

ANNES I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Riprazo HCT 150 mg/12.5 mg pilloli miksijin b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 150 mg aliskiren (b'hala hemifumarate) u 12.5 mg hydrochlorothiazide.

Sustanzi mhux attivi: Kull pillola fiha 25 mg lactose monohydrate u 24.5 mg wheat starch.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita

Pillola bajda, konvessa miż-żewġ naħat, b'għamla ovali miksija b'rita stampata b' "LCI" fuq naħa u "NVR" fuq l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Għall-kura ta' pressjoni għolja naturali f'adulti.

Riprazo HCT huwa indikat f'pazjenti li jkollhom pressjoni tad-demmi li ma tkunx qed tiġi ikkontrollata sew b'aliskiren jew hydrochlorothiazide użati waħidhom.

Riprazo HCT huwa indikat b'hala terapija ta' sostituzzjoni f'pazjenti li jkunu kontrollati sew b'aliskiren u hydrochlorothiazide, mogħtija flimkien, bl-istess livell ta' doża tat-taħlita.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Id-doża irrikkmandata ta' Riprazo HCT hija pillola waħda kuljum. Riprazo HCT għandu jittiehed ma' iklja hafifa darba kuljum, l-aħjar fl-istess hin tal-ġurnata. Il-meraġ tal-grejpfrut m'għandux jittiehed flimkien ma' Riprazo HCT.

L-effett kontra l-pressjoni għolja jidher l-aktar fi żmien ġimgha u l-akbar effett ġeneralment jidher fi żmien 4 ġimghat.

Pożoloġija f'pazjenti li ma jkunux ikkontrollati sew b'monoterapija ta' aliskiren jew hydrochlorothiazide

Jista' jkun irrikkmandat li d-doża taż-żewġ komponenti individwali tiġi miżjuda bil-mod b'mod individwali qabel ma' jkunu maqluba għat-taħlita fissa. Meta jkun xieraq fis-sens kliniku, bidla diretta mill-monoterapija għat-taħlita fissa tista' tiġi ikkunsidrata.

Riprazo HCT 150 mg/12.5 mg jista' jingħata f'pazjenti li jkollhom il-pressjoni tad-demmi li ma tkunx ikkontrollata kif jixraq b'aliskiren 150 mg jew hydrochlorothiazide 12.5 mg waħidhom.

Jekk il-pressjoni tibqa' ma tkunx ikkontrollata wara 2-4 ġimghat ta' kura, d-doża tista' tiġi titrata sa massimu ta' Riprazo HCT 300 mg/25 mg kuljum. Id-dożar għandu jkun individwalizzat u aġġustat skond ir-rispons kliniku tal-pazjent.

Pozoloġija bhala terapija ta' sostituzzjoni

Għall-konvenjenza, pazjenti li jkunu qed jirċievu aliskiren u hydrochlorothiazide minn pilloli separati jistgħu jinqalbu għall-pillola ta' taħlita fissa ta' Riprazo HCT li fiha l-istess doži tal-komponenti.

Indeboliment renali

M'hemmx bżonn li jkun hemm aġġustamenti tad-doża tal-bidu għall-pazjenti li jkollhom indeboliment renali hafif għal moderat (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2). Minhabba l-komponent hydrochlorothiazide, Riprazo HCT huwa kontra-indikat għall-użu f'pazjenti b'nuqqas ta' produzzjoni ta' awrina u f'pazjenti b'indeboliment renali sever (rata tal-filtrazzjoni fil-glomeruli (GFR) < 30 ml/min/1.73 m²). L-użu konkomitanti ta' Riprazo HCT ma' imblukkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II (ARB) jew impedituri tal-enzima li tikkonverti angiotensin (ACEI) huwa kontra-indikat f'pazjenti b'indeboliment renali (GFR < 60 ml/min/1.73 m²) (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.2).

Indeboliment epatiku

Mhux meħtieġ li jkun hemm aġġustar tad-doża f'pazjenti b'indeboliment epatiku hafif għal moderat (ara sezzjoni 5.2). Riprazo HCT huwa kontra-indikat f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Pazjenti anzjani (minn 65 sena 'l fuq)

Id-doża inizjali ta' aliskiren irrakkomandata għal pazjenti anzjani hi ta' 150 mg. Ma dehrinx zieda klinikament sinifikanti fit-tnaqqis tal-pessjoni tad-demem meta d-doża żgħira għal 300 mg fil-bieċa l-kbira tal-pazjenti anzjani.

Pazjenti pedjatriċi

Riprazo HCT mhux irrakkomandat għall-użu fit-tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena peress li m'hemmx biżżejjed informazzjoni dwar is-sigurtà u l-effikaċja (ara sezzjoni 5.2).

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal xi sustanzi mhux attivi (ara sezzjoni 6.1), jew għal xi derivati oħrajn ta' sulphonamide.
- Storja ta' angjoedima b'aliskiren.
- Angjoedima ereditarja jew idjopatika.
- It-tieni u t-tielet trimestri ta' tqala (ara sezzjoni 4.6).
- Anurija.
- Indeboliment renali sever (GFR < 30 ml/min/1.73 m²).
- Ipokalemija refrattorja, iponatrimija, iperkalcimija u iperuricemija sintomatika.
- Indeboliment epatiku sever.
- L-użu konkomitanti ta' aliskiren ma' ciclosporin u itraconazole, żewġ inibituri ta' P-glycoprotein (P-gp) qawwija hafna, u inibituri ta' P-gp qawwija oħrajn (eż. quinidine), huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.5).
- L-użu konkomitanti ta' aliskiren ma' ARBs jew ACEIs huwa kontra-indikat f'pazjenti b'dijabete mellitus jew b'indeboliment renali (GFR < 60 ml/min/1.73 m²) (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4, 4.5 u 5.1).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

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

Kienu rrapportati pressjoni baxxa, sinkope, puplesija, iperkalemija u bidliet fil-funzjoni renali (inkluż insuffiċjenza akuta tal-kliwi) f'individwi suxxettibbli, speċjalment meta ġew ikkombinati prodotti mediċinali li jaffettwaw din is-sistema (ara sezzjoni 5.1). Għalhekk, imblokk doppju tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone permezz tal-kombinazzjoni ta' aliskiren ma' impedituri tal-enzima li tikkonverti angiotensin (ACEI) jew ma' imblukkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II (ARB) mhuwiex rakkomandat.

L-użu konkomitanti ta' aliskiren ma' ARBs jew ACEIs huwa kontra-indikat f'pazjenti b'dijabete mellitus jew b'indeboliment renali (GFR < 60 ml/min/1.73 m²) (ara sezzjoni 4.3).

Insuffiċjenza tal-qalb

Aliskiren għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb kongestiva serja (klassi funzjonali III-IV tal-Assoċjazzjoni Tal-Qalb ta' New York (NYHA)). Riprazo HCT għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb minhabba tagħrif limitat dwar l-effikaċja klinika u s-sigurtà.

Anġjoedima

Bħal b'sustanzi oħra li jaħdmu fuq is-sistema tar-renin –angiotensin, anġjoedima jew sintomi li jissuggerixxu anġjoedima (nefha fil-wieċ, fix-xofftejn, fil-gerżuma u/jew fl-ilsien) kienu rrapportati f'pazjenti kkurati b'aliskiren.

Numru minn dawn il-pazjenti kellhom storja ta' anġjoedima jew sintomi li jissuggerixxu anġjoedima, li f'xi każijiet seħhet wara użu ta' mediċini oħra li jistgħu jikkawżaw anġjoedima, inkluż imblokkaturi tal-RAAS (impedituri tal-enzima li tikkonverti angiotensin jew imblokkaturi tar-riċettur ta' angiotensin) (ara sezzjoni 4.8).

Pazjenti bi storja ta' anġjoedima jistgħu jkunu f'riskju akbar li jgarrbu anġjoedima waqt kura b'aliskiren (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.8). Għalhekk għandu jkun hemm kawża meta tinkiteb riċetta għal aliskiren lil pazjenti bi storja ta' anġjoedima, u pazjenti bħal dawn għandhom jiġu ssorveljati mill-qrib waqt il-kura (ara sezzjoni 4.8) speċjalment fil-bidu tal-kura.

Jekk anġjoedima sseħh, Riprazo HCT għandu jitwaqqaf mill-evwel u kura xierqa u monitoraġġ għandhom jiġu pprovduti sakemm is-sinjali u s-sintomi jnequ għalkollox u ma jergawx ifigġu. Fejn ikun involut l-ilsien, il-glottide jew il-laringi għandha tingħata l-adrenalina. Flimkien ma' dan, għandhom jiġu pprovduti l-miżuri meħtieġa biex il-passaġġi tan-nifs jinżammu miftuħa.

Pazjenti nieqsa mis-sodju u/jew volum

F'pazjenti nieqsa mis-sodju/jew nieqsa mill-volum, bħalma huma dawk li qed jirċievu dozi qawwija ta' diuretici, tista' taqa' l-pressjoni b'mod sintomatiku wara t-tnedija tat-trattament b'Riprazo HCT. Riprazo HCT għandu jintuża biss wara li ssir korrezzjoni ta' nuqqas ezistenti minn qabel ta' sodju u/jew tal-volum.

Żbilanċ tal-elettroliti

It-trattament b'Riprazo HCT għandu jibda biss wara li ssir korrezzjoni tal-ipokalimija u ta' kwalunkwe ipomanjesimija koezistenti. Id-djuretici thiazide jistgħu jrażżnu milli jkun hemm qawmien għdid ta' ipokalimija jew iżidu ipokalimija ezistenti minn qabel. Id-djuretici thiazide għandhom jingħataw b'kawtela lil pazjenti b'kundizzjonijiet li jinvolvu telfien imsaħħa tal-potassju, ngħidu aħna nefropatiji li jwasslu għal telf ta' melh u indeboliment prerrenali (kardjoġeniku) tal-funzjoni tal-kliewi. Jekk l-ipokalimija tiżviluppa waqt it-terapija b'hydrochlorothiazide Riprazo HCT għandu jitwaqqaf sakemm ikun hemm stabbiltà korretta fil-bilanċ tal-potassju. Għalkemm l-ipokalimija tista' tiżviluppa bl-użu ta' diuretici thiazide, terapija fl-istess waqt b'aliskiren tista' tnaqqas l-ipokalimija ikkawżata mid-djuretici. Ir-riskju ta' ipokalimija huwa akbar f'pazjenti b'cirrozi tal-fwied, pazjenti li jkunu qed jingħataw diuretici mgħaġġla, pazjenti li ma jkunux qed jieħdu ammont xieraq ta' elettroliti u pazjenti li jkunu qed jirċievu terapija fl-istess hin b'kortikosteroidi jew ormon adreno-kortikotropiku (ACTH) (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.8).

Minn-naħa l-oħra, zidiet tal-potassium fis-serum gew osservati b'aliskiren wara l-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq u dawn jistgħu jhrawx bl-użu konkomitanti ta' sustanzi oħra li jaġixxu fuq RAAS jew ta' mediċini antinfjammatorji mhux steroidi (NSAIDs). B'mod konsistenti mal-prattika medika standard, id-determinazzjoni perjodika tal-funzjoni renali inkluż l-elettroliti fis-serum hija rakkomandata f'każ li jiġi kkunsidrat bħala neċessarju l-ghoti flimkien ma' sustanzi oħra. L-użu konkomitanti ta' aliskiren u ACEIs jew ARBs huwa kontra-indikat f'pazjenti b'dijabete mellitus jew b'indeboliment renali (GFR < 60 ml/min/1.73 m²) (ara sezzjonijiet 4.3, 4.5 u 4.8).

Id-dijuretiċi thiazide jistgħu jrażżnu qawmien għdid ta' iponatrimija u alkolożi ipokloremika jew iżidu iponatrimija eżistenti minn qabel. Kien hemm iponatrimija, akkumpanjata b'sintomi newroloġiċi (dardir, diżorjentazzjoni progressiva, apatija). It-trattament b'hydrochlorothiazide għandu jinbeda biss wara li ssir korrezzjoni ta' iponatremija eżistenti minn qabel. Fil-każ li tiżviluppa iponatremija gravi jew malajr waqt it-terapija b'Riprazo HCT, it-trattament għandu jitwaqqaf sakemm in-natremija ma terġax lura għan-normal.

M'hemmx evidenza li Riprazo HCT jista' jnaqqas jew jevita iponatrimija ikkawżata mid-dijuretiċi. In-nuqqas tal-chloride ġeneralment ikun hafif u s-soltu ma jkunx hemm bżonn ta' kura.

Il-pazjenti kollha mogħtija d-dijuretiċi thiazide għandhom ikunu mmonitorjati minn żmien għal żmien minhabba żbilanċi fl-elettroliti, b'mod partikulari fil-potassju, fis-sodju u fil-manjesju.

Thiazides jnaqqsu t-nehħija tal-kalċju mal-awrina u jistgħu jikkawżaw livelli oghla b'mod intermittenti u hafif tal-kalċju fis-serum fin-nuqqas ta' disturbi magħrufa ta' metabolizmu tal-kalċju. Riprazo HCT hu kontraindikata f'pazjenti b'iperkalċemija u għandu jintuża biss wara korrezzjoni ta' kwalunkwe iperkalċemija eżistenti minn qabel. Riprazo HCT għandu jitwaqqaf jekk tiżviluppa iperkalċemija waqt it-trattament. Il-livelli tal-kalċju fis-serum għandhom ikunu ċekkjati minn żmien għal żmien matul it-trattament b'thiazides. Iperkalċimja qawwija tista' tkun sinjal ta' iperparatajrojdizmu mohbi. Thiazides għandhom jitwaqqfu qabel ma jsiru testijiet għall-funzjoni tal-paratajrojd.

Indeboliment renali u trapjant tal-kliewi

Id-dijuretiċi thiazide jistgħu jwaqqgħu l-azotemija f'pazjenti b'mard kroniku tal-kliewi. Meta Riprazo HCT jintuża f'pazjenti b'indeboliment renali huwa rrakkomandat li jsir monitoraġġ minn żmien għal żmien tal-elettroliti tas-serum inkluż il-livelli tal-potassju, tal-kreatinina u tal-aċidu uriku fis-serum. Riprazo HCT hu kontraindikata f'pazjenti b'indeboliment gravi tal-kliewi jew anurija (ara sezzjoni 4.3).

M'hemmx bżonn ta' aġġustar tad-dożaġġ f'pazjenti b'indeboliment renali minn hafif għal moderat ($GFR \geq 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$).

Sal-lum għad m'hemmx esperjenza dwar l-użu periklu ta' Riprazo HCT f'pazjenti li riċentement hadu trapjant tal-kliewi.

Bħal sustanzi oħra li jaħdmu fuq is-sistema tar-renin-angiotensin, għandu jkun hemm attenzjoni meta aliskiren jingħata fil-preżenza ta' kundizzjonijiet li jippredisponu għal disfunzjoni tal-kliewi bħal ipovolimja (eż. minhabba telf ta' demm, dijarea qawwija jew li ddum, rimettar li jdum, eċċ.), mard tal-qalb, mard tal-fwied, dijabete mellitus jew mard tal-kliewi. L-użu konkomitanti ta' aliskiren u ACEIs jew ARBs huwa kontra-indikat f'pazjenti b'indeboliment renali ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$). Indeboliment akut tal-kliewi, li jerga' lura meta titwaqqaf il-kura, kien irrappurtat f'pazjenti li kienu f'riskju u kienu qed jirċievu aliskiren fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq. F'każ li jseħħ xi sinjali ta' insuffiċjenza tal-kliewi, aliskiren għandu jitwaqqaf mill-ewwel.

Indeboliment epatiku

Thiazides għandhom jintużaw b'kawtela f'pazjenti b'funzjoni epatika indebolita jew mard tal-fwied li jkun qed javvanza, peress li tibdil żgħir tal-fluwidi u l-elettroliti jista' jippreċipita koma epatika. Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament tad-doża inizjali f'pazjenti b'indeboliment epatiku minn hafif għal moderat. Ma hemm l-ebda dejta disponibbli dwar l-użu ta' Riprazo HCT f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever. Minhabba l-komponent hydrochlorothiazide, Riprazo HCT huwa kontraindikata f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever (ara sezzjonijiet 4.3 u 5.2).

M'hemmx esperjenza klinika b'Riprazo HCT f'pazjenti b'indeboliment epatiku.

Inibituri moderati ta' P-gp

L-ghotja fl-istess hin ta' aliskiren 300 mg ma' ketoconazole 200 mg jew verapamil 240 mg wasslet ghal zieda ta' 76% jew 97% fl-AUC ta' aliskiren, rispettivament. Ghalhekk, ghandha ssir kawtela meta aliskiren jinghata ma' inibituri ta' P-gp moderati bhal ketoconazole jew verapamil (ara sezzjoni 4.5).

Stenozi tal-valv tal-aorta u mitrali, kardjomijopatija ipertrofika ostruttiva

Bhal ma jsehħ b' vazodilataturi ohrajn, hija indikata kawtela speċjali f' pazjenti li jsofru minn stenozi tal-aorta jew mitrali, jew kardjomijopatija ipertrofika ostruttiva.

Stenozi tal-arterja renali u pressjoni renovaskulari għolja

M'hemmx tagħrif kliniku kkontrollat dwar l-użu ta' Riprazo HCT f' pazjenti bi stenozi tal-arterja renali unilaterali jew bilaterali, jew fi stenozi f'kilwa wahda. Madankollu, kif jiġri b' sustanzi ohra li jahdmu fuq is-sistema tar-renin-angiotensin, hemm zieda fir-riskju ta' insuffiċjenza tal-kliewi, inkluż indeboliment gravi tal-kiewi, meta l-pazjenti bi stenozi tal-arterja renali jiġu kkurati b' aliskiren. Ghalhekk ghandu jkun hemm attenzjoni f' dawn il-pazjenti. Jekk isehħ indeboliment tal-kliewi, il-kura ghandha titwaqqaf.

Lupus erythematosus sistemiku

Dijuretiċi thiazide, inkluż hydrochlorthiazide, kienu rrappurtati li jharrxu jew jattivaw lupus erythematosus sistemiku.

Effetti metabolici u endokrinarij

Dijuretiċi thiazide, inkluż hydrochlorthiazide, jistgħu jibdlu t-tolleranza għall-glukosju u jgħollu l-livelli ta' kolesterol, u trigliceridi u acidu uriku fis-serum. F' pazjenti dijabetici jistgħu jkunu meħtieġa agġustamenti fid-doża tal-insulina jew ta' sustanzi ipoglicemici orali. L-użu konkomitanti ta' Riprazo HCT ma' ARBs jew ACEIs huwa kontraindikati f' pazjenti b' dijabete mellitus (ara sezzjoni 4.3).

Minhabba l-komponent ta' hydrochlorothiazide, Riprazo HCT hu kontraindikati f' iperurikemija sintomatika (ara sezzjoni 4.3). Il-hydrochlorothiazide jista' jgħolli l-livell tal-acidu uriku fis-serum minhabba tnaqqis fit-tneħħija tal-acidu uriku u jista' jwassal għal iperurikemija, jew iżidha, kif ukoll irazzan il-gotta f' pazjenti suxxettibbli.

Thiazides inaqqsu t-tneħħija tal-kalcju mal-awrina u jistgħu jikkawżaw livelli oghla b' mod intermittenti u hafif tal-kalcju fis-serum fin-nuqqas ta' disturbi magħrufa ta' metabolizmu tal-kalcju. Riprazo HCT hu kontraindikati f' pazjenti b' iperkalcemija u għandu jintuża biss wara korrezzjoni ta' kwalunkwe iperkalcemija ezistenti minn qabel. Riprazo HCT għandu jitwaqqaf jekk tiżviluppa iperkalcemija waqt it-trattament. Il-livelli tal-kalcju fis-serum għandhom ikunu ċekkjati minn żmien għal żmien matul it-trattament b' thiazides. Iperkalcimja qawwija hafna tista' tkun sinjal ta' iperparatiroidizmu mhobbi. Thiazides għandhom jitwaqqfu qabel ma jsiru testijiet għall-funzjoni tal-paratiroidje.

Fotosensittività

Kazijiet ta' reazzjonijiet ta' fotosensittività kienu rrappurtati b' dijuretiċi thiazide (ara sezzjoni 4.8). Jekk reazzjoni ta' fotosensittività ssehħ waqt il-kura b' Riprazo HCT, huwa rrakkomandat li titwaqqaf il-kura. Jekk l-ghoti mill-ġdid tad-dijuretiku huwa maħsub li jkun meħtieġ, huwa rrakkomandat li l-partijiet esposti għax-xemx jew għal UVA artifiċjali jiġu protetti.

Glawkoma gravi tal-gheluq tal-angolu

Hydrochlorothiazide, sulfonamid, kien assoċjat ma' reazzjoni idjosinkratika li twassal għal mijopija tranżitorja gravi u għal glawkoma gravi tal-gheluq tal-angolu. Is-sintomi jinkludu zieda gravi ta' ċarezza viżwali jew uġiġh fl-ghajn u dan isehh normalment fi ftit sigħat jew ġimgħat mit-tnedija tat-trattament. Glawkoma gravi tal-gheluq tal-angolu mhux ittrattata tista' twassal għal telf permanenti tal-vista. It-trattament primarju hu t-twaqqif ta' hydrochlorothiazide kemm jista' jkun malajr. Wiehed jista' jikkunsidra trattament mediku jew kirurġiku minnufih jekk il-pessjoni intraokulari tibqa' mhux ikkontrollata. Il-fatturi ta' riskju li jista' jwasslu għal żvilupp ta' glawkoma gravi tal-gheluq tal-angolu jistgħu jinkludu storja ta' sulfonamid jew allergija għall-penisilin.

Generali

F'każ ta' dijarea severa u persistenti, it-terapija b'Riprazo HCT għandha titwaqqaf.

Bhall ma jsehħ bi kwalunkwe sustanza kontra l-pessjoni għolja, tnaqqis eċċessiv tal-pessjoni tad-dem m'f'pazjenti b'kardjopatija iskemika jew mard kardjovaskulari iskemiku jista' jwassal għal infart mijokardijaku jew strowk.

Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva għal hydrochlorothiazide jistgħu jsehħu f'pazjenti, iżda x'aktarx isehħu f'pazjenti li għandhom allergija u azzma.

Sustanzi mhux attivi

Riprazo HCT fih lactose. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas ta' Lapp lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jiehdu din il-mediċina.

Riprazo HCT fih wheat starch. Huwa indikat għan-nies li jbatu minn mard tas-*coeliac*. Pazjenti li jbatu minn allergija għal qamħ (differenti mill-marda tas-*coeliac*) m'għandhomx jiehdu din il-mediċina.

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

Informazzjoni dwar interazzjonijiet ta' Riprazo HCT

Prodotti mediċinali li jaffettwaw il-livell tal-potassju fis-serum: L-effett tat-tnaqqis fil-potassium ta' hydrochlorothiazide jiddgħajef bl-effett ta' aliskeren li ma jhallix il-potassium jintilef. Madankollu, dan l-effett ta' hydrochlorothiazide fuq il-potassium fis-serum ikun mistenni li jitqawwa minn prodotti mediċinali oħrajn assoċjati mat-telf ta' potassium u ipokalimja (eż. dijuretici kaljuretici oħrajn, kortikosteroidi, porog. ormon adrenokortikotropiku (ACTH), amphotericin, carbenoxolone, penicillin G, derivati ta' salicylic acid). Bil-kontra, l-użu flimkien ma' aġenti oħra li jaffettwaw l-RAAS, ta' NSAIDs jew ta' aġenti li jżidu l-livelli ta' potassium fis-serum (eż. dijuretici li ma jhallux il-potassium jintilef, supplimenti tal-potassium, sostituti tal-melħ li fihom il-potassium, heparin) jista' jwassal għal żidied tal-potassium fis-serum. Jekk ikun mehtieg li l-medikazzjoni tingħata flimkien ma' aġent li jaffettwa l-livell tal-potassium fis-serum, huwa xieraq li tittiehed il-kawtela. L-użu ta' aliskeren ma' ARBs jew ACEIs huwa kontra-indikat f'pazjenti b'dijabete mellitus jew b'indeboliment renali (GFR < 60 ml/min/1.73 m²) u mhuwiex rakkomandat f'pazjenti oħra (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.1).

Prodotti mediċinali effettwati minn disturbi tal-potassium fis-serum: Monitoraġġ perjodiku tal-potassium fis-serum huwa irrikkmandat meta Riprazo HCT jingħata ma' prodotti mediċinali effettwati minn disturbi tal-potassium fis-serum (eż. digitalis glycosides, anti-arritmijaċi).

Mediċini anti-infjammatorji mhux steroidi (NSAIDs) inklużi inibituri selettivi cyclooxygenase-2 (inibituri COX-2), aċidu aċetilsaliciliku, u NSAIDs mhux selettivi: Bhal ma jiġri b'sustanzi oħra li jahdmu fuq is-sistema ta' renin-angiotensin, l-NSAIDs jistgħu jnaqqsu l-effett li għandu aliskeren. NSAIDs jistgħu wkoll idgħajfu l-attività dijuretika u ta' kontra l-pessjoni għolja ta' hydrochlorothiazide.

F'xi pazjenti b'funzjoni tal-kliewi kompromessa (pazjenti deidratati jew pazjenti anzjani) aliskiren u hydrochlorothiazide mogħtija flimkien ma' NSAIDs jista' jwassal għal funzjoni tal-kliewi li aktar tmur għall-aġar, inkluż il-possibiltà ta' insuffiċjenza tal-kliewi li s-soltu terġa' tmur lura għal dak li kienet. Għalhekk l-użu ta' Riprazo HCT flimkien ma' NSAID jeħtieġ attenzjoni, speċjalment f'pazjenti anzjani.

Sustanzi kontra l-pressjoni oħrajn: L-effett kontra l-pressjoni għolja ta' Riprazo HCT jista' jżied bl-użu fl-istess hin ta' sustanzi li jibaxxu l-pressjoni.

Tagħrif ieħor dwar interazzjonijiet ta' aliskiren

L-użu ta' aliskiren ma' ARBs jew ACEIs huwa kontra-indikat f'pazjenti b'dijabete mellitus jew b'indeboliment renali (GFR < 60 ml/min/1.73 m²) u mhuwiex rakkomandat f'pazjenti oħra (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.1).

Sustanzi kimiċi li kienu investigati b'aliskiren fi studji ta' farmakokinetika klinika kienu (inkludu acenocoumarol, atenolol, celecoxib, fenofibrate, pioglitazone, allopurinol, isosorbide-5 mononitrate, digoxin, metformin, amlodipine, atorvastatin, cimetidine u hydrochlorothiazide). L-ebda interazzjonijiet ta' rilevanza klinika ma ġew identifikati. B'hekk mhux meħtieġ li jkun hemm aġġustar tad-doża għal aliskiren jew għal dawn il-prodotti mediċinali li jingħataw flimkien.

Interazzjonijiet ma' glikoproteina P: Fi studji ta' qabel l-użu kliniku instab li MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) hija s-sistema ta' effluss li hi l-aktar involuta fl-assorbiment mill-insaren u tneħħija mill-marrara ta' aliskiren. Rifampicin, li huwa induttur ta' P-gp, naqqas il-bijodisponibilità b'madwar 50% waqt studju kliniku. Induttori oħrajn ta' P-gp (St. John's Wort) jistgħu jnaqqsu l-bijodisponibilità ta' aliskiren. Għalkemm din ma ġietx investigata għal aliskiren, huwa magħruf li P-gp jikkontrolla wkoll it-teħid ta' varjetà ta' sottostrati mit-tessuti u inibituri ta' P-gp jistgħu jżidu l-proporzjon tal-konċentrazzjoni tat-tessuti mal-plażma. Għalhekk inibituri ta' P-gp jistgħu iżidu l-livelli fit-tessuti aktar mil-livelli fil-plażma. Il-potenzjal ta' interazzjonijiet fis-sit P-gp x'aktarx li jkun jiddependi mill-grad ta' inibizzjoni ta' dan it-trasportatur.

Inibituri potenti ta' P-gp: Studju dwar interazzjoni b'doża waħda f'individwi b'saħħithom wera li ciclosporin (200 u 600 mg) iżid is-C_{max} ta' aliskiren 75 mg b'madwar 2.5 drabi u l-AUC b'madwar 5 darbiet. Iż-żidiet jistgħu jkunu oġġla b'doži oġġla ta' aliskiren. F'indiviwi f'saħħithom, itraconazole (100 mg) iżid AUC u C_{max} ta' aliskiren (150 mg) b'6.5 darbiet u 5.8 darbiet, rispettivament. Għalhekk, l-użu ta' aliskiren u inibituri potenti ta' P-gp f'daqqa huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3).

