIRAs), jistgħu jeżistu riskji simili għal din il-klassi ta' medicini. Sakemm terapija AIIRA kontinwa mhijiex meqjusa essenzjali, il-pazjenti li jkunu qeghdin jippjanaw li joħorġu tqal għandhom jinqalbu għal trattamenti alternattivi ta' kontra l-pessjoni 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 tossicità tal-fetu uman (tnaqqis fil-funzjoni tal-kliwi, oligohydramnios, tnaqqis fl-ossifikazzjoni tal-għadam tar-ras) u tossicità 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 kontrolli bl-ultrasound tal-funzjoni renali u tal-kranju.

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

Thiazides jgħaddu mill-plaċenta u jsibu ruħhom fid-demm tal-kurdun. Jistgħu jgħibu nuqqas fil-perfuzjoni tal-plaċenta, disturbi fl-elettroliti tal-fetu u possibilment reazzjonijiet oħra li għaww f'adulti. Ġew irrapportati każijiet ta' tromboċitopenja fi trabi tat-twelid jew suffeġra fil-fetu jew fit-trabi tat-twelid meta l-omm inghatat il-kura bit-thiazide. Billi Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS fih hydrochlorothiazide, mhux irrikmandat waqt l-ewwel trimestru tat-tqala. Jinhtieg li tinghata kura alternattiva qabel ma jkun hemm il-hsieb ta' tqala.

Treddigh:

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Skond il-kwalitajiet farmakodinamici tiegħu, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS mhux suppost li jkollu effett fuq din il-hila. Waqt is-sewqan jew thaddim ta' magni wiehed għandu joqghod attent għax xi kultant jista' jhoss xi sturdament jew għajja waqt il-kura kontra l-pessjoni għolja.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

L-ghoti ta' irbesartan/hydrochlorothiazide flimkien:

It-Tabella 1 tagħti r-reazzjonijiet avversi osservati minn rapportaġġ spontanju u fi provi kkontrollati bi placebo li fihom 898 pazjent bi pressjoni għolja rievew għadd ta' dozi (medda: 37.5 mg/6.25 mg sa 300 mg/25 mg irbesartan/hydrochlorothiazide) u reazzjonijiet avversi minn rapportaġġ spontanju.

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 jitnizzlu skond is-serjetà tagħhom. L-effetti li huma aktar serji għandhom jitnizzlul-ewwel, segwiti minn dawk inqas serji.

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

<i>Investigazzjonijiet:</i>	Komuni:	żidiet 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: Mhux komuni: Mhux maghrufa:	sturdament sturdament ortostatiku uġiġħ ta' ras
<i>Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika:</i>	Mhux maghrufa:	tinnitus
<i>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali:</i>	Mhux maghrufa:	soghla
<i>Disturbi gastro-intestinali:</i>	Komuni: Mhux komuni: Mhux maghrufa:	dardir/rimettar dijarea dispepsija, disgwesja
<i>Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja:</i>	Komuni: Mhux maghrufa:	tneħhi l-awrina b' mod anormali funzjoni renali indebolita inkluż każijiet izolati ta' kollass renali f' pazjenti f' riskju (ara sezzjoni 4.4)
<i>Disturbi muskolu-skeltrali u tal-connective tissue:</i>	Mhux komuni: Mhux maghrufa:	nefha fl-estremitàt artralgija, mijalgija
<i>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni:</i>	Mhux maghruf:	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 maghrufa:	każijiet rari ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva bħal angjoedema, raxx, urtikarja
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara:</i>	Mhux maghrufa:	epatite, funzjoni anormali tal-fwied
<i>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider:</i>	Mhux komuni:	disfunzjoni sesswali, tibdil fil-libidu

* Il-frekwenza għal reazzjonijiet avversi mikxufin minn rapporti spontaneji hija deskritta bħala "mhux maghrufa"

Aktar taġrif 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' Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. It-Tabelli 2 u 3 taht jiddeskrivu fid-dettall ir-reazzjonijiet avversi rrapportati mal-komponenti individwali ta' Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

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

<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata:</i>	Mhux komuni:	uġiġħ fis-sider
--	--------------	-----------------

Tabella 3: Reazzjonijiet avversi (minkejja r-relazzjoni mal-prodott mediċinali) rrapportati ma' l-użu ta' **hydrochlorothiazide** wahdu

<i>Investigazzjonijiet:</i>	Mhux	zbilanċ fl-elettroliti (li tinkludi l-
-----------------------------	------	--

	maghrufa:	ipokalemija u l-iponatremja, ara sezzjoni 4.4), iperuricemija glikozurja, iperglicemija, zieda fil-kolesterol u trigliceridi
<i>Disturbi fil-qalb:</i>	Mhux maghrufa:	arritmji kardijaċi
<i>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika:</i>	Mhux maghrufa:	anemija aplastika, dipressjoni tal-mudullun ta' l-ghadam, newtropenja/agranuloċitozi, anemija emolitika, lewkopenja, tromboċitopenja
<i>Disturbi fis-sistema nervuża:</i>	Mhux maghrufa:	Vertigo, parasteżija, sturdament, irrekwitezza
<i>Disturbi fl-ghajnejn:</i>	Mhux maghrufa:	vista mċajpra li tghaddi, xanthopsia
<i>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali:</i>	Mhux maghrufa:	diffikultà respiratorja (inkluz pulmonite u edema pulmonari)
<i>Disturbi gastro-intestinali:</i>	Mhux maghrufa:	pankreatite, anoressja, dijarea, stitikezza, irritazzjoni fl-istonku, sijaladenite, nuqqas ta' aptit
<i>Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinaria:</i>	Mhux maghrufa:	nefrite interstizjali, disfunzjoni renali
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda:</i>	Mhux maghrufa:	reazzjonijiet anafilattiċi, nekroliżi epidermali tossika, angite nekrotizzanti (vaskulite, vaskulite kutanja), reazzjonijiet tal-ġilda bhal lupus eritematożi, riattivazzjoni tal-lupus eritematożi kutanja, reazzjonijiet fotosensittivi, raxx, urtikarja gheja, spażmu tal-muskoli
<i>Disturbi muskolu-skeltrali u tal-connective tissue:</i>	Mhux maghrufa:	
<i>Disturbi vaskulari:</i>	Mhux maghrufa:	pressjoni baxxa tal-qagħda
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata:</i>	Mhux maghrufa:	deni
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara:</i>	Mhux maghrufa:	suffejra (suffejra intraepatika kolestatika)
<i>Disturbi psikjatriċi:</i>	Mhux maghrufa:	dipressjoni, disturbi fl-irqad

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

4.9 Doża eċċessiva

M'hemmx biżżejjed informazzjoni specifika fuq il-kura ta' doża eċċessiva ta' Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. 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 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 dijurezi eċċessiva. L-iktar sinjali u sintomi komuni ta' doża eċċessiva huma dardir u nġhas. Ipokalemija tista' tikkaġuna spażmi tal-muskoli u/jew aritmiji kardjaċi aċċentwati minhabba l-użu flimkien ta' glikosidi diġitali jew minhabba ċerti mediċini antiarritmiċi.

Irbesartan ma jitnehhix bl-emodjalizi. Ma ġiex stabbilit kemm jitneħħa hydrochlorothiazide bid-djalizi tad-demmm.

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Taghrif farmakodinamiku

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

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS huwa kombinazzjoni ta' antagonist ta' riċettur angiotensin-II, irbesartan u dijuretiku thiazide, hydrochlorothiazide. Il-kombinazzjoni ta' dawn l-ingredjenti għandha effetti anti-ipertensiv miżjud, inaqas il-pessjoni tad-demmm 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-ażżjonijiet kollha ta' l-angiotensin-II medjati mir-riċettur AT₁, minghajr m'għandu x'jaqsam ma' l-orijini jew rotta ta' sintezi 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'doži rrikmandati lill-pazjenti li m'għandhomx riskju ta' zbilanċ ta' l-elettroliti (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5). Irbesartan ma jinpeditix l-ACE (kinase-II), enzima li tiġġenera l-angiotensin-II u tiddizintegra ukoll il-bradikina 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 jzidu direttament l-eskrezzjoni tas-sodium u tal-chloride f'ammonti kwazi ekwivalenti. L-ażżjoni dijuretika ta' hydrochlorothiazide tnaqqas il-volum tal-plażma, iżżid l-attività tar-renin fil-plażma, u żżid il-tnexxija 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 tidda' fi żmien 2 sigħat, u l-ogħla effetti ikun wara madwar 4 sigħat, waqt li l-ażżjoni ddum madwar 6-12-il siegħa.

Il-kombinazzjoni ta' hydrochlorothiazide u irbesartan tipproduċi tnaqqis addittiv relatat mad-doża fil-pessjoni tad-demmm 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-pessjoni 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-pessjoni sistolika/diastolika, mnaqqsa għal plaċebo, 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-pessjoni tad-demmm kemm għal pressjoni sistolika tad-demmm (SBP) kif ukoll għal pressjoni diastolika tad-demmm (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-pessjoni sistolika/diastolika fil-punt medjan ta' 12.9/6.9 mmHg agġustat għal plaċebo (24 siegħa wara li nġhatat id-doża) f'pazjenti bi pressjoni għolja bejn hafifa għal moderata. L-ogħla effetti jseħħu f' 3-

6 sghat. 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/dijastolika ta' 15.8/10.0 mmHg mnaqqsa għall-placebo. Meta mkejla permezz ta' osservazzjoni tal-pressjoni ambulatorja l-effetti mill-inqas għal aktar ta' Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12.5 mg kienu 100%. L-effetti mill-inqas għal aktar mkejla mid-dirghajn waqt il-viżti għand it-tabib kienu 68% u 76% għal Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12.5 mg u Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12.5 mg, rispettivament. Dawn l-effetti tul 24 siegħa kienu osservati mingħajr ma sar tnaqqis eċċessiv tal-pressjoni fl-ogħla effett u huma konsistenti mat-tnaqqis sigur u effettiv tal-pressjoni tul l-intervall ta' doża wahda kuljum.

F'pazjenti li ma kinux ikkontrollati sew meta hadu 25 mg hydrochlorothiazide wahdu, meta ngħataw irbesartan ukoll kellhom tnaqqis miżjud medju fil-pressjoni sistolika/dijastolika 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 giex speċifikament studjat b'Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, il-pressjoni ma reġghetx għoliet kemm b'irbesartan jew b'hydrochlorothiazide.

Ma giex 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 Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ma jiddependix mill-età u lanqas mis-sess. Bħal fil-każ ta' prodotti medicinali oħra li jaffetwaw is-sistema renin-angiotensin, pazjenti suwed bi pressjoni għolja għandhom rispons notevolment anqas għal terapija bi irbesartan 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 jgħaddi lil dak f'pazjenti mhux suwed.

L-effikaċja u s-sigurtà ta' Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 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 dijabetiċi, 34% kienu iperlipidemici 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 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-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 bhala reazzjonijiet avversi rrapportati fil-gruppi ta' kombinazzjoni u ta' monoterapija, rispettivament.

5.2 Taghrif farmakokinetiku

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

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

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

Irbesartan juri farmakokinetiċi linjari u proporzjonati mad-doża meta jingħata fuq il-firxa tad-doża ta' 10 sa 600 mg. Għet osservata zieda mhux proporzjonali, fl-assorbiment mill-halq meta tingħata doża iktar minn 600 mg; dan il-mekkaniżmu għadu mhux magħruf. It-tnehhija 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 fil-pazjenti anzjani (≥ 65 senja) milli fil-pazjenti żgħar (18-40 senja). Madankollu il-half-life terminali ma tiddltx b'mod sinifikanti. M'hemmx bżonn aġġustar ta' doża f'pazjenti anzjani. Il-medja tal-half life tal-plażma ta' hydrochlorothiazide għet irrapportata li tvarja minn 5-15-il siegħa.

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 jehor 6%). Studji *in vitro* jindikaw li irbesartan huwa primarjament ossidat bl-enzima cytochrome P450 CYP2C9; l-isoenzima CYP3A4 għandha effett negligibbli. 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-kompliment fl-ippurgar. Inqas minn 2% tad-doża tohroġ fl-awrina bhala 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 tibdil wara 24 siegħa. 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 tiddltx b'mod sinifikanti. Irbesartan ma jitneħħiex bl-emodijalisi. F'pazjenti bi tnehhija ta' kreatinina < 20 ml/min, l-half-life ta' l-eliminazzjoni ta' hydrochlorothiazide għet irrapportata li tizdied għal 21 siegħa.

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

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-medicina

Irbesartan/hydrochlorothiazide: it-tossicità potenzjali tal-kombinazzjoni ta' irbesartan/hydrochlorothiazide wara li tinghata mill-halq giet evalwata f'firien u f'makakki (*macaques*) waqt studji li damu sa 6 xhur. Ma ġewx osservati sejbiet tossikoloġiċi, ta' rilevanza, waqt l-użu terapewtiku fil-bniedem. It-tibdiliet li ġejjin, osservati f'firien u f'makakki li rċewew il-kombinazzjoni ta' irbesartan/hydrochlorothiazide f'dożi ta' 10/10 u 90/90 mg/kg/jum, deheru wkoll b'wiehed minn dawn iż-żewġ medicini waħidhom u/jew kienu sekondarji għal tnaqqis tal-pressjoni (ma ġewx osservati interazzjonijiet tossikoloġiċi sinifikanti):

- tibdil fil-kliewi, ikkaratterizzat minn zidiet hfief fl-urea fis-serum u tal-kreatinina, u iperplazja/ipertrofija ta' l-apparat jukstglomerulari, li huma konsegwenza diretta ta' l-interazzjoni ta' irbesartan mas-sistema renin-angiotensin;
- tnaqqis żgħir fil-parametri ta' l-eritrociti (eritrociti, emoglobina, ematokrit);
- telf ta' kulur fl-istonku, ulċeri, nekrozi fokali tal-mukoża gastrika ġew osservati fi ftit finen fi studju ta' 6 xhur fuq it-tossicità b'irbesartan 90 mg/kg/jum, hydrochlorothiazide 90 mg/kg/jum u irbesartan/hydrochlorothiazide 10/10 mg/kg/jum. Dawn il-leżjonijiet ma ġewx osservati fil-makakki;
- tnaqqis tal-potassium fis-serum minhabba hydrochlorothiazide u mfixkla parzjalment meta hydrochlorothiazide inghata flimkien ma' irbesartan.

Il-parti l-kbira mill-effetti msemija hawn fuq jidheru li għaw minhabba l-attività farmakoloġika ta' irbesartan (imblokk ta' l-inibizzjoni stimolata minn angiotensin II tal-helsien ta' renin, b'stimulazzjoni ta' ċelluli li jipproduċu renin) u jsejhu wkoll b'impedituri ta' enzimi li jikkonvertu angiotensin. Dawn is-sejbiet jidheru li m'għandhomx rilevanza għall-użu ta' dozi terapewtiċi ta' irbesartan/hydrochlorothiazides fil-bnedmin.

Ma deherx li kien hemm effetti teratoġeniċi f'firien li ngħataw irbesartan u hydrochlorothiazide flimkien b'dozi li jipproduċu tossicità materna. L-effetti tal-kombinazzjoni ta' irbesartan/hydrochlorothiazide fuq il-fertilità għadhom ma ġewx evalwati fi studji fl-annimali, għax m'hemm evidenza ta' effetti avversi fuq il-fertilità fl-annimali jew fil-bnedmin b'irbesartan jew b'hydrochlorothiazide meta jinghataw waħidhom. Madankollu, antagonist iehor ta' l-angiotensin-II affetwa l-parametri tal-fertilità waqt studji fuq l-annimali meta ngħata waħdu. Dawn is-sejbiet ġew ukoll osservati b'dozi aktar baxxi ta' dan l-antagonista iehor ta' l-angiotensin-II meta ngħata flimkien ma' hydrochlorothiazide.

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

Irbesartan: ma kienx hemm evidenza ta' anormalità sistemika jew tossicità li tattakka l-organu immirat b'dozi klinikament rilevanti. Fi studji mhux kliniċi ta' sigurtà, dozi għoljin ta' irbesartan (≥ 250 mg/kg/jum f'firien u ≥ 100 mg/kg/jum f'makakki) ikkawżaw tnaqqis fil-parametri taċ-ċelluli homor tad-demm (eritrociti, emoglobina, ematokrit). B'dozi għoljin hafna (≥ 500 mg/kg/jum) tibdil diġenerattiv fil-kliewi (bħal nefrite interstizjali, nefha tubulari, tubi bażofiliċi, zidiet fil-koncentrazzjonijiet ta' l-urea u tal-kreatinina fil-plażma) ġew stimolati b'irbesartan f'firien u f'makakki u huma meqjusa bħala sekondarji għall-effetti ipotensivi tal-medicina li waslet għal tnaqqis fil-perfuzjoni renali. Iktar minn hekk irbesartan ikkaġuna iperplazja/ipertrofija taċ-ċelluli jukstglomerulari (f'firien b' ≥ 90 mg/kg/jum, f'makakki b' ≥ 10 mg/kg/jum). Dan it-tibdil kollu kien ikkonsidrat li sejh bl-azzjoni farmakoloġika ta' irbesartan. Għall-dozi terapewtiċi ta' irbesartan fil-bnedmin, ma jidherx li l-iperplazja/ipertrofija taċ-ċelluli renali jukstglomerulari għandha xi rilevanza. Ma kienx hemm evidenza ta' mutageniċità, klastoġeniciċità jew karċinoġeniciċità. Studji fuq annimali b'irbesartan urew effetti tossiċi li jgħaddu (żieda fil-formazzjoni tal-hofor 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 ta' l-embriju ġie nnotat b'dozi li kkaġunaw tossicità sinifikanti fl-omm, li nkludew mwiet. Ma ġewx osservati effetti teratoġeniċi fil-far jew fil-fenek.

Hydrochlorothiazide: ghalkemm instabet evidenza ekwivoka għall-effett ġenotossiku u karċinoġeniku f'xi mudelli esperimentali, l-esperjenza estensiva fil-bniedem b'hydrochlorothiazide ma rnexxilhiex turi assoċjazzjoni bejn l-użu tagħha u żieda fin-neoplażmi.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

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

6.2 Inkompatibilitajiet

Ma jghoddux f'dan il-każ.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

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

Pakketti ta' 14-il pillola; strixxa ta' 14-il pillola f'folji al-PVC/PVDC/Aluminju.
Pakketti ta' 28 pillola; 2 strixxi ta' 14-il pillola f'folji tal-PCV/PVDC/Aluminju.
Pakketti ta' 56 pillola; 4 strixxi ta' 14-il pillola f'folji tal-PVC/PVDC/Aluminju.
Pakketti ta' 98 pillola; 7 strixxi ta' 14-il pillola f'folji tal-PVC/PVDC/Aluminju.
Pakketti ta' 56 x 1 pillola; 7 strixxi ta' 8 x 1 pillola kull waħda f'folji tal-PVC/PVDC/Aluminju perforati ta' doża waħda.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

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

7. ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Ir-Renju Unit

8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/06/369/001-005

9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIGDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI

Data ta' l-ewwel awtorizzazzjoni: 19 ta' Jannar 2007

Data ta' l-ahhar tigidid:

10. DATA TA' META GIET RIVEDUTA L-KITBA

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq il-website ta' l-Aġenzija Ewropeja dwar il-Medicini (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

Prodott medikinali li m'ghadux awtorizzati

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12.5 mg pilloli.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

Sustanza mhux attiva:

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

Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola.

Lewn il-hawha, 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 mhux kontrollata sew b' irbesartan jew b' hydrochlorothiazide waħidhom (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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:

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

Mhux irrikmandati doži oghla minn 300 mg irbesartan/25 mg hydrochlorothiazide darba kuljum.

Meta neċessarju, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS jista' jingħata ma' prodott mediċinali ieħor kontra l-pressjoni għolja (ara sezzjoni 4.5).

Indeboliment renali: minhabba li fih il-komponent ta' hydrochlorothiazide, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS mhux irrikmandat għall-pazjenti b'disfunzjoni renali severa (tneħħija tal-kreatinina < 30 ml/min). F'din il- popolazzjoni, id-dijuretiċi loop huma ppreferuti mit-thiazides. M'hemmx bżonn aġġustar tad-doża f'pazjenti b'indeboliment renali fejn il-tneħħija tal-kreatinina renali hija ≥ 30 ml/min (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Indeboliment epatiku: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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' Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS f'pazjenti b'indeboliment epatiku minn hafif sa moderat (ara sezzjoni 4.3).

Pazjenti anzjani: m'hemmx bżonn aġġustar fid-doża ta' Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS f'pazjenti anzjani.

Pazjenti tfal: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS m'huwix rakkomandat għall-użu fit-tfal u l-adolesxenti minhabba nuqqas ta' taġġir dwar is-sigurtà u l-effikaċja.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi, għal xi sustanzi mhux attivi (ara 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-kreatinina < 30 ml/min)
- Ipokaliemja rifrattorja, iperkalċimja
- Indeboliment epatiku sever, ċirrozi biljari u kolestazi

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Pressjoni baxxa - Pazjenti bi tnaqqis ta' volum: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 restrittiva mill-melħ, dijarea jew rimettar. Dawn il-kondizzjonijiet għandhom jiġu korrretti qabel tinbeda il-kura b'Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

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'Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, effetti simili għandhom ikunu mistennija.

Indeboliment renali u trapjant tal-kliwi: meta Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS jintuża f'pazjenti b'indeboliment tal-funzjoni renali, hija rrikmandata osservazzjoni perijodika tal-livelli tal-potassium fis-serum, tal-kreatinina u tal-uric acid. M'hemmx esperjenza meta Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS jingħata lill-pazjenti li riċentament kellhom trapjant tal-kliwi. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS m'għandux jintuża f'pazjenti b'indeboliment renali sever (tnehhija tal-kreatinina < 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 mogħtja b'attenzjoni.

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'Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS f'pazjenti b'indeboliment epatiku.

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

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

Effetti metabolici u endokrinali: it-terapija bit-thiazide tista' tfixxkel it-tolleranza tal-glucose. F'pazjenti dijabetiċi jista' jkun hemm bżonn ta' aġġustar fid-doża ta' l-insulina jew mediċini ipoglicemiċi li jittiehdu mill-halq. Waqt it-terapija bit-thiazide tista' tibda tidher id-dijabete li ma tkunx dehret qabel. Żidiet fil-livelli tal-kolesterol u tat-trigliceridi ġew assoċjati mat-terapija diuretika thiazide; madankollu b'doża ta' 12.5 mg ta' Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, l-effetti li ġew irrapporati kienu minimi jew xejn.

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

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

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

Għalkemm ipokaliġmja tista' tiżviluppa bl-użu ta' diuretiki thiazide, terapija konkordanti ma' irbesartan tista' tnaqqas l-ipokaliġmja ikkagunata mid-diuretiki. Ir-riskju ta' l-ipokaliġmja huwa l-akbar f'pazjenti b'ċirrozi fil-fwied, f'pazjenti li qed ikollhom dijuresi mġaġġla, f'pazjenti li mhux qed jirċievu biżżeġġ elettroliti orali, u f'pazjenti li qed jieħdu terapija konkordanti ta' kortikosteroidi jew ACTH. Għal kuntrarju, minhabba li Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS fih irbesartan, jista' jkun hemm iperkaliġmja 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-diuretiki li ma jnaqqsux il-potassium, supplimenti tal-potassium jew sostituti li fihom il-potassium għandhom jingħataw b'attenzjoni flimkien ma' Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS (ara sezzjoni 4.5).

M'hemm l-ebda evidenza li turi li irbesartan inaqqas jew jimpedixxi l-iponatremija kkaġunata mid-diuretiki. Generalment, in-nuqqas tal-chloride jkun hafif u hafna drabi ma jinhtieġx li tingħata kura. Thiazides jistgħu jnaqqsu t-tnehhija urinarja tal-calcium u jikkagunaw li l-calcium fis-serum jogħla xi ftit f'intervalli maqsuma fl-assenza ta' mard maġġur fil-metaboliżmu tal-calcium. Iperkalċemija qawwija tista' tkun ta' evidenza li hemm ipertajroidiżmu 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.

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

Testijiet anti-doping: hydrochlorothiazide li jinsab f'dan il-prodott mediċinali tista' tipproduċi riżultat analitiku pozittiv 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, azotemja, oligurja, jew rament insuffiċjenza renali akuta. 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' diuretiki thiazide ġie rrapportat li jaggrava jew jattiva lupus erythematosus sistemiku.

Każijiet ta' reazzjonijiet ta' fotosensittività ġew irrapporati b'diuretiki ta' thiazides (ara sezzjoni 4.8). Jekk issehh 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 jkun qegħdin jippjanaw li joħorġu 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).

Lactose: dan il-prodott mediċinali fih il-lactose. Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, id-defiċjenza ta' Lapp lactase jew assorbiment hazin tal-glucose-galactose m'għandhomx jieħdu dan il-prodott mediċinali.

4.5 Prodotti mediċinali ohra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarijiet ohra li jistgħu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott

Mediċini ohra kontra l-pressjoni għolja: l-effett ta' Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS kontra l-pressjoni għolja jista' jizdied meta jingħata flimkien ma' mediċini ohra ta' kontra l-pressjoni għolja. Irbesartan u hydrochlorothiazide (b'dozi sa 300 mg irbesartan/25 mg hydrochlorothiazide) ingħataw mingħajr periklu ma' mediċini ohra kontra l-pressjoni għolja inklużi l-imblokkatur tal-kanali ta' calcium u mblokkatur beta-adrenergic. Kura minn qabel b'dozi għoljin ta' diuretici tista' tirriżulta f' 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).

Lithium: zidiet reversibbli tal-koncentrazzjonijiet 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'irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Għalhekk, il-kombinazzjoni ta' lithium u Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 minhabba l-effett potassium-sparing ta' irbesartan. Madankollu, dan l-effett ta' hydrochlorothiazide fuq il-potassium fis-serum, huwa mistenni li jizdied bi prodotti mediċinali ohra assoċjati ma' telf ta' potassium u ipokalemja (p.e. diuretici kalijuretici ohra, lassativi, amphotericin, carbenoxolone, penicillin G sodium). Minn naħa l-oħra, ibbażat fuq l-esperjenza bl-użu ta' prodotti mediċinali ohra 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 ohra li jistgħu jzidu 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'tibdil tal-potassium fis-serum: osservazzjoni perijodika tal- potassium fis-serum hija rrikmandata meta Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS jiġi mogħti flimkien ma' prodotti mediċinali ohra 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/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 zieda ta' potassium fis-serum, speċjalment f'pazjenti li diġà kellhom funzjoni renali hazina. 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.

Tagħrif addizzjonali dwar l-effetti ta' irbesartan ma' mediċini ohra: 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 ohra: meta jingħataw flimkien, il-prodotti mediċinali segwenti jistgħu jinteragixxu ma' dijuretiċi thiazide:

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

Mediċini kontra d-dijabete (mediċini li jittiehdu mill-halq 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;

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

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

Mediċini anti-inġfjammatorji mhux steroidi: l-amministrazzjoni ta' mediċini anti-inġfjammatorji mhux steroidi jistgħu jnaqqsu l-effetti dijuretiċi, natrijuretici 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 bizzejjed 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-doża ta' mediċini kontra l-gotta minhabba li hydrochlorothiazide jista' jgħolli l-livell ta' serum uric acid. Jista' jkun hemm bżonn zieda 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 jgħolli 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 mehtieg;

Interazzjonijiet ohra: 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 Tqala u Treddigh

Tqala:

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 epidemjologika dwar ir-riskju tat-teragenoċità wara espożizzjoni għal inibituri ACE matul l-ewwel tliet xhur tat-tqala ma kienitx konklussiva; madankollu, zieda żghira fir-riskju ma tistax tiġi eskluża. Filwaqt li ma hemm ebda data epidemjologika 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 qeghdin jippjanaw li joħorġu tqal għandhom jinqalbu għal trattamenti alternattivi ta' kontra l-pessjoni 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 kontrolli bl-ultrasound tal-funzjoni renali u tal-kranju.

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

Thiazides jgħaddu mill-plaċenta u jsibu ruħhom fid-demm tal-kurdun. Jistgħu jgħibu nuqqas fil-perfuzjoni tal-plaċenta, disturbi fl-elettroliti tal-fetu u possibilment reazzjonijiet oħra li għaww f'adulti. Ġew irrapportati każijiet ta' tromboċitopenja fi trabi tat-twelid jew suffeġra fil-fetu jew fit-trabi tat-twelid meta l-omm inghatat il-kura bit-thiazide. Billi Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS fih hydrochlorothiazide, mhux irrikmandat waqt l-ewwel trimestru tat-tqala. Jinhtieg li tinghata kura alternattiva qabel ma jkun hemm il-hsieb ta' tqala.

Treddigh:

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Skond il-kwalitajiet farmakodinamiċi tiegħu, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS mhux suppost li jkollu effett fuq din il-hila. Waqt is-sewqan jew thaddim ta' magni wiehed għandu joqgħod attent għax xi kultant jista' jhoss xi sturdament jew għajja waqt il-kura kontra l-pessjoni għolja.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

L-ghoti ta' irbesartan/hydrochlorothiazide flimkien:

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' dozi (medda: 37.5 mg/6.25 mg sa 300 mg/25 mg irbesartan/hydrochlorothiazide) u reazzjonijiet avversi minn rapportaġġ spontanju.

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 jitnizzlu skond is-serjetà tagħhom. L-effetti li huma aktar serji għandhom jitnizzlul-ewwel, segwiti minn daww inqas serji.

Tabella 1: Reazzjonijiet Avversi fi Provi Kkontrollati bi Placebo 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: Mhux komuni: Mhux maghrufa:	sturdament sturdament ortostatiku uġiġħ ta' ras
<i>Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika:</i>	Mhux maghrufa:	tinnitus
<i>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali:</i>	Mhux maghrufa:	soghla
<i>Disturbi gastro-intestinali:</i>	Komuni: Mhux komuni: Mhux maghrufa:	dardir/rimettar dijarea dispepsija, disgwesja
<i>Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja:</i>	Komuni: Mhux maghrufa:	tneħhi l-awrina b' mod anormali funzjoni renali indebolita inkluż każijiet izolati ta' kollass renali f' pazjenti f' riskju (ara sezzjoni 4.4)
<i>Disturbi muskolu-skeltrali u tal-connective tissue:</i>	Mhux komuni: Mhux maghrufa:	nefha fl-estremitàt artralġija, mijalgija
<i>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni:</i>	Mhux maghruf:	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 maghrufa:	każijiet rari ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva bħal angjoedema, raxx, urtikarja
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara:</i>	Mhux maghrufa:	epatite, funzjoni anormali tal-fwied
<i>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider:</i>	Mhux komuni:	disfunzjoni sesswali, tibdil fil-libidu

* Il-frekwenza għal reazzjonijiet avversi mikxufin minn rapporti spontaneji hija deskritta bħala "mhux maghrufa"

Aktar taġrif 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' Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. It-Tabelli 2 u 3 taht jiddeskrivu fid-dettall ir-reazzjonijiet avversi rrapportati mal-komponenti individwali ta' Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

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

<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata:</i>	Mhux komuni:	uġiġħ fis-sider
--	--------------	-----------------

Tabella 3: Reazzjonijiet avversi (minkejja r-relazzjoni mal-prodott mediċinali) rrapportati ma' l-użu ta' **hydrochlorothiazide** wahdu

<i>Investigazzjonijiet:</i>	Mhux	zbilanċ fl-elettroliti (li tinkludi l-
-----------------------------	------	--

	maghrufa:	ipokalemija u l-iponatremja, ara sezzjoni 4.4), iperuricemija glikozurja, iperglicemija, zieda fil-kolesterol u trigliceridi
<i>Disturbi fil-qalb:</i>	Mhux maghrufa:	arritmji kardijaċi
<i>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika:</i>	Mhux maghrufa:	anemija aplastika, dipressjoni tal-mudullun ta' l-ghadam, newtopenja/agranuloċitozi, anemija emolitika, lewkopenja, tromboċitopenja
<i>Disturbi fis-sistema nervuża:</i>	Mhux maghrufa:	Vertigo, parasteżija, sturdament, irrekwiżenza
<i>Disturbi fl-ghajnejn:</i>	Mhux maghrufa:	vista mċajpra li tghaddi, xanthopsia
<i>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali:</i>	Mhux maghrufa:	diffikultà respiratorja (inkluz pulmonite u edema pulmonari)
<i>Disturbi gastro-intestinali:</i>	Mhux maghrufa:	pankreatite, anoressja, dijarea, stitikezza, irritazzjoni fl-istonku, sijaladenite, nuqqas ta' aptit
<i>Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinaria:</i>	Mhux maghrufa:	nefrite interstizjali, disfunzjoni renali
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda:</i>	Mhux maghrufa:	reazzjonijiet anafilattiċi, nekroliżi epidermali tossika, angite nekrotizzanti (vaskulite, vaskulite kutanja), reazzjonijiet tal-ġilda bħal lupus eritematożi, riattivazzjoni tal-lupus eritematożi kutanja, reazzjonijiet fotosensittivi, raxx, urtikarja għeja, spażmu tal-muskoli
<i>Disturbi muskolu-skeltrali u tal-connective tissue:</i>	Mhux maghrufa:	
<i>Disturbi vaskulari:</i>	Mhux maghrufa:	pressjoni baxxa tal-qagħda
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata:</i>	Mhux maghrufa:	deni
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara:</i>	Mhux maghrufa:	suffejra (suffejra intraepatika kolestatika)
<i>Disturbi psikjatriċi:</i>	Mhux maghrufa:	dipressjoni, disturbi fl-irqad

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

4.9 Doża eċċessiva

M'hemmx biżżejjed informazzjoni speċifika fuq il-kura ta' doża eċċessiva ta' Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. 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 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 dijurezi eċċessiva. L-iktar sinjali u sintomi komuni ta' doża eċċessiva huma dardir u nġhas. Ipokalemija tista' tikkaġuna spażmi tal-muskoli u/jew aritmiji kardjaċi aċċentwati minhabba l-użu flimkien ta' glikosidi diġitali jew minhabba ċerti mediċini antiarritmiċi.

Irbesartan ma jitnehhix bl-emodjalizi. Ma ġiex stabbilit kemm jitneħħa hydrochlorothiazide bid-djalizi tad-demmm.

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Taghrif farmakodinamiku

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

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS huwa kombinazzjoni ta' antagonist ta' riċettur angiotensin-II, irbesartan u dijuretiku thiazide, hydrochlorothiazide. Il-kombinazzjoni ta' dawn l-ingredjenti għandha effetti anti-ipertensiv miżjud, inaqas il-pessjoni tad-demmm 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-ażżjonijiet kollha ta' l-angiotensin-II medjati mir-riċettur AT₁, minghajr m'għandu x'jaqsam ma' l-orijini jew rotta ta' sintezi 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'doži rrikmandati lill-pazjenti li m'għandhomx riskju ta' zbilanċ ta' l-elettroliti (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5). Irbesartan ma jimpedixx l-ACE (kinase-II), enzima li tiġġenera l-angiotensin-II u tiddizintegra ukoll il-bradikinin 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 jzidu direttament l-eskrezzjoni tas-sodium u tal-chloride f'ammonti kwazi ekwivalenti. L-ażżjoni dijuretika ta' hydrochlorothiazide tnaqqas il-volum tal-plażma, iżżid l-attività tar-renin fil-plażma, u żżid il-tnexxija 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-ogħla effetti ikun wara madwar 4 sigħat, waqt li l-ażżjoni ddum madwar 6-12-il siegħa.

Il-kombinazzjoni ta' hydrochlorothiazide u irbesartan tipproduċi tnaqqis addittiv relatat mad-doża fil-pessjoni tad-demmm 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-pessjoni diastolika korreta 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-pessjoni sistolika/diastolika, mnaqqsa għal plaċebo, 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-pessjoni tad-demmm kemm għal pressjoni sistolika tad-demmm (SBP) kif ukoll għal pressjoni diastolika tad-demmm (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-pessjoni sistolika/diastolika fil-punt medjan ta' 12.9/6.9 mmHg agġustat għal plaċebo (24 siegħa wara li nġhatat id-doża) f'pazjenti bi pressjoni għolja bejn hafifa għal moderata. L-ogħla effetti jseħħu f' 3-

6 sığhat. 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/dijastolika ta' 15.8/10.0 mmHg mnaqqsa għall-placebo. Meta mkejla permezz ta' osservazzjoni tal-pressjoni ambulatorja l-effetti mill-inqas għal aktar ta' Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12.5 mg u Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12.5 mg, rispettivament. Dawn l-effetti tul 24 siegħa kienu osservati mingħajr 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 ngħataw irbesartan ukoll kellhom tnaqqis miżjud medju fil-pressjoni sistolika/dijastolika 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'Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, 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 Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ma jiddependix mill-età u lanqas mis-sess. Bħal fil-każ ta' prodotti medicinali oħra li jaffetwaw is-sistema renin-angiotensin, pazjenti suwed bi pressjoni għolja għandhom rispons notevolment anqas għal terapija bi irbesartan 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 jgħaddi lil dak f'pazjenti mhux suwed.

L-effikaċja u s-sigurtà ta' Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 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 dijabetiċi, 34% kienu iperlipidemici 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 sebghin 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 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-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 bhala reazzjonijiet avversi rrapportati fil-gruppi ta' kombinazzjoni u ta' monoterapija, rispettivament.

5.2 Taghrif farmakokinetiku

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

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

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

Irbesartan juri farmakokinetiċi linjari u proporzjonati mad-doża meta jingħata fuq il-firxa tad-doża ta' 10 sa 600 mg. Għet osservata zieda mhux proporzjonali, fl-assorbiment mill-halq meta tingħata doża iktar minn 600 mg; dan il-mekkaniżmu għadu mhux magħruf. It-tnehhija 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 fil-pazjenti anzjani (≥ 65 senja) milli fil-pazjenti żgħar (18-40 senja). Madankollu il-half-life terminali ma tiddilix b'mod sinifikanti. M'hemmx bżonn aġġustar ta' doża f'pazjenti anzjani. Il-medja tal-half life tal-plażma ta' hydrochlorothiazide għet irrapportata li tvarja minn 5-15-il siegħa.

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 jehor 6%). Studji *in vitro* jindikaw li irbesartan huwa primarjament ossidat bl-enzima cytochrome P450 CYP2C9; l-isoenzima CYP3A4 għandha effett negligibbli. 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-kompliment fl-ippurgar. Inqas minn 2% tad-doża tohroġ fl-awrina bhala 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 tibdil wara 24 siegħa. 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 jitneħħiex bl-emodijalisi. F'pazjenti bi tnehhija ta' kreatinina < 20 ml/min, l-half-life ta' l-eliminazzjoni ta' hydrochlorothiazide għet irrapportata li tizdied għal 21 siegħa.

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

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-medicina

Irbesartan/hydrochlorothiazide: it-tossicità potenzjali tal-kombinazzjoni ta' irbesartan/hydrochlorothiazide wara li tinghata mill-halq giet evalwata f'firien u f'makakki (*macaques*) waqt studji li damu sa 6 xhur. Ma ġewx osservati sejbiet tossikoloġiċi, ta' rilevanza, waqt l-użu terapewtiku fil-bniedem. It-tibdiliet li ġejjin, osservati f'firien u f'makakki li rċewew il-kombinazzjoni ta' irbesartan/hydrochlorothiazide f'dożi ta' 10/10 u 90/90 mg/kg/jum, deheru wkoll b'wiehed minn dawn iż-żewġ medicini waħidhom u/jew kienu sekondarji għal tnaqqis tal-pressjoni (ma ġewx osservati interazzjonijiet tossikoloġiċi sinifikanti):

- tibdil fil-kliewi, ikkaratterizzat minn zidiet hfief fl-urea fis-serum u tal-kreatinina, u iperplazja/ipertrofija ta' l-apparat jukstglomerulari, li huma konsegwenza diretta ta' l-interazzjoni ta' irbesartan mas-sistema renin-angiotensin;
- tnaqqis żgħir fil-parametri ta' l-eritrociti (eritrociti, emoglobina, ematokrit);
- telf ta' kulur fl-istonku, ulċeri, nekrozi fokali tal-mukoza gastrika ġew osservati fi ftit finien fi studju ta' 6 xhur fuq it-tossicità b'irbesartan 90 mg/kg/jum, hydrochlorothiazide 90 mg/kg/jum u irbesartan/hydrochlorothiazide 10/10 mg/kg/jum. Dawn il-leżjonijiet ma ġewx osservati fil-makakki;
- tnaqqis tal-potassium fis-serum minhabba hydrochlorothiazide u mfixkla parzjalment meta hydrochlorothiazide inghata flimkien ma' irbesartan.

Il-parti l-kbira mill-effetti msemija hawn fuq jidheru li għaw minhabba l-attività farmakoloġika ta' irbesartan (imblokk ta' l-inibizzjoni stimolata minn angiotensin II tal-helsien ta' renin, b'stimulazzjoni ta' ċelluli li jipproduċu renin) u jsehhu wkoll b'impedituri ta' enzimi li jikkonvertu angiotensin. Dawn is-sejbiet jidheru li m'għandhomx rilevanza għall-użu ta' dozi terapewtiċi ta' irbesartan/hydrochlorothiazides fil-bnedmin.

Ma deherx li kien hemm effetti teratoġeniċi f'firien li ngħataw irbesartan u hydrochlorothiazide flimkien b'dozi li jipproduċu tossicità materna. L-effetti tal-kombinazzjoni ta' irbesartan/hydrochlorothiazide fuq il-fertilità għadhom ma ġewx evalwati fi studji fl-annimali, għax m'hemm evidenza ta' effetti avversi fuq il-fertilità fl-annimali jew fil-bnedmin b'irbesartan jew b'hydrochlorothiazide meta jinghataw waħidhom. Madankollu, antagonist iehor ta' l-angiotensin-II affetwa l-parametri tal-fertilità waqt studji fuq l-annimali meta ngħata waħdu. Dawn is-sejbiet ġew ukoll osservati b'dozi aktar baxxi ta' dan l-antagonista iehor ta' l-angiotensin-II meta ngħata flimkien ma' hydrochlorothiazide.

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

Irbesartan: ma kienx hemm evidenza ta' anormalità sistemika jew tossicità li tattakka l-organu immirat b'dozi klinikament rilevanti. Fi studji mhux kliniċi ta' sigurtà, dozi għoljin ta' irbesartan (≥ 250 mg/kg/jum f'firien u ≥ 100 mg/kg/jum f'makakki) ikkawżaw tnaqqis fil-parametri taċ-ċelluli homor tad-demm (eritrociti, emoglobina, ematokrit). B'dozi għoljin hafna (≥ 500 mg/kg/jum) tibdil diġenerattiv fil-kliewi (bħal nefrite interstizjali, nefha tubulari, tubi bażofiliċi, zidiet fil-koncentrazzjonijiet ta' l-urea u tal-kreatinina fil-plażma) ġew stimolati b'irbesartan f'firien u f'makakki u huma meqjusa bħala sekondarji għall-effetti ipotensivi tal-medicina li waslet għal tnaqqis fil-perfuzjoni renali. Iktar minn hekk irbesartan ikkaġuna iperplazja/ipertrofija taċ-ċelluli jukstglomerulari (f'firien b' ≥ 90 mg/kg/jum, f'makakki b' ≥ 10 mg/kg/jum). Dan it-tibdil kollu kien ikkonsidrat li sehh bl-azzjoni farmakoloġika ta' irbesartan. Għall-dozi terapewtiċi ta' irbesartan fil-bnedmin, ma jidherx li l-iperplazja/ipertrofija taċ-ċelluli renali jukstglomerulari għandha xi rilevanza. Ma kienx hemm evidenza ta' mutageniċità, klastoġeniciċità jew karċinoġeniciċità. Studji fuq annimali b'irbesartan urew effetti tossiċi li jgħaddu (żieda fil-formazzjoni tal-hofor 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 ta' l-embriju ġie nnotat b'dozi li kkaġunaw tossicità sinifikanti fl-omm, li nkludew mwiet. Ma ġewx osservati effetti teratoġeniċi fil-far jew fil-fenek.

Hydrochlorothiazide: ghalkemm instabet evidenza ekwivoka għall-effett ġenotossiku u karċinoġeniku f'xi mudelli esperimentali, l-esperjenza estensiva fil-bniedem b'hydrochlorothiazide ma rnexxilhiex turi assoċjazzjoni bejn l-użu tagħha u żieda fin-neoplażmi.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

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

6.2 Inkompatibilitajiet

Ma jghoddux f'dan il-każ.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

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

Pakketti ta' 14-il pillola; strixxa ta' 14-il pillola f'folji al-PVC/PVDC/Aluminju.
Pakketti ta' 28 pillola; 2 strixxi ta' 14-il pillola f'folji tal-PCV/PVDC/Aluminju.
Pakketti ta' 56 pillola; 4 strixxi ta' 14-il pillola f'folji tal-PVC/PVDC/Aluminju.
Pakketti ta' 98 pillola; 7 strixxi ta' 14-il pillola f'folji tal-PVC/PVDC/Aluminju.
Pakketti ta' 56 x 1 pillola; 7 strixxi ta' 8 x 1 pillola kull waħda f'folji tal-PVC/PVDC/Aluminju perforati ta' doża waħda.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

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

7. ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Ir-Renju Unit

8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/06/369/006-010

9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI

Data ta' l-ewwel awtorizzazzjoni: 19 ta' Jannar 2007

Data ta' l-aħħar tiġdid:

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq il-website ta' l-Aġenzija Ewropeja dwar il-Medicini (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

Prodott medicinali li m'ghadux awtorizzati

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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.

Sustanza mhux attiva:

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

Ghal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Lewn il-hawha, ibbuzzata fuq iż-żewġ naħat, ovali, b'qalb ibbuzzata fuq naha waħda u numru 2875 mnaqqax fuq in-naha 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

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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:

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

Mhux irrikmandati doži oġġla minn 300 mg irbesartan/25 mg hydrochlorothiazide darba kuljum.

Meta neċessarju, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS jista' jingħata ma' prodott medikinali ieħor kontra l-pressjoni għolja (ara sezzjoni 4.5).

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

Indeboliment epatiku: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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' Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS f'pazjenti b'indeboliment epatiku minn hafif sa moderat (ara sezzjoni 4.3).

Pazjenti anzjani: m'hemmx bżonn aġġustar fid-doża ta' Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS f'pazjenti anzjani.

Pazjenti tfal: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS m'huwiex rakkomandat għall-użu fit-tfal u l-adolxxenti minhabba nuqqas ta' tagħrif dwar is-sigurtà u l-effikaċja.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi, għal xi sustanzi mhux attivi (ara 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)
- Ipokaliġmja rifrattorja, iperkalċimja
- Indeboliment epatiku sever, ċirrozi biljari u kolestazi

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Pressjoni baxxa - Pazjenti bi tnaqqis ta' volum: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 restrittiva mill-melħ, dijarea jew rimettar. Dawn il-kondizzjonijiet għandhom jiġu korretti qabel tinbeda il-kura b'Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

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'Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, effetti simili għandhom ikunu mistennija.

Indeboliment renali u trapjant tal-kliwi: meta Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS jingħata lill-pazjenti li riċentament kellhom trapjant tal-kliwi. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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-diuretiku thiazide. M'hemmx bżonn aġġustar fid-doża f'pazjenti b'indeboliment renali jekk il-tnehhija tal-krejinina tkun ≥ 30 ml/min. Madankollu, f'pazjenti b'indeboliment renali minn hafif sa moderat (tnehhija tal-krejinina ≥ 30 ml/min iżda < 60 ml/min) din id-doża fissa kombinata għandha tiġi mogħtija b'attenzjoni.

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'Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS f'pazjenti b'indeboliment epatiku.

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

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

Effetti metabolici u endokrinali: it-terapija bit-thiazide tista' tfixxkel it-tolleranza tal-glucose. F'pazjenti diabetici jista' jkun hemm bżonn ta' aġġustar fid-doża ta' l-insulina jew mediċini ipoglicemici li jittiehdu mill-halq. Waqt it-terapija bit-thiazide tista' tibda tidher id-dijabete li ma tkunx dehret qabel. Żidiet fil-livelli tal-kolesterol u tat-trigliceridi ġew assoċjati mat-terapija diuretika thiazide; madankollu b'doża ta' 12.5 mg ta' Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, l-effetti li ġew irrapportati kienu minimi jew xejn.

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

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

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

Għalkemm ipokaliġmja tista' tiżviluppa bl-użu ta' diuretici thiazide, terapija konkorrenti ma' irbesartan tista' tnaqqas l-ipokaliġmja ikkagunata mid-diuretici. Ir-riskju ta' l-ipokaliġmja huwa l-akbar f'pazjenti b'cirrozi fil-fwied, f'pazjenti li qed ikollhom dijuresi mġaġġla, 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 Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS fih irbesartan, jista' jkun hemm iperkaliġmja speċjalment fil-preżenza ta' indeboliment renali u/jew insuffiċjenza tal-qalb u diabetu. Hija rrikmandata osservazzjoni adegwata tal-potassium fis-serum f'pazjenti li għandhom dan ir-riskju. Id-diuretici li ma jnaqqasx il-potassium, supplimenti tal-potassium jew sostituti li fihom il-potassium għandhom jingħataw b'attenzjoni flimkien ma' Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS (ara sezzjoni 4.5).

M'hemm l-ebda evidenza li turi li irbesartan inaqqas jew jimpedixxi l-iponatremja kkaġunata mid-diuretici. Ġeneralment, in-nuqqas tal-chloride jkun hafif u hafna drabi ma jinhtieġx li tingħata kura. Thiazides jistgħu jnaqqsu t-tnehhija urinarja tal-calcium u jikkagunaw li l-calcium fis-serum jogħla xi ftit f'intervalli maqsuma fl-assenza ta' mard magħruf fil-metaboliżmu tal-calcium. Iperkalċemija qawwija tista' tkun ta' evidenza li hemm ipertajroidiżmu mistoġbi. Thiazides għandhom jitwaqqfu qabel ma jsiru t-testijiet fuq il-funzjoni tal-paratiroidi.

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

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

Testijiet anti-doping: hydrochlorothiazide li jinsab f'dan il-prodott mediċinali tista' tipproduċi riżultat analitiku pozittiv 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 jaffettwaw din is-sistema ġew assoċjati ma' pressjoni baxxa akuta, azotemja, oligurja, jew rament insuffiċjenza renali akuta. 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' 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' diuretici thiazide ġie rrapportat li jaggrava jew jattiva lupus erythematosus sistemiku.

Każijiet ta' reazzjonijiet ta' fotosensittività ġew irrapportati b'diuretici ta' thiazides (ara sezzjoni 4.8). Jekk issehh reazzjoni ta' fotosensittività matul it-trattament, huwa rrakkomandat li t-trattament

jitwaqqaf. Jekk jitqies li jkun hemm bżonn l-ghoti mill-ġdid ta' dijuretiku, huwa rakkomandat li jiġu protetti partijiet esposti għax-xemx jew għal UVA artifiċjali.

Tqala: Antagonisti tar-riċettur ta' angiotensin II ma għandhomx jinbnew matul it-tqala. Sakemm terapija b'AIIRA ma tkunx meqjusa essenzjali, il-pazjenti li jkunu qegħdin jippjanaw li joħroġu 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'AIIRAs għandu jitwaqqaf minnufih, u jekk xieraq, għandha tinbeda terapija alternattiva (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.6).

Lactose: dan il-prodott mediċinali fih il-lactose. Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, id-defiċjenza ta' Lapp lactase jew assorbiment hażin tal-glucose-galactose m'għandhomx jiehdu dan il-prodott mediċinali.