Inibituri moderati ta' P-gp: L-għoti ta' ketoconazole (200 mg) jew verapamil (240 mg) ma' aliskiren (300 mg) irrizulta f'żieda ta' 76% jew 97% fl-AUC ta' aliskiren, rispettivament. Il-bidla fil-livelli tal-plażma ta' aliskiren fil-preżenza ta' ketoconazole jew verapamil hija mistennija li tkun fil-medda li tintlahaq li kienet d-doża ta' aliskiren kellha tiġi rduppjata; id-doži ta' aliskiren ta' mhux aktar minn 600 mg, jew darbtejn l-oġġla d-doża terapewtika rakkomandata, instabu li jkunu ttollerati sewwa fi provi kliniċi kkontrollati. Studji prekliniċi jindikaw li l-għoti ta' aliskiren flimkien ma' ketoconazole jtejjeb l-assorbiment gastrointestinali ta' aliskiren u jnaqqas l-eskrezzjoni biljari. Għalhekk għandha issir kawtela meta aliskiren jingħata ma' ketoconazole, verapamil jew inibituri moderati oħrajn ta' P-gp (clarithromycin, telithromycin, erythromycin, amiodarone).

Sottostrati ta' P-gp jew inibituri dgħajfa: Ma dehru l-ebda interazzjonijiet rilevanti ma' atenolol, digoxin, amlodipine jew cimetidine. Meta ingħata ma' atorvastatin (80 mg), l-AUC u C_{max} ta' aliskiren (300 mg) fi stat fiss żiedu b'50%.

Inibituri tal-pompa organika ta' esportazzjoni anjonika (OATP): Studji prekliniċi juru li aliskiren jista' jkun sustanza ta' pompa organika ta' esportazzjoni anjonika. Għaldaqstant, jeżisti l-potenzjal li jkun hemm interazzjonijiet bejn l-inibituri ta' OATP u aliskiren meta jingħataw flimkien (ara l-interazzjoni tal-meraq tat-tronġa).

Meraq tal-grejpfrut: L-ghoti tal-meraq tal-grejpfrut ma' aliskiren wassal ghal tnaqqis fl-AUC u $s-C_{max}$ ta' aliskiren. L-ghoti tiegħu flimkien ma' aliskiren 150 mg wassal ghal tnaqqis ta' 61% fl-AUC ta' aliskiren u l-ghoti flimkien ma' aliskiren 300 mg wassal ghal tnaqqis ta' 38% fl-AUC ta' aliskiren. Dan it-tnaqqis x'aktarx jgħri minhabba l-inibizzjoni, medjata minn polipeptajd organiku li jittrasporta il-joni, tal-assorbiment ta' aliskiren permezz tal-meraq tal-grejpfrut mill-passaġġ gastrointestinali. Għalhekk minhabba r-riskju ta' falliment terapewtiku, il-meraq tal-grejpfrut m'għandux jittiehed flimkien ma' Riprazo HCT.

Furosemide: Meta aliskiren inġhata ma' furosemide, l-AUC u C_{max} ta' furosemide tnaqqsu b'28% u 49% rispettivament. Għalhekk huwa irrakkomandat li l-effetti jkunu monitorati meta tinbeda u tkun qed tiġi agġustata t-terapija ta' furosemide biex dan ma jkunx sotto-utilizzat f' sitwazzjonijiet kliniċi ta' volum żejjed.

Warfarin: L-effetti ta' aliskiren fuq il-farmakokinetika ta' warfarin ma kienux evalwati.

Interazzjonijiet mal-ikel: Ikliet b'kontenut ta' xaħam għoli ntwerew li jnaqqsu l-assorbiment ta' aliskiren b'mod sostanzjali.

Tagħrif ieħor dwar interazzjonijiet ta' hydrochlorothiazide

Meta jingħataw flimkien, il-prodott mediċinali li ġejjin jistgħu jinteragixxu ma' diuretici thiazide:

Lithium: L-eliminazzjoni ta' lithium mill-kliewi titnaqqas mit-thiazides, għalhekk ir-riskju ta' tossiċità b'lithium tiżdied b'hydrochlorothiazide. L-ghotja ta' lithium ma' hydrochlorothiazide mhux irrikkmandat. Jekk din it-tahlita tkun essenzjali, monitoraġġ b'attenzjoni tal-livell ta' sodium fis-serum huwa irrikkmandat waqt l-użu f'daqqa.

Prodotti mediċinali li jistgħu jwasslu għal torsades de pointes: Minhabba r-riskju ta' ipokalimja, hydrochlorothiazide għandu jingħata b'kawtela meta ikun assoċjat flimkien ma' prodotti mediċinali li jistgħu jwasslu għal torsades de pointes, b'mod partikulari antiirritmiċi ta' Klassi Ia u Klassi III u xi antipsikotiċi.

Prodotti mediċinali li jaffettwaw il-livell tas-sodju fis-serum: L-effett iponatremiku tad-dijuretici jista' jitqawwa bl-ghoti flimkien ta' prodotti mediċinali bħal antidepressanti, antipsikotiċi, antipliettiċi, u l-bqija. Wiehed għandu joqogħod attent meta dawn il-prodotti mediċinali jingħataw għal tul ta' żmien.

Pressor amines (eż. noradrenalina, adrenalina): Hydrochlorothiazide jista' jnaqqas ir-rispons ta' amini pressivi bħan-noradrenalina. Is-saħħa klinika ta' dan l-effett mhijiex ċerta u mhix biżżejjed sabiex tissuggerixxi l-użu tagħhom.

Digoxine jew glikosidi digitali oħra: Ipokalimja jew ipomanjesimija kkaġunata minn thiazide tista' ssehh bħala effett mhux mixtieq li jiffavorixxi l-bidu ta' aritmiji tal-qalb ikkaġunati minn digitalis.

Vitamina D u mluħa tal-kalċju: L-ghoti ta' diuretici thiazide, inkluż hydrochlorothiazide, flimkien ma' vitamina D jew flimkien ma' mluħa tal-kalċju jista' jżid il-qawwa li biha jogħla l-kalċju fis-serum. L-użu flimkien ta' diuretici tat-tip thiazide jista' jwassal għal iperkalċimja f'pazjenti predisposti għal iperkalċimja (eż. iperpartirojdiżmu, kanċer jew kundizzjonijiet riżultat tal-vitamina D) minhabba żieda fir-riassorbiment ittabulat tal-kalċju.

Aġenti antidijabetiċi (eż. insulina u sustanzi antidijabetiċi mill-ħalq): It-thiazides jistgħu jbiddu t-tolleranza għaz-zokkor. Jista' jkun hemm bżonn ta' agġustament tad-doża tal-prodott mediċinali antidijabetiku (ara sezzjoni 4.4). Metformin għandu jintuża b'kawtela minhabba r-riskju ta' aċidożi lattika kkaġunata minn insuffiċjenza funzjonali renali li jista' jkun hemm u li hija marbuta ma' hydrochlorothiazide.

Imblukkaturi beta u dijazossidu: L-użu konkomitanti ta' dijuretiċi thiazide, inkluż hydrochlorthiazide, ma' imblukkaturi beta jista' jżid ir-riskju ta' iperglicemija. Dijuretiċi thiazide, inkluż hydrochlorthiazide, jistgħu jkabbru l-effett iperglicemiku ta' dijazossidu.

Prodotti mediċinali użati fil-kura tal-gotta: Aġġustament fid-doża tal-prodotti mediċinali urikosuriċi jista' jkun meħtieġ minhabba li hydrochlorthiazide jista' jżid il-livell ta' acidu uriku fis-serum. Żieda fid-doża ta' probenecid jew sulfinyprazone tista' tkun meħtieġa. L-ġhoti flimkien ta' dijuretiċi thiazide, inkluż hydrochlorthiazide, jista' jżid l-inċidenza ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva għal allopurinol.

Sustanzi antikolinergici u prodotti mediċinali oħrajn li jaffettwaw il-motilità gastrika: Il-bijodisponibbiltà ta' dijuretiċi tat-tip thiazide tista' tiżied b' sustanzi antikolinergici (eż. atropina, biperiden), mid-dehra minhabba tnaqqis fil-moviment gastrointestinali spontanju u r-rata ta' tbattil tal-istonku. Għall-kuntrarju, hu antiċipat li sustanzi prokinetiċi bħaċ-ċisaprida jistgħu jnaqqsu l-bijodisponibbiltà ta' dijuretiċi tat-tip thiazide.

Amantadina: It-thiazides, inkluż hydrochlorthiazide, jistgħu jżidu r-riskju ta' reazzjonijiet avversi kkawżati minn amantadina.

Raži ta' skambju anjoniku: L-assorbiment ta' dijuretiċi thiazide, inkluż hydrochlorthiazide, jonqos permezz ta' kolestiramina jew kolestipol. Dan jista' jwassal għal effetti sototerapeutiċi tad-dijuretiċi thiazide. Madanakollu, l-ġhoti ta' doži ta' hydrochlorothiazide u raża b'tali mod li ma jaħbtux flimkien u allura hydrochlorothiazide jingħata mill-inqas 4 sigħat qabel jew 4-6 sigħat wara li jingħataw ir-raži inaqas b'ħafna l-interazzjoni.

Sustanzi ċitotossici: It-thiazides, inkluż hydrochlorthiazide, jistgħu jnaqqsu t-tneħħija renali ta' sustanzi ċitotossici (eż. ċiklofosamid, methotrexate) u jsaħħu l-effetti majelosoppressivi tagħhom.

Rilassanti tal-muskoli skelettriċi li mhumiex depolarizzanti: It-thiazides, inkluż hydrochlorthiazide, isahħu l-azzjoni ta' derivati ta' curare.

Alkoħol, barbiturati u narkotiċi: L-ġhoti flimkien ta' dijuretiċi thiazide ma' sustanzi li għandhom ukoll effett li jbaxxi l-pressjoni tad-denji (eż. billi jnaqqsu l-attività simpatetika tas-sistema nervuża ċentrali jew il-vażodilatazzjoni diretta) jista' jwassal biex titqawwa l-pressjoni baxxa mal-waqqaf.

Metildopa: Kien hemm rapporti iżolati ta' anemija emolitika li seħhet meta hydrochlorthiazide intuża flimkien ma' metildopa.

Jodju bħala sustanza ta' kuntrast: F'każ ta' deidrazzjoni kkaġunata minn dijuretiċi, hemm zieda fir-riskju ta' insuffiċjenza renali akuta, speċjalment b'doži għoljin ta' prodotti ta' jodju. Il-pazjenti għandhom jiġi rridratati qabel l-ġhoti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx tagħrif dwar l-użu ta' aliskiren waqt it-tqala. Aliskiren ma kienx teratoġeniku fi frien jew fniek (ara sezzjoni 5.3). Sustanzi oħra li jaħdmu direttament fuq RAAS kienu assoċjati ma' malformazzjonijiet tal-feti u mwiet tal-frieh meta intużaw waqt it-tieni u t-tielet trimestru. Hemm esperjenza limitata b'hydrochlorthiazide waqt it-tqala, speċjalment waqt l-ewwel trimestru. Studji fl-animali mhumiex suffiċjenti.

Hydrochlorthiazide jgħaddi minn ġol-plaċenta. Fuq bażi tal-mekkaniżmu ta' azzjoni farmakoloġika ta' hydrochlorthiazide l-użu tiegħu waqt it-tieni u t-tielet trimestru jista' jikkomprometti l-perfużjoni tal-plaċenta u l-fetu u jista' jikkawża effetti fil-fetu u fit-tarbija tat-twelid bħal ikterus, disturb fil-bilanċ tal-elettroliti u tromboċitopenija.

Hydrochlorothiazide m'ghandux jintuża għall-edima waqt il-ġestazzjoni, pressjoni għolja waqt it-tqala jew qabel l-eklampsja minhabba r-riskju ta' tnaqqis fil-volum tal-plażma u ipoperfużjoni tal-placenta, minghajr effett ta' benefiċċju fuq il-progress tal-marda.

Hydrochlorothiazide m'ghandux jintuża għall-pressjoni għolja essenzjali waqt it-tqala hliet f'sitwazzjonijiet rari fejn ma jkun jista' jintuża l-ebda trattament ieħor.

Ma sarux studji kliniċi speċifiċi b'din it-tahlita, għalhekk Riprazo HCT m'ghandux jintuża waqt l-ewwel trimestru tat-tqala jew f'nisa li qed jippjanaw biex jgħorġu tqal u huwa kontraindikata waqt it-tieni u t-tielet trimestri (ara sezzjoni 4.3). Għandha ssir bidla għal kura alternattiva xierqa qabel ma tkun ippjanta tqala. Jekk jinsab li hemm tqala waqt it-terapija, Riprazo HCT għandu jitwaqqaf kemm jista' jkun malajr.

Treddiġh

Mhux magħruf jekk aliskiren jgħaddix fil-halib tal-mara. Aliskiren għadda fil-halib ta' firien li kienu qed ireddgħu.

Hydrochlorothiazide jgħaddi għal-halib tal-bniedem bi kwantitajiet żgħir. Thiazides f'dożi għoljin li jikkawżaw dijurezi intensa jistgħu jinibixxu l-produzzjoni tal-halib.

L-użu ta' Riprazo HCT matul it-treddiġh mhuwiex irrakkomandat. Jekk Riprazo HCT jintuża waqt it-treddiġh, id-dożi għandhom jinżammu kemm jista' jkun baxxi.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni. Riprazo HCT x'aktax ma jaffettwax il-hila biex ssuq u thaddem magni. Madankollu, waqt is-sewqan jew thaddim ta' magni għandu jkun meqjus il-fatt li jista' jkun hemm, xi kulant, sturdament jew gheja bl-użu ta' terapija kontra l-pressjoni għolja.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Tahlita aliskiren/hydrochlorothiazide

Is-sigurtà ta' Riprazo HCT kienet evalwata f'9 provi kliniċi b'aktar minn 3,900 pazjent, inklużi aktar minn 700 ikkurati għal aktar minn 6 xhur, u 190 għal aktar minn sena. Il-frekwenza ta' reazzjonijiet avversi wriet li m'hemmx assoċjazzjoni mas-sess, età, indiċi tal-massa tal-ġisem, razza jew etniċità. Kura b'Riprazo HCT kellha frekwenza globali ta' esperjenzi avversi b'dożi sa' 300 mg/25 mg simili għall-placebo. Reazzjonijiet avversi ġeneralment kienu hfiyf fin-natura tagħhom u rarament kienu jehtiegu twaqqif ta' terapija. L-aktar reazzjoni avversa tal-medicina komuni osservata b'Riprazo HCT hija dijarea. Ir-reazzjonijiet avversi tal-medicina rrapportati qabel b'wiehed mill-komponenti individwali ta' Riprazo HCT (aliskiren u hydrochlorothiazide) u elenkati fil-paragrafi rispettivi dwar il-komponenti individwali jistgħu jsehhu b'Riprazo HCT.

Il-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi elenkati hawn taht 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 ($< 1/10,000$) u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mnizzla skond is-serjeta tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

Disturbi gastro-intestinali
Komuni: Dijarea

Dijarea: Id-dijarea hija reazzjoni avversa għall-medicina marbuta mad-doża għal aliskiren. Fi provi kliniċi kontrollati, il-frekwenza ta' dijarea f'pazjenti kkurati b'Riprazo HCT kienet 1.3% meta mqabbla ma' 1.4% f'pazjenti kkurati b'aliskiren jew 1.9% f'pazjenti kkurati b'hydrochlorothiazide.

Potassium fis-serum: Fi prova klinika kbira ikkontrollata bi placebo, l-effetti opposti ta' aliskiren (150 mg jew 300 mg) u hydrochlorotiazide (12.5 mg jew 25 mg) fuq il-potassium fis-serum bejn wiehed u iehor ibbilanċaw lill-xulxin f'hafla pazjenti. F'pazjenti oħrajn, wiehed jew l-iehor mill-effetti jista' jiddomina. Għandhom jiġu imkejla il-livelli tal-potassium fis-serum b'mod perijodiku sabiex jiġi magħruf jekk hemmx bilanċ tal-elettroliti f'pazjenti li għandhom riskju f'intervalli xierqa (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

Tagħrif iehor dwar il-komponenti individwali

Reazzjonijiet avversi oħrajn li kienu rrapportati qabel b'wiehed mill-komponenti individwali jistgħu jseħħu b'Riprazo HCT anki jekk ma dehrux waqt provi kliniċi.

Aliskiren

Kura b'aliskiren sa 300 mg wasslet għal frekwenza ta' reazzjonijiet avversi simili għall-placebo. Reazzjonijiet avversi ġeneralment kienu ħfief u mumentanji fin-natura u rari kienu jeħtieġu t-twaqqif tat-terapija. L-aktar effett avvers tal-medicina komuni huwa dijarea.

Ir-reazzjonijiet avversi tal-medicina magħrufa għall-aliskiren huma pprezentati fit-tabella hawn taħt bl-użu tal-istess konvenzjoni kif imfisser qabel għat-taħlita fissa.

Disturbi fis-sistema nervuża	
Komuni:	Sturdament
Disturbi vaskulari	
Mhux komuni:	Pressjoni baxxa
Disturbi gastro-intestinali	
Komuni:	Dijarea
Disturbi fis-sistema immuni	
Rari:	Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	
Mhux komuni:	Raxx, reazzjonijiet avversi serji fuq il-ġilda (SCARs), nekroliżi epidermali tossika (TEN) u reazzjonijiet mukużi fil-ħalq
Rari:	Angjoedima
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	
Komuni:	Artralġja
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja	
Mhux komuni:	Insuflċjenza akuta tal-kliwi, indeboliment tal-kliwi
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	
Mhux komuni:	Edima periferali
Investigazzjonijiet	
Komuni:	Iperkalimja
Rari:	Tnaqqis fl-emoglobina, tnaqqis fl-ematokrit
Rari:	Żieda fil-kreatinina tad-dem

Angjoedema u reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva seħħew waqt il-kura b'aliskiren. Fi provi kliniċi kkontrollati, angjoedima u reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva seħħew b'mod rari waqt il-kura b'aliskiren b'rati li setgħu jitqabblu mal-kura bi placebo jew komparaturi.

Każijiet ta' angjoedima jew sintomi li jissuggerixxu angjoedima (nefha fil-wiċċ, fix-xofftejn, fil-gerżuma u/jew fl-ilsien) kienu wkoll irrappurtati fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq. Numru minn dawn il-pazjenti kellhom storja ta' angjoedima jew sintomi li jissuggerixxu angjoedima, li f'xi każijiet kienet assoċjata mal-ġhoti ta' medicini oħrajn magħrufa li jikkawżaw angjoedima, inkluż imblokkaturi tal-RAAS (impedituri tal-ACE jew l-ARBs).

Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva kienu rrapportati wkoll wara li l-prodott tqiegħed fis-suq.

F'każ ta' kwalunkwe sinjali li jindikaw reazzjoni ta' sensitività eċċessiva/ angjoedima (l-aktar tbatija biex tiegħu n-nifs jew tibia', raxx, ħakk, ħorriqija jew nefha tal-wieċ, fl-idejn u s-saqajn, għajnejn, xofftejn u/jew ilsien, sturdament), il-pazjenti għandhom iwaqqfu l-kura u jgħamlu kuntatt mat-tabib (ara sezzjoni 4.4).

L-Artralġja għet irrappurtata f'esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq. F'xi kazijiet dan sehh bhala parti minn reazzjoni ta' sensitività eċċessiva.

Emoglobina u ematokrit: Deher tnaqqis żgħir fl-emoglobina u ematokrit (medja ta' tnaqqis b'madwar 0.05 mmol/l u 0.16 perċentwali tal-volum, rispettivament). Hadd mill-pazjenti ma waqqaf it-terapija minhabba anemija. Dan l-effett jidher ukoll b'agenti oħra li jaħdmu fuq is-sistema renin-angiotensin, bhall-ACEI u l-ARBs.

Potassium fis-serum: Żidiet tal-potassium fis-serum ġew osservati b'aliskiren, u dawn jistgħu jigu aggravati bl-użu konkomitanti ta' agenti oħra li jaħdmu fuq l-RAAS jew bl-użu ta' NSAIDs. B'mod konsistenti mal-prattika medika standard, id-determinazzjoni perjodika tal-funzjoni renali inkluż l-elettroliti fis-serum hija rakkomandata f'każ li jiġi kkunsidrat bhala neċessarju l-ghoti f'mkien ma' sustanzi oħra. L-użu ta' aliskiren ma' ARBs jew ACEIs huwa kontra-indikat f'pazjenti b'dijabete mellitus jew b'indeboliment renali ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) u mhuwiex rakkomandat f'pazjenti oħra (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.1).

Fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq, kliewi li ma jaħdmux tajjeb u kazi ta' insuffiċjenza akuta tal-kliewi kienu rrapportati f'pazjenti li kienu f'riskju (ara sezzjoni 4.4). Kien hemm ukoll rapporti ta' edima periferali, zieda fil-kreatinina fid-demm u reazzjonijiet avversi serji fuq il-gilda (SCARs), inkluża n-nekrolizi epidermali tossika (TEN) u reazzjonijiet mukużi fil-halq.

Hydrochlorothiazide

Hydrochlorothiazide għe preskritt b'mod estensiv għal hafna snin, spiss f'dozi oghla minn dawk li jinsabu f'Riprazo HCT. Ir-reazzjonijiet avversi li għejjin għew irrappurtati f'pazjenti li ngħataw kura b'dijuretici thiazide biss, inkluż hydrochlorothiazide:

Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	
Rari:	Tromboċitopenija, xi kultant b'purpura
Rari hafna:	Agranuloċitosi, dipressjoni tal-mudullun tal-għadam, anemija emolitika, lewkopenija
Mhux magħruf:	Anemija aplastika
Disturbi fis-sistema immuni	
Rari hafna:	Sensittività eċċessiva
Disturbi tal-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	
Komuni hafna:	Ipokalimja
Komuni:	Iperuriċemija, ipomanjesimija, iponatrimija
Rari:	Iperkalċimija, Iperglicemija, l-istat metaboliku tad-dijabete jmur għall-aghhar
Rari hafna:	Alkolozi iperkloremika
Disturbi psikjatriċi	
Rari:	Dipressjoni, disturbi fl-irqad
Disturbi fis-sistema nervuża	
Rari:	Sturdament, uġigh ta' ras, parestezija
Disturbi fl-ghajnejn	
Rari:	Indeboliment fil-vista
Mhux magħruf:	Glawkoma gravi fl-angolu tal-gheluq
Disturbi fil-qalb	
Rari:	Arritemiji kardijaċi
Disturbi vaskulari	
Komuni:	Pressjoni baxxa mal-waqqaf
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	
Rari hafna:	Distress respiratorju (inkluż pulmonite u edima fil-pulmuni).
Disturbi gastro-intestinali	
Komuni:	Tnaqqis fl-aptit, dardir hafif u remettar
Rari:	Skimdnja fl-addome, stitikezza, dijarea
Rari hafna:	Pankreatite
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
Rari:	Kolestazi ġol-fwied, suffejra
Disturbi fil-ġilda u tat-tessuti ta' taht il-ġilda	
Komuni:	Urtikarja u forom ohrajn ta' raxx
Rari:	Reazzjonijiet ta' fotosensittività
Rari hafna:	Reazzjonijiet fil-ġilda bħal f'lupus erythematosus, riattivazzjoni ta' lupus erythematosus fil-ġilda, vaskulite li tinnekrotizza u nekrolizi epidermali tossika
Mhux magħruf:	Eritema multiformi
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	
Mhux magħruf:	Spazmi fil-muskoli
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	
Mhux magħruf:	Disfunzjoni fil-kliewi, indeboliment sever tal-kliewi
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	
Komuni:	Impotenza
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	
Mhux magħruf:	Astenja, deni
Investigazzjonijiet	
Komuni hafna:	Żieda fil-kolesterol u t-trigliceridi
Rari:	Glikosurja

4.9 Doża eċċessiva

M'hemmx taghrif dwar il-kura ta' doża eċċessiva b'Riprazo HCT. L-aktar haġa li x'aktarx tidher b'doża eċċessiva tkun pressjoni baxxa, relatata mal-effett ta' aliskiren li jbaxxi l-pressjoni.

Doża eċċessiva b'hydrochlorothiazide hija assoċjata ma' nuqqas ta' elettroliti (ipokalimja, ipoklorimja, iponatrija) u deidratazzjoni li tiġi minn dijurezi eċċessiva. L-aktar sinjali u sintomi komuni ta' doża eċċessiva huma dardir u nġhas. Ipokalimja tista' twassal għall spażmi tal-muskoli u/jew aritmiji kardijaċi aktar evidenti assoċjati mal-użu fl-istess hin ta' digitalis glycosides jew ċerti prodotti mediċinali kontra l-aritmiji. Għandu jinbeda trattament ta' sapport jekk jkun hemm ipotensjoni sintomatika.

Fi studju mwettaq f'pazjenti b'mard renali fl-aħħar stadju (ESRD) mogħtija l-emodjalisi, it-tneħħija ta' aliskiren waqt id-djalisi kien baxx (< 2% tat-tneħħija orali). Għaldaqstant id-djalisi mhijiex xierqa sabiex tittratta l-espozizzjoni eċċessiva għal aliskiren.

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Taghrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: Inibitur tar-renin (aliskiren) f'tahlita ma' dijuretiċi (hydrochlorothiazide), Kodiċi ATC: C09XA52

Riprazo HCT jikkombina żewġ sustanzi kontra l-pressjoni għolja biex jikkontrolla il-pressjoni tad-dem u f'pazjenti bi pressjoni għolja naturali: Aliskiren li jgħamel parti minn klassi ta' inibituri tar-renin diretti u hydrochlorothiazide minn klassi ta' dijuretiċi thiazide. It-tahlita ta' dawn iż-żewġ sustanzi b'mekkaniżmi ta' azzjoni kumplementari tipprovdi effett addittiv kontra l-pressjoni għolja, u jbaxxi l-pressjoni bi grad akbar minn kull wieħed mill-komponenti meħudin waħidhom.

Aliskiren

Aliskiren huwa inibitur dirett tar-renin tal-primarju, attiv b'mod orali, selettiv u potenti, mhux peptajd.

Bl-inibizzjoni tal-enzima renin, aliskiren jinibixxi r-RAAS fil-punt tal-attivazzjoni, u b'hekk jimblokka l-konverżjoni ta' angiotensin f'angiotensin I u jnaqqas il-livell ta' angiotensin I u angiotensin II. Filwat li aġenti oħrajn li jinibixxu r-RAAS (inibituri tal-enzimi li jikkonvertu l-enzimi (ACEI) u imblukkatur tar-riċetturi ta' angiotensin II (ARB)) jikkawżaw żieda ta' kumpens fl-attività ta' renin fil-plażma (PRA), il-kura b'aliskiren tnaqqas il-PRA f'pazjenti bil-pressjoni għolja b'madwar 50 sa 80%. Tnaqqis simili deher meta aliskiren ingħata ma' aġenti kontra l-pressjoni għolja oħrajn. L-implikazzjonijiet kliniċi tad-differenzi fl-effett fuq il-PRA mhux magħrufin sa' issa.

F'pazjenti bil-pressjoni għolja, l-għotja darba kuljum ta' aliskiren b'doži ta' 150 mg u 300 mg ikkawżaw tnaqqis dipendenti mid-doża fil-pressjoni tad-dem sistolika u dijastolika li nżammu fuq perijodu sħiħ ta' 24 siegħa tal-intervall bejn id-doži (b'hekk zammew il-benefiċċju ta' kmieni filgħodu) b'medja fil-proporzjon bejn l-oġġa u l-anqas għar-rispons dijastoliku sa' 98% għad-doża ta' 300 mg. 85 sa 90% tal-effett massimu li jbaxxi l-pressjoni deher wara gimgħatejn. L-effett li jbaxxi l-pressjoni inżamm waqt kura li nġhatat fit-tul (12-il xahar), u ma kienetx tiddependi mill-età, sess, indiċi tal-massa tal-ġisem u razza.

Hemm studji dwar terapija ikkombinata għal aliskiren miżjud ma' dijuretiku hydrochlorothiazide, l-imblukkatur tal-kanali tal-calcium amlodipine u l-imblukkatur beta atenolol. Dawn il-kombinazzjonijiet kienu effikaċji u tollerati sew.

L-effikaċċja u s-sigurtà tat-terapija b'aliskiren tqabblu mat-terapija b'ramipril waqt studju mhux inferjuri li dam għaddej 9 xhur fost 901 pazjent anzjan (≥ 65 sena) bi pressjoni għolja sistolika essenzjali. Inghataw 150 mg jew 300 mg aliskiren kuljum jew 5 mg jew 10 mg ramipril kuljum għal 36 ġimgħa bil-possibbiltà ta' terapija miżjuda b'hydrochlorothiazide (12.5 mg jew 25 mg) fit-12-il ġimgħa, u amlodipine (5 mg jew 10 mg) fit-22 ġimgħa. Matul medda ta' 12-il ġimgħa, il-monoterapija b'aliskiren naqqset il-pressjoni sistolika/dijastolika tad-demem b'14.0/5.1 mmHg, meta mqabbel mal-11.6/3.6 mmHg għal ramipril, konsistenti b'aliskiren li mhuwiex inferjuri għal ramipril bid-dozi magħzula u d-differenzi fil-pressjoni sistolika u dijastolika tad-demem kienu sinjifikanti statistikament. It-tollerabbiltà kienet komparabbli fiż-żewġ gruppi ttrattati, madanakollu s-soghla kienet aktar irrappurtata b'ramipril milli b'aliskiren (14.2% vs. 4.4%), filwaqt li d-dijarrea kienet aktar komuni b'aliskiren milli b'ramipril (6.6% vs. 5.0%).