4.5 Prodotti mediċinali oħra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarijiet oħra li jistgħu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott

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

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 kienet b'irbesartan sa issa. U wkoll, tneħħija renali ta' lithium tnaqqas b'thiazides u għalhekk, ir-riskju ta' tossiċità minn lithium tista' tiżdied b'irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Għalhekk, il-kombinazzjoni ta' lithium u Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS mhix irrikmandata (ara sezzjoni 4.4). Jekk tinħass il-htiega 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 ipokaliemja (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 jzidu 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'tibdil tal-potassium fis-serum: osservazzjoni peridika tal-potassium fis-serum hija rrikmandata meta Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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/gurnata) u NSAIDs mhux selettivi), jista' jkun hemm tnaqqis ta' l-effett kontra l-pressjoni għolja. Bhal 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 ghandha tinghata konsiderazzjoni għall-monitoraġġ tal-funzjoni renali wara l-bidu ta' terapja konkomitanti, u perjodikament wara.

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:

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;

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

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, natrijuriċi 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-muskoli skeletali (p.e. tubocurarine): l-effetti ta' rilassanti nondepolarizing tal-muskoli skeletali jistgħu jiżiedu b'hydrochlorothiazide;

Mediċini kontra l-gotta: jista' jkun hemm il-bżonn ta' aġġustar tad-dozi ta' mediċini kontra l-gotta minhabba li hydrochlorothiazide jista' jgħolli l-livell ta' serum uric acid. Jista' jkun hemm bżonn zieda 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;

Interazzjonijiet oħra: thiazides jistgħu jżidu l-effet iperglicemiku tal-beta-blockers u ta' diazoxide. Il-mediċini antikolinergiċi (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 ċitotossiċi (p.e. cyclophosphamide, methotrexate) u jżidu l-effetti majolosoppressivi tagħhom.

4.6 Tqala u Treddigh

Tqala:

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, zieda 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 AIIRAs kontinwa mhijiex meqjusa essenzjali, il-pazjenti li jkunu qeghdin jipplanaw li johorġu tqal għandhom jinqalbu għal trattamenti alternattivi ta' kontra l-pessjoni għolja li għandhom profil ta' sigurtà stabbilit għal użu waqt tqala. Meta tiġi dijanjostikata tqala, trattament b' AIIRAs għandu jitwaqqaf minnufih, u, jekk xieraq, għandha tinbeda terapija alternattiva.

Espożizzjoni għal terapija AIIRA matul it-tieni u t-tielet trimestri hija maghrufa 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 rakkomandat kontroll bl-ultrasound tal-funzjoni renali u tal-kranju.

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

Thiazides jgħaddu mill-plaċenta u jsibu ruħhom fid-demmi tal-kurdun. Jistgħu iġibu nuqqas fil-perfuzjoni tal-plaċenta, disturbu fl-elettroliti tal-fetu u possibbilment reazzjonijiet oħra li għaw fl-adulti. Gew irrapporati każijiet ta' tromboċitopenja fi trabi tat-twelid jew suffejra fil-fetu jew fit-trabi tat-twelid meta l-omm inghatat il-kura bit-thiazide. Bil-iebesartan Hydrochlorothiazide BMS fih hydrochlorothiazide, mhux irrikmandat waqt l-ewwel trimestru tat-tqala. Jinhtieg li tinghata kura alternattiva qabel ma jkun hemm il-hsieb ta' tqala.

Treddigh:

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Skond il-kwalitajiet farmakodinamici tiegħu, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS mhux suppost li jkollu effetti fuq din il-hila. Waqt is-sewqan jew thaddim ta' magni wiehed għandu joqghod attent għax xi kultant jista' jhoss xi sturdament jew ghejja waqt il-kura kontra l-pessjoni għolja.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

L-ghoti ta' irbesartan/hydrochlorothiazide flimkien:

It-Tabella 1 tagħti r-reazzjonijiet avversi osservati minn rapportaġġ spontanju u fi provi kkontrollati bi placebo li fihom 898 pazjent bi pressjoni għolja rievew għadd ta' dozi (medda: 37.5 mg/6.25 mg sa 300 mg/25 mg irbesartan/hydrochlorothiazide) u reazzjonijiet avversi minn rapportaġġ spontanju.

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 dawk inqas serji.

Tabella 1: Reazzjonijiet Avversi fi Provi Kkontrollati bi Placebo 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 maghrufa:	uġiġh ta' ras
<i>Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika:</i>	Mhux maghrufa:	tinnitus
<i>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali:</i>	Mhux maghrufa:	soghla
<i>Disturbi gastro-intestinali:</i>	Komuni:	dardir/rimettar
	Mhux komuni:	dijarea
	Mhux maghrufa:	dispepsija, diġwesja
<i>Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja:</i>	Komuni:	tnehhi l-awrina b' mod anormali
	Mhux maghrufa:	funzjoni renali indebolita inkluż każijiet izolati ta' kollass renali f'pazjenti f'riskju (ara sezzjoni 4.4)
<i>Disturbi muskolu-skeltrali u tal-connective tissue:</i>	Mhux komuni:	nefha fl-estrematajiet
	Mhux maghrufa:	artralġija, mijalġija
<i>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni:</i>	Mhux maghruf:	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 maghrufa:	każijiet rari ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva bħal anġjoedema, raxx, urtikarja
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara:</i>	Mhux maghrufa:	epatite, funzjoni anormali tal-fwied
<i>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider:</i>	Mhux komuni:	disfunzjoni sesswali, tibdil fil-libidu

* Il-frekwenza għal reazzjonijiet avversi mikxufin minn rapporti spontaneji hija deskritta bħala “mhux maghrufa”

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' Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. It-Tabelli 2 u 3 taht jiddeskrivu fid-dettall ir-reazzjonijiet avversi rrapportati mal-komponenti individwali ta' Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

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

<i>Disturbi ġenerali u</i>	Mhux	uġiġh fis-sider
----------------------------	------	-----------------

<i>kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata:</i>	komuni:
--	---------

Tabella 3: Reazzjonijiet avversi (minkejja r-relazzjoni mal-prodott mediċinali) rapportati 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:	aritmji kardijaċi
<i>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika:</i>	Mhux magħrufa:	anemija aplastika, dipressjoni tal-mudullun ta' l-għadam, newtropsenja/agranuloċitożi, anemija emolitika, lewkopenja, tromboċitopenja
<i>Disturbi fis-sistema nervuża:</i>	Mhux magħrufa:	Vertigo, parasteżija, sturdament, irrekwitezza
<i>Disturbi fl-għajnejn:</i>	Mhux magħrufa:	vista mċajpra li tghaddi, xanthopsia
<i>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali:</i>	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-gilda u fit-tessuti ta' taht il-gilda:</i>	Mhux magħrufa:	reazzjonijiet anafilattici, nekroliżi epidermali tossika, angite nekrotizzanti (vaskulite, vaskulite kutanja), reazzjonijiet tal-gilda bħal lupus eritematożi, riattivazzjoni tal-lupus eritematożi kutanja, reazzjonijiet fotosensittivi, raxx, urtikarja
<i>Disturbi muskolu-skeltrali u tal-connective tissue:</i>	Mhux magħrufa:	gheja, spazmu 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

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

4.9 Doża eċċessiva

M'hemmx biżżejjed informazzjoni speċifika fuq il-kura ta' doża eċċessiva ta' Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. 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-hasil gastriku. Il-faħam attivati 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 dijurezi eċċessiva. L-iktar sinjali u sintomi

komuni ta' doża eċċessiva huma dardir u nġhas. Ipokalemija tista' tikkawża 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 ġiex stabbilit kemm jitneħħa hydrochlorothiazide bid-djalizi tad-demem.

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Taghrif farmakodinamiku

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

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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-ħalq, antagonist selettiv tar-riċettur angiotensin-II (sub tip AT₁). Huwa mistenni li jimblokka l-ażzjonijiet kollha ta' l-angiotensin-II medjati mir-riċettur AT₁, mingħajr m'għandu x'jaqsam ma' l-oġġini jew rotta ta' sintheżi 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' zbilanċ ta' l-elettroliti (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5). Irbesartan ma jinpeditix l-ACE (kinase-II), enzima li tiġġenera l-angiotensin-II u tiddizintegra ukoll il-bradikinin 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 jzidu direttament l-eskrezzjoni tas-sodium u tal-chloride f'ammonti kwazi ekwivalenti. L-ażzjoni dijuretika ta' hydrochlorothiazide tnaqqas il-volum tal-plażma, iżjed l-attività tar-renin fil-plażma, u iżjed it-tneħħija ta' l-aldosterone, bil-konsegwenza li iżjed 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-ażzjoni ddum madwar 6-12-il siegħa.

Il-kombinazzjoni ta' hydrochlorothiazide u irbesartan tipproduċi tnaqqis addittiv relatat mad-doża fil-pressjoni tad-demem 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 korreta 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-demem kemm għal pressjoni sistolika tad-demem (SBP) kif ukoll għal pressjoni diastolika tad-demem (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 jseħħu 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/dijastolika ta' 15.8/10.0 mmHg mnaqqsa għall-placebo. Meta mkejla permezz ta' osservazzjoni tal-pressjoni ambulatorja l-effetti mill-inqas għal aktar ta' Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12.5 mg u Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12.5 mg, rispettivament. Dawn l-effetti tul 24 siegħa kienu osservati mingħajr ma sar tnaqqis eċċessiv tal-pressjoni fl-ogħla effett u huma konsistenti mat-tnaqqis sigur u effettiv tal-pressjoni tul l-intervall ta' doża wahda kuljum.

F'pazjenti li ma kinux ikkontrollati sew meta hadu 25 mg hydrochlorothiazide wahdu, meta ngħataw irbesartan ukoll kellhom tnaqqis miżjud medju fil-pressjoni sistolika/dijastolika 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'Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, 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 Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ma jiddependix mill-età u lanqas mis-sess. Bħal fil-każ ta' prodotti mediċinali ohra li jaffetwaw is-sistema renin-angiotensin, pazjenti suwed bi pressjoni għolja għandhom rispons notevolment anqas għal terapija bi irbesartan 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.

L-effikaċja u s-sigurtà ta' Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 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-parteciċipanti.

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 erghin 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 iehor 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.

5.2 Taghrif farmakokinetiku

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

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

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

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

Irbesartan juri farmakokinetiċi linjari u proporzjonati mad-doża meta jingħata fuq il-firxa tad-doża ta' 10 sa 600 mg. Għet osservata zieda mhux proporzjonali, fl-assorbiment mill-halq meta tingħata doża iktar minn 600 mg; dan il-mekkanizmu għadu mhux magħruf. It-tnehhija mill-gisem 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 oghla fil-pazjenti nisa bi pressjoni għolja. Madankollu ma kienx hemm differenza fil-half-life u fl-akkumulazzjoni ta' irbesartan. M'hemmx bżonn agġustar tad-doża f'pazjenti nisa. Il-valuri ta' irbesartan AUC u C_{max} kienu wkoll xi ftit iktar fil-pazjenti anzjani (≥ 65 senja) milli fil-pazjenti żgħar (18-40 sena). Madankollu il-half-life terminali ma tbiddlitx b'mod sinifikanti. M'hemmx bżonn agġustar ta' doża f'pazjenti anzjani. Il-medja tal-half life tal-plażma ta' hydrochlorothiazide għet irrapportata li tvarja minn 5-15-il siegħa.

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 magħgħuri li jiċċirkola huwa irbesartan glucuronide (bejn wiehied u ieħor 6%). Studji *in vitro* jindikaw li irbesartan huwa primarjament ossidat bl-enzima cytochrome P450 CYP2C9; l-isoenzima CYP3A4 għandha effett negligibbli. 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 tohrogħ 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 tibdil wara 24 siegħa. 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 tbiddlux b'mod sinifikanti. Irbesartan ma jitneħħiex bl-emodijalisi. F'pazjenti bi tnehhija ta' kreatinina < 20 ml/min, l-half-life ta' l-eliminazzjoni ta' hydrochlorothiazide għet irrapportata li tiżdied għal 21 siegħa.

Indeboliment epatiku: f'pazjenti b'cirrozi, minn hafifa għal moderata, il-parametri farmakokinetiċi ta' irbesartan ma jtbiddlux b'mod sinifikanti. Ma sarux studji f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-mediċina

Irbesartan/hydrochlorothiazide: it-tossicità potenzjali tal-kombinazzjoni ta' irbesartan/hydrochlorothiazide wara li tingħata mill-halq għet evalwata f'firien u f'makakki (*macaques*) waqt studji li damu sa 6 xhur. Ma ġewx osservati sejbiet tossikoloġiċi, ta' rilevanza, waqt l-użu terapewtiku

fil-bniedem. It-tibdiliet li ġejjin, osservati f'firien u f'makakki li rċewew il-kombinazzjoni ta' irbesartan/ hydrochlorothiazide f'dozi ta' 10/10 u 90/90 mg/kg/jum, deheru wkoll b'wiehed minn dawn iż-żewġ mediċini waħidhom u/jew kienu sekondarji għal tnaqqis tal-pressjoni (ma ġewx osservati interazzjonijiet tossikoloġiċi sinifikanti):

- tibdil fil-kliewi, ikkaratterizzat minn żidiet hfief fl-urea fis-serum u tal-kreatinina, u iperplazja/ ipertrofija ta' l-apparat jukstaglomerulari, li huma konsegwenza diretta ta' l-interazzjoni ta' irbesartan mas-sistema renin-angiotensin;
- tnaqqis żgħir fil-parametri ta' l-eritrociti (eritrociti, emoglobina, ematokrit);
- telf ta' kulur fl-istonku, ulċeri, nekrozi fokali tal-mukoza gastrika ġew osservati fi ftit firien fi studju ta' 6 xhur fuq it-tossiċità b'irbesartan 90 mg/kg/jum, hydrochlorothiazide 90 mg/kg/jum u irbesartan/hydrochlorothiazide 10/10 mg/kg/jum. Dawn il-leżjonijiet ma ġewx osservati fil-makakki;
- tnaqqis tal-potassium fis-serum minhabba hydrochlorothiazide u mfixkla parzjalment meta hydrochlorothiazide ingħata flimkien ma' irbesartan.

Il-parti l-kbira mill-effetti msemmija hawn fuq jidhru li għaw minhabba l-attività farmakoloġika ta' irbesartan (imblokk ta' l-inibizzjoni stimolata minn angiotensin II tal-helsien ta' renin, b' stimolazzjoni ta' ċelluli li jipproduċu renin) u jsehhu wkoll b'impedituri ta' enzimi li jikkonvertu angiotensin. Dawn is-sejbiet jidhru li m'għandhomx rilevanza għall-użu ta' dozi terapewtiċi ta' irbesartan/hydrochlorothiazides fil-bnedmin.

Ma deherx li kien hemm effetti teratoġeniċi f'firien li ngħataw irbesartan u hydrochlorothiazide flimkien b'dozi li jipproduċu tossiċità materna. L-effetti tal-kombinazzjoni ta' irbesartan/hydrochlorothiazide fuq il-fertilità għadhom ma ġewx evalwati fi studji fl-annimali, għax m'hemmx evidenza ta' effetti avversi fuq il-fertilità fl-annimali jew fil-bnedmin b'irbesartan jew b'hydrochlorothiazide meta jingħataw waħidhom. Madankollu, antagonist ieħor ta' l-angiotensin-II affetwa l-parametri tal-fertilità waqt studji fuq l-annimali meta ngħata waħdu. Dawn is-sejbiet ġew ukoll osservati b'dozi aktar baxxi ta' dan l-antagonista ieħor ta' l-angiotensin-II meta ngħata flimkien ma' hydrochlorothiazide.

Ma kienx hemm evidenza ta' mutaġeniċità jew klastroġeniċità bil-kombinazzjoni ta' irbesartan/hydrochlorothiazide. Il-potenzjal karċinoġeniku tal-kombinazzjoni ta' irbesartan u hydrochlorothiazide għadu ma ġie evalwat fi studji fuq l-annimali.

Irbesartan: ma kienx hemm evidenza ta' anormalità sistemika jew tossiċità li tattakka l-organu immirat b'dozi klinikament rilevanti. Fi studji mhux kliniċi ta' sigurtà, dozi għoljin ta' irbesartan (≥ 250 mg/kg/jum f'firien u ≥ 100 mg/kg/jum f'makakki) ikkawżaw tnaqqis fil-parametri taċ-ċelluli ħomor tad-dem (eritrociti, emoglobina, ematokrit). B'dozi għoljin hafna (≥ 500 mg/kg/jum) tibdil diġenerattiv fil-kliewi (bħal nefrite interstizjali, nefha tubulari, tubi bażofiliċi, żidiet fil-koncentrazzjonijiet ta' l-urea u tal-kreatinina fil-plazma) ġew stimolati b'irbesartan f'firien u f'makakki u huma meqjusa bħala sekondarji għall-effetti ipotensivi tal-mediċina li waslet għal tnaqqis fil-perfużjoni renali. Iktar minn hekk irbesartan ikkaġuna iperplasja/ipertrofija taċ-ċelluli jukstaglomerulari (f'firien b' ≥ 90 mg/kg/jum, f'makakki b' ≥ 10 mg/kg/jum). Dan it-tibdil kollu kien ikkonsidrat li sehh bl-azzjoni farmakoloġika ta' irbesartan. Għall-dozi terapewtiċi ta' irbesartan fil-bnedmin, ma jidhirx li l-iperplazja/ipertrofija taċ-ċelluli renali jukstaglomerulari għandha xi rilevanza. Ma kienx hemm evidenza ta' mutaġeniċità, klastroġeniċità jew karċinoġeniċità. Studji fuq annimali b'irbesartan urew effetti tossiċi li jgħaddu (żieda fil-formazzjoni tal-ħofor fil-pelvi renali, *hydrourter*, edema ta' taħt il-ġilda) fil-feti tal-firien, li ġew risolvuti wara t-twelid. Fil-fniek, abort jew reassorbiment kmieni ta' l-embriju ġie nnotat b'dozi li kkaġunaw tossiċità sinifikanti fl-omm, li nkludew mwiet. Ma ġewx osservati effetti teratoġeniċi fil-far jew fil-fenek.

Hydrochlorothiazide: għalkemm instabet evidenza ekwivoka għall-effett ġenotossiku u karċinoġeniku f'xi mudelli esperimentali, l-esperjenza estensiva fil-bniedem b'hydrochlorothiazide ma mnexxilhiex turi assoċjazzjoni bejn l-użu tagħha u żieda fin-neoplazmi.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

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 Inkompatibilitajiet

Ma jghoddux f'dan il-każ.

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 biex tilqa' mill-umdità.

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

Pakketti ta' 14-il pillola miksija b'rita; strixxa ta' 14-il pillola miksija b'rita f'folji tal-PVC/PVDC/Aluminju
Pakketti ta' 28 pillola miksija b'rita; 2 strixxi ta' 14-il pillola miksija b'rita f'folji tal-PVC/PVDC/Aluminju
Pakketti ta' 56 pillola miksija b'rita; 4 strixxi ta' 14-il pillola miksija b'rita f'folji tal-PVC/PVDC/Aluminju
Pakketti ta' 84 pillola miksija b'rita; 6 strixxi ta' 14-il pillola miksija b'rita f'folji tal-PVC/PVDC/Aluminju
Pakketti ta' 98 pillola miksija b'rita; 7 strixxi ta' 14-il pillola miksija b'rita f'folji tal-PVC/PVDC/Aluminju
Pakketti ta' 56 x 1 pillola miksija b'rita; 7 strixxi ta' 8 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 għal skop kummerċjali.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

Kull fdal tal-prodott li ma jiġix użat jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-igijiet lokali.

7. ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Ir-Renju Unit

8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/06/369/011-016

9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIGDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI

Data ta' l-ewwel awtorizzazzjoni: 19 ta' Jannar 2007
Data ta' l-ahhar tigdid:

10. DATA TA' META GIET RIVEDUTA L-KITBA

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq il-website ta' l-Aġenzija Ewropeja dwar il-Medicini (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzati

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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.

Sustanza mhux attiva:

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

Ghal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Lewn il-hawha, ibbuzzata fuq iż-żewġ naħat, ovali, b'qalb ibbuzzata fuq naha waħda u numru 2876 mnaqqax fuq in-naha 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

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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:

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

Mhux irrikmandati doži oġġla minn 300 mg irbesartan/25 mg hydrochlorothiazide darba kuljum.

Meta neċessarju, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS jista' jingħata ma' prodott medikinali ieħor kontra l-pressjoni għolja (ara sezzjoni 4.5).

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

Indeboliment epatiku: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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' Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS f'pazjenti b'indeboliment epatiku minn hafif sa moderat (ara sezzjoni 4.3).

Pazjenti anzjani: m'hemmx bżonn aġġustar fid-doża ta' Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS f'pazjenti anzjani.

Pazjenti tfal: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS m'huwiex rakkomandat għall-użu fit-tfal u l-adolxxenti minhabba nuqqas ta' tagħrif dwar is-sigurtà u l-effikaċja.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi, għal xi sustanzi mhux attivi (ara 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)
- Ipokaliġmja rifrattorja, iperkalċimja
- Indeboliment epatiku sever, ċirrozi biljari u kolestazi

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Pressjoni baxxa - Pazjenti bi tnaqqis ta' volum: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 dijuretika qawwija, dieta restrittiva mill-melħ, dijarea jew rimettar. Dawn il-kondizzjonijiet għandhom jiġu korretti qabel tinbeda il-kura b'Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

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'hemm xejn dokumentat li dan isir b'Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, effetti simili għandhom ikunu mistennija.

Indeboliment renali u trapjant tal-kliwi: meta Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS jingħata lill-pazjenti li riċentament kellhom trapjant tal-kliwi. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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-dijuretika thiazide. M'hemmx bżonn aġġustar fid-doża f'pazjenti b'indeboliment renali jekk il-tnehhija tal-krejinina tkun ≥ 30 ml/min. Madankollu, f'pazjenti b'indeboliment renali minn hafif sa moderat (tnehhija tal-krejinina ≥ 30 ml/min iżda < 60 ml/min) din id-doża fissa kombinata għandha tiġi mogħtija b'attenzjoni.

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'Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS f'pazjenti b'indeboliment epatiku.

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

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

Effetti metabolici u endokrinali: it-terapija bit-thiazide tista' tfixxkel it-tolleranza tal-glucose. F'pazjenti diabetici jista' jkun hemm bżonn ta' aġġustar fid-doża ta' l-insulina jew mediċini ipoglicemici li jittiehdu mill-halq. Waqt it-terapija bit-thiazide tista' tibda tidher id-dijabete li ma tkunx dehret qabel. Żidiet fil-livelli tal-kolesterol u tat-trigliceridi ġew assoċjati mat-terapija diuretika thiazide; madankollu b'doża ta' 12.5 mg ta' Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, l-effetti li ġew irrapportati kienu minimi jew xejn.

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

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

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

Għalkemm ipokaliġmja tista' tiżviluppa bl-użu ta' diuretici thiazide, terapija konkorrenti ma' irbesartan tista' tnaqqas l-ipokaliġmja ikkagunata mid-diuretici. Ir-riskju ta' l-ipokaliġmja huwa l-akbar f'pazjenti b'cirrozi fil-fwied, f'pazjenti li qed ikollhom dijuresi mġaġġla, 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 Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS fih irbesartan, jista' jkun hemm iperkaliġmja speċjalment fil-preżenza ta' indeboliment renali u/jew insuffiċjenza tal-qalb u diabetu. Hija rrikmandata osservazzjoni adegwata tal-potassium fis-serum f'pazjenti li għandhom dan ir-riskju. Id-diuretici li ma jnaqqasx il-potassium, supplimenti tal-potassium jew sostituti li fihom il-potassium għandhom jingħataw b'attenzjoni flimkien ma' Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS (ara sezzjoni 4.5).

M'hemm l-ebda evidenza li turi li irbesartan inaqqas jew jimpedixxi l-iponatremja kkaġunata mid-diuretici. Ġeneralment, in-nuqqas tal-chloride jkun hafif u hafna drabi ma jinhtieġx li tingħata kura. Thiazides jistgħu jnaqqsu t-tnehhija urinarja tal-calcium u jikkagunaw li l-calcium fis-serum jogħla xi ftit f'intervalli maqsuma fl-assenza ta' mard magħruf fil-metaboliżmu tal-calcium. Iperkalċemija qawwija tista' tkun ta' evidenza li hemm ipertajroidiżmu mistohbi. Thiazides għandhom jitwaqqfu qabel ma jsiru t-testijiet fuq il-funzjoni tal-paratiroidi.

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

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

Testijiet anti-doping: hydrochlorothiazide li jinsab f'dan il-prodott mediċinali tista' tipproduċi riżultat analitiku pozittiv 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 jaffettwaw din is-sistema ġew assoċjati ma' pressjoni baxxa akuta, azotemja, oligurja, jew rament insuffiċjenza renali akuta. 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 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' diuretici thiazide ġie rrapportat li jaggrava jew jattiva lupus erythematosus sistemiku.

Każijiet ta' reazzjonijiet ta' fotosensittività ġew irrapportati b'diuretici ta' thiazides (ara sezzjoni 4.8). Jekk issehh reazzjoni ta' fotosensittività matul it-trattament, huwa rrakkomandat li t-trattament

jitwaqqaf. Jekk jitqies li jkun hemm bżonn l-ghoti mill-ġdid ta' dijuretiku, huwa rakkomandat li jiġu protetti partijiet esposti għax-xemx jew għal UVA artifiċjali.

Tqala: Antagonisti tar-riċettur ta' angiotensin II ma għandhomx jinbnew matul it-tqala. Sakemm terapija b'AIIRA ma tkunx meqjusa essenzjali, il-pazjenti li jkunu qegħdin jippjanaw li joħroġu 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'AIIRAs għandu jitwaqqaf minnufih, u jekk xieraq, għandha tinbeda terapija alternattiva (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.6).

Lactose: dan il-prodott mediċinali fih il-lactose. Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, id-defiċjenza ta' Lapp lactase jew assorbiment hażin tal-glucose-galactose m'għandhomx jiehdu dan il-prodott mediċinali.