Fi studju ta' 8 ġimgħat f'754 anzjan bi pressjoni għolja (≥ 65 sena) u pazjenti anzjani hafna (30% ≥ 75 sena) l-ghoti ta' aliskiren b'dozi ta' 75 mg, 150 mg u 300 mg pprovdew tnaqqis superjuri statistikament sinifikanti fil-pressjoni tad-demem (kemm sistolika u dijastolika) meta mqabbel ma' placebo. Ma deher l-ebda effett ta' tnaqqis ieħor fil-pressjoni tad-demem meta nghataw 300 mg aliskiren imqabbel ma' 150 mg aliskiren. It-tliet dozi kollha kienu ttollerati sew kemm fl-anzjani u f'pazjenti anzjani hafna.

Ma kienx hemm evidenza ta' pressjoni baxxa bl-ewwel doża u l-ebda effett fuq r-rata tal-polz f'pazjenti ikkurati fi studji kliniċi kkontrollati. Meta twaqqfet it-terapija, l-pressjoni reġgħet lura għall-livelli tal-linja bażi fuq perijodu ta' numru ta' ġimgħat, mingħajr ma kien hemm effett rebound għall-pressjoni tad-demem jew PRA.

Waqt studju li dam għaddej 36 ġimgħa fost 820 pazjent b'disfunzjoni iskemika tal-ventrikolu xellugi, ma deher l-ebda tibdil fl-immudellar mill-ġdid tal-ventrikolu li kien evalwat permezz tal-volum sistoliku aħhari tal-ventrikolu xellugi b'aliskiren meta mqabbel mal-placebo fil-quċċata tat-terapija ta' sfond.

Ir-rati kkombinati ta' mewt kardjovaskulari, teħid l-isptar minhabba infart, attackki tal-qalb rikorrenti, puplesija u mewt għal għarrieda wara li l-pazjent kien reġa' gie f'sensih kienu jixbhu lil xulxin fil-grupp mogħti aliskiren u fil-grupp mogħti l-placebo. Madanakollu, f'pazjenti mogħtija aliskiren kien hemm rata oghla b'mod qawwi ta' iperkalemija, ipotensjoni u disfunzjoni tal-kliwi meta mqabbel mal-grupp mogħti l-placebo.

Aliskiren kien evalwat għall-benefiċċju kardjovaskulari u/jew tal-kliwi fi studju randomised, double-blind, kontrollat bi placebo f'8,606 pazjent b'dijabete tat-tip 2 u b'mard tal-kliwi kroniku (evidenzjat minn u proteïnurja u/jew $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) bi jew mingħajr mard kardjovaskulari. Fil-maġġoranza tal-pazjenti l-pressjoni tad-demem fl-arterji kienet ikkontrollata sew fil-linja bażi. It-tragward finali primarju kien taħlita ta' kumplikazzjonijiet kardjovaskulari u renali.

F'dan l-istudju, aliskiren 300 mg kien imqabbel ma' placebo meta gie miżjud ma' standard ta' kura li kien jinkludi jew impeditur tal-enzima li tikkonverti angiotensin, jew imblokkatur tar-riċetturi ta' angiotensin. L-istudju twaqqaf qabel iż-żmien minhabba li kien probabbli li l-partecipanti ma kienux se jibbenefikaw minn aliskiren. Riżultati ta' studji preliminari indikaw proporzjon ta' periklu għat-tragward finali primarju ta' 1.09 favur placebo (95% *Confidence Interval*: 0.97, 1.22, 2-sided $p=0.17$). Barra minn hekk, kienet osservata inċidenza akbar ta' kondizzjonijiet avversi serji b'aliskiren meta mqabbel ma' placebo għal kumplikazzjonijiet renali (4.7% kontra 3.3%), iperkalemija (36.9% kontra 27.1%), pressjoni baxxa (18.4% kontra 14.6%) u puplesija (2.7% kontra 2.0%). L-inċidenza akbar ta' puplesija mhux fatali kienet oghla f'pazjenti b'insuffiċjenza renali.

Hydrochlorothiazide

Is-sit ta' fejn jahdmu d-dijuretici thiazide huwa l-aktar it-tubu distali konvolut renali. Intwera li hemm ricettur li għandu affinità għolja fil-kortiċi renali bħala s-sit ewlieni fejn jehel u jahdem id-dijuretiku thiazide u jiġi inibit it-trasport ta' NaCl fit-tubu distali konvolut. Il-mod ta' kif jahdmu d-dijuretici thiazide huwa permezz tal-inibizzjoni tas-simportatur Na^+Cl^- billi jikkompeti għas-sit tas- Cl^- , b'hekk jeffettwa il-mekkanizmi li bihom jerggħu jiġu assorbiti l-elettroliti: iżid direttament l-eskrezzjoni ta' sodium u chloride b'madwar l-istess ammont, u indirettament b'din l-azzjoni dijuretika billi jnaqqas il-volum tal-plażma, b'konsegwenza ta' zidiet fl-attività tar-renin fil-plażma, sekrezzjoni ta' aldosterone u telf tal-potassium fl-awrina tnaqqis tal-potassium fis-serum.

Aliskiren/hydrochlorothiazide

L fuq minn 3,900 pazjent bil-pressjoni għolja irċieview Riprazo HCT darba kuljum fi provi kliniċi.

F'pazjenti bil-pressjoni għolja, l-ghotja ta' Riprazo HCT ipprovdiet tnaqqis dipendenti fuq id-doża kemm fil-pressjoni sistolika kif ukoll dijastolika li nżammu fuq il-perijodu kollu tal-24 siegħa intervall bejn id-doži. L-effett kontra l-pressjoni għolja jidher l-aktar fi żmien ġimgħa u l-akbar effett jidher l-aktar wara 4 ġimgħat. L-effett li jbaxxi l-pressjoni inżamm waqt kura fit-tul, u ma kienx jiddependi fuq l-età, sess, indiċi tal-massa tal-ġisem jew etniċità. L-effett kontra l-pressjoni għolja ta' doża waħda tat-taħlita inżamm għal 24 siegħa. Meta twaqqfet il-kura b'aliskiren (aliskiren b'hydrochlorothiazide jew mingħajru miżjud), il-pressjoni tad-demmm marret lura għal-linja bażi b'mod gradwali (3-4 ġimgħat) mingħajr ma deher ebda effett *rebound*.

Riprazo HCT kien studjat fi prova ikkontrollata bi placebo li kienet tinkludi 2,762 pazjent bil-pressjoni għolja bil-pressjoni dijastolika ≥ 95 mmHg u < 110 mmHg (pressjoni medja tal-linja bażi ta' 153.6/99.2 mmHg). F'dan l-istudju, Riprazo HCT f'doži minn 150 mg/12.5 mg sa 300 mg/25 mg ikkawżaw tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm (sistolika/dijastolika) minn 17.6/11.9 mmHg sa 21.2/14.3 mmHg, rispettivament, imqabbla ma' 7.5/6.9 mmHg bil-placebo. L-akbar tnaqqis tal-pressjoni b'dawn id-doži imhalta kienu akbar b'mod sinifikanti minn dawk miksuba bid-doži rispettivi ta' aliskiren u hydrochlorothiazide użati waħidhom. It-taħlita ta' aliskiren u hydrochlorothiazide innwutralizzat iż-żieda reattiva ta' PRA ikkawżata minn hydrochlorothiazide.

Meta tingħata f'pazjenti li jsofru minn pressjoni għolja u li għandhom pressjoni għolja hafna (pressjoni sistolika ≥ 160 mmHg u/jew pressjoni dijastolika ≥ 100 mmHg), doži ta' Riprazo HCT minn 150 mg/12.5 mg sa 300 mg/25 mg mogħtija mingħajr titrazzjoni tad-doża aktar minn monoterapija wrew rati ta' kontroll tal-pressjoni sistolika/dijastolika tad-demmm ($< 140/90$ mmHg) meta imqabbla ma' monoterapija rispettivi. F'din il-popolazzjoni, Riprazo HCT 150 mg/12.5 mg sa 300 mg/25 mg ipprovdiet tnaqqis fil-pressjoni sistolika/dijastolika tad-demmm minn 20.6/12.4 mmHg sa 24.8/14.5 mmHg, li kienu superjuri b'mod sinifikanti għal monoterapija rispettivi. Is-sigurtà tat-terapija kombinata kienet simili għall-monoterapija rispettivi kienet x'kienet is-severità tal-pressjoni għolja u irrispettivament minn jekk kienx hemm ukoll riskji kardjovaskulari. Pressjoni baxxa u kazijiet avversi relatati ma kienux komuni bil-kura kombinata bl-ebda żieda f'pazjenti anzjani.

Fi studju fuq 880 pazjent randomised li ma wrewx rispons xieraq għal kura b'aliskiren 300 mg, it-taħlita aliskiren/hydrochlorothiazide 300 mg/25 mg ikkawżat tnaqqis fil-pressjoni sistolika/dijastolika tad-demmm ta' 15.8/11.0 mmHg, li kienet akbar b'mod sinifikanti minn monoterapija b'aliskiren 300 mg. Fi studju b'722 pazjent randomised li ma wrewx rispons xieraq għal kura b'hydrochlorothiazide 25 mg, it-taħlita ta' aliskiren/hydrochlorothiazide 300 mg/25 mg ikkawżat tnaqqis fil-pressjoni sistolika/dijastolika tad-demmm ta' 16.78/10.7 mmHg, li kienu akbar b'mod sinifikanti mill-monoterapija b'hydrochlorothiazide waħdu.

Fi prova klinika ohra, l-effikaċja u s-sigurtà ta' Riprazo HCT hċ kienet evalwata f'489 pazjent obeż bi pressjoni għolja li ma wrewx rispons għal hydrochlorothiazide 25 mg (linja bażi tal-pressjoni sistolika/dijastolika tad-demmi 149.4/96.8 mmHg). F'din il-popolazzjoni li hi diffiċli biex tikkura, Riprazo HCT ikkawza tnaqqis fil-pressjoni (sistolika/dijastolika) ta' 15.8/11.9 mmHg imqabbel ma' 15.4/11.3 mmHg għal irbesantan/hydrochlorothiazide, 13.6/10.3 mmHg għal amlodipine/hydrochlorothiazide u 8.6/7.9 mmHg għal monoterapija b'hydrochlorothiazide, b'sigurtà simili għal monoterapija b'hydrochlorothiazide.

Fi studju f'183 pazjent randomised bi pressjoni għolja severa (medja tal-pressjoni dijastolika bilqiegħda ta' ≥ 105 u < 120 mmHg), kura b'kors ta' aliskiren bl-opzjon li jizdied hydrochlorothiazide 25 mg deher li kien sigur u effikaċji biex ibaxxi l-pressjoni.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Aliskiren

Assorbiment

Wara assorbiment orali, il-konċentrazzjonijiet ta' aliskiren fil-plażma laħqu l-quċċata wara 1-3 sigħat. Il-biodisponibilità assoluta ta' aliskiren hija madwar 2-3%. Ikliet b'kontenut għoli ta' xaħam naqqsu is- C_{max} b' 85% u l-AUC b'70%. Konċentrazzjonijiet fil-plażma fi stat fess jintlaħqu fi żmien 5-7 ijiem wara li jingħata darba kuljum u l-livelli ta' stat fess huma darbtejn oghla minn dik li tintlaħq bl-ewwel doża.

Distribuzzjoni

Wara li jingħata minn ġol-vina, il-medja tal-volum ta' distribuzzjoni fi stat fess hija madwar 135 litru, li jindika li aliskiren jinfirex b'mod estensiv fl-ispazju extravascolari. Ir-rabta mal-proteini fil-plażma ta' aliskiren hija moderata (47-51%) u ma tiddependix fuq il-konċentrazzjoni.

Metabolizmu u eliminazzjoni

Il-medja tal-half-life hija madwar 40 siegħa (medda bejn 34-41 siegħa). Aliskiren jiġi eliminat bhala kompost kimiku mhux mibdul fl-ippurgar (irkupra tad-doża orali radjuattiva = 91%). Madwar 1.4% tad-doża orali totali tiġi metabolizzata. L-enzima responsabbli għal dan il-metabolizmu hija CYP3A4. Madwar 0.6% tad-doża tiġi rkuprata mill-awrina wara doża li tingħata mill-ħalq. Wara l-ghotja minn ġol-vina, it-tneħhija medja mill-plażma hija madwar 9 l/h.

Il-kwalità lineari

L-esponiment għal aliskiren żied ftit b'mod aktar minn proporzjonali għaż-żieda fid-doża. Wara li tingħata doża waħda fil-medda ta' doži bejn 75 u 600 mg, meta d-doża tiġi rduppjata jkun hemm żieda ta' ~2.3 u 2.6-il darba fl-AUC u s- C_{max} rispettivament. Mekkanizmi responsabbli għad-devjazzjoni mill-proporzjon mad-doża ma ġewx identifikati. Mekkanizmu possibli huwa s-saturazzjoni tat-trasportaturi fis-sit tal-assorbiment jew fir-rotta ta' tneħhija mill-fwied u mill-marrara.

Hydrochlorothiazide

Assorbiment

L-assorbiment ta' hydrochlorothiazide, wara doża mill-ħalq, huwa mgħaġġel (t_{max} madwar sagħtejn). Iż-żieda fil-medja tal-AUC hija lineari u fi proporzjon mad-doża fil-medda terapewtika.

L-effett tal-ikel fuq l-assorbiment ta' hydrochlorothiazide, jekk hemm għandu tifsira klinika minima. Il-bijodisponibilità assoluta ta' hydrochlorothiazide hija ta' bejn 70% wara l-ghoti mill-ħalq.

Distribuzzjoni

Il-volum ta' distribuzzjoni li jidher huwa minn 4-8 l/kg. Hydrochlorothiazide li jiċċirkola huwa mwahħal ma' proteini tas-serum (40-70%), l-aktar mal-albumina tas-serum. Hydrochlorothiazide jakkumula wkoll fl-eritroċiti f'bejn wieħed u iehor 3 darbiet aktar mill-livell li jkun hemm fil-plażma.

Metaboliżmu u eliminazzjoni

Hydrochlorothiazide ġeneralment jiġi mneħħi bhala sustanza mhux mibdula. Hydrochlorothiazide jitneħħa mill-plażma b' medja tal-*half-life* ta' bejn 6 u 15-il siegħa fil-fażi ta' eliminazzjoni terminali. M'hemmx bidla fil-kinetiki ta' hydrochlorothiazide minn dozi ripetuti, u l-akkumulazzjoni hi minima meta tingħata doża darba kuljum. Hemm aktar minn 95% tad-doża assorbita li tiġi mneħħija bhala sustanza mhux mibdula fl-awrina. It-tneħħija renali hija magħmula minn filtrazzjoni passiva u sekrezzjoni attiva għal ġot-tubu ż-żgħir renali.

Aliskiren/hydrochlorothiazide

Wara li jingħataw pilloli ta' Riprazo HCT, il-medji tal-ħin tal-quċċati tal-koncentrazzjoni huwa fi żmien siegħa għal aliskiren u 2.5 siegħa għal hydrochlorothiazide.

Ir-rata u l-livell ta' assorbiment ta' Riprazo HCT huma ekwivalenti għal biodisponibilità ta' aliskiren u hydrochlorothiazide meta jingħataw bhala monoterapiji individwali. L-effett li deher bl-ikel kien simili għal Riprazo HCT bhal dak tal-monoterapiji individwali.

Karatteristiċi f' pazjenti

Riprazo HCT intwera li huwa effettiv bhala kura li tingħata darba kuljum kontra l-pressjoni għolja f' pazjenti aduti, ikun x' ikun is-sess, l-età, l-indiċi tal-massa tal-ġisem u l-etniċità.

Il-farmakokinetika ta' aliskiren mhumiex effettwati b' mod sinifikanti f' pazjenti b' mard tal-fwied ħafif għal moderat. B'hekk, mhux meħtieġ li jkun hemm aġġustar tad-doża tal-bidu f' pazjenti b' indeboliment tal-fwied ħafif għal moderat. M'hemmx dejta dwar pazjenti b' indeboliment sever tal-fwied ikkurati b' Riprazo HCT. Riprazo HCT huwa kontra-indikat f' pazjenti b' mard sever tal-fwied (ara sezzjoni 4.3).

M'hemmx bżonn ta' aġġustar tad-doża f' pazjenti b' indeboliment renali ħafif għal moderat (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4). Fil-preżenza ta' indeboliment tal-kliewi, il-quċċata medja tal-livelli tal-plażma u l-valuri AUC ta' hydrochlorothiazide jizjed u r-rata ta' tneħħija tal-awrina tonqos. F' pazjenti b' indeboliment tal-kliewi bejn ħafif u moderat, dehret żieda tripla fl-AUC ta' hydrochlorothiazide. F' pazjenti b' indeboliment renali qawwi dehret żieda ta' 8 darbiet fl-AUC. Riprazo HCT huwa kontra-indikat f' pazjenti li jbatu minn anurja jew indeboliment renali sever ($GFR < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) u l-użu konkomitanti ta' Riprazo HCT ma' ARBs jew ACEIs huwa kontra-indikat f' pazjenti b' indeboliment renali ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (ara sezzjoni 4.3).

Il-farmakokinetiki ta' aliskiren kienu evalwati f' pazjenti b' mard renali fl-aħħar stadju mogħtija l-emodijalisi. L-ġhoti ta' doża waħda ta' 300 mg aliskiren kienet assoċjata ma' tibdiliet baxxi tal-farmakokinetiki ta' aliskiren (bidla fis- C_{max} ta' anqas minn 1.2 drabi; żieda fil-AUC sa 1.6 drabi) mqabbel ta' pazjenti b' saħħithom imlaqqgħin. Iż-żmien meta nġhatat l-emodijalisi ma biddilx b' mod qawwi l-farmakokinetiki ta' aliskiren f' pazjenti b' ESRD. Għaldaqstant, jekk jeħtieġ li aliskiren jingħata lil pazjenti b' ESRD li qed jingħataw l-emodijalisi, bidla fid-doża ma joffrix garanzija f' dawn il-pazjenti. Madanakollu, l-użu ta' aliskiren mhuwiex irrakkomandat f' pazjenti b' indeboliment tal-kliewi qawwi (ara sezzjoni 4.4).

M'hemmx bżonn ta' aġġustar tad-doża tal-bidu għall-pazjenti anzjani. Tagħrif limitat jissuġġerixxi li t-tneħħija sistemika ta' hydrochlorothiazide tonqos kemm f' individwi anzjani b' saħħithom kif ukoll f' dawk bi pressjoni għolja meta mqabbla ma' voluntiera żgħar b' saħħithom.

M'hemmx dejta farmakokinetika għall-popolazzjoni pedjatrika.

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

Studji b'aliskiren dwar is-sigurtà farmakoloġika ma wrew l-ebda effetti avversi fuq is-sistema nervuża ċentrali, respiratorja jew funzjoni kardjovaskulari. Is-sejbiet waqt studji ta' tossiċità f'annimali minn dozi ripetuti kienu konsistenti mal-irritazzjoni lokali li hi maghrufa jew mal-effetti farmakoloġiċi mistennija ta' aliskiren. Ma nstabx li kien hemm xi potenzjal karċinoenu għal aliskiren fi studju fuq firien li dam sentejn u fi studju fuq ġrieden transġeniċi li dam 6 xhur. Każ ta' adenoma fil-kolon u każ ta' adenokarċinoma fil-musrana l-għamja li kien registrat fi firien b'doża ta' 1,500 mg/kg/jum ma kienux statistikament sinifikanti. Aliskiren ma kellux potenzjal mutaġeniku, tossiċità fuq l-embriju-fetu jew teratoġeniċità. Il-fertilità, żvilupp ta' qabel it-twelid u ta' wara t-twelid ma kienux effettwati fil-firien.

Evalwazzjonijiet ta' qabel l-użu kliniku biex jindikaw il-bżonn li jingħata hydrochlorothiazide fi bnedmin kienu jinkludu essejs ġenotossiċi u tossiċità riproduttiva u studji dwar kanċeroġeniċità f'annimali gerriema. Hemm dejta kliniċi estensivi għal hydrochlorothiazide u dawn kienu riflessi fis-sezzjonijiet rilevanti.

Is-sejbiet osservati fl-istudji ta' tossiċità ta' ġimagħtejn u 13-il ġimgħa kienu konsistenti ma' dawk osservati qabel b'monoterapiji ta' aliskiren u hydrochlorothiazide. Ma kienu osservati l-ebda sejbiet ġodda jew mhux mistennija ta' rilevanza għall-użu uman. Żieda fil-vakwolarazzjoni ċellulari taż-żona glomerulosa tal-glandola adrenali kienet osservata waqt l-istudju ta' tossiċità ta' 13-il ġimgħa fil-firien. Is-sejba kienet osservata f'annimali kkurati b'hydrochlorothiazide iżda mhux f'dawk l-annimali li rievew aliskiren waħdu jew sustanza mingħajr il-medicina. Ma kienx hemm evidenza li din is-sejba kienet akbar fit-tahlita aliskiren/hydrochlorothiazide minhabba li denret biss f'qawwa minima fl-annimali kollha.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

Qalba tal-pillola:

Cellulose microcrystalline
Crospovidone
Lactose monohydrate
Wheat starch
Povidone
Magnesium stearate
Silica colloidal anhydrous
Talc

Kisja:

Talc
Hypromellose
Macrogol
Titanium dioxide (E171)

6.2 Inkompatibilitajiet

Ma jgħoddx f'dan il-każ.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

24 xahar

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

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

Folji PA/Alu/PVC – Alu:

Pakketti b'wiehed li jkun fihom 7, 14, 28, 30, 50 jew 56 pillola.

Pakketti b'ħafna li jkun fihom 90, 98 jew 280 pillola.

Folji PVC/ polychlorotrifluoroethylene (PCTFE) – Alu:

Pakketti b'wiehed li jkun fihom 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 jew 98 pillola.

Pakketti b'wiehed (folja mtaqqba b'doża waħda) li jkun fihom 56 x 1 pillola.

Pakketti b'ħafna li fihom 280 pillola.

Pakketti b'ħafna (folja mtaqqba b'doża waħda) li jkun fihom 98 x 1 pillola.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jew tal-qawwiet kollha jkunu għall-skop kummerċjali.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

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

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

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ir-Renju Unit

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

EU/1/11/680/001-020

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

13.04.2011

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq is-sit elettroniku ta' l-Aġenzija Ewropea dwar il-Medicini <http://www.ema.europa.eu>

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Riprazo HCT 150 mg/25 mg pilloli miksijin b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 150 mg aliskiren (b'hala hemifumarate) u 25 mg hydrochlorothiazide.

Sustanzi mhux attivi: Kull pillola fiha 50 mg lactose monohydrate u 49 mg wheat starch.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita

Pillola tagħti fl-isfar, konvessa miż-żewġ naħat, b'għamla ovali miksija b'rita stampata b' "CLL" fuq naħa u "NVR" fuq l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Għall-kura ta' pressjoni għolja naturali f'adulti.

Riprazo HCT huwa indikat f'pazjenti li jkollhom pressjoni tad-demmi li ma tkunx qed tiġi ikkontrollata sew b'aliskiren jew hydrochlorothiazide użati waħidhom.

Riprazo HCT huwa indikat b'hala terapija ta' sostituzzjoni f'pazjenti li jkunu kontrollati sew b'aliskiren u hydrochlorothiazide, mogħtija flimkien, bl-istess livell ta' doża tat-taħlita.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Id-doża irrikkmandata ta' Riprazo HCT hija pillola waħda kuljum. Riprazo HCT għandu jittiehed ma' iklha hafifa darba kuljum, l-aħjar fl-istess hin tal-ġurnata. Il-meraġ tal-grejpfrut m'għandux jittiehed flimkien ma' Riprazo HCT.

L-effett kontra l-pressjoni għolja jidher l-aktar fi żmien ġimgha u l-akbar effett ġeneralment jidher fi żmien 4 ġimghat.

Pożoloġija f'pazjenti li ma jkunux ikkontrollati sew b'monoterapija ta' aliskiren jew hydrochlorothiazide

Jista' jkun irrikkmandat li d-doża taż-żewġ komponenti individwali tiġi miżjuda bil-mod b'mod individwali qabel ma' jkunu maqluba għat-taħlita fissa. Meta jkun xieraq fis-sens kliniku, bidla diretta mill-monoterapija għat-taħlita fissa tista' tiġi ikkunsidrata.

Riprazo HCT 150 mg/25 mg jista' jingħata f'pazjenti li jkollhom il-pressjoni tad-demmi li ma tkunx ikkontrollata kif jixraq b'aliskiren 150 mg jew hydrochlorothiazide 25 mg waħidhom jew b'Riprazo HCT 150 mg/12.5 mg.

Jekk il-pressjoni tibqa' ma tkunx ikkontrollata wara 2-4 ġimghat ta' kura, d-doża tista' tiġi titrata sa massimu ta' Riprazo HCT 300 mg/25 mg kuljum. Id-dożar għandu jkun individwalizzat u aġġustat skond ir-rispons kliniku tal-pazjent.

Požoloġija bhala terapija ta' sostituzzjoni

Ghall-konvenjenza, pazjenti li jkunu qed jirċievu aliskiren u hydrochlorothiazide minn pilloli separati jistgħu jinqalbu għall-pillola ta' taħlita fissa ta' Riprazo HCT li fiha l-istess doži tal-komponenti.

Indeboliment renali

M'hemmx bżonn li jkun hemm aġġustamenti tad-doża tal-bidu għall-pazjenti li jkollhom indeboliment renali hafif għal moderat (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2). Minhabba l-komponent hydrochlorothiazide, Riprazo HCT huwa kontra-indikat għall-użu f'pazjenti b'nuqqas ta' produzzjoni ta' awrina u f'pazjenti b'indeboliment renali sever (rata tal-filtrazzjoni fil-glomeruli (GFR) < 30 ml/min/1.73 m²). L-użu konkomitanti ta' Riprazo HCT ma' imblukkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II (ARB) jew impedituri tal-enzima li tikkonverti angiotensin (ACEI) huwa kontra-indikat f'pazjenti b'indeboliment renali (GFR < 60 ml/min/1.73 m²) (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.2).

Indeboliment epatiku

Mhux meħtieġ li jkun hemm aġġustar tad-doża f'pazjenti b'indeboliment epatiku hafif għal moderat (ara sezzjoni 5.2). Riprazo HCT huwa kontra-indikat f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Pazjenti anzjani (minn 65 sena 'l fuq)

Id-doża inizjali ta' aliskiren irrakkomandata għal pazjenti anzjani hi ta' 150 mg. Ma dehritx zieda klinikament sinifikanti fit-tnaqqis tal-pessjoni tad-demem meta d-doża żaidet għal 300 mg fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti anzjani.

Pazjenti pedjatriċi

Riprazo HCT mhux irrakkomandat għall-użu fit-tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena peress li m'hemmx biżżejjed informazzjoni dwar is-sigurtà u l-effikaċja (ara sezzjoni 5.2).

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal xi sustanzi mhux attivi (ara sezzjoni 6.1), jew għal xi derivati oħrajn ta' sulfonylamide.
- Storja ta' angjoedima b'aliskiren.
- Angjoedima ereditarja jew idjopatika.
- It-tieni u t-tielet trimestri tat-tqala (ara sezzjoni 4.6).
- Anurija.
- Indeboliment renali sever (GFR < 30 ml/min/1.73 m²).
- Ipokalemija refrattorja, iponatrimija, iperkalcimija u iperuricemija sintomatika.
- Indeboliment epatiku sever.
- L-użu konkomitanti ta' aliskiren ma' ciclosporin u itraconazole, żewġ inibituri ta' P-glycoprotein (P-gp) qawwija hafna, u inibituri ta' P-gp qawwija oħrajn (eż. quinidine), huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.5).
- L-użu konkomitanti ta' aliskiren ma' ARBs jew ACEIs huwa kontra-indikat f'pazjenti b'dijabete mellitus jew b'indeboliment renali (GFR < 60 ml/min/1.73 m²) (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4, 4.5 u 5.1).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

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

Kienu rrapportati pressjoni baxxa, sinkope, puplesija, iperkalemija u bidliet fil-funzjoni renali (inkluż insuffiċjenza akuta tal-kliwi) f'individwi suxxettibbli, speċjalment meta ġew ikkombinati prodotti mediċinali li jaffettwaw din is-sistema (ara sezzjoni 5.1). Għalhekk, imblokk doppju tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone permezz tal-kombinazzjoni ta' aliskiren ma' impedituri tal-enzima li tikkonverti angiotensin (ACEI) jew ma' imblukkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II (ARB) mhuwiex rakkomandat.

L-użu konkomitanti ta' aliskiren ma' ARBs jew ACEIs huwa kontra-indikat f'pazjenti b'dijabete mellitus jew b'indeboliment renali (GFR < 60 ml/min/1.73 m²) (ara sezzjoni 4.3).

Insuffiċjenza tal-qalb

Aliskiren għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb kongestiva serja (klassi funzjonali III-IV tal-Assoċjazzjoni Tal-Qalb ta' New York (NYHA)). Riprazo HCT għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb minhabba tagħrif limitat dwar l-effikaċja klinika u s-sigurtà.

Anġjoedima

Bħal b'sustanzi oħra li jaħdmu fuq is-sistema tar-renin –angiotensin, anġjoedima jew sintomi li jissuġġerixxu anġjoedima (nefha fil-wiċċ, fix-xofftejn, fil-gerżuma u/jew fl-ilsien) kienu rrapportati f'pazjenti kkurati b'aliskiren.

Numru minn dawn il-pazjenti kellhom storja ta' anġjoedima jew sintomi li jissuġġerixxu anġjoedima, li f'xi każijiet seħhet wara użu ta' medicini oħra li jistgħu jikkawżaw anġjoedima, inkluż imblokkaturi tal-RAAS (impedituri tal-enzima li tikkonverti angiotensin jew imblokkaturi tar-riċettur ta' angiotensin) (ara sezzjoni 4.8).

Pazjenti bi storja ta' anġjoedima jistgħu jkunu f'riskju akbar li jgarrbu anġjoedima waqt kura b'aliskiren (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.8). Għalhekk għandu jkun hemm kawtela meta tinkiteb riċetta għal aliskiren lil pazjenti bi storja ta' anġjoedima, u pazjenti bħal dawn għandhom jiġu ssorveljati mill-qrib waqt il-kura (ara sezzjoni 4.8) speċjalment fil-bidu tal-kura.

Jekk anġjoedima sseħh, Riprazo HCT għandu jitwaqqaf mill-ewwel u kura xierqa u monitoraġġ għandhom jiġu pprovduti sakemm is-sinjali u s-sintomi jfiegħu għalkollox u ma jergawx ifiġġu. Fejn ikun involut l-ilsien, il-glottide jew il-laringi għandha tinghata l-adrenalina. Flimkien ma' dan, għandhom jiġu pprovduti l-mizuri meħtieġa biex il-passaġġi tan-nifs jinżammu miftuħa.

Pazjenti nieqsa mis-sodju u/jew volum

F'pazjenti nieqsa mis-sodju/jew nieqsa mill-volum, bħalma huma dawk li qed jirċievu dozi qawwija ta' diuretici, tista' taqa' l-pressjoni b'mod sintomatiku wara t-tnedija tat-trattament b'Riprazo HCT. Riprazo HCT għandu jintuża biss wara li ssir korrezzjoni ta' nuqqas ezistenti minn qabel ta' sodju u/jew tal-volum.

Żbilanċ tal-elettroliti

It-trattament b'Riprazo HCT għandu jibda biss wara li ssir korrezzjoni tal-ipokalimija u ta' kwalunkwe ipomanjesimija kożistenti. Id-djuretici thiazide jistgħu jrażżnu milli jkun hemm qawmien għdid ta' ipokalimija jew iżidu ipokalimija ezistenti minn qabel. Id-djuretici thiazide għandhom jinghataw b'kawtela lil pazjenti b'kundizzjonijiet li jinvolvu telfien imsahħaħ tal-potassju, ngħidu aħna nefropatiji li jwasslu għal telf ta' melħ u indeboliment prerenali (kardjoġeniku) tal-funzjoni tal-kliewi. Jekk l-ipokalimija tiżviluppa waqt it-terapija b'hydrochlorothiazide Riprazo HCT għandu jitwaqqaf sakemm ikun hemm stabilità korretta fil-bilanċ tal-potassju. Għalkemm l-ipokalimija tista' tiżviluppa bl-użu ta' diuretici thiazide, terapija fl-istess waqt b'aliskiren tista' tnaqqas l-ipokalimija ikkawżata mid-djuretici. Ir-riskju ta' ipokalimija huwa akbar f'pazjenti b'ċirrozi tal-fwied, pazjenti li jkunu qed jinghataw diuretici mgħaġġla, pazjenti li ma jkunux qed jieħdu ammont xieraq ta' elettroliti u pazjenti li jkunu qed jirċievu terapija fl-istess hin b'kortikosteroidi jew ormon adreno-kortikotropiku (ACTH) (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.8).

Minn-naħa l-oħra, zidiet tal-potassium fis-serum ġew osservati b'aliskiren wara l-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq u dawn jistgħu jiħraxu bl-użu konkomitanti ta' sustanzi oħra li jaġixxu fuq RAAS jew ta' mediċini antinfjammatorji mhux steroidi (NSAIDs). B'mod konsistenti mal-prattika medika standard, id-determinazzjoni perjodika tal-funzjoni renali inkluż l-elettroliti fis-serum hija rakkomandata f'każ li jiġi kkunsidrat bħala neċessarju l-ġhoti flimkien ma' sustanzi oħra. L-użu konkomitanti ta' aliskiren u ACEIs jew ARBs huwa kontra-indikat f'pazjenti b'dijabete mellitus jew b'indeboliment renali ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (ara sezzjonijiet 4.3, 4.5 u 4.8).

Id-dijuretici thiazide jistgħu jrażżnu qawmien ġdid ta' iponatrimija u alkoloži ipokloremika jew iżidu iponatrimija eżistenti minn qabel. Kien hemm iponatrimija, akkumpanjata b'sintomi newroloġiċi (dardir, diżorjentazzjoni progressiva, apatija). It-trattament b'hydrochlorothiazide għandu jinbada biss wara li ssir korrezzjoni ta' iponatremija eżistenti minn qabel. Fil-każ li tiżviluppa iponatremija gravi jew malajr waqt it-terapija b'Riprazo HCT, it-trattament għandu jitwaqqaf sakemm in-natremija ma terġax lura għan-normal.

M'hemmx evidenza li Riprazo HCT jista' jnaqqas jew jevita iponatrimija ikkawżata mid-dijuretici. In-nuqqas tal-chloride ġeneralment ikun hafif u s-soltu ma jkunx hemm bżonn ta' kura.

Il-pazjenti kollha mogħtija d-dijuretici thiazide għandhom ikunu mmonitorjati minn żmien għal żmien minhabba żbilanċi fl-elettroliti, b'mod partikulari fil-potassju, fis-sodju u fil-manjesju.

Thiazides jnaqqsu t-tneħħija tal-kalċju mal-awrina u jistgħu jikkawżaw livelli oġġla b'mod intermittenti u hafif tal-kalċju fis-serum fin-nuqqas ta' disturbi magħrufa ta' metabolizmu tal-kalċju. Riprazo HCT hu kontra-indikat f'pazjenti b'iperkalċemija u għandu jintuża biss wara korrezzjoni ta' kwalunkwe iperkalċemija eżistenti minn qabel. Riprazo HCT għandu jitwaqqaf jekk tiżviluppa iperkalċemija waqt it-trattament. Il-livelli tal-kalċju fis-serum għandhom ikunu ċekkjati minn żmien għal żmien matul it-trattament b'thiazides. Iperkalċemija qawwija tista' tkun sinjal ta' iperparatajrodiżmu moħbi. Thiazides għandhom jitwaqqfu qabel ma jsiru testijiet għall-funzjoni tal-paratajrojd.

Indeboliment renali u trapjant tal-kliwi

Id-dijuretici thiazide jistgħu jwaqqgħu l-azotemija f'pazjenti b'mard kroniku tal-kliwi. Meta Riprazo HCT jintuża f'pazjenti b'indeboliment renali huwa rakkomandat li jsir monitoraġġ minn żmien għal żmien tal-elettroliti tas-serum inkluż il-livelli tal-potassju, tal-kreatinina u tal-aċidu uriku fis-serum. Riprazo HCT hu kontra-indikat f'pazjenti b'indeboliment gravi tal-kliwi jew anurija (ara sezzjoni 4.3).

M'hemmx bżonn ta' aġġustar tad-dożaġġ f'pazjenti b'indeboliment renali minn hafif għal moderat ($GFR \geq 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$).

Sal-lum għad m'hemmx esperjenza dwar l-użu periklu ta' Riprazo HCT f'pazjenti li riċentement hadu trapjant tal-kliwi.

Bħal sustanzi oħra li jaħdmu fuq is-sistema tar-renin-angiotensin, għandu jkun hemm attenzjoni meta aliskiren jingħata fil-preżenza ta' kundizzjonijiet li jippre-disponu għal disfunzjoni tal-kliwi bħal ipovolimija (eż. minhabba telf ta' demm, dijarea qawwija jew li ddum, rimettar li jdum, eċċ.), mard tal-qalb, mard tal-fwied, dijabete mellitus jew mard tal-kliwi. L-użu konkomitanti ta' aliskiren u ACEIs jew ARBs huwa kontra-indikat f'pazjenti b'indeboliment renali ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$). Indeboliment akut tal-kliwi, li jerga' lura meta titwaqqaf il-kura, kien irrappurtat f'pazjenti li kienu f'riskju u kienu qed jirċievu aliskiren fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq. F'każ li jseħħ xi sinjali ta' insuffiċjenza tal-kliwi, aliskiren għandu jitwaqqaf mill-ewwel.

Indeboliment epatiku

Thiazides għandhom jintużaw b'kawtela f'pazjenti b'funzjoni epatika indebolita jew mard tal-fwied li jkun qed javvanza, peress li tibdil żgħir tal-fluwidi u l-elettroliti jista' jippreċipita koma epatika. Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament tad-doża inizjali f'pazjenti b'indeboliment epatiku minn hafif għal moderat. Ma hemm l-ebda dejta disponibbli dwar l-użu ta' Riprazo HCT f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever. Minhabba l-komponent hydrochlorothiazide, Riprazo HCT huwa kontraindikata f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever (ara sezzjonijiet 4.3 u 5.2).

M'hemmx esperjenza klinika b'Riprazo HCT f'pazjenti b'indeboliment epatiku.

Inibituri moderati ta' P-gp

L-għotja fl-istess hin ta' aliskiren 300 mg ma' ketoconazole 200 mg jew verapamil 240 mg wasslet għal zieda ta' 76% jew 97% fl-AUC ta' aliskiren, rispettivament. Għalhekk, għandha ssir kawtela meta aliskiren jingħata ma' inibituri ta' P-gp moderati bħal ketoconazole jew verapamil (ara sezzjoni 4.5).

Stenozi tal-valv tal-aorta u mitrali, kardjomijopatiya ipertrofika ostruttiva

Bħal ma jsehh b'vazodilataturi oħrajn, hija indikata kawtela speċjali f'pazjenti li jsofru minn stenozi tal-aorta jew mitrali, jew kardjomijopatiya ipertrofika ostruttiva.

Stenozi tal-arterja renali u pressjoni renovaskulari għolja

M'hemmx tagħrif kliniku kkontrollat dwar l-użu ta' Riprazo HCT f'pazjenti bi stenozi tal-arterja renali unilaterali jew bilaterali, jew fi stenozi f'kilwa waħda. Madankollu, kif jiġri b'sustanzi oħra li jaħdmu fuq is-sistema tar-renin-angiotensin, hemm zieda fir-riskju ta' insuffiċjenza tal-kliewi, inkluż indeboliment gravi tal-kliewi, meta l-pazjenti bi stenozi tal-arterja renali jiġu kkurati b'aliskiren. Għalhekk għandu jkun hemm attenzjoni f'dawn il-pazjenti. Jekk isehh indeboliment tal-kliewi, il-kura għandha titwaqqaf.

Lupus erythematosus sistemiku

Dijuretiċi thiazide, inkluż hydrochlorothiazide, kienu rrapportati li jharrxu jew jattivaw lupus erythematosus sistemiku.

Effetti metabolici u endokrinarij

Dijuretiċi thiazide, inkluż hydrochlorothiazide, jistgħu jibdlu t-tolleranza għall-glukosju u jgħollu l-livelli ta' kolesterol, u trigliċeridi u aċidu uriku fis-serum. F'pazjenti dijabetiċi jistgħu jkunu meħtieġa aġġustamenti fid-doża tal-insulina jew ta' sustanzi ipoglimiċi orali. L-użu konkomitanti ta' Riprazo HCT ma' ARBs jew ACEIs huwa kontraindikata f'pazjenti b'dijabete mellitus (ara sezzjoni 4.3).

Minhabba l-komponent ta' hydrochlorothiazide, Riprazo HCT hu kontraindikata f'iperurikemija sintomatika (ara sezzjoni 4.3). Il-hydrochlorothiazide jista' jgħolli l-livell tal-aċidu uriku fis-serum minhabba naqqas fit-tnehhija tal-aċidu uriku u jista' jwassal għal iperurikemija, jew iżidha, kif ukoll irażżan il-gotta f'pazjenti suxxettibbli.

Thiazides inaqqsu t-tnehhija tal-kalċju mal-awrina u jistgħu jikkawżaw livelli oġhla b'mod intermittenti u hafif tal-kalċju fis-serum fin-nuqqas ta' disturbi magħrufa ta' metabolizmu tal-kalċju. Riprazo HCT hu kontraindikata f'pazjenti b'iperkalċemija u għandu jintuża biss wara korrezzjoni ta' kwalunkwe iperkalċemija ezistenti minn qabel. Riprazo HCT għandu jitwaqqaf jekk tiżviluppa iperkalċemija waqt it-trattament. Il-livelli tal-kalċju fis-serum għandhom ikunu ċekkjati minn zmien għal zmien matul it-trattament b'thiazides. Iperkalċimja qawwija hafna tista' tkun sinjal ta' iperparatirojdiżmu mohbi. Thiazides għandhom jitwaqqfu qabel ma jsiru testijiet għall-funzjoni tal-paratirojde.

Fotosensittività

Każijiet ta' reazzjonijiet ta' fotosensittività kienu rrapportati b'dijuretiċi thiazide (ara sezzjoni 4.8). Jekk reazzjoni ta' fotosensittività ssehh waqt il-kura b'Riprazo HCT, huwa rakkomandat li titwaqqaf il-kura. Jekk l-ghoti mill-ġdid tad-dijuretiku huwa maħsub li jkun mehtieg, huwa rakkomandat li l-partijiet esposti għax-xemx jew għal UVA artifiċjali jiġu protetti.

Glawkoma gravi tal-gheluq tal-angolu

Hydrochlorothiazide, sulfonamid, kien assoċjat ma' reazzjoni idjosinkratika li twassal għal mijopija tranżitorja gravi u għal glawkoma gravi tal-gheluq tal-angolu. Is-sintomi jinkludu zieda gravi taċ-ċarezza viżwali jew uġiġh fl-ghajn u dan isehh normalment fi ftit sigħat jew ġimgħat mit-tnejnija tat-trattament. Glawkoma gravi tal-gheluq tal-angolu mhux ittrattata tista' twassal għal telf permanenti tal-vista. It-trattament primarju hu t-twaqqif ta' hydrochlorothiazide kemm jista' jkun malajr. Wieħed jista' jikkunsidra trattament mediku jew kirurġiku minnufih jekk il-persjoni intraokulari tibqa' mhux ikkontrollata. Il-fatturi ta' riskju li jista' jwasslu għal żvilupp ta' glawkoma gravi tal-gheluq tal-angolu jistgħu jinkludu storja ta' sulfonamid jew allergija għall-penisilin.

Generali

F'każ ta' dijarea severa u persistenti, it-terapija b'Riprazo HCT għandha titwaqqaf.

Bhall ma jsehħ bi kwalunkwe sustanza kontra l-persjoni għolja, tnaqqis eċċessiv tal-persjoni tad-dem m f'pazjenti b'kardjopatija iskemika jew mard kardjovaskulari iskemiku jista' jwassal għal infart mijokardijaku jew strowk.

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva għal hydrochlorothiazide jistgħu jsehħu f'pazjenti, iżda x'aktarx isehħu f'pazjenti li għandhom allergija u azzma.

Sustanzi mhux attivi

Riprazo HCT fiħ lactose. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas ta' Lapp lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jiehdu din il-medicina.

Riprazo HCT fiħ wheat starch. Huwa indikat għan-nies li jbatu minn mard tas-*coeliac*. Pazjenti li jbatu minn allergija għal qamħ (differenti mill-marda tas-*coeliac*) m'għandhomx jiehdu din il-medicina.

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

Informazzjoni dwar interazzjonijiet ta' Riprazo HCT

Prodotti mediċinali li jaffettwaw il-livell tal-potassju fis-serum: L-effett tat-tnaqqis fil-potassium ta' hydrochlorothiazide jiddgħajjef bl-effett ta' aliskeren li ma jhallix il-potassium jintilef. Madankollu, dan l-effett ta' hydrochlorothiazide fuq il-potassium fis-serum ikun mistenni li jitqawwa minn prodotti mediċinali oħrajn assoċjati mat-telf ta' potassium u ipokalimja (eż. dijuretiċi kaljuretici oħrajn, kortikosteroidi, porog, ormon adrenokortikotropiku (ACTH), amphotericin, carbenoxolone, penicillin G, derivati ta' salicylic acid). Bil-kontra, l-użu flimkien ma' agenti oħra li jaffettwaw l-RAAS, ta' NSAIDs jew ta' agenti li jżidu l-livelli ta' potassium fis-serum (eż. dijuretiċi li ma jhallux il-potassium jintilef, supplimenti tal-potassium, sostituti tal-melħ li fiħom il-potassium, heparin) jista' jwassal għal zidied tal-potassium fis-serum. Jekk ikun mehtieg li l-medikazzjoni tingħata flimkien ma' agent li jaffettwa l-livell tal-potassium fis-serum, huwa xieraq li tittiehed il-kawtela. L-użu ta' aliskeren ma' ARBs jew ACEIs huwa kontra-indikat f'pazjenti b'dijabete mellitus jew b'indeboliment renali (GFR < 60 ml/min/1.73 m²) u mhuwiex rakkomandat f'pazjenti oħra (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.1).

Prodotti mediċinali effettwati minn disturbi tal-potassium fis-serum: Monitoraġġ perjodiku tal-potassium fis-serum huwa irrikkmandat meta Riprazo HCT jingħata ma' prodotti mediċinali effettwati minn disturbi tal-potassium fis-serum (eż. digitalis glycosides, anti-arritmijaċi).

Mediċini anti-infjammatorji mhux sterojdi (NSAIDs) inklużi inibituri selettivi cyclooxygenase-2 (inibituri COX-2), aċidu aċetilsaliciliku, u NSAIDs mhux selettivi: Bhal ma jġri b' sustanzi oħra li jaħdmu fuq is-sistema ta' renin-angiotensin, l-NSAIDs jistgħu jnaqqsu l-effett li għandu aliskiren. NSAIDs jistgħu wkoll idgħajfu l-attività dijuretika u ta' kontra l-pressjoni għolja ta' hydrochlorothiazide.

F'xi pazjenti b' funzjoni tal-kliwi compromessa (pazjenti deidratati jew pazjenti anzjani) aliskiren u hydrochlorothiazide mogħtija flimkien ma' NSAIDs jista' jwassal għal funzjoni tal-kliwi li aktar tmur għall-aġġar, inkluż il-possibiltà ta' insuffiċjenza tal-kliwi li s-soltu terġa' tmur lura għal dak li kienet. Għalhekk l-użu ta' Riprazo HCT flimkien ma' NSAID jeħtieġ attenzjoni, speċjalment f' pazjenti anzjani.

Sustanzi kontra l-pressjoni oħrajn: L-effett kontra l-pressjoni għolja ta' Riprazo HCT jista' jżied bl-użu fl-istess hin ta' sustanzi li jbaħxu l-pressjoni.

Tagħrif ieħor dwar interazzjonijiet ta' aliskiren

L-użu ta' aliskiren ma' ARBs jew ACEIs huwa kontra-indikat f' pazjenti b' dijabe e mellitus jew b' indeboliment renali (GFR < 60 ml/min/1.73 m²) u mhux rakkomandat f' pazjenti oħra (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.1).

Sustanzi kimiċi li kienu investigati b' aliskiren fi studji ta' farmakokinetika klinika kienu jinkludu acenocoumarol, atenolol, celecoxib, fenofibrate, pioglitazone, allopurinol, isosorbide-5-mononitrate, digoxin, metformin, amlodipine, atorvastatin, cimetidine u hydrochlorothiazide. L-ebda interazzjonijiet ta' rilevanza klinika ma ġew identifikati. B'hekk mhux meħtieġ li jkun hemm aġġustar tad-doża għal aliskiren jew għal dawn il-prodotti mediċinali li jingħataw flimkien.

Interazzjonijiet ma' glikoproteina P: Fi studji ta' qabel l-użu kliniku instab li MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) hija s-sistema ta' effluss li hi l-aktar involuta fl-assorbiment mill-imsaren u tneħħija mill-marrara ta' aliskiren. Rifampicin, li huwa induttur ta' P-gp, naqqas il-bijodisponibilità b' madwar 50% waqt studju kliniku. Induttori oħrajn ta' P-gp (St. John's Wort) jistgħu jnaqqsu l-bijodisponibilità ta' aliskiren. Għalkemm din ma ġietx investigata għal aliskiren, huwa magħruf li P-gp jikkontrolla wkoll it-teħid ta' varjetà ta' sottostrati mit-tessuti u inibituri ta' P-gp jistgħu jżidu l-proporzjon tal-koncentrazzjoni tat-tessuti mal-plażma. Għalhekk inibituri ta' P-gp jistgħu iżidu l-livelli fit-tessuti aktar mill-livelli fil-plażma. Il-potenzjal ta' interazzjonijiet fis-sit P-gp x'aktarx li jkun jiddependi mill-grad ta' inibizzjoni ta' dan il-trasportatur.

Inibituri potenti ta' P-gp: Studju dwar interazzjoni b' doża waħda f' individwi b' saħħithom wera li ciclosporin (200 u 600 mg) iżid is-C_{max} ta' aliskiren 75 mg b' madwar 2.5 drabi u l-AUC b' madwar 5 darbiet. Iż-żidiet jistgħu jkunu oghla b' doži oghla ta' aliskiren. F' indiviwi f' saħħithom, itraconazole (100 mg) iżid l-AUC u C_{max} ta' aliskiren (150 mg) b' 6.5 darbiet u 5.8 darbiet, rispettivament. Għalhekk, l-użu ta' aliskiren u inibituri potenti ta' P-gp f' daqqa huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3).

Inibituri moderati ta' P-gp: L-għoti ta' ketoconazole (200 mg) jew verapamil (240 mg) ma' aliskiren (300 mg) irrizulta f' zieda ta' 76% jew 97% fl-AUC ta' aliskiren, rispettivament. Il-bidla fil-livelli tal-plażma ta' aliskiren fil-preżenza ta' ketoconazole jew verapamil hija mistennija li tkun fil-medda li tintlaħaq li kieku d-doża ta' aliskiren kellha tiġi rduppjata; id-doži ta' aliskiren ta' mhux aktar minn 600 mg, jew darbtejn l-oghla d-doża terapewtika rakkomandata, instabu li jkunu ttollerati sewwa fi provi kliniċi kkontrollati. Studji prekliniċi jindikaw li l-għoti ta' aliskiren flimkien ma' ketoconazole jtejjeb l-assorbiment gastrointestinali ta' aliskiren u jnaqqas l-eskrezzjoni biljari. Għalhekk għandha issir kawtela meta aliskiren jingħata ma' ketoconazole, verapamil jew inibituri moderati oħrajn ta' P-gp (clarithromycin, telithromycin, erythromycin, amiodarone).

Sottostrati ta' P-gp jew inibituri dgħajfa: Ma dehru l-ebda interazzjonijiet rilevanti ma' atenolol, digoxin, amlodipine jew cimetidine. Meta ingħata ma' atorvastatin (80 mg), l-AUC u C_{max} ta' aliskiren (300 mg) fi stat fiss żdiedu b' 50%.

Inibituri tal-pompa organika ta' esportazzjoni anjonika (OATP): Studji preklinici juru li aliskiren jista' jkun sustanza ta' pompa organika ta' esportazzjoni anjonika. Ghaldaqstant, jezisti l-potenzjal li jkun hemm interazzjonijiet bejn l-inibituri ta' OATP u aliskiren meta jinghataw flimkien (ara l-interazzjoni tal-meraq tat-tronġa).

Meraq tal-grejpfrut: L-ghoti tal-meraq tal-grejpfrut ma' aliskiren wassal ghal tnaqqis fl-AUC u $s-C_{max}$ ta' aliskiren. L-ghoti tiegħu flimkien ma' aliskiren 150 mg wassal ghal tnaqqis ta' 61% fl-AUC ta' aliskiren u l-ghoti flimkien ma' aliskiren 300 mg wassal ghal tnaqqis ta' 38% fl-AUC ta' aliskiren. Dan it-tnaqqis x'aktarx jgħri minhabba l-inibizzjoni, medjata minn polipeptajd organiku li jittrasporta il-joni, tal-assorbiment ta' aliskiren permezz tal-meraq tal-grejpfrut mill-passaġġ gastrointestinali. Għalhekk minhabba r-riskju ta' falliment terapewtiku, il-meraq tal-grejpfrut m'għandux jittiehed flimkien ma' Riprazo HCT.

Furosemide: Meta aliskiren inghata ma' furosemide, l-AUC u C_{max} ta' furosemide tnaqqsu b'28% u 49% rispettivament. Għalhekk huwa irrakkomandat li l-effetti jkunu monitorati meta tinbeda u tkun qed tiġi aġġustata t-terapija ta' furosemide biex dan ma jkunx sotto-utilizzat f'sitwazzjonijiet klinici ta' volum żejjed.

Warfarin: L-effetti ta' aliskiren fuq il-farmakokinetika ta' warfarin ma kienux evalwati.

Interazzjonijiet mal-ikel: Ikliet b'kontenut ta' xaħam għoli ntwerew li jnaqqsu l-assorbiment ta' aliskiren b'mod sostanzjali.

Tagħrif ieħor dwar interazzjonijiet ta' hydrochlorothiazide

Meta jinghataw flimkien, il-prodott mediċinali li gejjin jistgħu jinteragixxu ma' dijuretici thiazide:

Lithium: L-eliminazzjoni ta' lithium mill-kliwi titnaqqas mit-thiazides, għalhekk ir-riskju ta' tossicità b'lithium tiżdied b'hydrochlorothiazide. L-ghotja ta' lithium ma' hydrochlorothiazide mhux irrikkmandat. Jekk din it-tahlita tkun essenzjali, monitoraġġ b'attenzjoni tal-livell ta' sodium fis-serum huwa irrikkmandat waqt l-użu f'daqqa.

Prodotti mediċinali li jistgħu jwasslu għal torsades de pointes: Minhabba r-riskju ta' ipokalimja, hydrochlorothiazide għandu jinghata b'kawtela meta jkun assoċjat flimkien ma' prodotti mediċinali li jistgħu jwasslu għal *torsades de pointes*, b'mod partikulari antiirritmiċi ta' Klassi Ia u Klassi III u xi antipsikotiċi.

Prodotti mediċinali li jaffettwaw il-livell tas-sodju fis-serum: L-effett iponatremiku tad-dijuretici jista' jitqawwa bl-ghot flimkien ta' prodotti mediċinali bħal antidipressanti, antipsikotiċi, antiepletici, u l-bajja. Wiehed għandu joqogħod attent meta dawn il-prodotti mediċinali jinghataw għal tul ta' żmien.

Pressor amines (eż. noradrenalina, adrenalina): Hydrochlorothiazide jista' jnaqqas ir-rispons ta' amini pressivi bħan-noradrenalina. Is-saħħa klinika ta' dan l-effett mhijiex ċerta u mhix biżżejjed sabiex tissuggerixxi l-użu tagħhom.

Digoxine jew glikosidi digitali oħra: Ipokalimja jew ipomanjesimija kkaġunata minn thiazide tista' sseħh bħala effett mhux mixtieq li jiffavorixxi l-bidu ta' aritmiji tal-qalb ikkaġunati minn digitalis.

Vitamina D u mluħa tal-kalcju: L-ghoti ta' dijuretici thiazide, inkluż hydrochlorothiazide, flimkien ma' vitamina D jew flimkien ma' mluħa tal-kalcju jista' jżid il-qawwa li biha jogħla l-kalcju fis-serum. L-użu flimkien ta' dijuretici tat-tip thiazide jista' jwassal għal iperkalcimja f'pazjenti predisposti għal iperkalcimja (eż. iperpartirojdiżmu, kanċer jew kundizzjonijiet riżultat tal-vitamina D) minhabba zieda fir-riassorbiment ittabulat tal-kalcju.

Agenti antidijabetiċi (eż. insulina u sustanzi antidijabetiċi mill-halq): It-thiazides jistgħu jbiddu t-tolleranza għaz-zokkor. Jista' jkun hemm bżonn ta' aġġustament tad-doża tal-prodott mediċinali antidijabetiku (ara sezzjoni 4.4). Metformin għandu jintuża b'kawtela minhabba r-riskju ta' aċidożi lattika kkaġunata minn insuffiċjenza funzjonali renali li jista' jkun hemm u li hija marbuta ma' hydrochlorthiazide.