4.5 Prodotti mediċinali oħra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarijiet oħra li jistgħu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott

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

Lithium: zidiet reversibbli tal-koncentrazzjonijiet 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 b'irbesartan sa issa. U wkoll, tneħħija renali ta' lithium tnaqqas b'thiazides u għalhekk, ir-riskju ta' tossiċità minn lithium tista' tiżdied b'irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Għalhekk, il-kombinazzjoni ta' lithium u Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS mhix irrikmandata (ara sezzjoni 4.4). Jekk tinħass il-htieġa ta' din il-kombinazzjoni, hija rrikmandata osservazzjoni bir-reġġa 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 ipokaliemja (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 jzidu 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'tibdil tal-potassium fis-serum: osservazzjoni peridika tal-potassium fis-serum hija rrikmandata meta Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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/gurnata) u NSAIDs mhux selettivi), jista' jkun hemm tnaqqis ta' l-effett kontra l-pressjoni għolja.

Bhal 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 ghandha tinghata konsiderazzjoni għall-monitoraġġ tal-funzjoni renali wara l-bidu ta' terapja konkomitanti, u perjodikament wara.

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:

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;

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

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, natrijuriċi 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-muskoli skeletali (p.e. tubocurarine): l-effetti ta' rilassanti nondepolarizing tal-muskoli skeletali jistgħu jiżiedu b'hydrochlorothiazide;

Mediċini kontra l-gotta: jista' jkun hemm il-bżonn ta' aġġustar tad-dozi ta' mediċini kontra l-gotta minhabba li hydrochlorothiazide jista' jgħolli l-livell ta' serum uric acid. Jista' jkun hemm bżonn zieda 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;

Interazzjonijiet oħra: thiazides jistgħu jżidu l-effet iperglicemiku tal-beta-blockers u ta' diazoxide. Il-mediċini antikolinergiċi (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 ċitotossiċi (p.e. cyclophosphamide, methotrexate) u jżidu l-effetti majolosoppressivi tagħhom.

4.6 Tqala u Treddigh

Tqala:

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 epidemjologika dwar ir-riskju tat-teragenocità wara espożizzjoni għal inibituri ACE matul l-ewwel tliet xhur tat-tqala ma kienitx konklussiva; madankollu, zieda żghira fir-riskju ma tistax tiġi eskluża. Filwaqt li ma hemm ebda data epidemjologika dwar ir-riskji b'inibituri ta' Reċetturi ta' Angiotensin II (AIIRAs), jistgħu jeżistu riskji simili għal din il-klassi ta' mediċini. Sakemm terapija AIIRAs kontinwa mhijiex meqjusa essenzjali, il-pazjenti li jkunu qeghdin jipplanaw li johorġu 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' AIIRAs għandu jitwaqqaf minnufih, u, jekk xieraq, għandha tinbeda terapija alternattiva.

Espożizzjoni għal terapija AIIRA matul it-tieni u t-tielet trimestri hija maghrufa 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 rakkomandat kontroll bl-ultrasound tal-funzjoni renali u tal-kranju.

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

Thiazides jgħaddu mill-plaċenta u jsibu ruħhom fid-demmi tal-kurdun. Jistgħu iġibu nuqqas fil-perfuzjoni tal-plaċenta, disturbu fl-elettroliti tal-fetu u possibbilment reazzjonijiet oħra li għaw fl-adulti. Gew irrapportati każijiet ta' tromboċitopenja fi trabi tat-twelid jew suffejra fil-fetu jew fit-trabi tat-twelid meta l-omm inghatat il-kura bit-thiazide. Bili Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS fih hydrochlorothiazide, mhux irrikmandat waqt l-ewwel trimestru tat-tqala. Jinhtieg li tinghata kura alternattiva qabel ma jkun hemm il-hsieb ta' tqala.

Treddigh:

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Skond il-kwalitajiet farmakodinamiċi tiegħu, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS mhux suppost li jkollu effett fuq din il-hila. Waqt is-sewqan jew thaddim ta' magni wiehed għandu joqghod attent għax xi kultant jista' jhoss xi sturdament jew ghejja waqt il-kura kontra l-pressjoni għolja.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

L-ghoti ta' irbesartan/hydrochlorothiazide flimkien:

It-Tabella 1 tagħti r-reazzjonijiet avversi osservati minn rapportaġġ spontanju u fi provi kkontrollati bi placebo li fihom 898 pazjent bi pressjoni għolja rċieview għadd ta' dozi (medda: 37.5 mg/6.25 mg sa 300 mg/25 mg irbesartan/hydrochlorothiazide) u reazzjonijiet avversi minn rapportaġġ spontanju.

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 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
Disturbi fil-qalb:	Mhux komuni:	sinkope, pressjoni baxxa, takikardija, edema
<i>Disturbi fis-sistema nervuża:</i>	Komuni:	sturdament
	Mhux komuni:	sturdament ortostatiku
	Mhux maghrufa:	uġiġħ ta' ras
<i>Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika:</i>	Mhux maghrufa:	tinnitus
<i>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali:</i>	Mhux maghrufa:	soghla
<i>Disturbi gastro-intestinali:</i>	Komuni:	dardir/rimettar
	Mhux komuni:	dijarea
	Mhux maghrufa:	dispepsija, diġwesja
<i>Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja:</i>	Komuni:	tnehhi l-awrina b' mod anormali
	Mhux maghrufa:	funzjoni renali indebolita inkluż każijiet izolat ta' kollass renali f'pazjenti f'riskju (ara sezzjoni 4.4)
<i>Disturbi muskolu-skeltrali u tal-connective tissue:</i>	Mhux komuni:	nefha fl-estrematajiet
	Mhux maghrufa:	artralġija, mijalġija
<i>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni:</i>	Mhux maghruf:	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 maghrufa:	każijiet rari ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva bħal angjoedema, raxx, urtikarja
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara:</i>	Mhux maghrufa:	epatite, funzjoni anormali tal-fwied
<i>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider:</i>	Mhux komuni:	disfunzjoni sesswali, tibdil fil-libidu

* Il-frekwenza għal reazzjonijiet avversi mikxufin minn rapporti spontaneji hija deskritta bħala “mhux maghrufa”

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' Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. It-Tabelli 2 u 3 taħt jiddeskrivu fid-dettall ir-reazzjonijiet avversi rrapportati mal-komponenti individwali ta' Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

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

<i>Disturbi ġenerali u</i>	Mhux	uġiġħ fis-sider
----------------------------	------	-----------------

kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata: komuni:

Tabella 3: Reazzjonijiet avversi (minkejja r-relazzjoni mal-prodott mediċinali) rapportati 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:	aritmji kardijaċi
<i>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika:</i>	Mhux magħrufa:	anemija aplastika, dipressjoni tal-mudullun ta' l- ghadam, newtropsja/agranuloċitożi, anemija emolitika, lewkopenja, tromboċitopenja
<i>Disturbi fis-sistema nervuża:</i>	Mhux magħrufa:	Vertigo, parasteżija, sturdament, irrekwitezza
<i>Disturbi fl-ghajnejn:</i>	Mhux magħrufa:	vista mċajpra li tghaddi, xanthopsia
<i>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali:</i>	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, angite nekrotizzanti (vaskulite, vaskulite kutanja), reazzjonijiet tal-ġilda bħal lupus eritematożi, riattivazzjoni tal-lupus eritematożi kutanja, reazzjonijiet fotosensittivi, raxx, urtikarja
<i>Disturbi muskolu-skeltrali u tal-connective tissue:</i>	Mhux magħrufa:	gheja, spazmu 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

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

4.9 Doża eċċessiva

M'hemmx biżżejjed informazzjoni speċifika fuq il-kura ta' doża eċċessiva ta' Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. 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-hasil gastriku. Il-faħam attivati 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' tikkawża 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 ġiex stabbilit kemm jitneħħa hydrochlorothiazide bid-djalizi tad-demm.

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Taghrif farmakodinamiku

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

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS huwa kombinazzjoni ta' antagonist ta' riċettur angiotensin-II, irbesartan u dijuretiku thiazide, hydrochlorothiazide. Il-kombinazzjoni ta' dawn l-ingredjenti għandha effetti anti-ipertensivi miżjud, inaqas il-pressjoni tad-demm fi grad aktar minn kull ingredjent waħdu.

Irbesartan huwa antagonist qawwi, attiv mill-ħalq, antagonist selettiv tar-riċettur angiotensin-II (sub tip AT₁). Huwa mistenni li jimblokka l-ażżjonijiet kollha ta' l-angiotensin-II medjati mir-riċettur AT₁, mingħajr m'għandu x'jaqsam ma' l-oġġini jew rotta ta' sintheżi 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 jipedi l-ACE (kinase-II), enzima li tiġġenera l-angiotensin-II u tiddizintegra 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-effetti anti-ipertensivi 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 kwazi ekwivalenti. L-ażżjoni dijuretika ta' hydrochlorothiazide tnaqqas il-volum tal-plażma, iżjed l-attività tar-renin fil-plażma, u iżjed it-tneħħija ta' l-aldosterone, bil-konsegwenza li iżjed 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 tidda' fi żmien 2 sigħat, u l-oġġla effetti ikun wara madwar 4 sigħat, waqt li l-ażżjoni 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 kienet 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-oġġla effetti jseħħu 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/dijastolika ta' 15.8/10.0 mmHg mnaqqsa għall-placebo. Meta mkejla permezz ta' osservazzjoni tal-pressjoni ambulatorja l-effetti mill-inqas għal aktar ta' Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12.5 mg u Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12.5 mg, rispettivament. Dawn l-effetti tul 24 siegħa kienu osservati mingħajr ma sar tnaqqis eċċessiv tal-pressjoni fl-ogħla effett u huma konsistenti mat-tnaqqis sigur u effettiv tal-pressjoni tul l-intervall ta' doża wahda kuljum.

F'pazjenti li ma kinux ikkontrollati sew meta hadu 25 mg hydrochlorothiazide wahdu, meta ngħataw irbesartan ukoll kellhom tnaqqis miżjud medju fil-pressjoni sistolika/dijastolika 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'Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, 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 Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ma jiddependix mill-età u lanqas mis-sess. Bħal fil-każ ta' prodotti mediċinali ohra li jaffetwaw is-sistema renin-angiotensin, pazjenti suwed bi pressjoni għolja għandhom rispons notevolment anqas għal terapija bi irbesartan 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.

L-effikaċja u s-sigurtà ta' Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 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-parteciċipanti.

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 erghin 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 iehor 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-episodji 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.

5.2 Taghrif farmakokinetiku

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

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

Irbesartan jehel mal-proteina tal-plażma b'madwar 96%, u l-għaqda mal-komponenti taċ-ċelluli tad-demem 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.

Irbesartan juri farmakokinetiċi linjari u proporzjonati mad-doża meta jingħata fuq il-firxa tad-doża ta' 10 sa 600 mg. Għet osservata zieda mhux proporzjonali, fl-assorbiment mill-halq meta tingħata doża iktar minn 600 mg; dan il-mekkanizmu għadu mhux magħruf. It-tnehhija mill-gisem 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 oghla fil-pazjenti nisa bi pressjoni għolja. Madankollu ma kienx hemm differenza fil-half-life u fl-akkumulazzjoni ta' irbesartan. M'hemmx bżonn agġustar tad-doża f'pazjenti nisa. Il-valuri ta' irbesartan AUC u C_{max} kienu wkoll xi ftit iktar fil-pazjenti anzjani (≥ 65 senja) milli fil-pazjenti żgħar (18-40 sena). Madankollu il-half-life terminali ma tbiddlitx b'mod sinifikanti. M'hemmx bżonn agġustar ta' doża f'pazjenti anzjani. Il-medja tal-half life tal-plażma ta' hydrochlorothiazide għet irrapportata li tvarja minn 5-15-il siegħa.

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 magħgħuri li jiċċirkola huwa irbesartan glucuronide (bejn wiehied u iehor 6%). Studji *in vitro* jindikaw li irbesartan huwa primarjament ossidat bl-enzima cytochrome P450 CYP2C9; l-isoenzima CYP3A4 għandha effett negligibbli. 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 tohrogħ 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 tibdil wara 24 siegħa. 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 tbiddlux b'mod sinifikanti. Irbesartan ma jitneħħiex bl-emodijalisi. F'pazjenti bi tnehhija ta' kreatinina < 20 ml/min, l-half-life ta' l-eliminazzjoni ta' hydrochlorothiazide għet irrapportata li tiżdied għal 21 siegħa.

Indeboliment epatiku: f'pazjenti b'cirrozi, minn hafifa għal moderata, il-parametri farmakokinetiċi ta' irbesartan ma jtbiddlux b'mod sinifikanti. Ma sarux studji f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-mediċina

Irbesartan/hydrochlorothiazide: it-tossicità potenzjali tal-kombinazzjoni ta' irbesartan/hydrochlorothiazide wara li tingħata mill-halq għet evalwata f'firien u f'makakki (*macaques*) waqt studji li damu sa 6 xhur. Ma ġewx osservati sejbiet tossikoloġiċi, ta' relevanza, waqt l-użu terapewtiku

fil-bniedem. It-tibdiliet li ġejjin, osservati f'firien u f'makakki li rċewew il-kombinazzjoni ta' irbesartan/ hydrochlorothiazide f'dozi ta' 10/10 u 90/90 mg/kg/jum, deheru wkoll b'wiehed minn dawn iż-żewġ mediċini waħidhom u/jew kienu sekondarji għal tnaqqis tal-pressjoni (ma ġewx osservati interazzjonijiet tossikoloġiċi sinifikanti):

- tibdil fil-kliewi, ikkaratterizzat minn żidiet ħfief fl-urea fis-serum u tal-kreatinina, u iperplazja/ ipertrofija ta' l-apparat jukstaglomerulari, li huma konsegwenza diretta ta' l-interazzjoni ta' irbesartan mas-sistema renin-angiotensin;
- tnaqqis żgħir fil-parametri ta' l-eritrociti (eritrociti, emoglobina, ematokrit);
- telf ta' kulur fl-istonku, ulċeri, nekrozi fokali tal-mukoza gastrika ġew osservati fi ftit firien fi studju ta' 6 xhur fuq it-tossiċità b'irbesartan 90 mg/kg/jum, hydrochlorothiazide 90 mg/kg/jum u irbesartan/hydrochlorothiazide 10/10 mg/kg/jum. Dawn il-leżjonijiet ma ġewx osservati fil-makakki;
- tnaqqis tal-potassium fis-serum minhabba hydrochlorothiazide u mfixkla parzjalment meta hydrochlorothiazide ingħata flimkien ma' irbesartan.

Il-parti l-kbira mill-effetti msemminja hawn fuq jidhru li għaw minhabba l-attività farmakoloġika ta' irbesartan (imblokk ta' l-inibizzjoni stimolata minn angiotensin II tal-helsien ta' renin, b'stimulazzjoni ta' ċelluli li jipproduċu renin) u jsejtnu wkoll b'impedituri ta' enzimi li jikkonvertu angiotensin. Dawn is-sejbiet jidhru li m'għandhomx rilevanza għall-użu ta' dozi terapewtiċi ta' irbesartan/hydrochlorothiazides fil-bnedmin.

Ma deherx li kien hemm effetti teratoġeniċi f'firien li ngħataw irbesartan u hydrochlorothiazide flimkien b'dozi li jipproduċu tossiċità materna. L-effetti tal-kombinazzjoni ta' irbesartan/hydrochlorothiazide fuq il-fertilità għadhom ma ġewx evalwati fi studji fl-annimali, għax m'hemmx evidenza ta' effetti avversi fuq il-fertilità fl-annimali jew fil-bnedmin b'irbesartan jew b'hydrochlorothiazide meta jingħataw waħidhom. Madankollu, antagonist ieħor ta' l-angiotensin-II affetwa l-parametri tal-fertilità waqt studji fuq l-annimali meta ngħata waħdu. Dawn is-sejbiet ġew ukoll osservati b'dozi aktar baxxi ta' dan l-antagonista ieħor ta' l-angiotensin-II meta ngħata flimkien ma' hydrochlorothiazide.

Ma kienx hemm evidenza ta' mutaġeniċità jew klastroġeniċità bil-kombinazzjoni ta' irbesartan/hydrochlorothiazide. Il-potenzjal karċinoġeniku tal-kombinazzjoni ta' irbesartan u hydrochlorothiazide għadu ma ġie evalwat fi studji fuq l-annimali.

Irbesartan: ma kienx hemm evidenza ta' anormalità sistemika jew tossiċità li tattakka l-organu immirat b'dozi klinikament rilevanti. Fi studji mhux kliniċi ta' sigurtà, dozi għoljin ta' irbesartan (≥ 250 mg/kg/jum f'firien u ≥ 100 mg/kg/jum f'makakki) ikkawżaw tnaqqis fil-parametri taċ-ċelluli ħomor tad-dem (eritrociti, emoglobina, ematokrit). B'dozi għoljin hafna (≥ 500 mg/kg/jum) tibdil diġenerattiv fil-kliewi (bħal nefrite interstizjali, nefha tubulari, tubi bażofiliċi, żidiet fil-koncentrazzjonijiet ta' l-urea u tal-kreatinina fil-plazma) ġew stimolati b'irbesartan f'firien u f'makakki u huma meqjusa bħala sekondarji għall-effetti ipotensivi tal-mediċina li waslet għal tnaqqis fil-perfużjoni renali. Iktar minn hekk irbesartan ikkaġuna iperplasja/ipertrofija taċ-ċelluli jukstaglomerulari (f'firien b' ≥ 90 mg/kg/jum, f'makakki b' ≥ 10 mg/kg/jum). Dan it-tibdil kollu kien ikkonsidrat li sejh bl-azzjoni farmakoloġika ta' irbesartan. Għall-dozi terapewtiċi ta' irbesartan fil-bnedmin, ma jidhirx li l-iperplazja/ipertrofija taċ-ċelluli renali jukstaglomerulari għandha xi rilevanza. Ma kienx hemm evidenza ta' mutaġeniċità, klastroġeniċità jew karċinoġeniċità. Studji fuq annimali b'irbesartan urew effetti tossiċi li jgħaddu (żieda fil-formazzjoni tal-ħofor fil-pelvi renali, *hydrourter*, edema ta' taħt il-ġilda) fil-feti tal-firien, li ġew risolvuti wara t-twelid. Fil-fniek, abort jew reassorbiment kmieni ta' l-embriju ġie nnotat b'dozi li kkaġunaw tossiċità sinifikanti fl-omm, li nkludew mwiet. Ma ġewx osservati effetti teratoġeniċi fil-far jew fil-fenek.

Hydrochlorothiazide: għalkemm instabet evidenza ekwivoka għall-effett ġenotossiku u karċinoġeniku f'xi mudelli esperimentali, l-esperjenza estensiva fil-bniedem b'hydrochlorothiazide ma mnexxilhiex turi assoċjazzjoni bejn l-użu tagħha u żieda fin-neoplazmi.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

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 Inkompatibilitajiet

Ma jghoddux f'dan il-każ.

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 originali biex tilqa' mill-umdità.

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

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

Pakketti ta' 28 pillola miksija b'rita; 2 strixxi ta' 14-il pillola miksija b'rita f'folji tal-PVC/PVDC/Aluminju

Pakketti ta' 56 pillola miksija b'rita; 4 strixxi ta' 14-il pillola miksija b'rita f'folji tal-PVC/PVDC/Aluminju.

Pakketti ta' 84 pillola miksija b'rita; 6 strixxi ta' 14-il pillola miksija b'rita f'folji tal-PVC/PVDC/Aluminju.

Pakketti ta' 98 pillola miksija b'rita; 7 strixxi ta' 14-il pillola miksija b'rita f'folji tal-PVC/PVDC/Aluminju.

Pakketti ta' 56 x 1 pillola miksija b'rita; 7 strixxi ta' 8 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 għal skop kummerċjali.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

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

7. ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Ir-Renju Unit

8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/06/369/017-022

9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIGDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI

Data ta' l-ewwel awtorizzazzjoni: 19 ta' Jannar 2007
Data ta' l-ahhar tigdid:

10. DATA TA' META GIET RIVEDUTA L-KITBA

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq il-website ta' l-Aġenzija Ewropeja dwar il-Medicini (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzati

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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.

Sustanza mhux attiva:

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

Ghal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, 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

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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:

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

Mhux irrikmandati doži oġġla minn 300 mg irbesartan/25 mg hydrochlorothiazide darba kuljum.

Meta neċessarju, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS jista' jingħata ma' prodott medikinali ieħor kontra l-pressjoni għolja (ara sezzjoni 4.5).

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

Indeboliment epatiku: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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' Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS f'pazjenti b'indeboliment epatiku minn hafif sa moderat (ara sezzjoni 4.3).

Pazjenti anzjani: m'hemmx bżonn aġġustar fid-doża ta' Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS f'pazjenti anzjani.

Pazjenti tfal: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS m'huwiex rakkomandat għall-użu fit-tfal u l-adolxxenti minhabba nuqqas ta' tagħrif dwar is-sigurtà u l-effikaċja.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi, għal xi sustanzi mhux attivi (ara 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)
- Ipokaliġmja rifrattorja, iperkalċimja
- Indeboliment epatiku sever, ċirrozi biljari u kolestazi

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Pressjoni baxxa - Pazjenti bi tnaqqis ta' volum: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 dijuretika qawwija, dieta restrittiva mill-melħ, dijarea jew rimettar. Dawn il-kondizzjonijiet għandhom jiġu korretti qabel tinbeda il-kura b'Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

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'hemm xejn dokumentat li dan isir b'Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, effetti simili għandhom ikunu mistennija.

Indeboliment renali u trapjant tal-kliwi: meta Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS jingħata lill-pazjenti li riċentament kellhom trapjant tal-kliwi. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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-dijuretika thiazide. M'hemmx bżonn aġġustar fid-doża f'pazjenti b'indeboliment renali jekk il-tnehhija tal-krejinina tkun ≥ 30 ml/min. Madankollu, f'pazjenti b'indeboliment renali minn hafif sa moderat (tnehhija tal-krejinina ≥ 30 ml/min iżda < 60 ml/min) din id-doża fissa kombinata għandha tiġi mogħtija b'attenzjoni.

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'Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS f'pazjenti b'indeboliment epatiku.

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

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

Effetti metabolici u endokrinali: it-terapija bit-thiazide tista' tfixxkel it-tolleranza tal-glucose. F'pazjenti dijabetiċi jista' jkun hemm bżonn ta' aġġustar fid-doża ta' l-insulina jew mediċini ipoglicemiċi li jittiehdu mill-halq. Waqt it-terapija bit-thiazide tista' tibda tidher id-dijabete li ma tkunx dehret qabel. Żidiet fil-livelli tal-kolesterol u tat-trigliceridi ġew assoċjati mat-terapija diuretika thiazide; madankollu b'doża ta' 12.5 mg ta' Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, 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 diuretika, għandhom jiġu determinati perjodikament fi spazju ta' żmien xieraq l-elettroliti fis-serum.

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

Għalkemm ipokaliġmja tista' tiżviluppa bl-użu ta' diuretici thiazide, terapija konkorrenti ma' irbesartan tista' tnaqqas l-ipokaliġmja ikkagunata mid-diuretici. Ir-riskju ta' l-ipokaliġmja huwa l-akbar f'pazjenti b'cirrozi 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 Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS fih irbesartan, jista' jkun hemm iperkaliġmja 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-diuretici li ma jnaqqasx il-potassium, supplimenti tal-potassium jew sostituti li fihom il-potassium għandhom jingħataw b'attenzjoni flimkien ma' Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS (ara sezzjoni 4.5).

M'hemm l-ebda evidenza li turi li irbesartan inaqqas jew jimpedixxi l-iponatremija kkaġunata mid-diuretici. Ġeneralment, in-nuqqas tal-chloride jkun hafif u hafna drabi ma jinhtieġx li tingħata kura. Thiazides jistgħu jnaqqsu t-tnehhija urinarja tal-calcium u jikkagunaw li l-calcium fis-serum jogħla xi ftit f'intervalli maqsuma fl-assenza ta' mard magħruf fil-metaboliżmu tal-calcium. Iperkalċemija qawwija tista' tkun ta' evidenza li hemm ipertajroidiżmu mistohbi. Thiazides għandhom jitwaqqfu qabel ma jsiru t-testijiet fuq il-funzjoni tal-paratiroidi.

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

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

Testijiet anti-doping: hydrochlorothiazide li jinsab f'dan il-prodott mediċinali tista' tipproduċi riżultat analitiku pozittiv 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 jaffettwaw din is-sistema ġew assoċjati ma' pressjoni baxxa akuta, azotemja, oligurja, jew rament insuffiċjenza renali akuta. 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' diuretici thiazide ġie rrapportat li jaggrava jew jattiva lupus erythematosus sistemiku.

Każijiet ta' reazzjonijiet ta' fotosensittività ġew irrapportati b'diuretici ta' thiazides (ara sezzjoni 4.8). Jekk issehh reazzjoni ta' fotosensittività matul it-trattament, huwa rrakkomandat li t-trattament

jitwaqqaf. Jekk jitqies li jkun hemm bżonn l-ghoti mill-ġdid ta' dijuretiku, huwa rakkomandat li jiġu protetti partijiet esposti għax-xemx jew għal UVA artifiċjali.

Tqala: Antagonisti tar-riċettur ta' angiotensin II ma għandhomx jinbnew matul it-tqala. Sakemm terapija b'AIIRA ma tkunx meqjusa essenzjali, il-pazjenti li jkunu qegħdin jippjanaw li joħroġu 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'AIIRAs għandu jitwaqqaf minnufih, u jekk xieraq, għandha tinbeda terapija alternattiva (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.6).

Lactose: dan il-prodott mediċinali fih il-lactose. Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, id-defiċjenza ta' Lapp lactase jew assorbiment hażin tal-glucose-galactose m'għandhomx jiehdu dan il-prodott mediċinali.

4.5 Prodotti mediċinali oħra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarijiet oħra li jistgħu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott

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

Lithium: zidiet reversibbli tal-koncentrazzjonijiet ta' lithium fis-serum u tossiċità ġew irrapporati waqt l-amministrazzjoni konkomitanti tal-lithium ma' l-impedituri ta' l-enzimi li jikkonvertu angiotensin. Effetti simili ġew irrapporati rarament kienet b'irbesartan sa issa. U wkoll, tneħħija renali ta' lithium tnaqqas b'thiazides u għalhekk, ir-riskju ta' tossiċità minn lithium tista' tiżdied b'irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Għalhekk, il-kombinazzjoni ta' lithium u Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS mhix irrikmandata (ara sezzjoni 4.4). Jekk tinħass il-htiega 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 ipokaliemja (p.e. dijuretici 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' dijuretici potassium-sparing, supplimenti tal-potassium, sostituti tal-melħ li fihom il-potassium u mediċini oħra li jistgħu jzidu 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'tibdil tal-potassium fis-serum: osservazzjoni peridika tal-potassium fis-serum hija rrikmandata meta Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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.

Bhal 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 ghandha tinghata konsiderazzjoni għall-monitoraġġ tal-funzjoni renali wara l-bidu ta' terapja konkomitanti, u perjodikament wara.

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 inghata 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 jinghataw flimkien, il-prodotti mediċinali segwenti jistgħu jinteraġixxu ma' dijuretiċi 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;

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

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, natrijuriċi 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-muskoli skeletali (p.e. tubocurarine): l-effetti ta' rilassanti nondepolarizing tal-muskoli skeletali jistgħu jiżiedu b'hydrochlorothiazide;

Mediċini kontra l-gotta: jista' jkun hemm il-bżonn ta' aġġustar tad-dozi ta' mediċini kontra l-gotta minhabba li hydrochlorothiazide jista' jgħolli l-livell ta' serum uric acid. Jista' jkun hemm bżonn zieda 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 jinghataw 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;

Interazzjonijiet oħra: thiazides jistgħu jżidu l-effet iperglicemiku tal-beta-blockers u ta' diazoxide. Il-mediċini antikolinergiċi (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 ċitotossiċi (p.e. cyclophosphamide, methotrexate) u jżidu l-effetti majolosoppressivi tagħhom.

4.6 Tqala u Treddigh

Tqala:

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 epidemjologika dwar ir-riskju tat-teragenocità wara espożizzjoni għal inibituri ACE matul l-ewwel tliet xhur tat-tqala ma kienitx konklussiva; madankollu, zieda żghira fir-riskju ma tistax tiġi eskluża. Filwaqt li ma hemm ebda data epidemjologika dwar ir-riskji b'Inibituri ta' Reċetturi ta' Angiotensin II (AIIRAs), jistgħu jeżistu riskji simili għal din il-klassi ta' mediċini. Sakemm terapija AIIRAs kontinwa mhijiex meqjusa essenzjali, il-pazjenti li jkunu qeghdin jipplanaw li johorġu 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' AIIRAs għandu jitwaqqaf minnufih, u, jekk xieraq, għandha tinbeda terapija alternattiva.

Espożizzjoni għal terapija AIIRA matul it-tieni u t-tielet trimestri hija maghrufa 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 rakkomandat kontroll bl-ultrasound tal-funzjoni renali u tal-kranju.

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

Thiazides jgħaddu mill-plaċenta u jsibu ruħhom fid-demmi tal-kurdun. Jistgħu iġibu nuqqas fil-perfuzjoni tal-plaċenta, disturbu fl-elettroliti tal-fetu u possibbilment reazzjonijiet oħra li għaww fuq l-adulti. Gew irrapportati każijiet ta' tromboċitopenja fi trabi tat-twelid jew suffejra fil-fetu jew fit-trabi tat-twelid meta l-omm inghatat il-kura bit-thiazide. Bili Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS fih hydrochlorothiazide, mhux irrikmandat waqt l-ewwel trimestru tat-tqala. Jinhtieg li tinghata kura alternattiva qabel ma jkun hemm il-hsieb ta' tqala.

Treddigh:

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Skond il-kwalitajiet farmakodinamici tiegħu, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS mhux suppost li jkollu effetti fuq din il-hila. Waqt is-sewqan jew thaddim ta' magni wiehed għandu joqghod attent għax xi kultant jista' jhoss xi sturdament jew ghejja waqt il-kura kontra l-pressjoni għolja.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

L-ghoti ta' irbesartan/hydrochlorothiazide flimkien:

It-Tabella 1 tagħti r-reazzjonijiet avversi osservati minn rapportaġġ spontanju u fi provi kkontrollati bi placebo li fihom 898 pazjent bi pressjoni għolja rċieview għadd ta' dozi (medda: 37.5 mg/6.25 mg sa 300 mg/25 mg irbesartan/hydrochlorothiazide) u reazzjonijiet avversi minn rapportaġġ spontanju.

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 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 maghrufa:	uġiġh ta' ras
<i>Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika:</i>	Mhux maghrufa:	tinnitus
<i>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali:</i>	Mhux maghrufa:	soghla
<i>Disturbi gastro-intestinali:</i>	Komuni:	dardir/rimettar
	Mhux komuni:	dijarea
	Mhux maghrufa:	dispepsija, diġwesja
<i>Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja:</i>	Komuni:	tnehhi l-awrina b' mod anormali
	Mhux maghrufa:	funzjoni renali indebolita inkluż każijiet izolat ta' kollass renali f'pazjenti f'riskju (ara sezzjoni 4.4)
<i>Disturbi muskolu-skeltrali u tal-connective tissue:</i>	Mhux komuni:	nefha fl-estrematajiet
	Mhux maghrufa:	artralġija, mijalġija
<i>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni:</i>	Mhux maghruf:	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 maghrufa:	każijiet rari ta' reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva bħal angjoedema, raxx, urtikarja
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara:</i>	Mhux maghrufa:	epatite, funzjoni anormali tal-fwied
<i>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider:</i>	Mhux komuni:	disfunzjoni sesswali, tibdil fil-libidu

* Il-frekwenza għal reazzjonijiet avversi mikxufin minn rapporti spontaneji hija deskritta bħala "mhux maghrufa"

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' Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. It-Tabelli 2 u 3 taht jiddeskrivu fid-dettall ir-reazzjonijiet avversi rrapportati mal-komponenti individwali ta' Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

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

<i>Disturbi ġenerali u</i>	Mhux	uġiġh fis-sider
----------------------------	------	-----------------

kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata: komuni:

Tabella 3: Reazzjonijiet avversi (minkejja r-relazzjoni mal-prodott mediċinali) rapportati ma' l-użu ta' **hydrochlorothiazide** wahdu

<i>Investigazzjonijiet:</i>	Mhux maghrufa:	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 maghrufa:	aritmji kardijaċi
<i>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika:</i>	Mhux maghrufa:	anemija aplastika, dipressjoni tal-mudullun ta' l-ghadam, newtropa/agrauloċitożi, anemija emolitika, lewkopenja, tromboċitopenja
<i>Disturbi fis-sistema nervuża:</i>	Mhux maghrufa:	Vertigo, parasteżija, sturdament, irrekwitezza
<i>Disturbi fl-ghajnejn:</i>	Mhux maghrufa:	vista mċajpra li tghaddi, xanthopsia
<i>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali:</i>	Mhux maghrufa:	diffikultà respiratorja (inkluż pulmonite u edema pulmonari)
<i>Disturbi gastro-intestinali:</i>	Mhux maghrufa:	pankreatite, anoressja, dijarea, stitikezza, irritazzjoni fl-istonku, sijaladenite, nuqqas ta' aptit
<i>Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja:</i>	Mhux maghrufa:	nefrite interstizjali, disfunzjoni renali
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda:</i>	Mhux maghrufa:	reazzjonijiet anafilattici, nekroliżi epidermali tossika, angite nekrotizzanti (vaskulite, vaskulite kutanja), reazzjonijiet tal-ġilda bħal lupus eritematożi, riattivazzjoni tal-lupus eritematożi kutanja, reazzjonijiet fotosensittivi, raxx, urtikarja
<i>Disturbi muskolu-skeltrali u tal-connective tissue:</i>	Mhux maghrufa:	gheja, spazmu tal-muskoli
<i>Disturbi vaskulari:</i>	Mhux maghrufa:	pressjoni baxxa tal-qagħda
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata:</i>	Mhux maghrufa:	deni
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara:</i>	Mhux maghrufa:	suffejra (suffejra intraepatika kolestatika)
<i>Disturbi psikjatriċi:</i>	Mhux maghrufa:	dipressjoni, disturbi fl-irqad

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

4.9 Doża eċċessiva

M'hemmx biżżejjed informazzjoni speċifika fuq il-kura ta' doża eċċessiva ta' Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. 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-hasil 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 diġurezi 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 ġiex stabbilit kemm jitneħħa hydrochlorothiazide bid-djalizi tad-demmi.

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Taghrif farmakodinamiku

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

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS huwa kombinazzjoni ta' antagonist ta' riċettur angiotensin-II, irbesartan u dijuretiku thiazide, hydrochlorothiazide. Il-kombinazzjoni ta' dawn l-ingredjenti għandha effetti anti-ipertensivi miżjud, inaqas il-pressjoni tad-demmi fi grad aktar minn kull ingredjent waħdu.

Irbesartan huwa antagonist qawwi, attiv mill-ħalq, antagonist selettiv tar-riċettur angiotensin-II (sub tip AT₁). Huwa mistenni li jimblokka l-ażżjonijiet kollha ta' l-angiotensin-II medjati mir-riċettur AT₁, mingħajr m'għandu x'jaqsam ma' l-oġġini jew rotta ta' sintheżi 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 jipedi l-ACE (kinase-II), enzima li tiġġenera l-angiotensin-II u tiddizintegra 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-effetti anti-ipertensivi tad-dijuretiċi tat-tip thiazide. Thiazides jaffettwaw il-mekkaniżmu tubulari renali tar-riassorbiment ta' l-elettroliti u jzidu direttament l-eskrezzjoni tas-sodium u tal-chloride f'ammonti kwazi ekwivalenti. L-ażżjoni dijuretika ta' hydrochlorothiazide tnaqqas il-volum tal-plażma, iżżid l-attività tar-renin fil-plażma, u iżżid it-tneħħija ta' l-aldosterone, bil-konsegwenza li iżżid 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 tidda' fi żmien 2 sigħat, u l-oġġla effetti ikun wara madwar 4 sigħat, waqt li l-ażżjoni 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 kienet 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-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 jseħħu 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/dijastolika ta' 15.8/10.0 mmHg mnaqqsa għall-placebo. Meta mkejla permezz ta' osservazzjoni tal-pressjoni ambulatorja l-effetti mill-inqas għal aktar ta' Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12.5 mg u Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12.5 mg, rispettivament. Dawn l-effetti tul 24 siegħa kienu osservati mingħajr ma sar tnaqqis eċċessiv tal-pressjoni fl-ogħla effett u huma konsistenti mat-tnaqqis sigur u effettiv tal-pressjoni tul l-intervall ta' doża wahda kuljum.

F'pazjenti li ma kinux ikkontrollati sew meta hadu 25 mg hydrochlorothiazide wahdu, meta ngħataw irbesartan ukoll kellhom tnaqqis miżjud medju fil-pressjoni sistolika/dijastolika 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'Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, 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 Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ma jiddependix mill-età u lanqas mis-sess. Bħal fil-każ ta' prodotti mediċinali ohra li jaffetwaw is-sistema renin-angiotensin, pazjenti suwed bi pressjoni għolja għandhom rispons notevolment anqas għal terapija bi irbesartan 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.

L-effikaċja u s-sigurtà ta' Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 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-parteciċipanti.

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 erghin 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 iehor 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-episodji 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.

5.2 Taghrif farmakokinetiku

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

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

Irbesartan jehel mal-proteina tal-plażma b'madwar 96%, u l-għaqda mal-komponenti taċ-ċelluli tad-demem 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.

Irbesartan juri farmakokinetiċi linjari u proporzjonati mad-doża meta jingħata fuq il-firxa tad-doża ta' 10 sa 600 mg. Għet osservata zieda mhux proporzjonali, fl-assorbiment mill-halq meta tingħata doża iktar minn 600 mg; dan il-mekkanizmu għadu mhux magħruf. It-tnehhija mill-gisem 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 oghla fil-pazjenti nisa bi pressjoni għolja. Madankollu ma kienx hemm differenza fil-half-life u fl-akkumulazzjoni ta' irbesartan. M'hemmx bżonn agġustar tad-doża f'pazjenti nisa. Il-valuri ta' irbesartan AUC u C_{max} kienu wkoll xi ftit iktar fil-pazjenti anzjani (≥ 65 senja) milli fil-pazjenti żgħar (18-40 sena). Madankollu il-half-life terminali ma tbiddlitx b'mod sinifikanti. M'hemmx bżonn agġustar ta' doża f'pazjenti anzjani. Il-medja tal-half life tal-plażma ta' hydrochlorothiazide għet irrapportata li tvarja minn 5-15-il siegħa.

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 magħgħuri li jiċċirkola huwa irbesartan glucuronide (bejn wiehied u ieħor 6%). Studji *in vitro* jindikaw li irbesartan huwa primarjament ossidat bl-enzima cytochrome P450 CYP2C9; l-isoenzima CYP3A4 għandha effett negligibbli. 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 tohrogħ 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 tibdil wara 24 siegħa. 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 tbiddlux b'mod sinifikanti. Irbesartan ma jitneħħiex bl-emodijalisi. F'pazjenti bi tnehhija ta' kreatinina < 20 ml/min, l-half-life ta' l-eliminazzjoni ta' hydrochlorothiazide għet irrapportata li tiżdied għal 21 siegħa.

Indeboliment epatiku: f'pazjenti b'cirrozi, minn hafifa għal moderata, il-parametri farmakokinetiċi ta' irbesartan ma jtbiddlux b'mod sinifikanti. Ma sarux studji f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-mediċina

Irbesartan/hydrochlorothiazide: it-tossicità potenzjali tal-kombinazzjoni ta' irbesartan/hydrochlorothiazide wara li tingħata mill-halq għet evalwata f'firien u f'makakki (*macaques*) waqt studji li damu sa 6 xhur. Ma ġewx osservati sejbiet tossikoloġiċi, ta' rilevanza, waqt l-użu terapewtiku

fil-bniedem. It-tibdiliet li ġejjin, osservati f'firien u f'makakki li rċewew il-kombinazzjoni ta' irbesartan/ hydrochlorothiazide f'dozi ta' 10/10 u 90/90 mg/kg/jum, deheru wkoll b'wiehed minn dawn iż-żewġ mediċini waħidhom u/jew kienu sekondarji għal tnaqqis tal-pressjoni (ma ġewx osservati interazzjonijiet tossikoloġiċi sinifikanti):

- tibdil fil-kliewi, ikkaratterizzat minn żidiet ħfief fl-urea fis-serum u tal-kreatinina, u iperplazja/ipertrofija ta' l-apparat jukstaglomerulari, li huma konsegwenza diretta ta' l-interazzjoni ta' irbesartan mas-sistema renin-angiotensin;
- tnaqqis żgħir fil-parametri ta' l-eritrociti (eritrociti, emoglobina, ematokrit);
- telf ta' kulur fl-istonku, ulċeri, nekrozi fokali tal-mukoza gastrika ġew osservati fi ftit firien fi studju ta' 6 xhur fuq it-tossiċità b'irbesartan 90 mg/kg/jum, hydrochlorothiazide 90 mg/kg/jum u irbesartan/hydrochlorothiazide 10/10 mg/kg/jum. Dawn il-leżjonijiet ma ġewx osservati fil-makakki;
- tnaqqis tal-potassium fis-serum minhabba hydrochlorothiazide u mfixkla parzjalment meta hydrochlorothiazide ingħata flimkien ma' irbesartan.

Il-parti l-kbira mill-effetti msemmija hawn fuq jidhru li għaw minhabba l-attività farmakoloġika ta' irbesartan (imblokk ta' l-inibizzjoni stimolata minn angiotensin II tal-helsien ta' renin, b'stimulazzjoni ta' ċelluli li jipproduċu renin) u jseħhu wkoll b'impedituri ta' enzimi li jikkonvertu angiotensin. Dawn is-sejbiet jidhru li m'għandhomx rilevanza għall-użu ta' dozi terapewtiċi ta' irbesartan/hydrochlorothiazides fil-bnedmin.

Ma deherx li kien hemm effetti teratoġeniċi f'firien li ngħataw irbesartan u hydrochlorothiazide flimkien b'dozi li jipproduċu tossiċità materna. L-effetti tal-kombinazzjoni ta' irbesartan/hydrochlorothiazide fuq il-fertilità għadhom ma ġewx evalwati fi studji fl-annimali, għax m'hemmx evidenza ta' effetti avversi fuq il-fertilità fl-annimali jew fil-bnedmin b'irbesartan jew b'hydrochlorothiazide meta jingħataw waħidhom. Madankollu, antagonist ieħor ta' l-angiotensin-II affetwa l-parametri tal-fertilità waqt studji fuq l-annimali meta ngħata waħdu. Dawn is-sejbiet ġew ukoll osservati b'dozi aktar baxxi ta' dan l-antagonista ieħor ta' l-angiotensin-II meta ngħata flimkien ma' hydrochlorothiazide.

Ma kienx hemm evidenza ta' mutaġeniċità jew klastroġeniċità bil-kombinazzjoni ta' irbesartan/hydrochlorothiazide. Il-potenzjal karċinoġeniku tal-kombinazzjoni ta' irbesartan u hydrochlorothiazide għadu ma ġie evalwat fi studji fuq l-annimali.

Irbesartan: ma kienx hemm evidenza ta' anormalità sistemika jew tossiċità li tattakka l-organu immirat b'dozi klinikament rilevanti. Fi studji mhux kliniċi ta' sigurtà, dozi għoljin ta' irbesartan (≥ 250 mg/kg/jum f'firien u ≥ 100 mg/kg/jum f'makakki) ikkawżaw tnaqqis fil-parametri taċ-ċelluli ħomor tad-dem (eritrociti, emoglobina, ematokrit). B'dozi għoljin hafna (≥ 500 mg/kg/jum) tibdil diġenerattiv fil-kliewi (bħal nefrite interstizjali, nefha tubulari, tubi bażofiliċi, żidiet fil-koncentrazzjonijiet ta' l-urea u tal-kreatinina fil-plazma) ġew stimutati b'irbesartan f'firien u f'makakki u huma meqjusa bħala sekondarji għall-effetti ipotensivi tal-mediċina li waslet għal tnaqqis fil-perfużjoni renali. Iktar minn hekk irbesartan ikkaġuna iperplasja/ipertrofija taċ-ċelluli jukstaglomerulari (f'firien b' ≥ 90 mg/kg/jum, f'makakki b' ≥ 10 mg/kg/jum). Dan it-tibdil kollu kien ikkonsidrat li seħh bl-azzjoni farmakoloġika ta' irbesartan. Għall-dozi terapewtiċi ta' irbesartan fil-bnedmin, ma jidhirx li l-iperplazja/ipertrofija taċ-ċelluli renali jukstaglomerulari għandha xi rilevanza. Ma kienx hemm evidenza ta' mutaġeniċità, klastroġeniċità jew karċinoġeniċità. Studji fuq annimali b'irbesartan urew effetti tossiċi li jgħaddu (żieda fil-formazzjoni tal-ħofor fil-pelvi renali, *hydrourter*, edema ta' taħt il-ġilda) fil-feti tal-firien, li ġew risolvuti wara t-twelid. Fil-fniek, abort jew reassorbiment kmieni ta' l-embriju ġie nnotat b'dozi li kkaġunaw tossiċità sinifikanti fl-omm, li nkludew mwiet. Ma ġewx osservati effetti teratoġeniċi fil-far jew fil-fenek.

Hydrochlorothiazide: għalkemm instabet evidenza ekwivoka għall-effett ġenotossiku u karċinoġeniku f'xi mudelli esperimentali, l-esperjenza estensiva fil-bniedem b'hydrochlorothiazide ma mnexxilhiex turi assoċjazzjoni bejn l-użu tagħha u żieda fin-neoplazmi.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

Qalba tal-pillola:

Lactose monohydrate
Microcrystalline cellulose
Croscarmellose sodium
Lamtu preġelatinizzat
Silicon dioxide
Magnesium stearate
Ferric oxides homor u sofor

Kisja b'rita:

Lactose monohydrate
Hypromellose
Titanium dioxide
Macrogol 3350
Ferric oxides homor u suwed
Carnauba wax

6.2 Inkompatibilitajiet

Ma jghoddux f'dan il-każ.

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 biex tilqa' mill-umdità.

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

Pakketti ta' 14-il pillola miksija b'rita; strixxa ta' 14-il pillola miksija b'rita f'folji tal-PVC/PVDC/Aluminju
Pakketti ta' 28 pillola miksija b'rita; 2 strixxi ta' 14-il pillola miksija b'rita f'folji tal-PCV/PVDC/Aluminju
Pakketti ta' 56 pillola miksija b'rita; 4 strixxi ta' 14-il pillola miksija b'rita f'folji tal-PVC/PVDC/Aluminju
Pakketti ta' 84 pillola miksija b'rita; 6 strixxi ta' 14-il pillola miksija b'rita f'folji tal-PVC/PVDC/Aluminju
Pakketti ta' 98 pillola miksija b'rita; 7 strixxi ta' 14-il pillola miksija b'rita f'folji tal-PVC/PVDC/Aluminju
Pakketti ta' 56 x 1 pillola miksija b'rita; 7 strixxi ta' 8 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 għal skop kummerċjali.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

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

7. ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Ir-Renju Unit

8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/06/369/023-028

9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIGDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI

Data ta' l-ewwel awtorizzazzjoni: 19 ta' Jannar 2007
Data ta' l-ahhar tigdid:

10. DATA TA' META GIET RIVEDUTA L-KITBA

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq il-website ta' l-Aġenzija Ewropeja dwar il-Medicini (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Prodott medicinali li m'ghadux awtorizzati

ANNESS II

- A. DETENTURI TA' L-AWTORIZZAZZJONI TAL-MANIFATTURA
RESPONSABBLI GHALL-IMPORTAZZJONI U L-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KUNDIZZJONIJIET TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-
SUQ**

A. DETENTURI TA' L-AWTORIZZAZZJONI TAL-MANIFATTURA RESPONSABBLI GĦALL-IMPORTAZZJONI U L-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizzi tal-manifatturi responsabbli għall-importazzjoni u l-hruġ tal-lott

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

Sanofi-Synthelabo Limited
Edgefield Avenue
Fawdon
Newcastle Upon Tyne
Tyne & Wear NE3 3TT
Ir-Renju Unit

Chinoïn Private Co. Ltd.
Lévai u.5.
2112 Veresegyhaz
L-Ungerija

Sanofi Winthrop Industrie
30-36, avenue Gustave Eiffel
37100 Tours
Franza

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. KUNDIZZJONIJIET TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **KUNDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FUQ IL-FORNIMENT U L-UŻU IMPOSTI FUQ ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Prodott mediċinali jingħata bir-riċetta tat-tabib

- **KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TA' L-UŻU MINGĦAJR PERIKLU U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Ma jgħoddx f'dan il-każ.

- **KUNDIZZJONIJIET OHRA**

Iċ-ċiklu tal-PSUR ta' Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS huwa allinjat mal-prodott cross-referred, KARVEZIDE, sakemm mhux speċifikat mod ieħor.

Sistema ta' farmakoviġilanza

Id-detentur ta' l-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għandu jiżgura li s-sistema ta' farmakoviġilanza, kif deskritta fil-verżjoni 3.0 ippreżentata fil-Modulu 1.8.1. ta' l-Applikazzjoni għall-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq, tkun fis-seħh u li din tkun qeghda taħdem qabel u waqt li l-prodott ikun fis-suq.

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzati

ANNEX III

TIKKETTA U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTA

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzat

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**PAKKETT TA' BARRA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Pilloli Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Sustanzi mhux attivi: fih ukoll lactose monohydrate.

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 JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' META JISKADI**

JIS

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx 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 TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Ir-Renju Unit

12. NUMRI TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/06/369/001 - 14-il pillola
EU/1/06/369/002 - 28 pillola
EU/1/06/369/003 - 56 pillola
EU/1/06/369/004 - 56 x 1 pillola
EU/1/06/369/005 - 98 pillola

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12.5 mg

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12.5 mg pilloli
irbesartan/hydrochlorothiazide

2. ISEM TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. DATA TA' META JISKADI

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

14 - 28 - 56 – 98-il pillola:

It-Tnejn

It-Tlieta

L-Erbgha

Il-Hamis

Il-Gimgha

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 Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Sustanzi mhux attivi: fih ukoll lactose monohydrate.