Imblukkaturi beta u dijazossidu: L-użu konkomitanti ta' dijuretici thiazide, inkluż hydrochlorthiazide, ma' imblukkaturi beta jista' jżid ir-riskju ta' iperglicemija. Dijuretici thiazide, inkluż hydrochlorthiazide, jistgħu jkabbro l-effett iperglicemiku ta' dijazossidu.

Prodotti mediċinali użati fil-kura tal-gotta: Aġġustament fid-doża tal-prodotti mediċinali urikosuriċi jista' jkun meħtieġ minhabba li hydrochlorthiazide jista' jżid il-livell ta' aċidu uriku fis-serum. Żieda fid-doża ta' probenecid jew sulfinyprazone tista' tkun meħtieġa. L-għoti flimkien ta' dijuretici thiazide, inkluż hydrochlorthiazide, jista' jżid l-inciċenza ta' reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva għal allopurinol.

Sustanzi antikolinergici u prodotti mediċinali oħrajn li jaffettwaw il-motilità gastrika: Il-bijodisponibbiltà ta' dijuretici tat-tip thiazide tista' tiżied b'sustanzi antikolinergici (eż. atropina, biperiden), mid-dehra minhabba tnaqqis fil-moviment gastrointestinali spontanju u r-rata ta' tbatil tal-istonku. Għall-kuntrarju, hu anticipat li sustanzi prokinetici bħaċ-ċisaprida jistgħu jnaqqsu l-bijodisponibbiltà ta' dijuretici tat-tip thiazide.

Amantadina: It-thiazides, inkluż hydrochlorthiazide, jistgħu jżidu r-riskju ta' reazzjonijiet avversi kkawżati minn amantadina.

Raži ta' skambju anjoniku: L-assorbiment ta' dijuretici thiazide, inkluż hydrochlorthiazide, jonqos permezz ta' kolestiramina jew kolestipol. Dan jista' jwassal għal effetti sottoterapewtiċi tad-dijuretici thiazide. Madanakollu, l-għoti ta' doži ta' hydrochlorthiazide u raża b'tali mod li ma jaħbtux flimkien u allura hydrochlorthiazide jingħata mill-inqas 4 sigħat qabel jew 4-6 sigħat wara li jingħataw ir-raži inaqas b'ħafna l-interazzjoni.

Sustanzi ċitotossiċi: It-thiazides, inkluż hydrochlorthiazide, jistgħu jnaqqsu t-tneħħija renali ta' sustanzi ċitotossiċi (eż. ċiklofosfamid, methotrexate) u jsaħħu l-effetti majelosoppressivi tagħhom.

Rilassanti tal-muskoli skeletriċi li mhumiex depolarizzanti: It-thiazides, inkluż hydrochlorthiazide, isahħu l-azzjoni ta' derivati ta' curare.

Alkoħol, barbiturati u narkotiċi: L-għoti flimkien ta' dijuretici thiazide ma' sustanzi li għandhom ukoll effett li jbaxxi l-pressjoni tad-demem (eż. billi jnaqqsu l-attività simpatetika tas-sistema nervuża ċentrali jew il-vażodilatazzjoni diretta) jista' jwassal biex titqawwa l-pressjoni baxxa mal-waqf.

Metildopa: Kien hemm rapporti iżolati ta' anemija emolitika li sehhet meta hydrochlorthiazide intuża flimkien ma' metildopa.

Jodju bħala sustanza ta' kuntrast: F'każ ta' deidrazzjoni kkaġunata minn dijuretici, hemm zieda fir-riskju ta' insuffiċjenza renali akuta, speċjalment b'doži għoljin ta' prodotti ta' jodju. Il-pazjenti għandhom jiġu rridratati qabel l-għoti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx tagħrif dwar l-użu ta' aliskiren waqt it-tqala. Aliskiren ma kienx teratoġeniku fi frien jew fniek (ara sezzjoni 5.3). Sustanzi oħra li jaħdmu direttament fuq RAAS kienu assoċjati ma' malformazzjonijiet tal-feti u mwiet tal-frieh meta intużaw waqt it-tieni u t-tielet trimestru. Hemm esperjenza limitata b'hydrochlorthiazide waqt it-tqala, speċjalment waqt l-ewwel trimestru. Studji fl-annimali mhumiex suffiċjenti.

Hydrochlorthiazide jgħaddi minn ġol-plaċenta. Fuq bażi tal-mekkaniżmu ta' azzjoni farmakoloġika ta' hydrochlorthiazide l-użu tiegħu waqt it-tieni u t-tielet trimestru jista' jikkomprometti l-perfużjoni tal-plaċenta u l-fetu u jista' jikkawża effetti fil-fetu u fit-tarbija tat-twelid bħal ikerus, disturb fil-bilanċ tal-elettroliti u tromboċitopenija.

Hydrochlorothiazide m'għandux jintuża għall-edima waqt il-ġestazzjoni, pressjoni għolja waqt it-tqala jew qabel l-eklampsja minhabba r-riskju ta' tnaqqis fil-volum tal-plażma u ipoperfużjoni tal-plaċenta, mingħajr effett ta' benefiċċju fuq il-progress tal-marda.

Hydrochlorothiazide m'għandux jintuża għall-pressjoni għolja essenzjali waqt it-tqala hliet f'sitwazzjonijiet rari fejn ma jkun jista' jintuża l-ebda trattament ieħor.

Ma sarux studji kliniċi speċifiċi b'din it-tahlita, għalhekk Riprazo HCT m'għandux jintuża waqt l-ewwel trimestru tat-tqala jew f'nisa li qed jippjanaw biex jorghu tqal u huwa kontraindikata waqt it-tieni u t-tielet trimestri (ara sezzjoni 4.3). Għandha ssir bidla għal kura alternattiva xierqa qabel ma tkun ippjanta tqala. Jekk jinsab li hemm tqala waqt it-terapija, Riprazo HCT għandu jitwaqqaf kemm jista' jkun malajr.

Treddiġh

Mhux magħruf jekk aliskiren jgħaddix fil-halib tal-mara. Aliskiren għadja fil-halib ta' firien li kienu qed iredgħu.

Hydrochlorthiazide jgħaddi ġol-halib tal-bniedem bi kwantitajiet żgħir. Thiazides f'dożi għoljin li jikkawżaw dijurezi intensa jistgħu jinibixxu l-produzzjoni tal-halib.

L-użu ta' Riprazo HCT matul it-treddiġh mhuwiex irrakkomandat. Jekk Riprazo HCT jintuża waqt it-treddiġh, id-dożi għandhom jinżammu kemm jista' jkun baxxi.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni. Riprazo HCT x'aktax ma jaffettwax il-hila biex ssuq u thaddem magni. Madankollu, waqt is-sewqan jew thaddim ta' magni għandu jkun meqjus il-fatt li jista' jkun hemm, xi kultant, sturdament jew gheja bl-użu ta' terapija kontra l-pressjoni għolja.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Tahlita aliskiren/hydrochlorothiazide

Is-sigurtà ta' Riprazo HCT kienet evalwata f'9 provi kliniċi b'aktar minn 3,900 pazjent, inklużi aktar minn 700 ikkurati għal aktar minn 6 xhur, u 190 għal aktar minn sena. Il-frekwenza ta' reazzjonijiet avversi wriet li m'hemmx assoċjazzjoni mas-sess, età, indiċi tal-massa tal-ġisem, razza jew etniċità. Kura b'Riprazo HCT kellha frekwenza globali ta' esperjenzi avversi b'dożi sa' 300 mg/25 mg simili għall-plaċebo. Reazzjonijiet avversi generalment kienu hfiel fin-natura tagħhom u rarament kienu jehtiegu twaqqif tat-terapija. L-aktar reazzjoni avversa tal-medicina komuni osservata b'Riprazo HCT hija dijarea. Ir-reazzjonijiet avversi tal-medicina rrapportati qabel b'wiehed mill-komponenti individwali ta' Riprazo HCT (aliskiren u hydrochlorothiazide) u elenkati fil-paragrafi rispettivi dwar il-komponenti individwali jistgħu jsehhu b'Riprazo HCT.

Il-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi elenkati hawn taht 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 ($< 1/10,000$) u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mnizzla skond is-serjeta tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

Disturbi gastro-intestinali

Komuni:	Dijarea
---------	---------

Dijarea: Id-dijarea hija reazzjoni avversa għall-medicina marbuta mad-doża għal aliskiren. Fi provi kliniċi kontrollati, il-frekwenza ta' dijarea f'pazjenti kkurati b'Riprazo HCT kienet 1.3% meta mqabbla ma' 1.4% f'pazjenti kkurati b'aliskiren jew 1.9% f'pazjenti kkurati b'hydrochlorothiazide.

Potassium fis-serum: Fi prova klinika kbira ikkontrollata bi placebo, l-effetti opposti ta' aliskiren (150 mg jew 300 mg) u hydrochlorothiazide (12.5 mg jew 25 mg) fuq il-potassium fis-serum bejn wiehed u iehor ibbilanċaw lill-xulxin f'hafna pazjenti. F'pazjenti ohrajn, wiehed jew l-iehor mill-effetti jista' jiddomina. Għandhom jiġu imkejla il-livelli tal-potassium fis-serum b'mod perjodiku sabiex jiġi magħruf jekk hemmx zbilanċ tal-elettroliti f'pazjenti li għandhom riskju f'intervalli xierqa (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

Tagħrif iehor dwar il-komponenti individwali

Reazzjonijiet avversi ohrajn li kienu rrapportati qabel b'wiehed mill-komponenti individwali jistgħu jseħħu b'Riprazo HCT anki jekk ma dehrux waqt provi kliniċi.

Aliskiren

Kura b'aliskiren sa 300 mg wasslet għal frekwenza ta' reazzjonijiet avversi simili għall-placebo. Reazzjonijiet avversi generalment kienu hfief u mumentanji fin-natura u rari kienu jeħtieġu t-twaqqif tat-terapija. L-aktar effett avvers tal-medicina komuni huwa dijarea.

Ir-reazzjonijiet avversi tal-medicina magħrufa għall-aliskiren huma pprezentati fit-tabella hawn taħt bl-użu tal-istess konvenzjoni kif imfisser qabel għat-tahlita fissa.

Disturbi fis-sistema nervuża

Komuni:	Sturdament
---------	------------

Disturbi vaskulari

Mhux komuni:	Pressjoni baxxa
--------------	-----------------

Disturbi gastro-intestinali

Komuni:	Dijarea
---------	---------

Disturbi fis-sistema immuni

Rari:	Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva
-------	--

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda

Mhux komuni:	Kaxx, reazzjonijiet avversi serji fuq il-ġilda (SCARs), nekroliżi epidermali tossika (TEN) u reazzjonijiet mukużi fil-ħalq
--------------	--

Rari:	Anġjoedima
-------	------------

Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi

Komuni:	Artralġja
---------	-----------

Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja

Mhux komuni:	Insuffiċjenza akuta tal-kliwi, indeboliment tal-kliwi
--------------	---

Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata

Mhux komuni:	Edima periferali
--------------	------------------

Investigazzjonijiet

Komuni:	Iperkalimja
---------	-------------

Rari:	Tnaqqis fl-emoglobina, tnaqqis fl-ematokrit
-------	---

Rari:	Żieda fil-kreatinina tad-demem
-------	--------------------------------

Anġjoedema u reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva sehew waqt il-kura b'aliskiren. Fi provi kliniċi kkontrollati, anġjoedema u reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva sehew b'mod rari waqt il-kura b'aliskiren b'rati li setgħu jitqabblu mal-kura bi placebo jew komparaturi.

Każijiet ta' angjoedima jew sintomi li jissuġġerixxu angjoedima (nefha fil-wiċċ, fix-xofftejn, fil-gerżuma u/jew fl-ilsien) kienu wkoll irrappurtati fl-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq. Numru minn dawn il-pazjenti kellhom storja ta' angjoedima jew sintomi li jissuġġerixxu angjoedima, li f'xi każijiet kienet assoċjata mal-ġhoti ta' mediċini oħrajn magħrufa li jikkawżaw angjoedima, inkluż imblokkaturi tal-RAAS (impedituri tal-ACE jew l-ARBs).

Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva kienu rrappurtati wkoll wara li l-prodott tqiegħed fis-suq.

F'każ ta' kwalunkwe sinjali li jindikaw reazzjoni ta' sensitività eċċessiva/ angjoedima (l-aktar tbatija biex tiegħu n-nifs jew tibra', raxx, ħakk, ħorriqija jew nefha tal-wiċċ, fl-idejn u s-saqajn, għajnejn, xofftejn u/jew ilsien, sturdament), il-pazjenti għandhom iwaqqfu l-kura u jgħamlu kuntatt mat-tabib (ara sezzjoni 4.4).

L-Artralġja giet irrappurtata f'esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq. F'xi każijiet dan sehh bħala parti minn reazzjoni ta' sensitività eċċessiva.

Emoglobina u ematokrit: Deher tnaqqis żgħir fl-emoglobina u ematokrit (medja ta' tnaqqis b'madwar 0.05 mmol/l u 0.16 percentwali tal-volum, rispettivament). Hadd mill-pazjenti ma waqqaf it-terapija minhabba anemija. Dan l-effett jidher ukoll b'agenti oħra li jaħdmu fuq is-sistema renin-angiotensin, bħall-ACEI u l-ARBs.

Potassium fis-serum: Żidiet tal-potassium fis-serum ġew osservati b'aliskiren, u dawn jistgħu jiġu aggravati bl-użu konkomitanti ta' agenti oħra li jaħdmu fuq l-RAAS jew bl-użu ta' NSAIDs. B'mod konsistenti mal-prattika medika standard, id-determinazzjoni perjodika tal-funzjoni renali inkluż l-elettroliti fis-serum hija rakkomandata f'każ li jiġi kkunsidrat bħala neċessarju l-ġhoti flimkien ma' sustanzi oħra. L-użu ta' aliskiren ma' ARBs jew ACEIs huwa kontra-indikat f'pazjenti b'dijabete mellitus jew b'indeboliment renali (GFR < 60 ml/min/1.73 m²) u mhuwiex rakkomandat f'pazjenti oħra (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.1).

Fl-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq, kliewi li ma jaħdmux tajjeb u każi ta' insuffiċjenza akuta tal-kliewi kienu rrappurtati f'pazjenti li kienu f'riskju (ara sezzjoni 4.4). Kien hemm ukoll rapporti ta' edima periferali, zieda fil-kreatinina fid-demm u reazzjonijiet avversi serji fuq il-ġilda (SCARs), inkluża n-nekroliżi epidermali tossika (FEN) u reazzjonijiet mukużi fil-ħalq.

Hydrochlorothiazide

Hydrochlorothiazide għe preskritt b'mod estensiv għal hafna snin, spiss f'dozi oghla minn dawk li jinsabu f'Riprazo HCT. Ir-reazzjonijiet avversi li għejjin għew irrappurtati f'pazjenti li ngħataw kura b'dijuretici thiazide biss, inkluż hydrochlorothiazide:

Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	
Rari:	Tromboċitopenija, xi kultant b'purpura
Rari hafna:	Agranuloċitosi, dipressjoni tal-mudullun tal-għadam, anemija emolitika, lewkopenija
Mhux magħruf:	Anemija aplastika
Disturbi fis-sistema immuni	
Rari hafna:	Sensittività eċċessiva
Disturbi tal-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	
Komuni hafna:	Ipokalimja
Komuni:	Iperuriċemija, ipomanjesimija, iponatrimija
Rari:	Iperkalċimija, Iperglicemija, l-istat metaboliku tad-dijabete jmur għall-aghhar
Rari hafna:	Alkolozi iperkloremika
Disturbi psikjatriċi	
Rari:	Dipressjoni, disturbi fl-irqad
Disturbi fis-sistema nervuża	
Rari:	Sturdament, uġigh ta' ras, parestezija
Disturbi fl-ghajnejn	
Rari:	Indeboliment fil-vista
Mhux magħruf:	Glawkoma gravi fl-angolu tal-gheluq
Disturbi fil-qalb	
Rari:	Arritemiji kardijaci
Disturbi vaskulari	
Komuni:	Pressjoni baxxa mal-waqqaf
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	
Rari hafna:	Distress respiratorju (inkluż pulmonite u edima fil-pulmuni).
Disturbi gastro-intestinali	
Komuni:	Tnaqqis fl-aptit, dardir hafif u remettar
Rari:	Skimdnja fl-addome, stitikezza, dijarea
Rari hafna:	Pankreatite
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
Rari:	Kolestazi ġol-fwied, suffejra
Disturbi fil-ġilda u tat-tessuti ta' taht il-ġilda	
Komuni:	Urtikarja u forom ohrajn ta' raxx
Rari:	Reazzjonijiet ta' fotosensittività
Rari hafna:	Reazzjonijiet fil-ġilda bħal f'lupus erythematosus, riattivazzjoni ta' lupus erythematosus fil-ġilda, vaskulite li tinnekrotizza u nekrolizi epidermali tossika
Mhux magħruf:	Eritema multiformi
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	
Mhux magħruf:	Spazmi fil-muskoli
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	
Mhux magħruf:	Disfunzjoni fil-kliewi, indeboliment sever tal-kliewi
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	
Komuni:	Impotenza
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	
Mhux magħruf:	Astenja, deni
Investigazzjonijiet	
Komuni hafna:	Żieda fil-kolesterol u t-trigliceridi
Rari:	Glikosurja

4.9 Doża eċċessiva

M'hemmx taghrif dwar il-kura ta' doża eċċessiva b'Riprazo HCT. L-aktar ħaga li x'aktarx tidher b'doża eċċessiva tkun pressjoni baxxa, relatata mal-effett ta' aliskiren li jbaxxi l-pressjoni.

Doża eċċessiva b'hydrochlorothiazide hija assoċjata ma' nuqqas ta' elettroliti (ipokalimja, ipoklorimja, iponatrija) u deidratazzjoni li tiġi minn dijurezi eċċessiva. L-aktar sinjali u sintomi komuni ta' doża eċċessiva huma dardir u nġhas. Ipokalimja tista' twassal għall spażmi tal-muskoli u/jew aritmiji kardijaċi aktar evidenti assoċjati mal-użu fl-istess ħin ta' digitalis glycosides jew ċerti prodotti mediċinali kontra l-aritmiji. Għandu jinbeda trattament ta' sapport jekk jkun hemm ipotensjoni sintomatika.

Fi studju mwettaq f'pazjenti b'mard renali fl-aħħar stadju (ESRD) mogħtija l-emodjalisi, it-tneħħija ta' aliskiren waqt id-djalisi kien baxx (< 2% tat-tneħħija orali). Għaldaqstant id-djalisi mhijiex xierqa sabiex tittratta l-espozizzjoni eċċessiva għal aliskiren.

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Taghrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: Inibitur tar-renin (aliskiren) f'tahlita ma' dijuretiċi (hydrochlorothiazide), Kodiċi ATC: C09XA52

Riprazo HCT jikkombina żewġ sustanzi kontra l-pressjoni għolja biex jikkontrolla il-pressjoni tad-dem u f'pazjenti bi pressjoni għolja naturali: Aliskiren li jgħamel parti minn klassi ta' inibituri tar-renin diretti u hydrochlorothiazide minn klassi ta' dijuretiċi thiazide. It-tahlita ta' dawn iż-żewġ sustanzi b'mekkaniżmi ta' azzjoni kumplementari tipprovdi effett addittiv kontra l-pressjoni għolja, u jbaxxi l-pressjoni bi grad akbar minn kull wieħed mill-komponenti meħudin waħidhom.

Aliskiren

Aliskiren huwa inibitur dirett tar-renin tal-bniedem, attiv b'mod orali, selettiv u potenti, mhux peptajd.

Bl-inibizzjoni tal-enzima renin, aliskiren jinibixxi r-RAAS fil-punt tal-attivazzjoni, u b'hekk jimblokka l-konverżjoni ta' angiotensin f'angiotensin I u jnaqqas il-livell ta' angiotensin I u angiotensin II. Filwat li aġenti oħrajn li jinibixxu r-RAAS (inibituri tal-enzimi li jikkonvertu l-enzimi (ACEI) u imblukkatur tar-riċetturi ta' angiotensin II (ARB)) jikkawżaw żieda ta' kumpens fl-attività ta' renin fil-plażma (PRA), il-kura b'aliskiren tnaqqas il-PRA f'pazjenti bil-pressjoni għolja b'madwar 50 sa 80%. Tnaqqis simili deher meta aliskiren ingħata ma' aġenti kontra l-pressjoni għolja oħrajn. L-implikazzjonijiet kliniċi tad-differenzi fl-effett fuq il-PRA mhux magħrufin sa' issa.

F'pazjenti bil-pressjoni għolja, l-għotja darba kuljum ta' aliskiren b'doži ta' 150 mg u 300 mg ikkawżaw tnaqqis dipendenti mid-doża fil-pressjoni tad-dem sistolika u dijastolika li nżammu fuq perijodu sħiħ ta' 24 siegħa tal-intervall bejn id-doži (b'hekk zammew il-benefiċċju ta' kmieni filgħodu) b'medja fil-proporzjon bejn l-oġħla u l-anqas għar-rispons dijastoliku sa' 98% għad-doża ta' 300 mg. 85 sa 90% tal-effett massimu li jbaxxi l-pressjoni deher wara ġimghatejn. L-effett li jbaxxi l-pressjoni inżamm waqt kura li nġhatat fit-tul (12-il xahar), u ma kienetx tiddependi mill-età, sess, indiċi tal-massa tal-ġisem u razza.

Hemm studji dwar terapija ikkombinata għal aliskiren miżjud ma' dijuretiku hydrochlorothiazide, l-imblukkatur tal-kanali tal-calcium amlodipine u l-l-imblukkatur beta atenolol. Dawn il-kombinazzjonijiet kienu effikaċji u tollerati sew.

L-effikaċċja u s-sigurtà tat-terapija b'aliskiren tqabblu mat-terapija b'ramipril waqt studju mhux inferjuri li dam għaddej 9 xhur fost 901 pazjent anzjan (≥ 65 sena) bi pressjoni għolja sistolika essenzjali. Inghataw 150 mg jew 300 mg aliskiren kuljum jew 5 mg jew 10 mg ramipril kuljum għal 36 ġimgħa bil-possibbiltà ta' terapija miżjuda b'hydrochlorothiazide (12.5 mg jew 25 mg) fit-12-il ġimgħa, u amlodipine (5 mg jew 10 mg) fit-22 ġimgħa. Matul medda ta' 12-il ġimgħa, il-monoterapija b'aliskiren naqqset il-pressjoni sistolika/dijastolika tad-demem b'14.0/5.1 mmHg, meta mqabbel mal-11.6/3.6 mmHg għal ramipril, konsistenti b'aliskiren li mhuwiex inferjuri għal ramipril bid-dozi magħzula u d-differenzi fil-pressjoni sistolika u dijastolika tad-demem kienu sinjifikanti statistikament. It-tollerabbiltà kienet komparabbli fiż-żewġ gruppi ttrattati, madanakollu s-soghla kienet aktar irrappurtata b'ramipril milli b'aliskiren (14.2% vs. 4.4%), filwaqt li d-dijarrea kienet aktar komuni b'aliskiren milli b'ramipril (6.6% vs. 5.0%).

Fi studju ta' 8 ġimgħat f'754 anzjan bi pressjoni għolja (≥ 65 sena) u pazjenti anzjani hafna (30% ≥ 75 sena) l-ghoti ta' aliskiren b'dozi ta' 75 mg, 150 mg u 300 mg pprovdew tnaqqis superjuri statistikament sinifikanti fil-pressjoni tad-demem (kemm sistolika u dijastolika) meta mqabbel ma' placebo. Ma deher l-ebda effett ta' tnaqqis ieħor fil-pressjoni tad-demem meta nghataw 300 mg aliskiren imqabbel ma' 150 mg aliskiren. It-tliet dozi kollha kienu ttollerati sew kemm fl-anzjani u f'pazjenti anzjani hafna.

Ma kienx hemm evidenza ta' pressjoni baxxa bl-ewwel doza u l-ebda effett fuq r-rata tal-polz f'pazjenti ikkurati fi studji kliniċi kkontrollati. Meta twaqqfet it-terapija, l-pressjoni reġgħet lura għall-livelli tal-linja bażi fuq perijodu ta' numru ta' ġimgħat, mingħajr ma kien hemm effett rebound għall-pressjoni tad-demem jew PRA.

Waqt studju li dam għaddej 36 ġimgħa fost 820 pazjent b'disfunzjoni iskemika tal-ventrikolu xellugi, ma deher l-ebda tibdil fl-immudellar mill-ġdid tal-ventrikolu li kien evalwat permezz tal-volum sistoliku aħhari tal-ventrikolu xellugi b'aliskiren meta mqabbel mal-placebo fil-quċċata tat-terapija ta' sfond.

Ir-rati kkombinati ta' mewt kardjovaskulari, teħid l-isptar minhabba infart, attackki tal-qalb rikorrenti, puplesija u mewt għal għarrieda wara li l-pazjent kien reġa' gie f'sensih kienu jixbhu lil xulxin fil-grupp mogħti aliskiren u fil-grupp mogħti l-placebo. Madanakollu, f'pazjenti mogħtija aliskiren kien hemm rata oghla b'mod qawwi ta' iperkalemija, ipotensjoni u disfunzjoni tal-kliewi meta mqabbel mal-grupp mogħti l-placebo.

Aliskiren kien evalwat għall-benefiċċju kardjovaskulari u/jew tal-kliewi fi studju randomised, double-blind, kontrollat bi placebo f'8,606 pazjent b'dijabete tat-tip 2 u b'mard tal-kliewi kroniku (evidenzjat minn u proteinurja u/jew $GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) bi jew mingħajr mard kardjovaskulari. Fil-maġġoranza tal-pazjenti l-pressjoni tad-demem fl-arterji kienet ikkontrollata sew fil-linja bażi. It-tragward finali primarju kien taħlita ta' kumplikazzjonijiet kardjovaskulari u renali.

F'dan l-istudju, aliskiren 300 mg kien imqabbel ma' placebo meta gie miżjud ma' standard ta' kura li kien jinkludi jew impeditur tal-enzima li tikkonverti angiotensin, jew imblokkatur tar-riċetturi ta' angiotensin. L-istudju twaqqaf qabel iż-żmien minhabba li kien probabbli li l-partecipanti ma kienux se jibbenefikaw minn aliskiren. Riżultati ta' studji preliminari indikaw proporzjon ta' periklu għat-tragward finali primarju ta' 1.09 favur placebo (95% *Confidence Interval*: 0.97, 1.22, 2-sided $p=0.17$). Barra minn hekk, kienet osservata inċidenza akbar ta' kondizzjonijiet avversi serji b'aliskiren meta mqabbel ma' placebo għal kumplikazzjonijiet renali (4.7% kontra 3.3%), iperkalemija (36.9% kontra 27.1%), pressjoni baxxa (18.4% kontra 14.6%) u puplesija (2.7% kontra 2.0%). L-inċidenza akbar ta' puplesija mhux fatali kienet oghla f'pazjenti b'insuffiċjenza renali.

Hydrochlorothiazide

Is-sit ta' fejn jaħdmu d-dijuretici thiazide huwa l-aktar it-tubu distali konvolut renali. Intwera li hemm riċettur li għandu affinità għolja fil-kortiċi renali bħala s-sit ewlieni fejn jehel u jaħdem id-dijuretiku thiazide u jiġi inibit it-trasport ta' NaCl fit-tubu distali konvolut. Il-mod ta' kif jaħdmu d-dijuretici thiazide huwa permezz tal-inibizzjoni tas-simportatur Na⁺Cl⁻ billi jikkompeti għas-sit tas-Cl⁻, b'hekk jeffettwa il-mekkanizmi li bihom jerggħu jiġu assorbiti l-elettroliti: iżid direttament l-eskrezzjoni ta' sodium u chloride b'madwar l-istess ammont, u indirettament b'din l-azzjoni dijuretika billi jnaqqas il-volum tal-plażma, b'konsegwenza ta' zidiet fl-attività tar-renin fil-plażma, sekrezzjoni ta' aldosterone u telf tal-potassium fl-awrina tnaqqis tal-potassium fis-serum.

Aliskiren/hydrochlorothiazide

L fuq minn 3,900 pazjent bil-pressjoni għolja irċieview Riprazo HCT darba kuljum fi provi kliniċi.

F'pazjenti bil-pressjoni għolja, l-ghotja ta' Riprazo HCT ipprovdiet tnaqqis dipendenti fuq id-doża kemm fil-pressjoni sistolika kif ukoll dijastolika li nżammu fuq il-perijodu kollu tal-24 siegħa intervall bejn id-doži. L-effett kontra l-pressjoni għolja jidher l-aktar fi żmien ġimgha u l-akbar effett jidher l-aktar wara 4 ġimghat. L-effett li jbaxxi l-pressjoni inżamm waqt kura fit-tul, u ma kienx jiddependi fuq l-età, sess, indiċi tal-massa tal-ġisem jew etniċità. L-effett kontra l-pressjoni għolja ta' doża waħda tat-taħlita inżamm għal 24 siegħa. Meta twaqqfet il-kura b'aliskiren (aliskiren b'hydrochlorothiazide jew mingħajru miżjud), il-pressjoni tad-demmm marret lura għal-linja bażi b'mod gradwali (3-4 ġimghat) mingħajr ma deher ebda effett *rebound*.