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 JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' META JISKADI**

JIS

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx 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 TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Ir-Renju Unit

12. NUMRI TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/06/369/006 - 14-il pillola
EU/1/06/369/007 - 28 pillola
EU/1/06/369/008 - 56 pillola
EU/1/06/369/009 - 56 x 1 pillola
EU/1/06/369/010 - 98 pillola

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12.5 mg

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12.5 mg pilloli
irbesartan/hydrochlorothiazide

2. ISEM TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. DATA TA' META JISKADI

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

14 - 28 - 56 – 98-il pillola:

It-Tnejn

It-Tlieta

L-Erbgha

Il-Hamis

Il-Gimgha

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**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Sustanzi mhux attivi: fih ukoll lactose monohydrate.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA/IET SPECJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' META JISKADI**

JIS

9. KUNDIZZJONIJIET SPECJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

Ahżen 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 TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Ir-Renju Unit

12. NUMRI TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/06/369/011 - 14-il pillola
EU/1/06/369/012 - 28 pillola
EU/1/06/369/013 - 56 pillola
EU/1/06/369/014 - 56 x 1 pillola
EU/1/06/369/015 - 84 pillola
EU/1/06/369/016 - 98 pillola

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bil-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12.5 mg

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12.5 mg pilloli
irbesartan/hydrochlorothiazide

2. ISEM TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. DATA TA' META JISKADI

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

14 - 28 - 56 - 84 - 98-il pillola:

It-Tnejn

It-Tlieta

L-Erbgha

Il-Hamis

Il-Gimgha

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**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Sustanzi mhux attivi: fih ukoll lactose monohydrate.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA/IET SPECJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' META JISKADI**

JIS

9. KUNDIZZJONIJIET SPECJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

Ahżen 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 TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Ir-Renju Unit

12. NUMRI TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/06/369/017 - 14-il pillola
EU/1/06/369/018 - 28 pillola
EU/1/06/369/019 - 56 pillola
EU/1/06/369/020 - 56 x 1 pillola
EU/1/06/369/021 - 84 pillola
EU/1/06/369/022 - 98 pillola

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bil-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12.5 mg

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12.5 mg pilloli
irbesartan/hydrochlorothiazide

2. ISEM TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. DATA TA' META JISKADI

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

14 - 28 - 56 - 84 - 98-il pillola:

It-Tnejn

It-Tlieta

L-Erbgha

Il-Hamis

Il-Gimgha

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

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Sustanzi mhux attivi: fih ukoll lactose monohydrate.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA/IET SPECJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS

9. KUNDIZZJONIJIET SPECJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

Ahżen 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 TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Ir-Renju Unit

12. NUMRI TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/06/369/023 - 14-il pillola
EU/1/06/369/024 - 28 pillola
EU/1/06/369/025 - 56 pillola
EU/1/06/369/026 - 56 x 1 pillola
EU/1/06/369/027 - 84 pillola
EU/1/06/369/028 - 98 pillola

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bil-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg pilloli
irbesartan/hydrochlorothiazide

2. ISEM TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. DATA TA' META JISKADI

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

14 - 28 - 56 - 84 - 98-il pillola:

It-Tnejn

It-Tlieta

L-Erbgha

Il-Hamis

Il-Gimgha

Is-Sibt

Il-Hadd

56 x 1 pillola:

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzat

FULJETT TA' TAGHRIF: INFORMAZZJONI GHAL MIN QED JAGHMEL UŻU MINNU
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS Pilloli 150 mg/12.5 mg
irbesartan/hydrochlorothiazide

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek. M'għandekx tgħaddiha lil persuni ohra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sintomi bħal tiegħek.
- Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li m'humieħ imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS u għalxiex jintuża
2. Qabel ma tiehu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
3. Kif għandek tiehu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
4. Effetti sekondarji li jista' jkollu
5. Kif taħžen Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
6. Aktar tagħrif

1. X'INHU IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS U GħALXIEX JINTUŻA

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS hu kombinazzjoni ta' żewġ sustanzi attivi, irbesartan u hydrochlorothiazide.

Irbesartan jappartjeni għall-grupp ta' mediċini magħrufin bħala antagonisti tar-riċetturi angiotensin-II. Angiotensin-II hija sustanza li jagħmel il-ġisem li tingħaqad mar-riċetturi fil-vini u gġegħelhom jissikkaw. B'hekk tirriżulta żieda fil-pressjoni. Irbesartan ma jhallix angiotensin-II jingħaqad ma dawn ir-riċetturi, b'hekk il-vini tad-demmi jirrilassaw u l-pressjoni tinżel.

Hydrochlorothiazide hija waħda mill-grupp ta' mediċini (jissejhu dijuretiċi thiazide) li jikkagunaw żieda fil-hruġ ta' l-awrina u b'hekk tinżel il-pressjoni.

Iż-żewġ sustanzi attivi f'Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS jahdmu flimkien biex inaqqsu l-pressjoni iktar milli kieku jingħataw waħidhom.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS jintuża biex jikkura pressjoni tad-demmi għolja, meta l-kura b'irbesartan jew hydrochlorothiazide waħedhom ma tippovdix kontroll adattat għall-pressjoni tiegħek.

2. QABEL MA TIEHU IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Tihux Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

- jekk inti **allergiku/a** (tbat minn sensitività eċċessiva) għal irbesartan jew sustanzi ohra ta' Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
- jekk inti **allergiku/a** (tbat minn sensitività eċċessiva) għal hydrochlorothiazide jew mediċini ohra derivati minn sulfonamide
- jekk inti **iktar minn 3 xhur tqila**. (Ikun aħjar ukoll li tevita Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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-demmi tiegħek**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS m'għandux jingħata lit-tfal u lill-adoloxxenti (inqas minn 18-il sena).

Oqghod attent hafna b'Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Avża lit-tabib tieghek jekk xi wahda minn dawn tapplika ghalik:

- jekk ikollok **rimettar jew dijarea eċċessiva**
- jekk inti tbat minn **problemi tal-kliewi**, jew ghandek **trapjant tal-kliewi**
- jekk inti tbat minn **problemi tal-qalb**
- jekk inti tbat minn **problemi tal-fwied**
- jekk inti tbat mid-**dijabete**
- jekk inti tbat minn **lupus erythematosus** (maghruf ukoll b'hal 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).

Ghandek tavża lit-tabib tieghek jekk tahseb li inti tqila (jew li tista' tingabad tqila). Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS mhuwiex rakkomandat kmieni matul it-tqala, u m'għandux jittiehed jekk int iktar minn 3 xhur tqila, għax jista' jikkawża hsara serja lit-tarbija tieghek jekk jintuża f'dak l-istadju tat-tqala (ara s-sezzjoni dwar it-tqala).

Int ghandek tgħid ukoll lit-tabib tieghek:

- jekk int qieghed/qieghda fuq **dieta nieqsa mill-melh**
- jekk int qed turi sinjali b'hal **ghatx mhux tas-soltu, halq xott, ghejja generali, nghan, uġigh fil-muskoli jew bughawwieġ, dardir, rimettar jew tahbit tal-qalb mghaġġel** mhux normali li jistgħu jsejnhu minhabba effett eċċessiv ta' hydrochlorothiazide (li hemm fi Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS)
- jekk tesperjenza żieda fis-**sensittività tal-ġilda għax-xemx** b'sintomi ta' hruq (b'hal hmura, ħakk, nefha, b'żieqa) li jsejnhu aktar frekwenti min-normali
- jekk **tkun se tagħmel xi operazzjoni** (kirurgija) jew tkun se **tirċievi anestetiku**

Il-hydrochlorothiazide li jinstab f'din il-medicina jista' jirriżulta f'test posittiv ta' l-anti-doping.

Meta tuża medicini ohra

Jekk jogħġbok għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk qieghed tiehu jew ħadt dan l-aħħar xi medicini ohra, anki daww mingħajr riċetta.

Dijuretiċi b'hal hydrochlorothiazide li jinstab f'Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS jista' jkollhom effett fuq medicini ohra. Preparazzjonijiet li fihom lithium m'għandhomx jittiehdu ma' Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS jekk ma tkunx taħt is-superviżjoni mill-viċin tat-tabib tieghek.

Jista' jkollok b'żonn tagħmel xi kontroll tad-demm jekk tiehu:

- supplimenti tal-potassium
- sostituti tal-melh li fihom il-potassium
- medicini li fihom il-potassium, dijuretiċi ohra (pilloli ta' l-ilma)
- xi lassattivi
- medicini għall-kura tal-gotta
- supplimenti terapewtiċi tal-vitamina D
- medicini biex jikkontrollaw ir-ritmu tal-qalb
- medicini għad-dijabete (medicini li jittiehdu mill-ħalq jew insulina)

Huwa importanti wkoll li tgħid lit-tabib tieghek jekk tkun qed tiehu medicini ohra biex tnizzel il-pressjoni tad-demm, sterojdi, medicini biex tikkura il-kancer, medicini li jtaffu l-uġigh u medicini għall-artrite.

Meta tiehu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ma' l-ikel u max-xorb

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS jista' jittiehed bi jew mingħajr ikel.

Minhabba l-hydrochlorothiazide li hemm fi Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, jekk tixrob l-alkohol meta tkun qed tiehu l-kura b'din il-medicina, jista' jkollok sensazzjoni miżjuda ta' sturdament meta tqum bil-wieqfa, b'mod speċjali meta tqum minn pozizzjoni bil-qieghda.

Tqala u Treddigh

Tqala

Ghandek tghid lit-tabib tieghek jekk tahseb li inti (jew jekk tista' tohroġ) tqila. Normalment, it-tabib tieghek ser jaghtik parir biex tieqaf tiehu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS qabel ma tohroġ tqila jew hekk kif issir taf li inti tqila, u ser jaghtik parir biex tiehu medicina ohra minflok Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS mhuwiex rakkomandat kmieni fit-tqala, u m'għandux jittiehed meta mara tkun iktar minn 3 xhur tqila, għax jista' jikkawża hsara serja lit-tarbija tieghek jekk jintuża wara t-tielet xahar tat-tqala.

Treddigh

Ghid lit-tabib tieghek jekk qed tredda' jew jekk ser tibda tredda'. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS mhuwiex rakkomandat għal ommijiet li jkun qad iredgħu, u t-tabib tieghek jista' jagħzel kura ohra għalik jekk tixtieq tredda', speċjalment jekk it-tarbija tieghek tkun tat-twelid, jew jekk tkun twieldet qabel iż-żmien.

Sewqan u thaddim ta' magni

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS mhux suppost li jtellfek milli ssuq jew thaddem magni. Madankollu, xi kulant sturdament jew gheja jinhassu waqt il-kura ta' kontra l-pessjoni għolja. Jekk thoss xi haga minn dawn, kellew lit-tabib tieghek qabel ma tipprova ssuq jew thaddem magni.

Tagħrif importanti dwar xi whud mis-sustanzi ta' Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS fih il-lactose. Jekk it-tabib tieghek qallek li ghandek intolleranza għal xi zokkor (nghidu ahna lactose), ikkuntattja lit-tabib tieghek qabel tiehu din il-medicina.

3. KIF GHANDEK TIEHU IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Dejjem ghandek tiehu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS skond il-parir tat-tabib. Dejjem ghandek taċċerta ruhek mat-tabib jew ma' l-ispizjar tieghek jekk ikollok xi dubju.

Dożaġġ

Id-doża normali ta' Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS hija pillola wahda jew tnejn kuljum. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ġeneralment jiġi preskritt mit-tabib tieghek meta l-kura li kont tiehu qabel ma tnaqqasx il-pessjoni tad-demem biżżejjed. It-tabib tieghek ighidlek kif ghandek tagħmel biex taqleb mill-kura li kont qed tiehu qabel għal Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Kif ghandek tiehu l-medicina

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS huwa għal **użu orali**. Ibla' l-pilloli b'ammont sufficjenti ta' fluwidu (eż. tazza ilma). Tista' tiehu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS bi jew mingħajr ikel. Ipprova l-id-doża ta' kuljum tieghek bejn wiehed u iehor fl-istess hin tal-ġurnata kuljum. Huwa importanti li tkompli tiehu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sakemm it-tabib tieghek ma jghidlekx mod iehor.

L-effett massimu biex tinzel il-pessjoni għandu jintlaħaq f'6-8 ġimghat wara li tinbeda l-kura.

Jekk tiehu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS aktar milli suppost

Jekk aċċidentalment tiehu hafna pilloli, ghid lit-tabib tieghek minnufih.

It-tfal ma għandhomx jiehu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ma għandux jingħata lil tfal iżgħar minn 18-il sena. Jekk tifel/tifla jibla'/tibla' xi pilloli, ghid lit-tabib tieghek minnufih.

Jekk tinsa tiehu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

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' dan il-prodott, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. EFFETTI SEKONDARJI LI JISTA' JKOLLU

Bhal kull medicina ohra, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS jista' jkollu effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux fuq kulhadd.

Xi whud minn dawn l-effetti jistghu jkun serji u jistghu 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 Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS u għid lit-tabib tiegħek minnufih.

L-effetti sekondarji rrapportati fi studji kliniċi għal pazjenti kkurati b' Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS kienu:

Effetti sekondarji komuni (*jaffettwaw minn 1 sa 10 utenti minn kull 100*)

- dardir/rimettar
- tagħmel l-awrina mhux normali
- gheja
- sturdament (anki meta tqum minn mimdud jew minn bil-qiegħda)
- testijiet tad-demmi jistghu juru livelli oghla ta' enzimi li jkejjel il-funzjoni tal-muskoli u tal-qalb (creatine kinase) jew livelli għoljin ta' sustanzi li jkejjel il-funzjoni tal-kliwi (nitroġenu fl-urea tad-demmi, creatinine).

Jekk xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji jikkawżalek xi problema, kellek lit-tabib tiegħek.

Effetti sekondarji mhux komuni (*jaffettwaw minn 1 sa 10 utenti minn kull 1,000*)

- dijarea
- pressjoni baxxa
- hażin
- tahbit mgħaġġel tal-qalb
- fwawar
- nefha
- disturb sesswali (problemi fl-attività sesswali)
- testijiet tad-demmi jistghu juru livelli aktar baxxi ta' potassium u sodium fid-demmi tiegħek.

Jekk xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji jikkawżalek xi problema, kellek lit-tabib tiegħek.

Effetti sekondarji rrapportati minn meta Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS tqiegħed fis-suq

Il-frekwenza ta' dawn l-effetti mhijiex magħrufa. Dawn l-effetti mhux mixtieqa huma uġiħ ta' ras, żarżir fil-widnejn, sogħla, disturbi fit-togħma, indigestjoni, uġiħ fil-ġogi u fil-muskoli, funzjoni tal-fwied anormali u indeboliment fil-funzjoni tal-kliwi, livell oghla ta' potassium f'demmek u reazzjonijiet allergiċi bħal raxx, horriqija, nefha fil-wieċ, fix-xufftejn, fil-halq, fl-ilsien jew fil-gerżuma.

Bhal ma jiġri f'kombinazzjoni ta' żewġ sustanzi attivi, effetti sekondarji assoċjati ma' komponenti waħidhom ma jistghux jiġu esklużi.

Effetti sekondarji assoċjati ma' irbesartan waħdu

Wiehed għandu jżid ukoll uġiħ fis-sider flimkien ma' l-effetti sekondarji irrapportati hawn fuq.

Effetti sekondarji assoċjati ma' hydrochlorothiazide waħdu

Nuqqas ta' aptit; irritazzjoni ta' l-istonku; bughawwiġ fl-istonku; stitikezza, suffejra (sfurija tal-ġilda u/jew ta' l-abjad ta' l-ghajnejn); infjammazzjoni tal-frixa kkaratterizzata b'uġiħ sever fil-parti ta' fuq

ta' l-istonku, spiss b'dardir u rimettar; disturbi fl-irqad; dipressjoni; vista m'cajpra; nuqqas ta' ċelloli bojod tad-demmm, li jistghu jirrizultaw f'infezzjonijiet frekwenti, deni; tnaqqis fin-numru ta' plejtlits (ċellola tad-demmm essenzjali għall-ghaqid tad-demmm), numru mnaqqas ta' ċelloli tad-demmm ħomor (anemija) ikkaratterizzat minn ghejja, uġigh 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-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; żidiet f'xi tipi ta' xaħam fid-demmm; livelli ta' aċidu uriku fid-demmm għoljin, li jista' jikkawża gotta.

Huwa magħruf li l-effetti sekondarji assoċjati ma' hydrochlorothiazide jistghu jiżiedu ma' dozi aktar għoljin ta' hydrochlorothiazide.

Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li m'humiex imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

5. KIF TAĦŻEN IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Żommu fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

Tużax Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS wara d-data ta' skadenza li tidher fuq il-kaxxa jew fuq il-folja wara JIS. Id-data ta' skadenza tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xaħar.

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

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

Il-mediċini m'għandhomx jintremew ma' l-ilma tad-dranagġ jew ma' l-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għandekx bżonn. Dawn il-miżuri jgħinu għal protezzjoni ta' l-ambjent.

6. AKTAR TAGHRIF

X'fih Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

- Is-sustanzi attivi huma irbesartan u hydrochlorothiazide. Kull pillola ta' Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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).

Id-dehra ta' Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS u l-kontenuti tal-pakkett

Il-pilloli Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12.5 mg huma pprovduti f'pakketti f'folji ta' 14, 28, 56 jew 98 pillola. Pakketti ta' doza waħda ta' 56 x 1 pillola sabiex jitqassmu fl-isptarijiet huma wkoll disponibbli.

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

Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq
BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Ir-Renju Unit

Manifattur

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1, rue de la Vierge
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex - Franza

SANOFI SYNTHELABO LIMITED
Edgefield Avenue - Fawdon
Newcastle Upon Tyne, Tyne & Wear NE3 3TT - Ir-Renju Unit

CHINOIN PRIVATE CO. LTD.
Lévai u.5.
2112 Veresegyház - L-Ungerija

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37100 Tours - Franza

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzati

Għal kull tagħrif dwar dan il-prodott mediċinali, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

Belgique/België/Belgien

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Luxembourg/Luxemburg

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

България

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Tel.: + 359 800 12 400

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Tel.: + 36 1 301 9700

Česká republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 420 221 016 111

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Danmark

BRISTOL-MYERS SQUIBB
Tlf: + 45 45 93 05 06

Nederland

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV
Tel: + 31 34 857 42 22

Deutschland

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO. KGAA
Tel: + 49 89 121 42-0

Norge

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD
Tlf: + 47 67 55 53 30

Eesti

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Tel: + 372 6827 400

Österreich

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH
Tel: + 43 1 60 14 30

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

Portugal

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA
PORTUGUESA, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

France

BRISTOL-MYERS SQUIBB SARL
Tél: + 33 (0)810 410 500

România

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Ireland

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Slovenija

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 386 1 236 47 00

Ísland

VISTOR HF
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 421 2 59298411

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Suomi/Finland

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Κύπρος

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ Ε.Π.Ε.
Τηλ: + 357 22 677038

Sverige

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB
Tel: + 46 8 704 71 00

Latvija

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 371 67 50 21 85

United Kingdom

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Lietuva

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 370 5 2790 762

Dan il-fuljett kien approvat l-ahhar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq il-website ta' l-Agenzja Ewropea dwar il-Medicini (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>

Prodott medicinali li m'ghadux awtorizzati

FULJETT TA' TAGHRIF: INFORMAZZJONI GHAL MIN QED JAGHMEL UŻU MINNU
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS Pilloli 300 mg/12.5 mg
irbesartan/hydrochlorothiazide

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek. M'għandekx tgħaddiha lil persuni ohra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sintomi bħal tiegħek.
- Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li m'humieħ imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS u għalxiex jintuża
2. Qabel ma tiehu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
3. Kif għandek tiehu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
4. Effetti sekondarji li jista' jkollu
5. Kif taħžen Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
6. Aktar tagħrif

1. X'INHU IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS U GħALXIEX JINTUŻA

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 gġegħelhom jissikkaw. B'hekk tirriżulta żieda fil-pressjoni. Irbesartan ma jhallix angiotensin-II jingħaqad ma dawn ir-riċetturi, b'hekk il-vini tad-demmi jirrilassaw u l-pressjoni tinżel.

Hydrochlorothiazide hija waħda mill-grupp ta' medicini (jissejhu dijuretiċi thiazide) li jikkagunaw żieda fil-hruġ ta' l-awrina u b'hekk tinżel il-pressjoni.

Iż-żewġ sustanzi attivi f'Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS jahdmu flimkien biex inaqqsu l-pressjoni iktar milli kieku jingħataw waħidhom.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS jintuża biex jikkura pressjoni tad-demmi għolja, meta l-kura b'irbesartan jew hydrochlorothiazide waħedhom ma tippovdix kontroll adattat għall-pressjoni tiegħek.

2. QABEL MA TIEHU IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Tihux Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

- jekk inti **allergiku/a** (tbat minn sensitività eċċessiva) għal irbesartan jew sustanzi ohra ta' Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
- jekk inti **allergiku/a** (tbat minn sensitività eċċessiva) għal hydrochlorothiazide jew medicini ohra derivati minn sulfonamide
- jekk inti **iktar minn 3 xhur tqila**. (Ikun aħjar ukoll li tevita Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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-demmi tiegħek**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS m'għandux jingħata lit-tfal u lill-adoloxxenti (inqas minn 18-il sena).

Oqghod attent hafna b'Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Avża lit-tabib tieghek jekk xi wahda minn dawn tapplika ghalik:

- jekk ikollok **rimettar jew dijarea eċċessiva**
- jekk inti tbat minn **problemi tal-kliewi**, jew ghandek **trapjant tal-kliewi**
- jekk inti tbat minn **problemi tal-qalb**
- jekk inti tbat minn **problemi tal-fwied**
- jekk inti tbat mid-**dijabete**
- jekk inti tbat minn **lupus erythematosus** (maghruf ukoll b'hal 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).

Ghandek tavża lit-tabib tieghek jekk tahseb li inti tqila (jew li tista' tingabad tqila). Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS mhuwiex rakkomandat kmieni matul it-tqala, u m'għandux jittiehed jekk int iktar minn 3 xhur tqila, għax jista' jikkawża hsara serja lit-tarbija tieghek jekk jintuża f'dak l-istadju tat-tqala (ara s-sezzjoni dwar it-tqala).

Int ghandek tghid ukoll lit-tabib tieghek:

- jekk int qieghed/qieghda fuq **dieta nieqsa mill-melh**
- jekk int qed turi sinjali b'hal **ghatx mhux tas-soltu, halq xott, ghejja generali, nghas, uġigh fil-muskoli jew bughawwieġ, dardir, rimettar jew tahbit tal-qalb mghaġġel** mhux normali li jistgħu jsejnhu minhabba effett eċċessiv ta' hydrochlorothiazide (li hemm fi Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS)
- jekk tesperjenza żieda fis-**sensittività tal-ġilda għax-xemx** b'sintomi ta' hruq (b'hal hmura, ħakk, nefha, b'żiejaq) li jsejnhu aktar frekwenti min-normali
- jekk **tkun se tagħmel xi operazzjoni** (kirurgija) jew tkun se **tirċievi anestetiku**

Il-hydrochlorothiazide li jinstab f'din il-medicina jista' jirriżulta f'test posittiv ta' l-anti-doping.

Meta tuża medicini ohra

Jekk jogħġbok għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk qieghed tiehu jew ħadt dan l-aħħar xi medicini ohra, anki daww mingħajr riċetta.

Dijuretiċi b'hal hydrochlorothiazide li jinstab f'Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS jista' jkollhom effett fuq medicini ohra. Preparazzjonijiet li fihom lithium m'għandhomx jittiehdu ma' Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS jekk ma tkunx taħt is-superviżjoni mill-viċin tat-tabib tieghek.

Jista' jkollok b'zonn tagħmel xi kontroll tad-demmi jekk tiehu:

- supplimenti tal-potassium
- sostituti tal-melh li fihom il-potassium
- medicini li fihom il-potassium, dijuretiċi ohra (pilloli ta' l-ilma)
- xi lassattivi
- medicini għall-kura tal-gotta
- supplimenti terapewtiċi tal-vitamina D
- medicini biex jikkontrollaw ir-ritmu tal-qalb
- medicini għad-dijabete (medicini li jittiehdu mill-ħalq jew insulina)

Huwa importanti wkoll li tghid lit-tabib tieghek jekk tkun qed tiehu medicini ohra biex tnizzel il-pressjoni tad-demmi, sterojdi, medicini biex tikkura il-kancer, medicini li jtaffu l-uġigh u medicini għall-artrite.

Meta tiehu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ma' l-ikel u max-xorb

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS jista' jittiehed bi jew mingħajr ikel.

Minhabba l-hydrochlorothiazide li hemm fi Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, jekk tixrob l-alkohol meta tkun qed tiehu l-kura b'din il-medicina, jista' jkollok sensazzjoni miżjuda ta' sturdament meta tqum bil-wieqfa, b'mod speċjali meta tqum minn pozizzjoni bil-qieghda.

Tqala u Treddigh

Tqala

Ghandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk taħseb li inti (jew jekk tista' toħroġ) tqila. Normalment, it-tabib tiegħek ser jagħtik parir biex tieqaf tiehu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS qabel ma toħroġ tqila jew hekk kif issir taf li inti tqila, u ser jagħtik parir biex tiehu mediċina oħra minflok Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS mhuwiex rakkomandat kmieni fit-tqala, u m'għandux jittiehed 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'. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS mhuwiex rakkomandat għal ommijiet li jkun qad iredgħu, 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

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS mhux suppost li jtellfek milli ssuq jew thaddem magni. Madankollu, xi kulant sturdament jew gheja jinhassu waqt il-kura ta' kontra l-pressjoni għolja. Jekk thoss xi ħaġa minn dawn, kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tipprova ssuq jew thaddem magni.

Tagħrif importanti dwar xi whud mis-sustanzi ta' Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS fih il-lactose. Jekk it-tabib tiegħek qallek li ghandek intolleranza għal xi zokkor (nghidu ahna lactose), ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.

3. KIF GHANDEK TIEHU IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Dejjem ghandek tiehu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS skond il-parir tat-tabib. Dejjem ghandek taċċerta ruhek mat-tabib jew ma' l-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Dożaġġ

Id-doża normali ta' Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS hija pillola waħda kuljum. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ġeneralment jiġi preskritt mit-tabib tiegħek meta l-kura li kont tiehu qabel ma tnaqqasx il-pressjoni tad-demm biżżejjed. It-tabib tiegħek iġidlek kif ghandek tagħmel biex taqleb mill-kura li kont qed tiehu qabel għal Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Kif ghandek tiehu l-mediċina

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS huwa għal **użu orali**. Ibla' l-pilloli b'ammont suffiċjenti ta' fluwidu (eż. tazza ilma). Tista' tiehu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS bi jew mingħajr ikel. Ipprova l-id-doża ta' kuljum tiegħek bejn wiehied u iehor fl-istess hin tal-ġurnata kuljum. Huwa importanti li tkompli tiehu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sakemm it-tabib tiegħek ma jgħidlekx mod iehor.

L-effett massimu biex tinzel il-pressjoni għandu jintlaħaq f'6-8 ġimgħat wara li tinbeda l-kura.

Jekk tiehu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS aktar milli suppost

Jekk aċċidentalment tiehu ħafna pilloli, għid lit-tabib tiegħek minnufih.

It-tfal ma għandhomx jieħdu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Jekk aċċidentalment taqbez id-doża tal-ġurnata, hu d-doża li jmiss bhas-soltu. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' dan il-prodott, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. EFFETTI SEKONDARJI LI JISTA' JKOLLU

Bhal kull medicina ohra, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS jista' jkollu effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux fuq kulhadd.

Xi whud minn dawn l-effetti jistghu jkunu serji u jistghu 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 Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS u għid lit-tabib tiegħek minnufih.

L-effetti sekondarji rrapportati fi studji kliniċi għal pazjenti kkurati b' Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS kienu:

Effetti sekondarji komuni (*jaffettwaw minn 1 sa 10 utenti minn kull 100*)

- dardir/rimettar
- tagħmel l-awrina mhux normali
- gheja
- sturdament (anki meta tqum minn mimdud jew minn bil-qiegħda)
- testijiet tad-demmi jistghu juru livelli oghla ta' enzimi li jkejjel il-funzjoni tal-muskoli u tal-qalb (creatine kinase) jew livelli għoljin ta' sustanzi li jkejjel il-funzjoni tal-kliwi (nitroġenu fl-urea tad-demmi, creatinine).

Jekk xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji jikkawżalek xi problema, kellek lit-tabib tiegħek.

Effetti sekondarji mhux komuni (*jaffettwaw minn 1 sa 10 utenti minn kull 1,000*)

- dijarea
- pressjoni baxxa
- hass hażin
- tahbit mgħaġġel tal-qalb
- fwawar
- nefha
- disturb sesswali (problemi fl-attività sesswali)
- testijiet tad-demmi jistghu juru livelli aktar baxxi ta' potassium u sodium fid-demmi tiegħek.

Jekk xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji jikkawżalek xi problema, kellek lit-tabib tiegħek.

Effetti sekondarji rrapportati minn meta Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS tqiegħed fis-suq

Il-frekwenza ta' dawn l-effetti mhijiex magħrufa. Dawn l-effetti mhux mixtieqa huma uġiħ ta' ras, żarżir fil-widnejn, sogħla, disturbi fit-togħma, indigestjoni, uġiħ fil-ġogi u fil-muskoli, funzjoni tal-fwied anormali u indeboliment fil-funzjoni tal-kliwi, livell oghla ta' potassium f'demmek u reazzjonijiet allergiċi bhal raxx, horriqija, nefha fil-wieċ, fix-xufftejn, fil-halq, fl-ilsien jew fil-gerżuma.

Bhal ma jiġri f'kombinazzjoni ta' żewġ sustanzi attivi, effetti sekondarji assoċjati ma' komponenti waħidhom ma jistghux jiġu esklużi.

Effetti sekondarji assoċjati ma' irbesartan waħdu

Wiehed għandu jżid ukoll uġiħ fis-sider flimkien ma' l-effetti sekondarji irrapportati hawn fuq.

Effetti sekondarji assoċjati ma' hydrochlorothiazide waħdu

Nuqqas ta' aptit; irritazzjoni ta' l-istonku; bughawwiġ fl-istonku; stitikezza, suffejra (sfurija tal-ġilda u/jew ta' l-abjad ta' l-ghajnejn); infjammazzjoni tal-frixa kkaratterizzata b'uġiħ sever fil-parti ta' fuq

ta' l-istonku, spiss b'dardir u rimettar; disturbi fl-irqad; dipressjoni; vista m'cajpra; nuqqas ta' ċelloli bojod tad-demmm, li jistghu jirrizultaw f'infezzjonijiet frekwenti, deni; tnaqqis fin-numru ta' plejtlits (ċellola tad-demmm essenzjali għall-ghaqid tad-demmm), numru mnaqqas ta' ċelloli tad-demmm ħomor (anemija) ikkaratterizzat minn ghejja, uġigh 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; żidiet f'xi tipi ta' xaħam fid-demmm; livelli ta' aċidu uriku fid-demmm għoljin, li jista' jikkawża gotta.

Huwa magħruf li l-effetti sekondarji assoċjati ma' hydrochlorothiazide jistghu jiżiedu ma' dozi aktar għoljin ta' hydrochlorothiazide.

Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li m'humix imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

5. KIF TAĦŻEN IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Żommu fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

Tużax Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS wara d-data ta' skadenza li tidher fuq il-kaxxa jew fuq il-folja wara JIS. Id-data ta' skadenza tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xaħar.

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

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

Il-mediċini m'għandhomx jintremew ma' l-ilma tad-drañaġġ jew ma' l-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għandekx bżonn. Dawn il-miżuri jgħinu għal protezzjoni ta' l-ambjent.

6. AKTAR TAGHRIF

X'fih Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

- Is-sustanzi attivi huma irbesartan u hydrochlorothiazide. Kull pillola ta' Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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).

Id-dehra ta' Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS u l-kontenuti tal-pakkett

Il-pilloli Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12.5 mg huma pprovduti f'pakketti f'folji ta' 14, 28, 56 jew 98 pillola. Pakketti ta' doza waħda ta' 56 x 1 pillola sabiex jitqassmu fl-isptarijiet huma wkoll disponibbli.

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

Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq
BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Ir-Renju Unit

Manifattur
SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1, rue de la Vierge
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex - Franza

SANOFI SYNTHELABO LIMITED
Edgefield Avenue - Fawdon
Newcastle Upon Tyne, Tyne & Wear NE3 3TT - Ir-Renju Unit

CHINOIN PRIVATE CO. LTD.
Lévai u.5.
2112 Veresegyház - L-Ungerija

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37100 Tours - Franza

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzati

Għal kull tagħrif dwar dan il-prodott mediċinali, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

Belgique/België/Belgien

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Luxembourg/Luxemburg

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

България

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Tel.: + 359 800 12 400

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Tel.: + 36 1 301 9700

Česká republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 420 221 016 111

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Danmark

BRISTOL-MYERS SQUIBB
Tlf: + 45 45 93 05 06

Nederland

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV
Tel: + 31 34 857 42 22

Deutschland

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO. KGAA
Tel: + 49 89 121 42-0

Norge

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD
Tlf: + 47 67 55 53 30

Eesti

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Tel: + 372 6827 400

Österreich

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH
Tel: + 43 1 60 14 30

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

Portugal

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA
PORTUGUESA, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

France

BRISTOL-MYERS SQUIBB SARL
Tél: + 33 (0)810 410 500

România

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Ireland

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Slovenija

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 386 1 236 47 00

Ísland

VISTOR HF
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 421 2 59298411

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Suomi/Finland

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Κύπρος

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ Ε.Π.Ε.
Τηλ: + 357 22 677038

Sverige

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB
Tel: + 46 8 704 71 00

Latvija

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 371 67 50 21 85

United Kingdom

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Lietuva

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 370 5 2790 762

Dan il-fuljett kien approvat l-ahhar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq il-website ta' l-Agenzja Ewropea dwar il-Medicini (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>

Prodott medicinali li m'ghadux awtorizzati

FULJETT TA' TAGHRIF: INFORMAZZJONI GHAL MIN QED JAGHMEL UŻU MINNU
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12.5 mg pilloli miksijin b'rita.
irbesartan/hydrochlorothiazide

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina.

- Żomm dan il-fuljett. Jista jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek. M'għandekx tgħaddiha lil persuni ohra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sintomi bħal tiegħek.
- Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li m'humieħ imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS u għalxiex jintuża
2. Qabel ma tiehu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
3. Kif għandek tiehu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
4. Effetti sekondarji li jista' jkollu
5. Kif taħžen Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
6. Aktar tagħrif

1. X'INHU IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS U GħALXIEX JINTUŻA

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 gġegħelhom jissikkaw. B'hekk tirriżulta żieda fil-pressjoni. Irbesartan ma jhallix angiotensin-II jingħaqad ma dawn ir-riċetturi, b'hekk il-vini tad-demmi jirrilassaw u l-pressjoni tinżel.

Hydrochlorothiazide hija waħda mill-grupp ta' medicini (jissejhu dijuretiċi thiazide) li jikkagunaw żieda fil-hruġ ta' l-awrina u b'hekk tinżel il-pressjoni.

Iż-żewġ sustanzi attivi f'Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS jahdmu flimkien biex inaqqsu l-pressjoni iktar milli kieku jingħataw waħidhom.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS jintuża biex jikkura pressjoni tad-demmi għolja, meta l-kura b'irbesartan jew hydrochlorothiazide waħedhom ma tippovdix kontroll adattat għall-pressjoni tiegħek.

2. QABEL MA TIEHU IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Tihux Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

- jekk inti **allergiku/a** (tbat minn sensitività eċċessiva) għal irbesartan jew sustanzi ohra ta' Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
- jekk inti **allergiku/a** (tbat minn sensitività eċċessiva) għal hydrochlorothiazide jew medicini ohra derivati minn sulfonamide
- jekk inti **iktar minn 3 xhur tqila**. (Ikun aħjar ukoll li tevita Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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-demmi tiegħek**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS m'għandux jingħata lit-tfal u lill-adoloxxenti (inqas minn 18-il sena).

Oqghod attent hafna b'Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Avża lit-tabib tieghek jekk xi wahda minn dawn tapplika ghalik:

- jekk ikollok **rimettar jew dijarea eċċessiva**
- jekk inti tbat minn **problemi tal-kliewi**, jew ghandek **trapjant tal-kliewi**
- jekk inti tbat minn **problemi tal-qalb**
- jekk inti tbat minn **problemi tal-fwied**
- jekk inti tbat mid-**dijabete**
- jekk inti tbat minn **lupus erythematosus** (maghruf ukoll bhala 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-naha tiegħu, iżid il-pressjoni fid-demm).

Ghandek tavża lit-tabib tieghek jekk tahseb li inti tqila (jew li tista' tingabad tqila). Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS mhuwiex rakkomandat kmieni matul it-tqala, u m'għandux jittiehed jekk int iktar minn 3 xhur tqila, għax jista' jikkawża hsara serja lit-tarbija tieghek jekk jintuża f'dak l-istadju tat-tqala (ara s-sezzjoni dwar it-tqala).

Int ghandek tghid ukoll lit-tabib tieghek:

- jekk int qieghed/qieghda fuq **dieta nieqsa mill-melh**
- jekk int qed turi sinjali bhal **ghatx mhux tas-soltu, halq xott, ghejja generali, nghas, uġigh fil-muskoli jew bughawwieġ, dardir, rimettar jew tahbit tal-qalb mghaġġel** mhux normali li jistgħu jsejnhu minhabba effett eċċessiv ta' hydrochlorothiazide (li hemm fi Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS)
- jekk tesperjenza żieda fis-**sensittività tal-ġilda għax-xemx** b'sintomi ta' hruq (bhal hmura, ħakk, nefha, bżieġaq) li jsejnhu aktar frekwenti min-normali
- jekk **tkun se tagħmel xi operazzjoni** (kirurgija) jew tkun se **tirċievi anestetiku**

Il-hydrochlorothiazide li jinstab f'din il-medicina jista' jirriżulta f'test posittiv ta' l-anti-doping.

Meta tuża medicini ohra

Jekk jogħġbok għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk qieghed tiehu jew ħadt dan l-aħħar xi medicini ohra, anki daww mingħajr riċetta.

Dijuretiċi bhal hydrochlorothiazide li jinstab f'Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS jista' jkollhom effett fuq medicini ohra. Preparazzjonijiet li fihom lithium m'għandhomx jittiehdu ma' Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS jekk ma tkunx taħt is-superviżjoni mill-viċin tat-tabib tieghek.

Jista' jkollok bżonn tagħmel xi kontroll tad-demmm jekk tiehu:

- supplimenti tal-potassium
- sostituti tal-melh li fihom il-potassium
- medicini li fihom il-potassium, dijuretiċi ohra (pilloli ta' l-ilma)
- xi lassattivi
- medicini għall-kura tal-gotta
- supplimenti terapewtiċi tal-vitamina D
- medicini biex jikkontrollaw ir-ritmu tal-qalb
- medicini għad-dijabete (medicini li jittiehdu mill-ħalq jew insulina)

Huwa importanti wkoll li tghid lit-tabib tieghek jekk tkun qed tiehu medicini ohra biex tnizzel il-pressjoni tad-demmm, sterojdi, medicini biex tikkura il-kancer, medicini li jtaffu l-uġigh u medicini għall-artrite.

Meta tiehu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ma' l-ikel u max-xorb

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS jista' jittiehed bi jew mingħajr ikel.

Minhabba l-hydrochlorothiazide li hemm fi Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, jekk tixrob l-alkohol meta tkun qed tiehu l-kura b'din il-medicina, jista' jkollok sensazzjoni miżjuda ta' sturdament meta tqum bil-wieqfa, b'mod speċjali meta tqum minn pozizzjoni bil-qieghda.

Tqala u Treddigh

Tqala

Ghandek tghid lit-tabib tieghek jekk tahseb li inti (jew jekk tista' tohroġ) tqila. Normalment, it-tabib tieghek ser jaghtik parir biex tieqaf tiehu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS qabel ma tohroġ tqila jew hekk kif issir taf li inti tqila, u ser jaghtik parir biex tiehu medicina ohra minflok Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS mhuwiex rakkomandat kmieni fit-tqala, u m'ghandux jittiehed meta mara tkun iktar minn 3 xhur tqila, ghax jista' jikkawza hsara serja lit-tarbija tieghek jekk jintuza wara t-tielet xahar tat-tqala.

Treddigh

Ghid lit-tabib tieghek jekk qed tredda' jew jekk ser tibda tredda'. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS mhuwiex rakkomandat ghal ommijiet li jkun qad iredgħu, u t-tabib tieghek jista' jagħzel kura ohra ghalik jekk tixtieq tredda', speċjalment jekk it-tarbija tieghek tkun tat-twelid, jew jekk tkun twieldet qabel iż-żmien.

Sewqan u thaddim ta' magni

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS mhux suppost li jtellfek milli ssuq jew thaddem magni. Madankollu, xi kulant sturdament jew gheja jinhassu waqt il-kura ta' kontra l-pessjoni għolja. Jekk thoss xi haga minn dawn, kellew lit-tabib tieghek qabel ma tipprova ssuq jew thaddem magni.

Tagħrif importanti dwar xi whud mis-sustanzi ta' Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS fih il-lactose. Jekk it-tabib tieghek qallek li ghandek intolleranza ghal xi zokkor (nghidu ahna lactose), ikkuntattja lit-tabib tieghek qabel tiehu din il-medicina.

3. KIF GHANDEK TIEHU IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Dejjem ghandek tiehu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS skond il-parir tat-tabib. Dejjem ghandek taċċerta ruhek mat-tabib jew ma' l-ispizjar tieghek jekk ikollok xi dubju.

Dożaġġ

Id-doża normali ta' Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS hija pillola wahda jew tnejn kuljum. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ġeneralment jiġi preskritt mit-tabib tieghek meta l-kura li kont tiehu qabel ma tnaqqasx il-pessjoni tad-demem biżżejjed. It-tabib tieghek ighidlek kif ghandek tagħmel biex taqleb mill-kura li kont qad tiehu qabel ghal Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Kif ghandek tiehu l-medicina

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS huwa ghal **użu orali**. Ibla' l-pilloli b'ammont sufficjenti ta' fluwidu (eż. tazza ilma). Tista' tiehu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS bi jew mingħajr ikel. Ipprova l-id-doża ta' kuljum tieghek bejn wiehed u iehor fl-istess hin tal-ġurnata kuljum. Huwa importanti li tkompli tiehu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sakemm it-tabib tieghek ma jghidlekx mod iehor.

L-effett massimu biex tinzel il-pessjoni għandu jintlaħaq f'6-8 ġimghat wara li tinbeda l-kura.

Jekk tiehu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS aktar milli suppost

Jekk aċċidentalment tiehu hafna pilloli, ghid lit-tabib tieghek minnufih.

It-tfal ma ghandhomx jiehu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ma ghandux jingħata lil tfal iżgħar minn 18-il sena. Jekk tifel/tifla jibla'/tibla' xi pilloli, ghid lit-tabib tieghek minnufih.

Jekk tinsa tiehu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Jekk aċċidentalment taqbez id-doża tal-ġurnata, hu d-doża li jmiss bhas-soltu. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' dan il-prodott, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. EFFETTI SEKONDARJI LI JISTA' JKOLLU

Bhal kull medicina ohra, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS jista' jkollu effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux fuq kulhadd.

Xi whud minn dawn l-effetti jistghu jkunu serji u jistghu 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 Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS u għid lit-tabib tiegħek minnufih.

L-effetti sekondarji rrapportati fi studji kliniċi għal pazjenti kkurati b' Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS kienu:

Effetti sekondarji komuni (*jaffettwaw minn 1 sa 10 utenti minn kull 100*)

- dardir/rimettar
- tagħmel l-awrina mhux normali
- gheja
- sturdament (anki meta tqum minn mimdud jew minn bil-qiegħda)
- testijiet tad-demmi jistghu juru livelli oghla ta' enzim li jkejjel il-funzjoni tal-muskoli u tal-qalb (creatine kinase) jew livelli għoljin ta' sustanzi li jkejjel il-funzjoni tal-kliewi (nitroġenu fl-urea tad-demmi, creatinine).

Jekk xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji jikkawżalek xi problema, kellek lit-tabib tiegħek.

Effetti sekondarji mhux komuni (*jaffettwaw minn 1 sa 10 utenti minn kull 1,000*)

- dijarea
- pressjoni baxxa
- hass hażin
- tahbit mghaġġel tal-qalb
- fwawar
- nefha
- disturb sesswali (problemi fl-attività sesswali).
- testijiet tad-demmi jistghu juru livelli aktar baxxi ta' potassium u sodium fid-demmi tiegħek.

Jekk xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji jikkawżalek xi problema, kellek lit-tabib tiegħek.

Effetti sekondarji rappuratati minn meta Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS tqiegħed fis-suq Il-frekwenza ta' dawn l-effetti mhijiex magħrufa. Dawn l-effetti mhux mixtieqa huma: uġiħ ta' ras, żarżir fil-widnejn, sogħla, disturbi fit-togħma, indigestjoni, uġiħ fil-ġogi u fil-muskoli, funzjoni tal-fwied anormali u indeboliment fil-funzjoni tal-kliewi, livell oghla ta' potassium f'demmek u reazzjonijiet allergiċi bhal raxx, horriqija, nefha fil-wieċ, fix-xufftejn, fil-ħalq, fl-ilsien jew fil-gerżuma.

Bhal ma jiġri f'kombinazzjoni ta' żewġ sustanzi attivi, effetti sekondarji assoċjati ma' komponenti wahidhom ma jistghux jiġu esklużi.

Effetti sekondarji assoċjati ma' irbesartan wahdu

Wiehed għandu jzid ukoll uġiħ fis-sider flimkien ma' l-effetti sekondarji irrapportati hawn fuq.

Effetti sekondarji assoċjati ma' hydrochlorothiazide wahdu

Nuqqas ta' aptit; irritazzjoni ta' l-istonku; bughawwiġ fl-istonku; stitikezza, suffejra (sfurija tal-ġilda u/jew ta' l-abjad ta' l-ġhajnejn); infjammazzjoni tal-frixa kkaratterizzata b'uġiħ 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 jistghu jirrizultaw f'infjezzjonijiet frekwenti, deni; tnaqqis fin-numru ta' plejtlits (ċellola tad-demmm essenżjali għall-ghaqid tad-demmm), numru mnaqqas ta' ċelloli tad-demmm ħomor (anemija) iġġaratterizzat minn għejja, uġigh ta' ras, qtugh ta' nifs waqt eżerċizzju, sturdament u dehra pallida; mard fil-kliewi; problemi fil-pulmun inkluż pulmonite jew akkumulazzjoni ta' fluwidu fil-pulmun; sensittività 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; dghjufija 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.

Huwa magħruf li l-effetti sekondarji assoċjati ma' hydrochlorothiazide jistghu jiżiedu ma' dozi aktar għoljin ta' hydrochlorothiazide.

Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li mhumiex imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

5. KIF TAĦŻEN IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Żommu fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

Tużax Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS wara d-data ta' skadenza li tidher fuq il-kaxxa jew fuq it-tikketta wara JIS. Id-data ta' skadenza tirreferi għall-aħhar ġurnata ta' dak ix-xahar.

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

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

Il-mediċini m'għandhomx jintremew ma' l-ilma tad-dranagġ jew ma' l-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għandekx bżonn. Dawn il-miżuri jgħinu għal protezzjoni ta' l-ambjent.

6. AKTAR TAGHRIF

X'fih Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

- Is-sustanzi attivi huma Irbesartan u hydrochlorothiazide. Kull pillola miksija b'rita ta' Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 ħomor u sofor, carnauba wax.

Id-dehra ta' Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS u l-kontenuti tal-pakkett

Il-pilloli miksijin b'rita Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12.5 mg huma fornuti fi strixxi ta' 14, 28, 56, 84 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 jkun għal skop kummerċjali.

Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq
BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Ir-Renju Unit

Manifattur

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1, rue de la Vierge
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex - Franza

SANOFI SYNTHELABO LIMITED
Edgefield Avenue - Fawdon
Newcastle Upon Tyne, Tyne & Wear NE3 3TT - Ir-Renju Unit

CHINOIN PRIVATE CO. LTD.
Lévai u.5.
2112 Veresegyház - L-Ungerija

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37100 Tours - Franza

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzati

Għal kull tagħrif dwar dan il-prodott mediċinali, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

Belgique/België/Belgien

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Luxembourg/Luxemburg

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

България

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Tel.: + 359 800 12 400

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Tel.: + 36 1 301 9700

Česká republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 420 221 016 111

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Danmark

BRISTOL-MYERS SQUIBB
Tlf: + 45 45 93 05 06

Nederland

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV
Tel: + 31 34 857 42 22

Deutschland

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO. KGAA
Tel: + 49 89 121 42-0

Norge

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD
Tlf: + 47 67 55 53 30

Eesti

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Tel: + 372 6827 400

Österreich

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH
Tel: + 43 1 60 14 30

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

Portugal

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA
PORTUGUESA, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

France

BRISTOL-MYERS SQUIBB SARL
Tél: + 33 (0)810 410 500

România

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Ireland

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Slovenija

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 386 1 236 47 00

Ísland

VISTOR HF
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 421 2 59298411

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Suomi/Finland

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Κύπρος

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ Ε.Π.Ε.
Τηλ: + 357 22 677038

Sverige

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB
Tel: + 46 8 704 71 00

Latvija

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 371 67 50 21 85

United Kingdom

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Lietuva

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 370 5 2790 762

Dan il-fuljett kien approvat l-ahhar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq il-website ta' l-Agenzja Ewropea dwar il-Medicini (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>

Prodott medicinali li m'ghadux awtorizzati

FULJETT TA' TAGHRIF: INFORMAZZJONI GHAL MIN QED JAGHMEL UŻU MINNU
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12.5 mg pilloli miksijin b'rita.
irbesartan/hydrochlorothiazide

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina.

- Żomm dan il-fuljett. Jista jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek. M'għandekx tgħaddiha lil persuni ohra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sintomi bħal tiegħek.
- Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li m'humieħ imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS u għalxiex jintuża
2. Qabel ma tiehu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
3. Kif għandek tiehu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
4. Effetti sekondarji li jista' jkollu
5. Kif taħžen Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
6. Aktar tagħrif

1. X'INHU IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS U GħALXIEX JINTUŻA

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 gġegħelhom jissikkaw. B'hekk tirriżulta żieda fil-pressjoni. Irbesartan ma jhallix angiotensin-II jingħaqad ma dawn ir-riċetturi, b'hekk il-vini tad-demmi jirrilassaw u l-pressjoni tinżel.

Hydrochlorothiazide hija waħda mill-grupp ta' medicini (jissejhu dijuretiċi thiazide) li jikkagunaw żieda fil-hruġ ta' l-awrina u b'hekk tinżel il-pressjoni.

Iż-żewġ sustanzi attivi f'Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS jahdmu flimkien biex inaqqsu l-pressjoni iktar milli kieku jingħataw waħidhom.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS jintuża biex jikkura pressjoni tad-demmi għolja, meta l-kura b'irbesartan jew hydrochlorothiazide waħedhom ma tippovdix kontroll adattat għall-pressjoni tiegħek.

2. QABEL MA TIEHU IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Tihux Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

- jekk inti **allergiku/a** (tbat minn sensitività eċċessiva) għal irbesartan jew sustanzi ohra ta' Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
- jekk inti **allergiku/a** (tbat minn sensitività eċċessiva) għal hydrochlorothiazide jew medicini ohra derivati minn sulfonamide
- jekk inti **iktar minn 3 xhur tqila**. (Ikun aħjar ukoll li tevita Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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-demmi tiegħek**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS m'għandux jingħata lit-tfal u lill-adoloxxenti (inqas minn 18-il sena).

Oqghod attent hafna b'Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Avża lit-tabib tieghek jekk xi wahda minn dawn tapplika ghalik:

- jekk ikollok **rimettar jew dijarea eċċessiva**
- jekk inti tbat minn **problemi tal-kliewi**, jew ghandek **trapjant tal-kliewi**
- jekk inti tbat minn **problemi tal-qalb**
- jekk inti tbat minn **problemi tal-fwied**
- jekk inti tbat mid-**dijabete**
- jekk inti tbat minn **lupus erythematosus** (maghruf ukoll b'hal 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-naha tiegħu, iżid il-pressjoni fid-demm).

Ghandek tavża lit-tabib tieghek jekk tahseb li inti tqila (jew li tista' tingabad tqila). Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS mhuwiex rakkomandat kmieni matul it-tqala, u m'għandux jittiehed jekk int iktar minn 3 xhur tqila, għax jista' jikkawża hsara serja lit-tarbija tieghek jekk jintuża f'dak l-istadju tat-tqala (ara s-sezzjoni dwar it-tqala).

Int ghandek tgħid ukoll lit-tabib tieghek:

- jekk int qieghed/qieghda fuq **dieta nieqsa mill-melh**
- jekk int qed turi sinjali b'hal **ghatx mhux tas-soltu, halq xott, ghejja generali, nghas, uġigh fil-muskoli jew bughawwieġ, dardir, rimettar jew tahbit tal-qalb mghaġġel** mhux normali li jistgħu jsejnhu minhabba effett eċċessiv ta' hydrochlorothiazide (li hemm fi Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS)
- jekk tesperjenza żieda fis-**sensittività tal-ġilda għax-xemx** b'sintomi ta' hruq (b'hal hmura, ħakk, nefha, b'żiejaq) li jsejnhu aktar frekwenti min-normali
- jekk **tkun se tagħmel xi operazzjoni** (kirurgija) jew tkun se **tirċievi anestetiku**

Il-hydrochlorothiazide li jinstab f'din il-medicina jista' jirriżulta f'test posittiv ta' l-anti-doping.