Riprazo HCT kien studjat fi prova ikkontrollata bi placebo li kienet tinkludi 2,762 pazjent bil-pressjoni għolja bil-pressjoni dijastolika ≥ 95 mmHg u < 110 mmHg (pressjoni medja tal-linja bażi ta' 153.6/99.2 mmHg). F'dan l-istudju, Riprazo HCT f'doži minn 150 mg/12.5 mg sa 300 mg/25 mg ikkawżaw tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm (sistolika/dijastolika) minn 17.6/11.9 mmHg sa 21.2/14.3 mmHg, rispettivament, imqabbla ma' 7.5/6.9 mmHg bil-placebo. L-akbar tnaqqis tal-pressjoni b'dawn id-doži imhalta kienu akbar b'mod sinifikanti minn dawk miksuba bid-doži rispettivi ta' aliskiren u hydrochlorothiazide użati waħidhom. It-taħlita ta' aliskiren u hydrochlorothiazide innewtralizzat iż-żieda reattiva ta' PRA ikkawżata minn hydrochlorothiazide.

Meta tingħata f'pazjenti li jsofru minn pressjoni għolja u li għandhom pressjoni għolja hafna (pressjoni sistolika ≥ 160 mmHg u/jew pressjoni dijastolika ≥ 100 mmHg), doži ta' Riprazo HCT minn 150 mg/12.5 mg sa 300 mg/25 mg mogħtija mingħajr titrazzjoni tad-doża aktar minn monoterapija wrew rati ta' kontroll tal-pressjoni sistolika/dijastolika tad-demmm ($< 140/90$ mmHg) meta imqabbla ma' monoterapiji rispettivi. F'din il-popolazzjoni, Riprazo HCT 150 mg/12.5 mg sa 300 mg/25 mg ipprovdiet tnaqqis fil-pressjoni sistolika/dijastolika tad-demmm minn 20.6/12.4 mmHg sa 24.8/14.5 mmHg, li kienu superjuri b'mod sinifikanti għal monoterapiji rispettivi. Is-sigurtà tat-terapija kombinata kienet simili għall-monoterapiji rispettivi kienet x'kienet is-severità tal-pressjoni għolja u irrispettivament minn jekk kienx hemm ukoll riskji kardjovaskulari. Pressjoni baxxa u kazijiet avversi relatati ma kienux komuni bil-kura kombinata bl-ebda żieda f'pazjenti anzjani.

Fi studju fuq 880 pazjent randomised li ma wrewx rispons xieraq għal kura b'aliskiren 300 mg, it-taħlita aliskiren/hydrochlorothiazide 300 mg/25 mg ikkawżat tnaqqis fil-pressjoni sistolika/dijastolika tad-demmm ta' 15.8/11.0 mmHg, li kienet akbar b'mod sinifikanti minn monoterapija b'aliskiren 300 mg. Fi studju b'722 pazjent randomised li ma wrewx rispons xieraq għal kura b'hydrochlorothiazide 25 mg, it-taħlita ta' aliskiren/hydrochlorothiazide 300 mg/25 mg ikkawżat tnaqqis fil-pressjoni sistolika/dijastolika tad-demmm ta' 16.78/10.7 mmHg, li kienu akbar b'mod sinifikanti mill-monoterapija b'hydrochlorothiazide waħdu.

Fi prova klinika ohra, l-effikaċja u s-sigurtà ta' Riprazo HCT hċ kienet evalwata f'489 pazjent obeż bi pressjoni għolja li ma wrewx rispons għal hydrochlorothiazide 25 mg (linja bażi tal-pressjoni sistolika/dijastolika tad-demmi 149.4/96.8 mmHg). F'din il-popolazzjoni li hi diffiċli biex tikkura, Riprazo HCT ikkawza tnaqqis fil-pressjoni (sistolika/dijastolika) ta' 15.8/11.9 mmHg imqabbel ma' 15.4/11.3 mmHg għal irbesantan/hydrochlorothiazide, 13.6/10.3 mmHg għal amlodipine/hydrochlorothiazide u 8.6/7.9 mmHg għal monoterapija b'hydrochlorothiazide, b'sigurtà simili għal monoterapija b'hydrochlorothiazide.

Fi studju f'183 pazjent randomised bi pressjoni għolja severa (medja tal-pressjoni dijastolika bilqiegħda ta' ≥ 105 u < 120 mmHg), kura b'kors ta' aliskiren bl-opzjon li jizdied hydrochlorothiazide 25 mg deher li kien sigur u effikaċji biex ibaxxi l-pressjoni.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Aliskiren

Assorbiment

Wara assorbiment orali, il-konċentrazzjonijiet ta' aliskiren fil-plażma laħqu l-quċċata wara 1-3 sigħat. Il-biodisponibilità assoluta ta' aliskiren hija madwar 2-3%. Ikliet b'kontenut għoli ta' xaħam naqqsu is- C_{max} b' 85% u l-AUC b'70%. Konċentrazzjonijiet fil-plażma fi stat fess jintlaħqu fi żmien 5-7 ijiem wara li jingħata darba kuljum u l-livelli ta' stat fess huma darbtejn oghla minn dik li tintlaħq bl-ewwel doża.

Distribuzzjoni

Wara li jingħata minn ġol-vina, il-medja tal-volum ta' distribuzzjoni fi stat fess hija madwar 135 litru, li jindika li aliskiren jinfirex b'mod estensiv fl-ispazju extravascolari. Ir-rabta mal-proteini fil-plażma ta' aliskiren hija moderata (47-51%) u ma tiddependix fuq il-konċentrazzjoni.

Metabolizmu u eliminazzjoni

Il-medja tal-half-life hija madwar 40 siegħa (medda bejn 34-41 siegħa). Aliskiren jiġi eliminat bhala kompost kimiku mhux mibdul fl-ippurgar (irkupra tad-doża orali radjuattiva = 91%). Madwar 1.4% tad-doża orali totali tiġi metabolizzata. L-enzima responsabbli għal dan il-metabolizmu hija CYP3A4. Madwar 0.6% tad-doża tiġi rkuprata mill-awrina wara doża li tingħata mill-ħalq. Wara l-ghotja minn ġol-vina, it-tneħhija medja mill-plażma hija madwar 9 l/h.

Il-kwalità lineari

L-esponiment għal aliskiren zied ftit b'mod aktar minn proporzjonali għaž-żieda fid-doża. Wara li tingħata doża waħda fil-medda ta' doži bejn 75 u 600 mg, meta d-doża tiġi rduppjata jkun hemm zieda ta' ~2.3 u 2.6-il darba fil-AUC u s- C_{max} rispettivament. Mekkanizmi responsabbli għad-devjazzjoni mill-proporzjon mad-doża ma ġewx identifikati. Mekkanizmu possibli huwa s-saturazzjoni tat-trasportaturi fis-sit tal-assorbiment jew fir-rotta ta' tneħhija mill-fwied u mill-marrara.

Hydrochlorothiazide

Assorbiment

L-assorbiment ta' hydrochlorothiazide, wara doża mill-ħalq, huwa mgħaġġel (t_{max} madwar sagħtejn). Iż-żieda fil-medja tal-AUC hija lineari u fi proporzjon mad-doża fil-medda terapewtika.

L-effett tal-ikel fuq l-assorbiment ta' hydrochlorothiazide, jekk hemm għandu tifsira klinika minima. Il-bijodisponibilità assoluta ta' hydrochlorothiazide hija ta' bejn 70% wara l-ghoti mill-ħalq.

Distribuzzjoni

Il-volum ta' distribuzzjoni li jidher huwa minn 4-8 l/kg. Hydrochlorothiazide li jiċċirkola huwa mwahħal ma' proteini tas-serum (40-70%), l-aktar mal-albumina tas-serum. Hydrochlorothiazide jakkumula wkoll fl-eritroċiti f'bejn wieħed u iehor 3 darbiet aktar mill-livell li jkun hemm fil-plażma.

Metaboliżmu u eliminazzjoni

Hydrochlorothiazide ġeneralment jiġi mneħhi bħala sustanza mhux mibdula. Hydrochlorothiazide jitneħha mill-plażma b' medja tal-*half-life* ta' bejn 6 u 15-il siegħa fil-fażi ta' eliminazzjoni terminali. M'hemmx bidla fil-kinetiki ta' hydrochlorothiazide minn dozi ripetuti, u l-akkumulazzjoni hi minima meta tingħata doża darba kuljum. Hemm aktar minn 95% tad-doża assorbita li tiġi mneħhija bħala sustanza mhux mibdula fl-awrina. It-tneħhija renali hija magħmula minn filtrazzjoni passiva u sekrezzjoni attiva għal ġot-tubu ż-żgħir renali.

Aliskiren/hydrochlorothiazide

Wara li jingħataw pilloli ta' Riprazo HCT, il-medji tal-ħin tal-quċċati tal-koncentrazzjoni huwa fi żmien siegħa għal aliskiren u 2.5 siegħa għal hydrochlorothiazide.

Ir-rata u l-livell ta' assorbiment ta' Riprazo HCT huma ekwivalenti għal biodisponibilità ta' aliskiren u hydrochlorothiazide meta jingħataw bħala monoterapiji individwali. L-effett li deher bl-ikel kien simili għal Riprazo HCT bhal dak tal-monoterapiji individwali.

Karatteristiċi f' pazjenti

Riprazo HCT intwera li huwa effettiv bħala kura li tingħata darba kuljum kontra l-pressjoni għolja f' pazjenti aduti, ikun x' ikun is-sess, l-età, l-indiċi tal-massa tal-ġisem u l-etniċità.

Il-farmakokinetika ta' aliskiren mhumiex effettwati b' mod sinifikanti f' pazjenti b' mard tal-fwied ħafif għal moderat. B'hekk, mhux meħtieġ li jkun hemm aġġustar tad-doża tal-bidu f' pazjenti b' indeboliment tal-fwied ħafif għal moderat. M'hemmx dejta dwar pazjenti b' indeboliment sever tal-fwied ikkurati b' Riprazo HCT. Riprazo HCT huwa kontra-indikat f' pazjenti b' mard sever tal-fwied (ara sezzjoni 4.3).

M'hemmx bżonn ta' aġġustar tad-doża f' pazjenti b' indeboliment renali ħafif għal moderat (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4). Fil-preżenza ta' indeboliment tal-kliewi, il-quċċata medja tal-livelli tal-plażma u l-valuri AUC ta' hydrochlorothiazide jiżdiedu u r-rata ta' tneħhija tal-awrina tonqos. F' pazjenti b' indeboliment tal-kliewi bejn ħafif u moderat, dehret żieda tripla fl-AUC ta' hydrochlorothiazide. F' pazjenti b' indeboliment renali qawwi dehret żieda ta' 8 darbiet fl-AUC. Riprazo HCT huwa kontra-indikat f' pazjenti li jbatu minn anurja jew indeboliment renali sever ($GFR < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) u l-użu konkomitanti ta' Riprazo HCT ma' ARBs jew ACEIs huwa kontra-indikat f' pazjenti b' indeboliment renali ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (ara sezzjoni 4.3).

Il-farmakokinetiki ta' aliskiren kienu evalwati f' pazjenti b' mard renali fl-aħħar stadju mogħtija l-emodijalisi. L-ġhoti ta' doża waħda ta' 300 mg aliskiren kienet assoċjata ma' tibdiliet baxxi tal-farmakokinetiki ta' aliskiren (bidla fis- C_{max} ta' anqas minn 1.2 drabi; żieda fil-AUC sa 1.6 drabi) mqabbel ta' pazjenti b' saħħithom imlaqqgħin. Iż-żmien meta nġhatat l-emodijalisi ma biddilx b' mod qawwi l-farmakokinetiki ta' aliskiren f' pazjenti b' ESRD. Għaldaqstant, jekk jeħtieġ li aliskiren jingħata lil pazjenti b' ESRD li qed jingħataw l-emodijalisi, bidla fid-doża ma joffrix garanzija f' dawn il-pazjenti. Madanakollu, l-użu ta' aliskiren mhuwiex irrakkomandat f' pazjenti b' indeboliment tal-kliewi qawwi (ara sezzjoni 4.4).

M'hemmx bżonn ta' aġġustar tad-doża tal-bidu għall-pazjenti anzjani. Tagħrif limitat jissuġġerixxi li t-tneħhija sistemika ta' hydrochlorothiazide tonqos kemm f' individwi anzjani b' saħħithom kif ukoll f' dawk bi pressjoni għolja meta mqabbla ma' voluntiera żgħar b' saħħithom.

M'hemmx dejta farmakokinetika għall-popolazzjoni pedjatrika.

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

Studji b'aliskiren dwar is-sigurtà farmakoloġika ma wrew l-ebda effetti avversi fuq is-sistema nervuża ċentrali, respiratorja jew funzjoni kardjovaskulari. Is-sejbiet waqt studji ta' tossiċità f'annimali minn dozi ripetuti kienu konsistenti mal-irritazzjoni lokali li hi maghrufa jew mal-effetti farmakoloġiċi mistennija ta' aliskiren. Ma nstabx li kien hemm xi potenzjal karċinoenu għal aliskiren fi studju fuq firien li dam sentejn u fi studju fuq ġrieden transġeniċi li dam 6 xhur. Każ ta' adenoma fil-kolon u każ ta' adenokarċinoma fil-musrana l-għamja li kien registrat fi firien b'doża ta' 1,500 mg/kg/jum ma kienux statistikament sinifikanti. Aliskiren ma kellux potenzjal mutaġeniku, tossiċità fuq l-embriju-fetu jew teratoġeniċità. Il-fertilità, żvilupp ta' qabel it-twelid u ta' wara t-twelid ma kienux effettwati fil-firien.

Evalwazzjonijiet ta' qabel l-użu kliniku biex jindikaw il-bżonn li jingħata hydrochlorothiazide fi bnedmin kienu jinkludu essejs ġenotossiċi u tossiċità riproduttiva u studji dwar kanċeroġeniċità f'annimali gerriema. Hemm dejta kliniċi estensivi għal hydrochlorothiazide u dawn kienu riflessi fis-sezzjonijiet rilevanti.

Is-sejbiet osservati fl-istudji ta' tossiċità ta' ġimagħtejn u 13-il ġimgħa kienu konsistenti ma' dawk osservati qabel b'monoterapiji ta' aliskiren u hydrochlorothiazide. Ma kienu osservati l-ebda sejbiet ġodda jew mhux mistennija ta' rilevanza għall-użu uman. Żieda fil-vakwolarazzjoni ċellulari taż-żona glomerulosa tal-glandola adrenali kienet osservata waqt l-istudju ta' tossiċità ta' 13-il ġimgħa fil-firien. Is-sejba kienet osservata f'annimali kkurati b'hydrochlorothiazide iżda mhux f'dawk l-annimali li rievew aliskiren waħdu jew sustanza mingħajr il-medicina. Ma kienx hemm evidenza li din is-sejba kienet akbar fit-tahlita aliskiren/hydrochlorothiazide minhabba li denret biss f'qawwa minima fl-annimali kollha.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

Qalba tal-pillola:

Cellulose microcrystalline

Crospovidone

Lactose monohydrate

Wheat starch

Povidone

Magnesium stearate

Silica colloidal anhydrous

Talc

Kisja:

Talc

Hypromellose

Macrogol

Titanium dioxide (E171)

Red iron oxide (E172)

Yellow iron oxide (E172)

6.2 Inkompatibilitajiet

Ma jghoddx f'dan il-każ.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

24 xahar

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

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

Folji PA/Alu/PVC – Alu:
Pakketti b'wiehed li jkun fihom 7, 14, 28, 30, 50 jew 56 pillola.
Pakketti b'ħafna li jkun fihom 90, 98 jew 280 pillola.

Folji PVC/ polychlorotrifluoroethylene (PCTFE) – Alu:
Pakketti b'wiehed li jkun fihom 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 jew 98 pillola.
Pakketti b'wiehed (folja mtaqqba b'doża waħda) li jkun fihom 56 x 1 pillola.
Pakketti b'ħafna li fihom 280 pillola.
Pakketti b'ħafna (folja mtaqqba b'doża waħda) li jkun fihom 98 x 1 pillola.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jew tal-qawwiet kollha jkunu għall-skop kummerċjali.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

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

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

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ir-Renju Unit

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

EU/1/11/680/021-040

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

13.04.2011

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq is-sit elettroniku ta' l-Aġenzija Ewropea dwar il-Medicini <http://www.ema.europa.eu>

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Riprazo HCT 300 mg/12.5 mg pilloli miksijin b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 300 mg aliskiren (b'hala hemifumarate) u 12.5 mg hydrochlorothiazide.

Sustanzi mhux attivi: Kull pillola fiha 25 mg lactose monohydrate u 24.5 mg wheat starch.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita

Pillola vjola bajda, konvessa miż-żewġ naħat, b'għamla ovali miksija b'rita stampata b' "CVI" fuq naħa u "NVR" fuq l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Għall-kura ta' pressjoni għolja naturali f'adulti.

Riprazo HCT huwa indikat f'pazjenti li jkollhom pressjoni tad-demmi li ma tkunx qed tiġi ikkontrollata sew b'aliskiren jew hydrochlorothiazide użati waħidhom.

Riprazo HCT huwa indikat b'hala terapija ta' sostituzzjoni f'pazjenti li jkunu kontrollati sew b'aliskiren u hydrochlorothiazide, mogħtija flimkien, bl-istess livell ta' doża tat-taħlita.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Id-doża irrikmandata ta' Riprazo HCT hija pillola waħda kuljum. Riprazo HCT għandu jittiehed ma' iklja hafifa darba kuljum, l-aħjar fl-istess hin tal-ġurnata. Il-meraġ tal-grejpfrut m'għandux jittiehed flimkien ma' Riprazo HCT.

L-effett kontra l-pressjoni għolja jidher l-aktar fi żmien ġimgha u l-akbar effett ġeneralment jidher fi żmien 4 ġimghat.

Pożoloġija f'pazjenti li ma jkunux ikkontrollati sew b'monoterapija ta' aliskiren jew hydrochlorothiazide

Jista' jkun irrikmandat li d-doża taż-żewġ komponenti individwali tiġi miżjuda bil-mod b'mod individwali qabel ma' jkunu maqluba għat-taħlita fissa. Meta jkun xieraq fis-sens kliniku, bidla diretta mill-monoterapija għat-taħlita fissa tista' tiġi ikkunsidrata.

Riprazo HCT 300 mg/12.5 mg jista' jingħata f'pazjenti li jkollhom il-pressjoni tad-demmi li ma tkunx ikkontrollata kif jixraq b'aliskiren 300 mg jew hydrochlorothiazide 12.5 mg waħidhom jew b'Riprazo HCT 150 mg/12.5 mg.

Jekk il-pressjoni tibqa' ma tkunx ikkontrollata wara 2-4 ġimghat ta' kura, d-doża tista' tiġi titrata sa massimu ta' Riprazo HCT 300 mg/25 mg kuljum. Id-dożar għandu jkun individwalizzat u aġġustat skond ir-rispons kliniku tal-pazjent.

Požoloġija bhala terapija ta' sostituzzjoni

Ghall-konvenjenza, pazjenti li jkunu qed jirċievu aliskiren u hydrochlorothiazide minn pilloli separati jistgħu jinqalbu għall-pillola ta' taħlita fissa ta' Riprazo HCT li fiha l-istess doži tal-komponenti.

Indeboliment renali

M'hemmx bżonn li jkun hemm aġġustamenti tad-doża tal-bidu għall-pazjenti li jkollhom indeboliment renali hafif għal moderat (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2). Minhabba l-komponent hydrochlorothiazide, Riprazo HCT huwa kontra-indikat għall-użu f'pazjenti b'nuqqas ta' produzzjoni ta' awrina u f'pazjenti b'indeboliment renali sever (rata tal-filtrazzjoni fil-glomeruli (GFR) < 30 ml/min/1.73 m²). L-użu konkomitanti ta' Riprazo HCT ma' imblukkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II (ARB) jew impedituri tal-enzima li tikkonverti angiotensin (ACEI) huwa kontra-indikat f'pazjenti b'indeboliment renali (GFR < 60 ml/min/1.73 m²) (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.2).

Indeboliment epatiku

Mhux meħtieġ li jkun hemm aġġustar tad-doża f'pazjenti b'indeboliment epatiku hafif għal moderat (ara sezzjoni 5.2). Riprazo HCT huwa kontra-indikat f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Pazjenti anzjani (minn 65 sena 'l fuq)

Id-doża inizjali ta' aliskiren irrakkomandata għal pazjenti anzjani hi ta' 150 mg. Ma dehritx zieda klinikament sinifikanti fit-tnaqqis tal-pessjoni tad-demem meta d-doża żaidet għal 300 mg fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti anzjani.

Pazjenti pedjatriċi

Riprazo HCT mhux irrakkomandat għall-użu fit-tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena peress li m'hemmx biżżejjed informazzjoni dwar is-sigurtà u l-efikaċja (ara sezzjoni 5.2).

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal xi sustanzi mhux attivi (ara sezzjoni 6.1), jew għal xi derivati oħrajn ta' sulfonylamide.
- Storja ta' angjoedima b'aliskiren.
- Angjoedima ereditarja jew idjopatika.
- It-tieni u t-tielet trimestri tat-tqala (ara sezzjoni 4.6).
- Anurija.
- Indeboliment renali sever (GFR < 30 ml/min/1.73 m²).
- Ipokalemija refrattorja, iponatrimija, iperkalcimija u iperuricemija sintomatika.
- Indeboliment epatiku sever.
- L-użu konkomitanti ta' aliskiren ma' ciclosporin u itraconazole, żewġ inibituri ta' P-glycoprotein (P-gp) qawwija hafna, u inibituri ta' P-gp qawwija oħrajn (eż. quinidine), huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.5).
- L-użu konkomitanti ta' aliskiren ma' ARBs jew ACEIs huwa kontra-indikat f'pazjenti b'dijabete mellitus jew b'indeboliment renali (GFR < 60 ml/min/1.73 m²) (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4, 4.5 u 5.1).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

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

Kienu rrapportati pressjoni baxxa, sinkope, puplesija, iperkalemija u bidliet fil-funzjoni renali (inkluż insuffiċjenza akuta tal-kliwi) f'individwi suxxettibbli, speċjalment meta ġew ikkombinati prodotti mediċinali li jaffettwaw din is-sistema (ara sezzjoni 5.1). Għalhekk, imblokk doppju tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone permezz tal-kombinazzjoni ta' aliskiren ma' impedituri tal-enzima li tikkonverti angiotensin (ACEI) jew ma' imblukkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II (ARB) mhuwiex rakkomandat.

L-użu konkomitanti ta' aliskiren ma' ARBs jew ACEIs huwa kontra-indikat f'pazjenti b'dijabete mellitus jew b'indeboliment renali (GFR < 60 ml/min/1.73 m²) (ara sezzjoni 4.3).

Insuffiċjenza tal-qalb

Aliskiren għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb kongestiva serja (klassi funzjonali III-IV tal-Assoċjazzjoni Tal-Qalb ta' New York (NYHA)). Riprazo HCT għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb minhabba tagħrif limitat dwar l-effikaċja klinika u s-sigurtà.

Anġjoedima

Bħal b'sustanzi oħra li jaħdmu fuq is-sistema tar-renin –angiotensin, anġjoedima jew sintomi li jissuġġerixxu anġjoedima (nefha fil-wiċċ, fix-xofftejn, fil-gerżuma u/jew fl-ilsien) kienu rrapportati f'pazjenti kkurati b'aliskiren.

Numru minn dawn il-pazjenti kellhom storja ta' anġjoedima jew sintomi li jissuġġerixxu anġjoedima, li f'xi każijiet seħhet wara użu ta' medicini oħra li jistgħu jikkawżaw anġjoedima, inkluż imblokkaturi tal-RAAS (impedituri tal-enzima li tikkonverti angiotensin jew imblokkaturi tar-riċettur ta' angiotensin) (ara sezzjoni 4.8).

Pazjenti bi storja ta' anġjoedima jistgħu jkunu f'riskju akbar li jgarrbu anġjoedima waqt kura b'aliskiren (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.8). Għalhekk għandu jkun hemm kawtela meta tinkiteb riċetta għal aliskiren lil pazjenti bi storja ta' anġjoedima, u pazjenti bħal dawn għandhom jiġu ssorveljati mill-qrib waqt il-kura (ara sezzjoni 4.8) speċjalment fil-bidu tal-kura.

Jekk anġjoedima ssehh, Riprazo HCT għandu jitwaqqaf mill-ewwel u kura xierqa u monitoraġġ għandhom jiġu pprovduti sakemm is-sinjali u s-sintomi jfiegħu għalkollox u ma jergawx ifiġġu. Fejn ikun involut l-ilsien, il-glottide jew il-laringi għandha tinghata l-adrenalina. Flimkien ma' dan, għandhom jiġu pprovduti l-mizuri meħtieġa biex il-passaġġi tan-nifs jinżammu miftuħa.

Pazjenti nieqsa mis-sodju u/jew volum

F'pazjenti nieqsa mis-sodju/jew nieqsa mill-volum, bħalma huma dawk li qed jirċievu dozi qawwija ta' diuretici, tista' taqa' l-pressjoni b'mod sintomatiku wara t-tnedija tat-trattament b'Riprazo HCT. Riprazo HCT għandu jintuża biss wara li ssir korrezzjoni ta' nuqqas ezistenti minn qabel ta' sodju u/jew tal-volum.

Żbilanċ tal-elettroliti

It-trattament b'Riprazo HCT għandu jibda biss wara li ssir korrezzjoni tal-ipokalimija u ta' kwalunkwe ipomanjesimija kożistenti. Id-djuretici thiazide jistgħu jrażżnu milli jkun hemm qawmien għdid ta' ipokalimija jew iżidu ipokalimija ezistenti minn qabel. Id-djuretici thiazide għandhom jinghataw b'kawtela lil pazjenti b'kundizzjonijiet li jinvolvu telfien imsahħaħ tal-potassju, ngħidu aħna nefropatiji li jwasslu għal telf ta' melħ u indeboliment prerenali (kardjoġeniku) tal-funzjoni tal-kliewi. Jekk l-ipokalimija tiżviluppa waqt it-terapija b'hydrochlorothiazide Riprazo HCT għandu jitwaqqaf sakemm ikun hemm stabilità korretta fil-bilanċ tal-potassju. Għalkemm l-ipokalimija tista' tiżviluppa bl-użu ta' diuretici thiazide, terapija fl-istess waqt b'aliskiren tista' tnaqqas l-ipokalimija ikkawżata mid-djuretici. Ir-riskju ta' ipokalimija huwa akbar f'pazjenti b'ċirrozi tal-fwied, pazjenti li jkunu qed jinghataw diuretici mgħaġġla, pazjenti li ma jkunux qed jieħdu ammont xieraq ta' elettroliti u pazjenti li jkunu qed jirċievu terapija fl-istess hin b'kortikosteroidi jew ormon adreno-kortikotropiku (ACTH) (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.8).

Minn-naħa l-oħra, zidiet tal-potassium fis-serum ġew osservati b' aliskiren wara l-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq u dawn jistgħu jiħraxu bl-użu konkomitanti ta' sustanzi oħra li jaġixxu fuq RAAS jew ta' mediċini antinfjammatorji mhux steroidi (NSAIDs). B' mod konsistenti mal-prattika medika standard, id-determinazzjoni perjodika tal-funzjoni renali inkluż l-elettroliti fis-serum hija rakkomandata f'każ li jiġi kkunsidrat bħala neċessarju l-ghoti flimkien ma' sustanzi oħra. L-użu konkomitanti ta' aliskiren u ACEIs jew ARBs huwa kontra-indikat f'pazjenti b' dijabete mellitus jew b' indeboliment renali ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (ara sezzjonijiet 4.3, 4.5 u 4.8).

Id-dijuretici thiazide jistgħu jrażżnu qawmien ġdid ta' iponatrimija u alkoloži ipokloremika jew iżidu iponatrimija eżistenti minn qabel. Kien hemm iponatrimija, akkumpanjata b' sintomi newroloġiċi (dardir, diżorjentazzjoni progressiva, apatija). It-trattament b' hydrochlorothiazide għandu jinbada biss wara li ssir korrezzjoni ta' iponatremija eżistenti minn qabel. Fil-każ li tiżviluppa iponatremija gravi jew malajr waqt it-terapija b' Riprazo HCT, it-trattament għandu jitwaqqaf sakemm in-natremija ma terġax lura għan-normal.

M'hemmx evidenza li Riprazo HCT jista' jnaqqas jew jevita iponatrimija ikkawżata mid-dijuretici. In-nuqqas tal-chloride ġeneralment ikun hafif u s-soltu ma jkunx hemm bżonn ta' kura.

Il-pazjenti kollha mogħtija d-dijuretici thiazide għandhom ikunu mmonitorjati minn żmien għal żmien minhabba żbilanċi fl-elettroliti, b' mod partikulari fil-potassju, fis-sodju u fil-manjesju.