Meta tuża medicini ohra

Jekk jogħġbok għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk qieghed tiehu jew ħadt dan l-aħħar xi medicini ohra, anki daww mingħajr riċetta.

Dijuretiċi b'hal hydrochlorothiazide li jinstab f'Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS jista' jkollhom effett fuq medicini ohra. Preparazzjonijiet li fihom lithium m'għandhomx jittiehdu ma' Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS jekk ma tkunx taħt is-superviżjoni mill-viċin tat-tabib tieghek.

Jista' jkollok b'żonn tagħmel xi kontroll tad-demm jekk tiehu:

- supplimenti tal-potassium
- sostituti tal-melh li fihom il-potassium
- medicini li fihom il-potassium, dijuretiċi ohra (pilloli ta' l-ilma)
- xi lassattivi
- medicini għall-kura tal-gotta
- supplimenti terapewtiċi tal-vitamina D
- medicini biex jikkontrollaw ir-ritmu tal-qalb
- medicini għad-dijabete (medicini li jittiehdu mill-ħalq jew insulina)

Huwa importanti wkoll li tgħid lit-tabib tieghek jekk tkun qed tiehu medicini ohra biex tnizzel il-pressjoni tad-demm, sterojdi, medicini biex tikkura il-kancer, medicini li jtaffu l-uġigh u medicini għall-artrite.

Meta tiehu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ma' l-ikel u max-xorb

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS jista' jittiehed bi jew mingħajr ikel.

Minhabba l-hydrochlorothiazide li hemm fi Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, jekk tixrob l-alkohol meta tkun qed tiehu l-kura b'din il-medicina, jista' jkollok sensazzjoni miżjuda ta' sturdament meta tqum bil-wieqfa, b'mod speċjali meta tqum minn pozizzjoni bil-qieghda.

Tqala u Treddigh

Tqala

Ghandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk taħseb li inti (jew jekk tista' toħroġ) tqila. Normalment, it-tabib tiegħek ser jagħtik parir biex tieqaf tiehu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS qabel ma toħroġ tqila jew hekk kif issir taf li inti tqila, u ser jagħtik parir biex tiehu mediċina oħra minflok Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS mhuwiex rakkomandat kmieni fit-tqala, u m'għandux jittiehed 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'. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS mhuwiex rakkomandat għal ommijiet li jkun qad iredgħu, 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

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS mhux suppost li jtellfek milli ssuq jew thaddem magni. Madankollu, xi kulant sturdament jew gheja jinhassu waqt il-kura ta' kontra l-pressjoni għolja. Jekk thoss xi ħaġa minn dawn, kellew lit-tabib tiegħek qabel ma tipprova ssuq jew thaddem magni.

Tagħrif importanti dwar xi whud mis-sustanzi ta' Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS fih il-lactose. Jekk it-tabib tiegħek qallek li ghandek intolleranza għal xi zokkor (nghidu ahna lactose), ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.

3. KIF GHANDEK TIEHU IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Dejjem ghandek tiehu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS skond il-parir tat-tabib. Dejjem ghandek taċċerta ruhek mat-tabib jew ma' l-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Dożaġġ

Id-doża normali ta' Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS hija pillola waħda kuljum. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ġeneralment jiġi preskritt mit-tabib tiegħek meta l-kura li kont tiehu qabel ma tnaqqasx il-pressjoni tad-demm biżżejjed. It-tabib tiegħek iġidlek kif ghandek tagħmel biex taqleb mill-kura li kont qed tiehu qabel għal Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Kif ghandek tiehu l-mediċina

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS huwa għal **użu orali**. Ibla' l-pilloli b'ammont suffiċjenti ta' fluwidu (eż. tazza ilma). Tista' tiehu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS bi jew mingħajr ikel. Ipprova l-id-doża ta' kuljum tiegħek bejn wiehied u iehor fl-istess hin tal-ġurnata kuljum. Huwa importanti li tkompli tiehu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sakemm it-tabib tiegħek ma jgħidlekx mod iehor.

L-effett massimu biex tinzel il-pressjoni għandu jintlaħaq f'6-8 ġimgħat wara li tinbeda l-kura.

Jekk tiehu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS aktar milli suppost

Jekk aċċidentalment tiehu ħafna pilloli, għid lit-tabib tiegħek minnufih.

It-tfal ma għandhomx jieħdu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Jekk aċċidentalment taqbez id-doża tal-ġurnata, hu d-doża li jmiss bhas-soltu. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' dan il-prodott, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. EFFETTI SEKONDARJI LI JISTA' JKOLLU

Bhal kull medicina ohra, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS jista' jkollu effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux fuq kulhadd.

Xi whud minn dawn l-effetti jistghu jkunu serji u jistghu 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 Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS u għid lit-tabib tiegħek minnufih.

L-effetti sekondarji rrapportati fi studji kliniċi għal pazjenti kkurati b' Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS kienu:

Effetti sekondarji komuni (*jaffettwaw minn 1 sa 10 utenti minn kull 100*)

- dardir/rimettar
- tagħmel l-awrina mhux normali
- gheja
- sturdament (anki meta tqum minn mimdud jew minn bil-qiegħda)
- testijiet tad-demmi jistghu juru livelli oghla ta' enzim li jkejjel il-funzjoni tal-muskoli u tal-qalb (creatine kinase) jew livelli għoljin ta' sustanzi li jkejjel il-funzjoni tal-kliwi (nitroġenu fl-urea tad-demmi, creatinine).

Jekk xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji jikkawżalek xi problema, kellek lit-tabib tiegħek.

Effetti sekondarji mhux komuni (*jaffettwaw minn 1 sa 10 utenti minn kull 1,000*)

- dijarea
- pressjoni baxxa
- hass hażin
- tahbit mgħaġġel tal-qalb
- fwawar
- nefha
- disturb sesswali (problemi fl-attività sesswali).
- testijiet tad-demmi jistghu juru livelli aktar baxxi ta' potassium u sodium fid-demmi tiegħek.

Jekk xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji jikkawżalek xi problema, kellek lit-tabib tiegħek.

Effetti sekondarji rrapportati minn meta Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS tqiegħed fis-suq Il-frekwenza ta' dawn l-effetti mhijiex magħrufa. Dawn l-effetti mhux mixtieqa huma: uġiħ ta' ras, żarżir fil-widnejn, sogħla, disturbi fit-togħma, indigestjoni, uġiħ fil-ġogi u fil-muskoli, funzjoni tal-fwied anormali u indeboliment fil-funzjoni tal-kliwi, livell oghla ta' potassium f'demmek u reazzjonijiet allergiċi bhal raxx, horriqija, nefha fil-wieċ, fix-xufftejn, fil-ħalq, fl-ilsien jew fil-gerżuma.

Bhal ma jiġri f'kombinazzjoni ta' żewġ sustanzi attivi, effetti sekondarji assoċjati ma' komponenti wahidhom ma jistghux jiġu esklużi.

Effetti sekondarji assoċjati ma' irbesartan wahdu

Wiehed għandu jzid ukoll uġiħ fis-sider flimkien ma' l-effetti sekondarji irrapportati hawn fuq.

Effetti sekondarji assoċjati ma' hydrochlorothiazide wahdu

Nuqqas ta' aptit; irritazzjoni ta' l-istonku; bughawwiġ fl-istonku; stitikezza, suffejra (sfurija tal-ġilda u/jew ta' l-abjad ta' l-ġhajnejn); infjammazzjoni tal-frixa kkaratterizzata b'uġiħ 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 jistghu jirriżultaw f'infjezzjonijiet frekwenti, deni; tnaqqis fin-numru ta' plejtlits (ċellola tad-demmm essenżjali għall-ghaqid tad-demmm), numru mnaqqas ta' ċelloli tad-demmm ħomor (anemija) iġġaratterizzat minn għejja, uġigh ta' ras, qtugh ta' nifs waqt eżerċizzju, sturdament u dehra pallida; mard fil-kliewi; problemi fil-pulmun inkluż pulmonite jew akkumulazzjoni ta' fluwidu fil-pulmun; sensittività 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; dghjufija 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.

Huwa magħruf li l-effetti sekondarji assoċjati ma' hydrochlorothiazide jistghu jiżiedu ma' dozi aktar għoljin ta' hydrochlorothiazide.

Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li mhumiex imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

5. KIF TAĦŻEN IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Żommu fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

Tużax Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS wara d-data ta' skadenza li tidher fuq il-kaxxa jew fuq it-tikketta wara JIS. Id-data ta' skadenza tirreferi għall-aħhar gurnata ta' dak ix-xahar.

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

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

Il-mediċini m'għandhomx jintremew ma' l-ilma tad-dranagġ jew ma' l-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għandekx bżonn. Dawn il-miżuri jgħinu għal protezzjoni ta' l-ambjent.

6. AKTAR TAGHRIF

X'fih Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

- Is-sustanzi attivi huma Irbesartan u hydrochlorothiazide. Kull pillola miksija b'rita ta' Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 ħomor u sofor, carnauba wax.

Id-dehra ta' Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS u l-kontenuti tal-pakkett

Il-pilloli miksijin b'rita Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12.5 mg huma fornuti fi strixxi ta' 14, 28, 56, 84 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 jkun għal skop kummerċjali.

Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq
BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Ir-Renju Unit

Manifattur

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1, rue de la Vierge
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex - Franza

SANOFI SYNTHELABO LIMITED
Edgefield Avenue - Fawdon
Newcastle Upon Tyne, Tyne & Wear NE3 3TT - Ir-Renju Unit

CHINOIN PRIVATE CO. LTD.
Lévai u.5.
2112 Veresegyház - L-Ungerija

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37100 Tours - Franza

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzati

Għal kull tagħrif dwar dan il-prodott mediċinali, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

Belgique/België/Belgien

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Luxembourg/Luxemburg

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

България

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Tel.: + 359 800 12 400

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Tel.: + 36 1 301 9700

Česká republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 420 221 016 111

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Danmark

BRISTOL-MYERS SQUIBB
Tlf: + 45 45 93 05 06

Nederland

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV
Tel: + 31 34 857 42 22

Deutschland

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO. KGAA
Tel: + 49 89 121 42-0

Norge

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD
Tlf: + 47 67 55 53 30

Eesti

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Tel: + 372 6827 400

Österreich

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH
Tel: + 43 1 60 14 30

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

Portugal

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA
PORTUGUESA, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

France

BRISTOL-MYERS SQUIBB SARL
Tél: + 33 (0)810 410 500

România

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Ireland

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Slovenija

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 386 1 236 47 00

Ísland

VISTOR HF
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 421 2 59298411

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Suomi/Finland

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Κύπρος

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ Ε.Π.Ε.
Τηλ: + 357 22 677038

Sverige

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB
Tel: + 46 8 704 71 00

Latvija

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 371 67 50 21 85

United Kingdom

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Lietuva

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 370 5 2790 762

Dan il-fuljett kien approvat l-ahhar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq il-website ta' l-Agenzja Ewropea dwar il-Medicini (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>

Prodott medicinali li m'ghadux awtorizzati

FULJETT TA' TAGHRIF: INFORMAZZJONI GHAL MIN QED JAGHMEL UŻU MINNU
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg pilloli miksijin b'rita.
irbesartan/hydrochlorothiazide

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina.

- Żomm dan il-fuljett. Jista jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek. M'għandekx tgħaddiha lil persuni ohra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sintomi bħal tiegħek.
- Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li m'humieħ imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS u għalxiex jintuża
2. Qabel ma tiehu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
3. Kif għandek tiehu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
4. Effetti sekondarji li jista' jkollu
5. Kif taħzen Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
6. Aktar tagħrif

1. X'INHU IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS U GħALXIEX JINTUŻA

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS hu kombinazzjoni ta' żewġ sustanzi attivi, irbesartan u hydrochlorothiazide.

Irbesartan jappartjeni għall-grupp ta' mediċini 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-demmi jirrilassaw u l-pressjoni tinżel.

Hydrochlorothiazide hija waħda mill-grupp ta' mediċini (jissejhu dijuretiċi thiazide) li jikkagunaw żieda fil-hruġ ta' l-awrina u b'hekk tinżel il-pressjoni.

Iż-żewġ sustanzi attivi f'Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS jahdmu flimkien biex inaqqsu l-pressjoni iktar milli kieku jingħataw waħidhom.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS jintuża biex jikkura pressjoni tad-demmi għolja, meta l-kura b'irbesartan jew hydrochlorothiazide waħedhom ma tippovdix kontroll adattat għall-pressjoni tiegħek.

2. QABEL MA TIEHU IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Tihux Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

- jekk inti **allergiku/a** (tbat minn sensitività eċċessiva) għal irbesartan jew sustanzi ohra ta' Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
- jekk inti **allergiku/a** (tbat minn sensitività eċċessiva) għal hydrochlorothiazide jew mediċini ohra derivati minn sulfonamide
- jekk inti **iktar minn 3 xhur tqila**. (Ikun aħjar ukoll li tevita Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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-demmi tiegħek**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS m'għandux jingħata lit-tfal u lill-adoloxxenti (inqas minn 18-il sena).

Oqghod attent hafna b'Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Avża lit-tabib tieghek jekk xi wahda minn dawn tapplika ghalik:

- jekk ikollok **rimettar jew dijarea eċċessiva**
- jekk inti tbat minn **problemi tal-kliewi**, jew ghandek **trapjant tal-kliewi**
- jekk inti tbat minn **problemi tal-qalb**
- jekk inti tbat minn **problemi tal-fwied**
- jekk inti tbat mid-**dijabete**
- jekk inti tbat minn **lupus erythematosus** (maghruf ukoll bhala 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-naha tiegħu, iżid il-pressjoni fid-demm).

Ghandek tavża lit-tabib tieghek jekk tahseb li inti tqila (jew li tista' tingabad tqila). Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS mhuwiex rakkomandat kmieni matul it-tqala, u m'għandux jittiehed jekk int iktar minn 3 xhur tqila, għax jista' jikkawża hsara serja lit-tarbija tieghek jekk jintuża f'dak l-istadju tat-tqala (ara s-sezzjoni dwar it-tqala).

Int ghandek tghid ukoll lit-tabib tieghek:

- jekk int qieghed/qieghda fuq **dieta nieqsa mill-melh**
- jekk int qed turi sinjali bhal **ghatx mhux tas-soltu, halq xott, ghejja generali, nghas, uġigh fil-muskoli jew bughawwieġ, dardir, rimettar jew tahbit tal-qalb mghaġġel** mhux normali li jistgħu jsejnhu minhabba effett eċċessiv ta' hydrochlorothiazide (li hemm fi Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS)
- jekk tesperjenza żieda fis-**sensittività tal-ġilda għax-xemx** b'sintomi ta' hruq (bhal hmura, ħakk, nefha, bżieġaq) li jsejnhu aktar frekwenti min-normali
- jekk **tkun se tagħmel xi operazzjoni** (kirurgija) jew tkun se **tirċievi anestetiku**

Il-hydrochlorothiazide li jinstab f'din il-medicina jista' jirriżulta f'test posittiv ta' l-anti-doping.

Meta tuża medicini ohra

Jekk jogħġbok għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk qieghed tiehu jew ħadt dan l-aħħar xi medicini ohra, anki daww mingħajr riċetta.

Dijuretiċi bhal hydrochlorothiazide li jinstab f'Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS jista' jkollhom effett fuq medicini ohra. Preparazzjonijiet li fihom lithium m'għandhomx jittiehdu ma' Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS jekk ma tkunx taħt is-superviżjoni mill-viċin tat-tabib tieghek.

Jista' jkollok bżonn tagħmel xi kontroll tad-demmi jekk tiehu:

- supplimenti tal-potassium
- sostituti tal-melh li fihom il-potassium
- medicini li fihom il-potassium, dijuretiċi ohra (pilloli ta' l-ilma)
- xi lassattivi
- medicini għall-kura tal-gotta
- supplimenti terapewtiċi tal-vitamina D
- medicini biex jikkontrollaw ir-ritmu tal-qalb
- medicini għad-dijabete (medicini li jittiehdu mill-ħalq jew insulina)

Huwa importanti wkoll li tghid lit-tabib tieghek jekk tkun qed tiehu medicini ohra biex tnizzel il-pressjoni tad-demmi, sterojdi, medicini biex tikkura il-kancer, medicini li jtaffu l-uġigh u medicini għall-artrite.

Meta tiehu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ma' l-ikel u max-xorb

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS jista' jittiehed bi jew mingħajr ikel.

Minhabba l-hydrochlorothiazide li hemm fi Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, jekk tixrob l-alkohol meta tkun qed tiehu l-kura b'din il-medicina, jista' jkollok sensazzjoni miżjuda ta' sturdament meta tqum bil-wieqfa, b'mod speċjali meta tqum minn pozizzjoni bil-qieghda.

Tqala u Treddigh

Tqala

Ghandek tghid lit-tabib tieghek jekk tahseb li inti (jew jekk tista' tohroġ) tqila. Normalment, it-tabib tieghek ser jaghtik parir biex tieqaf tiehu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS qabel ma tohroġ tqila jew hekk kif issir taf li inti tqila, u ser jaghtik parir biex tiehu medicina ohra minflok Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS mhuwiex rakkomandat kmieni fit-tqala, u m'għandux jittiehed meta mara tkun iktar minn 3 xhur tqila, għax jista' jikkawża hsara serja lit-tarbija tieghek jekk jintuża wara t-tielet xahar tat-tqala.

Treddigh

Ghid lit-tabib tieghek jekk qed tredda' jew jekk ser tibda tredda'. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS mhuwiex rakkomandat għal ommijiet li jkun qad iredgħu, u t-tabib tieghek jista' jagħzel kura ohra għalik jekk tixtieq tredda', speċjalment jekk it-tarbija tieghek tkun tat-twelid, jew jekk tkun twieldet qabel iż-żmien.

Sewqan u thaddim ta' magni

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS mhux suppost li jtellfek milli ssuq jew thaddem magni. Madankollu, xi kulant sturdament jew gheja jinhassu waqt il-kura ta' kontra l-pessjoni għolja. Jekk thoss xi haga minn dawn, kellew lit-tabib tieghek qabel ma tipprova ssuq jew thaddem magni.

Tagħrif importanti dwar xi whud mis-sustanzi ta' Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS fih il-lactose. Jekk it-tabib tieghek qallek li ghandek intolleranza għal xi zokkor (nghidu ahna lactose), ikkuntattja lit-tabib tieghek qabel tiehu din il-medicina.

3. KIF GHANDEK TIEHU IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Dejjem ghandek tiehu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS skond il-parir tat-tabib. Dejjem ghandek taċċerta ruhek mat-tabib jew ma' l-ispizjar tieghek jekk ikollok xi dubju.

Dożaġġ

Id-doża normali ta' Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS hija pillola wahda kuljum. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ġeneralment jiġi preskritt mit-tabib tieghek meta l-kura li kont tiehu qabel ma tnaqqasx il-pessjoni tad-demm biżżejjed. It-tabib tieghek iġidlek kif ghandek tagħmel biex taqleb mill-kura li kont qed tiehu qabel għal Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Kif ghandek tiehu l-medicina

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS huwa għal **użu orali**. Ibla' l-pilloli b'ammont sufficjenti ta' fluwidu (eż. tazza ilma). Tista' tiehu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS bi jew mingħajr ikel. Ipprova l-id-doża ta' kuljum tieghek bejn wiehed u iehor fl-istess hin tal-ġurnata kuljum. Huwa importanti li tkompli tiehu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sakemm it-tabib tieghek ma jgħidlekx mod iehor.

L-effett massimu biex tinzel il-pessjoni għandu jintlaħaq f'6-8 ġimghat wara li tinbeda l-kura.

Jekk tiehu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS aktar milli suppost

Jekk aċċidentalment tiehu hafna pilloli, ghid lit-tabib tieghek minnufih.

It-tfal ma għandhomx jieħdu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ma għandux jingħata lil tfal iżgħar minn 18-il sena. Jekk tifel/tifla jibla'/tibla' xi pilloli, ghid lit-tabib tieghek minnufih.

Jekk tinsa tiehu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Jekk aċċidentalment taqbez id-doża tal-ġurnata, hu d-doża li jmiss bhas-soltu. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' dan il-prodott, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. EFFETTI SEKONDARJI LI JISTA' JKOLLU

Bhal kull medicina ohra, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS jista' jkollu effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux fuq kulhadd.

Xi whud minn dawn l-effetti jistghu jkunu serji u jistghu 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 Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS u għid lit-tabib tiegħek minnufih.

L-effetti sekondarji rrapportati fi studji kliniċi għal pazjenti kkurati b' Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS kienu:

Effetti sekondarji komuni (*jaffettwaw minn 1 sa 10 utenti minn kull 100*)

- dardir/rimettar
- tagħmel l-awrina mhux normali
- gheja
- sturdament (anki meta tqum minn mimdud jew minn bil-qiegħda)
- testijiet tad-demmi jistghu juru livelli oghla ta' enzim li jkejjel il-funzjoni tal-muskoli u tal-qalb (creatine kinase) jew livelli għoljin ta' sustanzi li jkejjel il-funzjoni tal-kliewi (nitroġenu fl-urea tad-demmi, creatinine).

Jekk xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji jikkawżalek xi problema, kellek lit-tabib tiegħek.

Effetti sekondarji mhux komuni (*jaffettwaw minn 1 sa 10 utenti minn kull 1,000*)

- dijarea
- pressjoni baxxa
- hass hażin
- tahbit mghaġġel tal-qalb
- fwawar
- nefha
- disturb sesswali (problemi fl-attività sesswali).
- testijiet tad-demmi jistghu juru livelli aktar baxxi ta' potassium u sodium fid-demmi tiegħek.

Jekk xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji jikkawżalek xi problema, kellek lit-tabib tiegħek.

Effetti sekondarji rappurati minn meta Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS tqiegħed fis-suq Il-frekwenza ta' dawn l-effetti mhijiex magħrufa. Dawn l-effetti mhux mixtieqa 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 bhal raxx, horriqija, nefha fil-wieċ, fix-xufftejn, fil-ħalq, fl-ilsien jew fil-gerżuma.

Bhal ma jiġri f'kombinazzjoni ta' żewġ sustanzi attivi, effetti sekondarji assoċjati ma' komponenti wahidhom ma jistghux jiġu esklużi.

Effetti sekondarji assoċjati ma' irbesartan wahdu

Wiehed għandu jzid ukoll uġiġħ fis-sider flimkien ma' l-effetti sekondarji irrapportati hawn fuq.

Effetti sekondarji assoċjati ma' hydrochlorothiazide wahdu

Nuqqas ta' aptit; irritazzjoni ta' l-istonku; bughawwiġ 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 jistghu jirriżultaw f'infjezzjonijiet frekwenti, deni; tnaqqis fin-numru ta' plejtlits (ċellola tad-demmm essenzjali għall-ghaqid tad-demmm), numru mnaqqas ta' ċelloli tad-demmm ħomor (anemija) ikkaratterizzat minn ghejja, uġigh 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.

Huwa magħruf li l-effetti sekondarji assoċjati ma' hydrochlorothiazide jistghu jiżiedu ma' dozi aktar għoljin ta' hydrochlorothiazide.

Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li mhumiex imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

5. KIF TAĦŻEN IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Żommu fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

Tużax Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS wara d-data ta' skadenza li tidher fuq il-kaxxa jew fuq it-tikketta wara JIS. Id-data ta' skadenza tirreferi għall-aħhar ġurnata ta' dak ix-xahar.

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

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

Il-mediċini m'għandhomx jintremew ma' l-ilma tad-dranagġ jew ma' l-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għandekx bżonn. Dawn il-miżuri jgħinu għal protezzjoni ta' l-ambjent.

6. AKTAR TAGHRIF

X'fih Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

- Is-sustanzi attivi huma irbesartan u hydrochlorothiazide. Kull pillola miksija b'rita ta' Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 ħomor, sofor u suwed, lamtu preġelatinizzat, carnauba wax.

Id-dehra ta' Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS u l-kontenuti tal-pakkett

Il-pilloli miksijin b'rita Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg huma fornuti fi strixxi ta' 14, 28, 56, 84 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 jkun għal skop kummerċjali.

Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq
BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Ir-Renju Unit

Manifattur
SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1, rue de la Vierge
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex - Franza

SANOFI SYNTHELABO LIMITED
Edgefield Avenue - Fawdon
Newcastle Upon Tyne, Tyne & Wear NE3 3TT - Ir-Renju Unit

CHINOIN PRIVATE CO. LTD.
Lévai u.5.
2112 Veresegyház - L-Ungerija

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37100 Tours - Franza

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzati

Għal kull tagħrif dwar dan il-prodott mediċinali, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

Belgique/België/Belgien

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Luxembourg/Luxemburg

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

България

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Tel.: + 359 800 12 400

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Tel.: + 36 1 301 9700

Česká republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 420 221 016 111

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Danmark

BRISTOL-MYERS SQUIBB
Tlf: + 45 45 93 05 06

Nederland

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV
Tel: + 31 34 857 42 22

Deutschland

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO. KGAA
Tel: + 49 89 121 42-0

Norge

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD
Tlf: + 47 67 55 53 30

Eesti

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Tel: + 372 6827 400

Österreich

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH
Tel: + 43 1 60 14 30

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

Portugal

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA
PORTUGUESA, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

France

BRISTOL-MYERS SQUIBB SARL
Tél: + 33 (0)810 410 500

România

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Ireland

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Slovenija

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 386 1 236 47 00

Ísland

VISTOR HF
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 421 2 59298411

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Suomi/Finland

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Κύπρος

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ Ε.Π.Ε.
Τηλ: + 357 22 677038

Sverige

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB
Tel: + 46 8 704 71 00

Latvija

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 371 67 50 21 85

United Kingdom

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Lietuva

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 370 5 2790 762

Dan il-fuljett kien approvat l-ahhar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq il-website ta' l-Agenzja Ewropea dwar il-Medicini (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>

Prodott medicinali li m'ghadux awtorizzati