Thiazides jnaqqsu t-tneħħija tal-kalċju mal-awrina u jistgħu jikkawżaw livelli oġħla b' mod intermittenti u hafif tal-kalċju fis-serum fin-nuqqas ta' disturbi magħrufa ta' metabolizmu tal-kalċju. Riprazo HCT hu kontra-indikat f'pazjenti b' iperkalċemija u għandu jintuża biss wara korrezzjoni ta' kwalunkwe iperkalċemija eżistenti minn qabel. Riprazo HCT għandu jitwaqqaf jekk tiżviluppa iperkalċemija waqt it-trattament. Il-livelli tal-kalċju fis-serum għandhom ikunu ċekkjati minn żmien għal żmien matul it-trattament b' thiazides. Iperkalċemija qawwija tista' tkun sinjal ta' iperparatajrojdizmu mohbi. Thiazides għandhom jitwaqqfu qabel ma jsiru testijiet għall-funzjoni tal-paratajrojd.

Indeboliment renali u trapjant tal-kliewi

Id-dijuretici thiazide jistgħu jwaqqgħu l-azotemija f'pazjenti b' mard kroniku tal-kliewi. Meta Riprazo HCT jintuża f'pazjenti b' indeboliment renali huwa rakkomandat li jsir monitoraġġ minn żmien għal żmien tal-elettroliti tas-serum inkluż il-livelli tal-potassju, tal-kreatinina u tal-aċidu uriku fis-serum. Riprazo HCT hu kontra-indikat f'pazjenti b' indeboliment gravi tal-kliewi jew anurija (ara sezzjoni 4.3).

M'hemmx bżonn ta' aġġustar tad-dożaġġ f'pazjenti b' indeboliment renali minn hafif għal moderat ($GFR \geq 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$).

Sal-lum għad m'hemmx esperjenza dwar l-użu periklu ta' Riprazo HCT f'pazjenti li riċentement hadu trapjant tal-kliewi.

Bħal sustanzi oħra li jaħdmu fuq is-sistema tar-renin-angiotensin, għandu jkun hemm attenzjoni meta aliskiren jingħata fil-preżenza ta' kundizzjonijiet li jippre-disponu għal disfunzjoni tal-kliewi bħal ipovolimija (eż. minhabba telf ta' demm, dijarea qawwija jew li ddum, rimettar li jdum, eċċ.), mard tal-qalb, mard tal-fwied, dijabete mellitus jew mard tal-kliewi. L-użu konkomitanti ta' aliskiren u ACEIs jew ARBs huwa kontra-indikat f'pazjenti b' indeboliment renali ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$). Indeboliment akut tal-kliewi, li jerga' lura meta titwaqqaf il-kura, kien irrappurtat f'pazjenti li kienu f'riskju u kienu qed jirċievu aliskiren fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq. F'każ li jseħħ xi sinjali ta' insuffiċjenza tal-kliewi, aliskiren għandu jitwaqqaf mill-ewwel.

Indeboliment epatiku

Thiazides għandhom jintużaw b'kawtela f'pazjenti b'funzjoni epatika indebolita jew mard tal-fwied li jkun qed javvanza, peress li tibdil żgħir tal-fluwidi u l-elettroliti jista' jippreċipita koma epatika. Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament tad-doża inizzjali f'pazjenti b'indeboliment epatiku minn hafif għal moderat. Ma hemm l-ebda dejta disponibbli dwar l-użu ta' Riprazo HCT f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever. Minhabba l-komponent hydrochlorothiazide, Riprazo HCT huwa kontraindikata f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever (ara sezzjonijiet 4.3 u 5.2).

M'hemmx esperjenza klinika b'Riprazo HCT f'pazjenti b'indeboliment epatiku.

Inibituri moderati ta' P-gp

L-għotja fl-istess hin ta' aliskiren 300 mg ma' ketoconazole 200 mg jew verapamil 240 mg wasslet għal zieda ta' 76% jew 97% fl-AUC ta' aliskiren, rispettivament. Għalhekk, għandha ssir kawtela meta aliskiren jingħata ma' inibituri ta' P-gp moderati bħal ketoconazole jew verapamil (ara sezzjoni 4.5).

Stenozi tal-valv tal-aorta u mitrali, kardjomijopatiya ipertrofika ostruttiva

Bħal ma jsehh b'vazodilataturi oħrajn, hija indikata kawtela speċjali f'pazjenti li jsofru minn stenozi tal-aorta jew mitrali, jew kardjomijopatiya ipertrofika ostruttiva.

Stenozi tal-arterja renali u pressjoni renovaskulari għolja

M'hemmx tagħrif kliniku kkontrollat dwar l-użu ta' Riprazo HCT f'pazjenti bi stenozi tal-arterja renali unilaterali jew bilaterali, jew fi stenozi f'kilwa waħda. Madankollu, kif jiġri b'sustanzi oħra li jaħdmu fuq is-sistema tar-renin-angiotensin, hemm zieda fir-riskju ta' insuffiċjenza tal-kliewi, inkluż indeboliment gravi tal-kliewi, meta l-pazjenti bi stenozi tal-arterja renali jiġu kkurati b'aliskiren. Għalhekk għandu jkun hemm attenzjoni f'dawn il-pazjenti. Jekk isehh indeboliment tal-kliewi, il-kura għandha titwaqqaf.

Lupus erythematosus sistemiku

Dijuretiċi thiazide, inkluż hydrochlorothiazide, kienu rrapportati li jharrxu jew jattivaw lupus erythematosus sistemiku.

Effetti metabolici u endokrinarij

Dijuretiċi thiazide, inkluż hydrochlorothiazide, jistgħu jibdlu t-tolleranza għall-glukosju u jgħollu l-livelli ta' kolesterol, u trigliċeridi u aċidu uriku fis-serum. F'pazjenti dijabetiċi jistgħu jkunu meħtieġa aġġustamenti fid-doża tal-insulina jew ta' sustanzi ipoglimiċi orali. L-użu konkomitanti ta' Riprazo HCT ma' ARBs jew ACEIs huwa kontraindikata f'pazjenti b'dijabete mellitus (ara sezzjoni 4.3).

Minhabba l-komponent ta' hydrochlorothiazide, Riprazo HCT hu kontraindikata f'iperurikemija sintomatika (ara sezzjoni 4.3). Il-hydrochlorothiazide jista' jgħolli l-livell tal-aċidu uriku fis-serum minhabba naqqas fit-tnehhija tal-aċidu uriku u jista' jwassal għal iperurikemija, jew iżidha, kif ukoll irażżan il-gotta f'pazjenti suxxettibbli.

Thiazides inaqqsu t-tnehhija tal-kalcju mal-awrina u jistgħu jikkawżaw livelli ogħla b'mod intermittenti u hafif tal-kalcju fis-serum fin-nuqqas ta' disturbi magħrufa ta' metabolizmu tal-kalcju. Riprazo HCT hu kontraindikata f'pazjenti b'iperkalcemija u għandu jintuża biss wara korrezzjoni ta' kwalunkwe iperkalcemija ezistenti minn qabel. Riprazo HCT għandu jitwaqqaf jekk tiżviluppa iperkalcemija waqt it-trattament. Il-livelli tal-kalcju fis-serum għandhom ikunu ċekkjati minn zmien għal zmien matul it-trattament b'thiazides. Iperkalcimja qawwija hafna tista' tkun sinjal ta' iperparatirojdiżmu mohbi. Thiazides għandhom jitwaqqfu qabel ma jsiru testijiet għall-funzjoni tal-paratirojde.

Fotosensittività

Każijiet ta' reazzjonijiet ta' fotosensittività kienu rrapportati b'dijuretiċi thiazide (ara sezzjoni 4.8). Jekk reazzjoni ta' fotosensittività ssehh waqt il-kura b'Riprazo HCT, huwa rakkomandat li titwaqqaf il-kura. Jekk l-ghoti mill-ġdid tad-dijuretiku huwa maħsub li jkun meħtieġ, huwa rakkomandat li l-partijiet esposti għax-xemx jew għal UVA artiċijali jiġu protetti.

Glawkoma gravi tal-gheluq tal-angolu

Hydrochlorothiazide, sulfonamid, kien assoċjat ma' reazzjoni idjosinkratika li twassal għal mijopija tranżitorja gravi u għal glawkoma gravi tal-gheluq tal-angolu. Is-sintomi jinkludu zieda gravi taċ-ċarezza viżwali jew uġiġh fl-ghajn u dan issehh normalment fi ftit sigħat jew ġimgħat mit-tnejnija tat-trattament. Glawkoma gravi tal-gheluq tal-angolu mhux ittrattata tista' twassal għal telf permanenti tal-vista. It-trattament primarju hu t-twaqqif ta' hydrochlorothiazide kemm jista' jkun malajr. Wieħed jista' jikkunsidra trattament mediku jew kirurġiku minnufih jekk il-persjoni intraokulari tibqa' mhux ikkontrollata. Il-fatturi ta' riskju li jista' jwasslu għal żvilupp ta' glawkoma gravi tal-gheluq tal-angolu jistgħu jinkludu storja ta' sulfonamid jew allergija għall-penisilin.

Generali

F'każ ta' dijarea severa u persistenti, it-terapija b'Riprazo HCT għandha titwaqqaf.

Bhall ma jsehh bi kwalunkwe sustanza kontra l-persjoni għolja, tnaqqis eċċessiv tal-persjoni tad-demm f'pazjenti b'kardjopatija iskemika jew mard kardjovaskulari iskemiku jista' jwassal għal infart mijokardijaku jew strowk.

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva għal hydrochlorothiazide jistgħu jseħhu f'pazjenti, iżda x'aktarx isseħhu f'pazjenti li għandhom allergija u azzma.

Sustanzi mhux attivi

Riprazo HCT fiħ lactose. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas ta' Lapp lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jiehdu din il-mediċina.

Riprazo HCT fiħ wheat starch. Huwa indikat għan-nies li jbatu minn mard tas-*coeliac*. Pazjenti li jbatu minn allergija għal qamħ (differenti mill-marda tas-*coeliac*) m'għandhomx jiehdu din il-mediċina.

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

Informazzjoni dwar interazzjonijiet ta' Riprazo HCT

Prodotti mediċinali li jaffettwaw il-livell tal-potassju fis-serum: L-effett tat-tnaqqis fil-potassium ta' hydrochlorothiazide jiddgħajjef bl-effett ta' aliskeren li ma jhallix il-potassium jintilef. Madankollu, dan l-effett ta' hydrochlorothiazide fuq il-potassium fis-serum ikun mistenni li jitqawwa minn prodotti mediċinali oħrajn assoċjati mat-telf ta' potassium u ipokalimja (eż. dijuretiċi kaljuretiki oħrajn, kortikosteroidi, porog, ormon adrenokortikotropiku (ACTH), amphotericin, carbenoxolone, penicillin G, derivati ta' salicylic acid). Bil-kontra, l-użu flimkien ma' agenti oħra li jaffettwaw l-RAAS, ta' NSAIDs jew ta' agenti li jżidu l-livelli ta' potassium fis-serum (eż. dijuretiċi li ma jhallux il-potassium jintilef, supplimenti tal-potassium, sostituti tal-melħ li fihom il-potassium, heparin) jista' jwassal għal żidied tal-potassium fis-serum. Jekk ikun meħtieġ li l-medikazzjoni tingħata flimkien ma' agent li jaffettwa l-livell tal-potassium fis-serum, huwa xieraq li tittiehed il-kawtela. L-użu ta' aliskeren ma' ARBs jew ACEIs huwa kontra-indikat f'pazjenti b'dijabete mellitus jew b'indeboliment renali (GFR < 60 ml/min/1.73 m²) u mhuwiex rakkomandat f'pazjenti oħra (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.1).

Prodotti mediċinali effettwati minn disturbi tal-potassium fis-serum: Monitoraġġ perjodiku tal-potassium fis-serum huwa irrikkmandat meta Riprazo HCT jingħata ma' prodotti mediċinali effettwati minn disturbi tal-potassium fis-serum (eż. digitalis glycosides, anti-arritmijaċi).

Mediċini anti-infjammatorji mhux sterojdi (NSAIDs) inklużi inibituri selettivi cyclooxygenase-2 (inibituri COX-2), aċidu aċetilsaliciliku, u NSAIDs mhux selettivi: Bhal ma jġri b'sustanzi oħra li jaħdmu fuq is-sistema ta' renin-angiotensin, l-NSAIDs jistgħu jnaqqsu l-effett li għandu aliskiren. NSAIDs jistgħu wkoll idgħajfu l-attività dijuretika u ta' kontra l-pressjoni għolja ta' hydrochlorothiazide.

F'xi pazjenti b'funzjoni tal-kliwi kompromessa (pazjenti deidratati jew pazjenti anzjani) aliskiren u hydrochlorothiazide mogħtija flimkien ma' NSAIDs jista' jwassal għal funzjoni tal-kliwi li aktar tmur għall-aġġar, inkluż il-possibiltà ta' insuffiċjenza tal-kliwi li s-soltu terġa' tmur lura għal dak li kienet. Għalhekk l-użu ta' Riprazo HCT flimkien ma' NSAID jeħtieġ attenzjoni, speċjalment f'pazjenti anzjani.

Sustanzi kontra l-pressjoni oħrajn: L-effett kontra l-pressjoni għolja ta' Riprazo HCT jista' jżied bl-użu fl-istess hin ta' sustanzi li jbaħxu l-pressjoni.

Tagħrif ieħor dwar interazzjonijiet ta' aliskiren

L-użu ta' aliskiren ma' ARBs jew ACEIs huwa kontra-indikat f'pazjenti b'dijabete mellitus jew b'indeboliment renali (GFR < 60 ml/min/1.73 m²) u mhux rakkomandat f'pazjenti oħra (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.1).

Sustanzi kimiċi li kienu investigati b'aliskiren fi studji ta' farmakokinetika klinika kienu jinkludu acenocoumarol, atenolol, celecoxib, fenofibrate, pioglitazone, allopurinol, isosorbide-5-mononitrate, digoxin, metformin, amlodipine, atorvastatin, cimetidine u hydrochlorothiazide. L-ebda interazzjonijiet ta' rilevanza klinika ma ġew identifikati. B'hekk mhux meħtieġ li jkun hemm aġġustar tad-doża għal aliskiren jew għal dawn il-prodotti mediċinali li jingħataw flimkien.

Interazzjonijiet ma' glikoproteina P: Fi studji ta' qabel l-użu kliniku instab li MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) hija s-sistema ta' effluss li hi l-aktar involuta fl-assorbiment mill-imsaren u tneħħija mill-marrara ta' aliskiren. Rifampicin, li huwa induttur ta' P-gp, naqqas il-bijodisponibilità b'madwar 50% waqt studju kliniku. Induttori oħrajn ta' P-gp (St. John's Wort) jistgħu jnaqqsu l-bijodisponibilità ta' aliskiren. Għalkemm din ma ġietx investigata għal aliskiren, huwa magħruf li P-gp jikkontrolla wkoll it-teħid ta' varjetà ta' sottostrati mit-tessuti u inibituri ta' P-gp jistgħu jżidu l-proporzjon tal-koncentrazzjoni tat-tessuti mal-plażma. Għalhekk inibituri ta' P-gp jistgħu iżidu l-livelli fit-tessuti aktar mill-livelli fil-plażma. Il-potenzjal ta' interazzjonijiet fis-sit P-gp x'aktarx li jkun jiddependi mill-grad ta' inibizzjoni ta' dan il-trasportatur.

Inibituri potenti ta' P-gp: Studju dwar interazzjoni b'doża waħda f'individwi b'saħħithom wera li ciclosporin (200 u 600 mg) iżid is-C_{max} ta' aliskiren 75 mg b'madwar 2.5 drabi u l-AUC b'madwar 5 darbiet. Iż-żidiet jistgħu jkunu oghla b'doži oghla ta' aliskiren. F'indiviwi f'saħħithom, itraconazole (100 mg) iżid l-AUC u C_{max} ta' aliskiren (150 mg) b'6.5 darbiet u 5.8 darbiet, rispettivament. Għalhekk, l-użu ta' aliskiren u inibituri potenti ta' P-gp f'daqqa huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3).

Inibituri moderati ta' P-gp: L-għoti ta' ketoconazole (200 mg) jew verapamil (240 mg) ma' aliskiren (300 mg) irrizulta f'żieda ta' 76% jew 97% fl-AUC ta' aliskiren, rispettivament. Il-bidla fil-livelli tal-plażma ta' aliskiren fil-preżenza ta' ketoconazole jew verapamil hija mistennija li tkun fil-medda li tintlaħaq li kieku d-doża ta' aliskiren kellha tiġi rduppjata; id-doži ta' aliskiren ta' mhux aktar minn 600 mg, jew darbtejn l-ogħla d-doża terapewtika rakkomandata, instabu li jkunu ttollerati sewwa fi provi kliniċi kkontrollati. Studji prekliniċi jindikaw li l-għoti ta' aliskiren flimkien ma' ketoconazole jtejjeb l-assorbiment gastrointestinali ta' aliskiren u jnaqqas l-eskrezzjoni biljari. Għalhekk għandha issir kawtela meta aliskiren jingħata ma' ketoconazole, verapamil jew inibituri moderati oħrajn ta' P-gp (clarithromycin, telithromycin, erythromycin, amiodarone).

Sottostrati ta' P-gp jew inibituri dgħajfa: Ma dehru l-ebda interazzjonijiet rilevanti ma' atenolol, digoxin, amlodipine jew cimetidine. Meta ingħata ma' atorvastatin (80 mg), l-AUC u C_{max} ta' aliskiren (300 mg) fi stat fiss żdiedu b'50%.

Inibituri tal-pompa organika ta' esportazzjoni anjonika (OATP): Studji prekliniċi juru li aliskiren jista' jkun sustanza ta' pompa organika ta' esportazzjoni anjonika. Ghaldaqstant, jeżisti l-potenzjal li jkun hemm interazzjonijiet bejn l-inibituri ta' OATP u aliskiren meta jinghataw flimkien (ara l-interazzjoni tal-meraq tat-tronġa).

Meraq tal-grejpfrut: L-ġhoti tal-meraq tal-grejpfrut ma' aliskiren wassal ghal tnaqqis fl-AUC u $s-C_{max}$ ta' aliskiren. L-ġhoti tiegħu flimkien ma' aliskiren 150 mg wassal ghal tnaqqis ta' 61% fl-AUC ta' aliskiren u l-ġhoti flimkien ma' aliskiren 300 mg wassal ghal tnaqqis ta' 38% fl-AUC ta' aliskiren. Dan it-tnaqqis x'aktarx jġri minhabba l-inibizzjoni, medjata minn polipeptajd organiku li jittrasporta il-joni, tal-assorbiment ta' aliskiren permezz tal-meraq tal-grejpfrut mill-passaġġ gastrointestinali. Għalhekk minhabba r-riskju ta' falliment terapewtiku, il-meraq tal-grejpfrut m'għandux jittiehed flimkien ma' Riprazo HCT.

Furosemide: Meta aliskiren inghata ma' furosemide, l-AUC u C_{max} ta' furosemide tnaqqsu b'28% u 49% rispettivament. Għalhekk huwa irrakkomandat li l-effetti jkunu monitorati meta tinbeda u tkun qed tiġi aġġustata t-terapija ta' furosemide biex dan ma jkunx sotto-utilizzat f'sitwazzjonijiet kliniċi ta' volum żejjed.

Warfarin: L-effetti ta' aliskiren fuq il-farmakokinetika ta' warfarin ma kienux evalwati.

Interazzjonijiet mal-ikel: Ikliet b'kontenut ta' xaħam għoli ntwerew li jnaqqsu l-assorbiment ta' aliskiren b'mod sostanzjali.

Tagħrif ieħor dwar interazzjonijiet ta' hydrochlorothiazide

Meta jinghataw flimkien, il-prodott mediċinali li ġejjin jistgħu jinteragixxu ma' dijuretiċi thiazide:

Lithium: L-eliminazzjoni ta' lithium mill-kliewi titnaqqas mit-thiazides, għalhekk ir-riskju ta' tossiċità b'lithium tiżdied b'hydrochlorothiazide. L-ġhotja ta' lithium ma' hydrochlorothiazide mhux irrikkmandat. Jekk din it-tahlita tkun essenzjali, monitoraġġ b'attenzjoni tal-livell ta' sodium fis-serum huwa irrikkmandat waqt l-użu f'daqqa.

Prodotti mediċinali li jistgħu jwasslu għal torsades de pointes: Minhabba r-riskju ta' ipokalimja, hydrochlorothiazide għandu jinghata b'kawtela meta jkun assoċjat flimkien ma' prodotti mediċinali li jistgħu jwasslu għal *torsades de pointes*, b'mod partikulari antiirritmiċi ta' Klassi Ia u Klassi III u xi antipsikotiċi.

Prodotti mediċinali li jaffettwaw il-livell tas-sodju fis-serum: L-effett iponatremiku tad-dijuretiċi jista' jitqawwa bl-ġhoti flimkien ta' prodotti mediċinali bħal antidipressanti, antipsikotiċi, antieplettriċi, u l-bajja. Wiehed għandu joqogħod attent meta dawn il-prodotti mediċinali jinghataw għal tul ta' żmien.

Pressor amines (eż. noradrenalina, adrenalina): Hydrochlorothiazide jista' jnaqqas ir-rispons ta' amini pressivi bħan-noradrenalina. Is-saħħa klinika ta' dan l-effett mhijiex ċerta u mhix biżżejjed sabiex tissuggerixxi l-użu tagħhom.

Digoxine jew glikosidi digitali oħra: Ipokalimja jew ipomanjesimija kkaġunata minn thiazide tista' sseħħ bħala effett mhux mixtieq li jiffavorixxi l-bidu ta' aritmiji tal-qalb ikkaġunati minn digitalis.

Vitamina D u mluħa tal-kalċju: L-ġhoti ta' dijuretiċi thiazide, inkluż hydrochlorothiazide, flimkien ma' vitamina D jew flimkien ma' mluħa tal-kalċju jista' jżid il-qawwa li biha jogħla l-kalċju fis-serum. L-użu flimkien ta' dijuretiċi tat-tip thiazide jista' jwassal għal iperkalċimja f'pazjenti predisposti għal iperkalċimja (eż. iperpartirojdiżmu, kanċer jew kundizzjonijiet riżultat tal-vitamina D) minhabba zieda fir-riassorbiment ittabulat tal-kalċju.

Agenti antidijabetiċi (eż. insulina u sustanzi antidijabetiċi mill-halq): It-thiazides jistgħu jbiddu t-tolleranza għaz-zokkor. Jista' jkun hemm bżonn ta' aġġustament tad-doża tal-prodott mediċinali antidijabetiku (ara sezzjoni 4.4). Metformin għandu jintuża b'kawtela minhabba r-riskju ta' aċidożi lattika kkaġunata minn insuffiċjenza funzjonali renali li jista' jkun hemm u li hija marbuta ma' hydrochlorthiazide.

Imblukkaturi beta u dijazossidu: L-użu konkomitanti ta' dijuretiki thiazide, inkluż hydrochlorthiazide, ma' imblukkaturi beta jista' jżid ir-riskju ta' ipergliċemija. Dijuretiki thiazide, inkluż hydrochlorthiazide, jistgħu jkabbro l-effett ipergliċemiku ta' dijazossidu.

Prodotti mediċinali użati fil-kura tal-gotta: Aġġustament fid-doża tal-prodotti mediċinali urikosuriċi jista' jkun meħtieġ minhabba li hydrochlorthiazide jista' jżid il-livell ta' aċidu uriku fis-serum. Żieda fid-doża ta' probenecid jew sulfinyprazone tista' tkun meħtieġa. L-għoti flimkien ta' dijuretiki thiazide, inkluż hydrochlorthiazide, jista' jżid l-inċidenza ta' reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva għal allopurinol.

Sustanzi antikolinergiki u prodotti mediċinali oħrajn li jaffettwaw il-motilità gastrika: Il-bijodisponibbiltà ta' dijuretiki tat-tip thiazide tista' tiżied b'sustanzi antikolinergiki (eż. atropina, biperiden), mid-dehra minhabba tnaqqis fil-moviment gastrointestinali spontanju u r-rata ta' tbatil tal-istonku. Għall-kuntrarju, hu anticipat li sustanzi prokinetiċi bħaċ-ċisaprida jistgħu jnaqqsu l-bijodisponibbiltà ta' dijuretiki tat-tip thiazide.

Amantadina: It-thiazides, inkluż hydrochlorthiazide, jistgħu jżidu r-riskju ta' reazzjonijiet avversi kkawżati minn amantadina.

Raži ta' skambju anjoniku: L-assorbiment ta' dijuretiki thiazide, inkluż hydrochlorthiazide, jonqos permezz ta' kolestiramina jew kolestipol. Dan jista' jwassal għal effetti sottoterapewtiċi tad-dijuretiki thiazide. Madanakollu, l-għoti ta' doži ta' hydrochlorthiazide u raża b'tali mod li ma jaħbtux flimkien u allura hydrochlorthiazide jingħata mill-inqas 4 sigħat qabel jew 4-6 sigħat wara li jingħataw ir-raži inaqas b'ħafna l-interazzjoni.

Sustanzi ċitotossiċi: It-thiazides, inkluż hydrochlorthiazide, jistgħu jnaqqsu t-tneħħija renali ta' sustanzi ċitotossiċi (eż. ċiklofosfamid, methotrexate) u jsaħħu l-effetti majelosoppressivi tagħhom.

Rilassanti tal-muskoli skeletriċi li mhumiex depolarizzanti: It-thiazides, inkluż hydrochlorthiazide, isahħu l-azzjoni ta' derivati ta' curare.

Alkoħol, barbiturati u narkotiċi: L-għoti flimkien ta' dijuretiki thiazide ma' sustanzi li għandhom ukoll effett li jbaxxi l-pressjoni tad-demem (eż. billi jnaqqsu l-attività simpatetika tas-sistema nervuża ċentrali jew il-vażodilatazzjoni diretta) jista' jwassal biex titqawwa l-pressjoni baxxa mal-waqqaf.

Metildopa: Kien hemm rapporti iżolati ta' anemija emolitika li sehhet meta hydrochlorthiazide intuża flimkien ma' metildopa.

Jodju bħala sustanza ta' kuntrast: F'każ ta' deidrazzjoni kkaġunata minn dijuretiki, hemm zieda fir-riskju ta' insuffiċjenza renali akuta, speċjalment b'doži għoljin ta' prodotti ta' jodju. Il-pazjenti għandhom jiġu riidratati qabel l-għoti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx tagħrif dwar l-użu ta' aliskiren waqt it-tqala. Aliskiren ma kienx teratoġeniku fi frien jew fniek (ara sezzjoni 5.3). Sustanzi oħra li jaħdmu direttament fuq RAAS kienu assoċjati ma' malformazzjonijiet tal-feti u mwiet tal-frieh meta intużaw waqt it-tieni u t-tielet trimestru. Hemm esperjenza limitata b'hydrochlorthiazide waqt it-tqala, speċjalment waqt l-ewwel trimestru. Studji fl-annimali mhumiex suffiċjenti.

Hydrochlorthiazide jgħaddi minn ġol-plaċenta. Fuq bażi tal-mekkaniżmu ta' azzjoni farmakoloġika ta' hydrochlorthiazide l-użu tiegħu waqt it-tieni u t-tielet trimestru jista' jikkomprometti l-perfużjoni tal-plaċenta u l-fetu u jista' jikkawża effetti fil-fetu u fit-tarbija tat-twelid bħal ikerus, disturb fil-bilanċ tal-elettroliti u tromboċitopenija.

Hydrochlorothiazide m'għandux jintuża għall-edima waqt il-ġestazzjoni, pressjoni għolja waqt it-tqala jew qabel l-eklampsja minhabba r-riskju ta' tnaqqis fil-volum tal-plażma u ipoperfużjoni tal-plaċenta, mingħajr effett ta' benefiċċju fuq il-progress tal-marda.

Hydrochlorothiazide m'għandux jintuża għall-pressjoni għolja essenzjali waqt it-tqala hliet f'sitwazzjonijiet rari fejn ma jkun jista' jintuża l-ebda trattament ieħor.

Ma sarux studji kliniċi speċifiċi b'din it-taħlita, għalhekk Riprazo HCT m'għandux jintuża waqt l-ewwel trimestru tat-tqala jew f'nisa li qed jippjanaw biex jorġu tqal u huwa kontraindikata waqt it-tieni u t-tielet trimestri (ara sezzjoni 4.3). Għandha ssir bidla għal kura alternattiva xierqa qabel ma tkun ippjanta tqala. Jekk jinsab li hemm tqala waqt it-terapija, Riprazo HCT għandu jitwaqqaf kemm jista' jkun malajr.

Treddiġh

Mhux magħruf jekk aliskiren jgħaddix fil-halib tal-mara. Aliskiren għadja fil-halib ta' firien li kienu qed iredgħu.

Hydrochlorthiazide jgħaddi ġol-halib tal-bniedem bi kwantitajiet żgħir. Thiazides f'dożi għoljin li jikkawżaw dijurezi intensa jistgħu jinibixxu l-produzzjoni tal-halib.

L-użu ta' Riprazo HCT matul it-treddiġh mhuwiex irrakkomandat. Jekk Riprazo HCT jintuża waqt it-treddiġh, id-dożi għandhom jinżammu kemm jista' jkun baxxi.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni. Riprazo HCT x'aktax ma jaffettwax il-hila biex ssuq u thaddem magni. Madankollu, waqt is-sewqan jew thaddim ta' magni għandu jkun meqjus il-fatt li jista' jkun hemm, xi kultant, sturdament jew gheja bl-użu ta' terapija kontra l-pressjoni għolja.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Taħlita aliskiren/hydrochlorothiazide

Is-sigurtà ta' Riprazo HCT kienet evalwata f'9 provi kliniċi b'aktar minn 3,900 pazjent, inklużi aktar minn 700 ikkupati għal aktar minn 6 xhur, u 190 għal aktar minn sena. Il-frekwenza ta' reazzjonijiet avversi wriet li m'hemmx assoċjazzjoni mas-sess, età, indiċi tal-massa tal-ġisem, razza jew etniċità. Kura b'Riprazo HCT kellha frekwenza globali ta' esperjenzi avversi b'dożi sa' 300 mg/25 mg simili għall-plaċebo. Reazzjonijiet avversi generalment kienu hfiel fin-natura tagħhom u rarament kienu jeħtieġu twaqqif tat-terapija. L-aktar reazzjoni avversa tal-medicina komuni osservata b'Riprazo HCT hija dijarea. Ir-reazzjonijiet avversi tal-medicina rrapportati qabel b'wieħed mill-komponenti individwali ta' Riprazo HCT (aliskiren u hydrochlorothiazide) u elenkati fil-paragrafi rispettivi dwar il-komponenti individwali jistgħu jsehħu b'Riprazo HCT.

Il-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi elenkati hawn taht 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 ($< 1/10,000$) u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mnizzla skond is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

Disturbi gastro-intestinali

Komuni:	Dijarea
---------	---------

Dijarea: Id-dijarea hija reazzjoni avversa għall-medicina marbuta mad-doża għal aliskiren. Fi provi kliniċi kontrollati, il-frekwenza ta' dijarea f'pazjenti kkurati b'Riprazo HCT kienet 1.3% meta mqabbla ma' 1.4% f'pazjenti kkurati b'aliskiren jew 1.9% f'pazjenti kkurati b'hydrochlorothiazide.

Potassium fis-serum: Fi prova klinika kbira ikkontrollata bi placebo, l-effetti opposti ta' aliskiren (150 mg jew 300 mg) u hydrochlorothiazide (12.5 mg jew 25 mg) fuq il-potassium fis-serum bejn wiehed u iehor ibbilanċaw lill-xulxin f'hafna pazjenti. F'pazjenti ohrajn, wiehed jew l-iehor mill-effetti jista' jiddomina. Għandhom jiġu imkejla il-livelli tal-potassium fis-serum b'mod perjodiku sabiex jiġi magħruf jekk hemmx zbilanċ tal-elettroliti f'pazjenti li għandhom riskju f'intervalli xierqa (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

Tagħrif iehor dwar il-komponenti individwali

Reazzjonijiet avversi ohrajn li kienu rrapportati qabel b'wiehed mill-komponenti individwali jistghu jseħhu b'Riprazo HCT anki jekk ma dehrux waqt provi kliniċi.

Aliskiren

Kura b'aliskiren sa 300 mg wasslet għal frekwenza ta' reazzjonijiet avversi simili għall-placebo. Reazzjonijiet avversi generalment kienu hfief u mumentanji fin-natura u rari kienu jeħtieġu t-twaqqif tat-terapija. L-aktar effett avvers tal-medicina komuni huwa dijarea.

Ir-reazzjonijiet avversi tal-medicina magħrufa għall-aliskiren huma pprezentati fit-tabella hawn taħt bl-użu tal-istess konvenzjoni kif imfisser qabel għat-tahlita fissa.

Disturbi fis-sistema nervuża

Komuni:	Sturdament
---------	------------

Disturbi vaskulari

Mhux komuni:	Pressjoni baxxa
--------------	-----------------

Disturbi gastro-intestinali

Komuni:	Dijarea
---------	---------

Disturbi fis-sistema immuni

Rari:	Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva
-------	--

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda

Mhux komuni:	Kaxx, reazzjonijiet avversi serji fuq il-ġilda (SCARs), nekroliżi epidermali tossika (TEN) u reazzjonijiet mukużi fil-halq
--------------	--

Rari:	Anġjoedima
-------	------------

Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi

Komuni:	Artralġja
---------	-----------

Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja

Mhux komuni:	Insuffiċjenza akuta tal-kliwi, indeboliment tal-kliwi
--------------	---

Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata

Mhux komuni:	Edima periferali
--------------	------------------

Investigazzjonijiet

Komuni:	Iperkalimja
---------	-------------

Rari:	Tnaqqis fl-emoglobina, tnaqqis fl-ematokrit
-------	---

Rari:	Żieda fil-kreatinina tad-demem
-------	--------------------------------

Anġjoedema u reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva sehew waqt il-kura b'aliskiren. Fi provi kliniċi kkontrollati, anġjoedema u reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva sehew b'mod rari waqt il-kura b'aliskiren b'rati li setgħu jitqabblu mal-kura bi placebo jew komparaturi.

Każijiet ta' angjoedima jew sintomi li jissuġġerixxu angjoedima (nefha fil-wiċċ, fix-xofftejn, fil-gerżuma u/jew fl-ilsien) kienu wkoll irrappurtati fl-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq. Numru minn dawn il-pazjenti kellhom storja ta' angjoedima jew sintomi li jissuġġerixxu angjoedima, li f'xi każijiet kienet assoċjata mal-ġhoti ta' mediċini oħrajn magħrufa li jikkawżaw angjoedima, inkluż imblokkaturi tal-RAAS (impedituri tal-ACE jew l-ARBs).

Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva kienu rrappurtati wkoll wara li l-prodott tqiegħed fis-suq.

F'każ ta' kwalunkwe sinjali li jindikaw reazzjoni ta' sensitività eċċessiva/ angjoedima (l-aktar tbatija biex tiegħu n-nifs jew tibra', raxx, ħakk, ħorriqija jew nefha tal-wiċċ, fl-idejn u s-saqajn, għajnejn, xofftejn u/jew ilsien, sturdament), il-pazjenti għandhom iwaqqfu l-kura u jgħamlu kuntatt mat-tabib (ara sezzjoni 4.4).

L-Artralġja giet irrappurtata f'esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq. F'xi każijiet dan sehh bħala parti minn reazzjoni ta' sensitività eċċessiva.

Emoglobina u ematokrit: Deher tnaqqis żgħir fl-emoglobina u ematokrit (medja ta' tnaqqis b'madwar 0.05 mmol/l u 0.16 percentwali tal-volum, rispettivament). Hadd mill-pazjenti ma waqqaf it-terapija minhabba anemija. Dan l-effett jidher ukoll b'agenti oħra li jaħdmu fuq is-sistema renin-angiotensin, bħall-ACEI u l-ARBs.

Potassium fis-serum: Żidiet tal-potassium fis-serum ġew osservati b'aliskiren, u dawn jistgħu jiġu aggravati bl-użu konkomitanti ta' agent oħra li jaħdmu fuq l-RAAS jew bl-użu ta' NSAIDs. B'mod konsistenti mal-prattika medika standard, id-determinazzjoni perjodika tal-funzjoni renali inkluż l-elettroliti fis-serum hija rakkomandata f'każ li jiġi kkunsidrat bħala neċessarju l-ġhoti flimkien ma' sustanzi oħra. L-użu ta' aliskiren ma' ARBs jew ACEIs huwa kontra-indikat f'pazjenti b'dijabete mellitus jew b'indeboliment renali (GFR < 60 ml/min/1.73 m²) u mhuwiex rakkomandat f'pazjenti oħra (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.1).

Fl-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq, kliewi li ma jaħdmux tajjeb u każi ta' insuffiċjenza akuta tal-kliewi kienu rrappurtati f'pazjenti li kienu f'riskju (ara sezzjoni 4.4). Kien hemm ukoll rapporti ta' edima periferali, zieda fil-kreatinina fid-demm u reazzjonijiet avversi serji fuq il-ġilda (SCARs), inkluża n-nekroliżi epidermali tossika (FEN) u reazzjonijiet mukużi fil-ħalq.

Hydrochlorothiazide

Hydrochlorothiazide għe preskritt b'mod estensiv għal hafna snin, spiss f'dozi oghla minn dawk li jinsabu f'Riprazo HCT. Ir-reazzjonijiet avversi li għejjin għew irrappurtati f'pazjenti li ngħataw kura b'dijuretici thiazide biss, inkluż hydrochlorothiazide:

Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	
Rari:	Tromboċitopenija, xi kultant b'purpura
Rari hafna:	Agranuloċitosi, dipressjoni tal-mudullun tal-għadam, anemija emolitika, lewkopenija
Mhux magħruf:	Anemija aplastika
Disturbi fis-sistema immuni	
Rari hafna:	Sensittività eċċessiva
Disturbi tal-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	
Komuni hafna:	Ipokalimja
Komuni:	Iperuriċemija, ipomanjesimija, iponatrimija
Rari:	Iperkalċimija, Iperglicemija, l-istat metaboliku tad-dijabete jmur għall-aghhar
Rari hafna:	Alkolozi iperkloremika
Disturbi psikjatriċi	
Rari:	Dipressjoni, disturbi fl-irqad
Disturbi fis-sistema nervuża	
Rari:	Sturdament, ugiġh ta' ras, parestezija
Disturbi fl-ghajnejn	
Rari:	Indeboliment fil-vista
Mhux magħruf:	Glawkoma gravi fl-angolu tal-gheluq
Disturbi fil-qalb	
Rari:	Arritemiji kardijaċi
Disturbi vaskulari	
Komuni:	Pressjoni baxxa mal-waqqaf
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	
Rari hafna:	Distress respiratorju (inkluż pulmonite u edima fil-pulmuni).
Disturbi gastro-intestinali	
Komuni:	Tnaqqis fl-aptit, dardir hafif u remettar
Rari:	Skimdnja fl-addome, stitikezza, dijarea
Rari hafna:	Pankreatite
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
Rari:	Kolestazi ġol-fwied, suffejra
Disturbi fil-ġilda u tat-tessuti ta' taht il-ġilda	
Komuni:	Urtikarja u forom ohrajn ta' raxx
Rari:	Reazzjonijiet ta' fotosensittività
Rari hafna:	Reazzjonijiet fil-ġilda bħal f'lupus erythematosus, riattivazzjoni ta' lupus erythematosus fil-ġilda, vaskulite li tinnekrotizza u nekrolizi epidermali tossika
Mhux magħruf:	Eritema multiformi
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	
Mhux magħruf:	Spazmi fil-muskoli
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	
Mhux magħruf:	Disfunzjoni fil-kliewi, indeboliment sever tal-kliewi
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	
Komuni:	Impotenza
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	
Mhux magħruf:	Astenja, deni
Investigazzjonijiet	
Komuni hafna:	Żieda fil-kolesterol u t-trigliceridi
Rari:	Glikosurja

4.9 Doża eċċessiva

M'hemmx taghrif dwar il-kura ta' doża eċċessiva b'Riprazo HCT. L-aktar ħaga li x'aktarx tidher b'doża eċċessiva tkun pressjoni baxxa, relatata mal-effett ta' aliskiren li jbaxxi l-pressjoni.

Doża eċċessiva b'hydrochlorothiazide hija assoċjata ma' nuqqas ta' elettroliti (ipokalimja, ipoklorimja, iponatrija) u deidratazzjoni li tiġi minn dijurezi eċċessiva. L-aktar sinjali u sintomi komuni ta' doża eċċessiva huma dardir u nġhas. Ipokalimja tista' twassal għall spażmi tal-muskoli u/jew aritmiji kardijaċi aktar evidenti assoċjati mal-użu fl-istess ħin ta' digitalis glycosides jew ċerti prodotti mediċinali kontra l-aritmiji. Għandu jinbeda trattament ta' sapport jekk jkun hemm ipotensjoni sintomatika.

Fi studju mwettaq f'pazjenti b'mard renali fl-aħħar stadju (ESRD) mogħtija l-emodjalisi, it-tneħħija ta' aliskiren waqt id-djalisi kien baxx (< 2% tat-tneħħija orali). Għaldaqstant id-djalisi mhijiex xierqa sabiex tittratta l-espozizzjoni eċċessiva għal aliskiren.

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Taghrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: Inibitur tar-renin (aliskiren) f'tahlita ma' dijuretiċi (hydrochlorothiazide), Kodiċi ATC: C09XA52

Riprazo HCT jikkombina żewġ sustanzi kontra l-pressjoni għolja biex jikkontrolla il-pressjoni tad-dem u f'pazjenti bi pressjoni għolja naturali: Aliskiren li jgħamel parti minn klassi ta' inibituri tar-renin diretti u hydrochlorothiazide minn klassi ta' dijuretiċi thiazide. It-tahlita ta' dawn iż-żewġ sustanzi b'mekkaniżmi ta' azzjoni kumplementari tipprovdi effett addittiv kontra l-pressjoni għolja, u jbaxxi l-pressjoni bi grad akbar minn kull wieħed mill-komponenti meħudin waħidhom.

Aliskiren

Aliskiren huwa inibitur dirett tar-renin tal-bniedem, attiv b'mod orali, selettiv u potenti, mhux peptajd.

Bl-inibizzjoni tal-enzima renin, aliskiren jinibixxi r-RAAS fil-punt tal-attivazzjoni, u b'hekk jimblokka l-konverżjoni ta' angiotensin f'angiotensin I u jnaqqas il-livell ta' angiotensin I u angiotensin II. Filwat li aġenti oħrajn li jinibixxu r-RAAS (inibituri tal-enzimi li jikkonvertu l-enzimi (ACEI) u imblukkatur tar-riċetturi ta' angiotensin II (ARB)) jikkawżaw żieda ta' kumpens fl-attività ta' renin fil-plażma (PRA), il-kura b'aliskiren tnaqqas il-PRA f'pazjenti bil-pressjoni għolja b'madwar 50 sa 80%. Tnaqqis simili deher meta aliskiren ingħata ma' aġenti kontra l-pressjoni għolja oħrajn. L-implikazzjonijiet kliniċi tad-differenzi fl-effett fuq il-PRA mhux magħrufin sa' issa.

F'pazjenti bil-pressjoni għolja, l-għotja darba kuljum ta' aliskiren b'doži ta' 150 mg u 300 mg ikkawżaw tnaqqis dipendenti mid-doża fil-pressjoni tad-dem sistolika u dijastolika li nżammu fuq perijodu sħiħ ta' 24 siegħa tal-intervall bejn id-doži (b'hekk zammew il-benefiċċju ta' kmieni filgħodu) b'medja fil-proporzjon bejn l-oġħla u l-anqas għar-rispons dijastoliku sa' 98% għad-doża ta' 300 mg. 85 sa 90% tal-effett massimu li jbaxxi l-pressjoni deher wara ġimghatejn. L-effett li jbaxxi l-pressjoni inżamm waqt kura li nġhatat fit-tul (12-il xahar), u ma kienetx tiddependi mill-età, sess, indiċi tal-massa tal-ġisem u razza.

Hemm studji dwar terapija ikkombinata għal aliskiren miżjud ma' dijuretiku hydrochlorothiazide, l-imblukkatur tal-kanali tal-calcium amlodipine u l-l-imblukkatur beta atenolol. Dawn il-kombinazzjonijiet kienu effikaċji u tollerati sew.

L-effikaċċja u s-sigurtà tat-terapija b'aliskiren tqabblu mat-terapija b'ramipril waqt studju mhux inferjuri li dam għaddej 9 xhur fost 901 pazjent anzjan (≥ 65 sena) bi pressjoni għolja sistolika essenzjali. Inghataw 150 mg jew 300 mg aliskiren kuljum jew 5 mg jew 10 mg ramipril kuljum għal 36 ġimgħa bil-possibbiltà ta' terapija miżjuda b'hydrochlorothiazide (12.5 mg jew 25 mg) fit-12-il ġimgħa, u amlodipine (5 mg jew 10 mg) fit-22 ġimgħa. Matul medda ta' 12-il ġimgħa, il-monoterapija b'aliskiren naqqset il-pressjoni sistolika/dijastolika tad-demem b'14.0/5.1 mmHg, meta mqabbel mal-11.6/3.6 mmHg għal ramipril, konsistenti b'aliskiren li mhuwiex inferjuri għal ramipril bid-dozi magħzula u d-differenzi fil-pressjoni sistolika u dijastolika tad-demem kienu sinjifikanti statistikament. It-tollerabbiltà kienet komparabbli fiż-żewġ gruppi ttrattati, madanakollu s-soghla kienet aktar irrappurtata b'ramipril milli b'aliskiren (14.2% vs. 4.4%), filwaqt li d-dijarrea kienet aktar komuni b'aliskiren milli b'ramipril (6.6% vs. 5.0%).

Fi studju ta' 8 ġimgħat f'754 anzjan bi pressjoni għolja (≥ 65 sena) u pazjenti anzjani hafna (30% ≥ 75 sena) l-ghoti ta' aliskiren b'dozi ta' 75 mg, 150 mg u 300 mg pprovdew tnaqqis superjuri statistikament sinifikanti fil-pressjoni tad-demem (kemm sistolika u dijastolika) meta mqabbel ma' placebo. Ma deher l-ebda effett ta' tnaqqis ieħor fil-pressjoni tad-demem meta nghataw 300 mg aliskiren imqabbel ma' 150 mg aliskiren. It-tliet dozi kollha kienu ttollerati sew kemm fl-anzjani u f'pazjenti anzjani hafna.

Ma kienx hemm evidenza ta' pressjoni baxxa bl-ewwel doza u l-ebda effett fuq r-rata tal-polz f'pazjenti ikkurati fi studji kliniċi kkontrollati. Meta twaqqfet it-terapija, l-pressjoni reġgħet lura għall-livelli tal-linja bażi fuq perijodu ta' numru ta' ġimgħat, mingħajr ma kien hemm effett rebound għall-pressjoni tad-demem jew PRA.

Waqt studju li dam għaddej 36 ġimgħa fost 820 pazjent b'disfunzjoni iskemika tal-ventrikolu xellugi, ma deher l-ebda tibdil fl-immudellar mill-ġdid tal-ventrikolu li kien evalwat permezz tal-volum sistoliku aħħari tal-ventrikolu xellugi b'aliskiren meta mqabbel mal-placebo fil-quċċata tat-terapija ta' sfond.

Ir-rati kkombinati ta' mewt kardjovaskulari, teħid l-isptar minhabba infart, attackki tal-qalb rikorrenti, puplesija u mewt għal għarrieda wara li l-pazjent kien reġa' gie f'sensih kienu jixbhu lil xulxin fil-grupp mogħti aliskiren u fil-grupp mogħti l-placebo. Madanakollu, f'pazjenti mogħtija aliskiren kien hemm rata oghla b'mod qawwi ta' iperkalemija, ipotensjoni u disfunzjoni tal-kliewi meta mqabbel mal-grupp mogħti l-placebo.

Aliskiren kien evalwat għall-benefiċċju kardjovaskulari u/jew tal-kliewi fi studju randomised, double-blind, kontrollat bi placebo f'8,606 pazjent b'dijabete tat-tip 2 u b'mard tal-kliewi kroniku (evidenzjat minn u proteinurja u/jew $GFR < 60$ ml/min/1.73 m²) bi jew mingħajr mard kardjovaskulari. Fil-maġġoranza tal-pazjenti l-pressjoni tad-demem fl-arterji kienet ikkontrollata sew fil-linja bażi. It-tragward finali primarju kien taħlita ta' kumplikazzjonijiet kardjovaskulari u renali.

F'dan l-istudju, aliskiren 300 mg kien imqabbel ma' placebo meta gie miżjud ma' standard ta' kura li kien jinkludi jew impeditur tal-enzima li tikkonverti angiotensin, jew imblokkatur tar-riċetturi ta' angiotensin. L-istudju twaqqaf qabel iż-żmien minhabba li kien probabbli li l-partecipanti ma kienux se jibbenefikaw minn aliskiren. Riżultati ta' studji preliminari indikaw proporzjon ta' periklu għat-tragward finali primarju ta' 1.09 favur placebo (95% *Confidence Interval*: 0.97, 1.22, 2-sided $p=0.17$). Barra minn hekk, kienet osservata inċidenza akbar ta' kondizzjonijiet avversi serji b'aliskiren meta mqabbel ma' placebo għal kumplikazzjonijiet renali (4.7% kontra 3.3%), iperkalemija (36.9% kontra 27.1%), pressjoni baxxa (18.4% kontra 14.6%) u puplesija (2.7% kontra 2.0%). L-inċidenza akbar ta' puplesija mhux fatali kienet oghla f'pazjenti b'insuffiċjenza renali.

Hydrochlorothiazide

Is-sit ta' fejn jahdmu d-dijuretici thiazide huwa l-aktar it-tubu distali konvolut renali. Intwera li hemm ricettur li għandu affinità għolja fil-kortiċi renali bħala s-sit ewlieni fejn jehel u jahdem id-dijuretiku thiazide u jiġi inibit it-trasport ta' NaCl fit-tubu distali konvolut. Il-mod ta' kif jahdmu d-dijuretici thiazide huwa permezz tal-inibizzjoni tas-simportatur Na^+Cl^- billi jikkompeti għas-sit tas- Cl^- , b'hekk jeffettwa il-mekkanizmi li bihom jerggħu jiġu assorbiti l-elettroliti: iżid direttament l-eskrezzjoni ta' sodium u chloride b'madwar l-istess ammont, u indirettament b'din l-azzjoni dijuretika billi jnaqqas il-volum tal-plażma, b'konsegwenza ta' zidiet fl-attività tar-renin fil-plażma, sekrezzjoni ta' aldosterone u telf tal-potassium fl-awrina tnaqqis tal-potassium fis-serum.

Aliskiren/hydrochlorothiazide

L fuq minn 3,900 pazjent bil-pressjoni għolja irċieview Riprazo HCT darba kuljum fi provi kliniċi.

F'pazjenti bil-pressjoni għolja, l-ghotja ta' Riprazo HCT ipprovdiet tnaqqis dipendenti fuq id-doża kemm fil-pressjoni sistolika kif ukoll dijastolika li nżammu fuq il-perijodu kollu tal-24 siegħa intervall bejn id-doži. L-effett kontra l-pressjoni għolja jidher l-aktar fi żmien ġimgħa u l-akbar effett jidher l-aktar wara 4 ġimgħat. L-effett li jbaxxi l-pressjoni inżamm waqt kura fit-tul, u ma kienx jiddependi fuq l-età, sess, indiċi tal-massa tal-ġisem jew etniċità. L-effett kontra l-pressjoni għolja ta' doża waħda tat-taħlita inżamm għal 24 siegħa. Meta twaqqfet il-kura b'aliskiren (aliskiren b'hydrochlorothiazide jew mingħajru miżjud), il-pressjoni tad-demmm marret lura għal-linja bażi b'mod gradwali (3-4 ġimgħat) mingħajr ma deher ebda effett *rebound*.

Riprazo HCT kien studjat fi prova ikkontrollata bi placebo li kienet tinkludi 2,762 pazjent bil-pressjoni għolja bil-pressjoni dijastolika ≥ 95 mmHg u < 110 mmHg (pressjoni medja tal-linja bażi ta' 153.6/99.2 mmHg). F'dan l-istudju, Riprazo HCT f'doži minn 150 mg/12.5 mg sa 300 mg/25 mg ikkawżaw tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm (sistolika/dijastolika) minn 17.6/11.9 mmHg sa 21.2/14.3 mmHg, rispettivament, imqabbla ma' 7.5/6.9 mmHg bil-placebo. L-akbar tnaqqis tal-pressjoni b'dawn id-doži imhalta kienu akbar b'mod sinifikanti minn daww miksuba bid-doži rispettivi ta' aliskiren u hydrochlorothiazide użati waħidhom. It-taħlita ta' aliskiren u hydrochlorothiazide innwutralizzat iż-żieda reattiva ta' PRA ikkawżata minn hydrochlorothiazide.

Meta tingħata f'pazjenti li jsofru minn pressjoni għolja u li għandhom pressjoni għolja hafna (pressjoni sistolika ≥ 160 mmHg u/jew pressjoni dijastolika ≥ 100 mmHg), doži ta' Riprazo HCT minn 150 mg/12.5 mg sa 300 mg/25 mg mogħtija mingħajr titrazzjoni tad-doża aktar minn monoterapija wrew rati ta' kontroll tal-pressjoni sistolika/dijastolika tad-demmm ($< 140/90$ mmHg) meta imqabbla ma' monoterapija rispettivi. F'din il-popolazzjoni, Riprazo HCT 150 mg/12.5 mg sa 300 mg/25 mg ipprovdiet tnaqqis fil-pressjoni sistolika/dijastolika tad-demmm minn 20.6/12.4 mmHg sa 24.8/14.5 mmHg, li kienu superjuri b'mod sinifikanti għal monoterapija rispettivi. Is-sigurtà tat-terapija kombinata kienet simili għall-monoterapija rispettivi kienet x'kienet is-severità tal-pressjoni għolja u irrispettivament minn jekk kienx hemm ukoll riskji kardjovaskulari. Pressjoni baxxa u kazijiet avversi relatati ma kienux komuni bil-kura kombinata bl-ebda żieda f'pazjenti anzjani.

Fi studju fuq 880 pazjent randomised li ma wrewx rispons xieraq għal kura b'aliskiren 300 mg, it-taħlita aliskiren/hydrochlorothiazide 300 mg/25 mg ikkawżat tnaqqis fil-pressjoni sistolika/dijastolika tad-demmm ta' 15.8/11.0 mmHg, li kienet akbar b'mod sinifikanti minn monoterapija b'aliskiren 300 mg. Fi studju b'722 pazjent randomised li ma wrewx rispons xieraq għal kura b'hydrochlorothiazide 25 mg, it-taħlita ta' aliskiren/hydrochlorothiazide 300 mg/25 mg ikkawżat tnaqqis fil-pressjoni sistolika/dijastolika tad-demmm ta' 16.78/10.7 mmHg, li kienu akbar b'mod sinifikanti mill-monoterapija b'hydrochlorothiazide waħdu.

Fi prova klinika ohra, l-effikaċja u s-sigurtà ta' Riprazo HCT hċ kienet evalwata f'489 pazjent obeż bi pressjoni għolja li ma wrewx rispons għal hydrochlorothiazide 25 mg (linja bażi tal-pressjoni sistolika/dijastolika tad-demmi 149.4/96.8 mmHg). F'din il-popolazzjoni li hi diffiċli biex tikkura, Riprazo HCT ikkawza tnaqqis fil-pressjoni (sistolika/dijastolika) ta' 15.8/11.9 mmHg imqabbel ma' 15.4/11.3 mmHg għal irbesantan/hydrochlorothiazide, 13.6/10.3 mmHg għal amlodipine/hydrochlorothiazide u 8.6/7.9 mmHg għal monoterapija b'hydrochlorothiazide, b'sigurtà simili għal monoterapija b'hydrochlorothiazide.

Fi studju f'183 pazjent randomised bi pressjoni għolja severa (medja tal-pressjoni dijastolika bilqiegħda ta' ≥ 105 u < 120 mmHg), kura b'kors ta' aliskiren bl-opzjon li jizdied hydrochlorothiazide 25 mg deher li kien sigur u effikaċji biex ibaxxi l-pressjoni.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Aliskiren

Assorbiment

Wara assorbiment orali, il-konċentrazzjonijiet ta' aliskiren fil-plażma laħqu l-quċċata wara 1-3 sigħat. Il-biodisponibilità assoluta ta' aliskiren hija madwar 2-3%. Ikliet b'kontenut għoli ta' xaħam naqqsu is- C_{max} b' 85% u l-AUC b'70%. Konċentrazzjonijiet fil-plażma fi stat fess jintlaħqu fi żmien 5-7 ijiem wara li jingħata darba kuljum u l-livelli ta' stat fess huma darbtejn oghla minn dik li tintlaħaq bl-ewwel doża.

Distribuzzjoni

Wara li jingħata minn ġol-vina, il-medja tal-volum ta' distribuzzjoni fi stat fess hija madwar 135 litru, li jindika li aliskiren jinfirex b'mod estensiv fl-ispazju extravascolari. Ir-rabta mal-proteini fil-plażma ta' aliskiren hija moderata (47-51%) u ma tiddependix fuq il-konċentrazzjoni.

Metabolizmu u eliminazzjoni

Il-medja tal-half-life hija madwar 40 siegħa (medda bejn 34-41 siegħa). Aliskiren jiġi eliminat bhala kompost kimiku mhux mibdul fl-ippurgar (irkupra tad-doża orali radjuattiva = 91%). Madwar 1.4% tad-doża orali totali tiġi metabolizzata. L-enzima responsabbli għal dan il-metabolizmu hija CYP3A4. Madwar 0.6% tad-doża tiġi rkuprata mill-awrina wara doża li tingħata mill-ħalq. Wara l-ghotja minn ġol-vina, it-tneħhija medja mill-plażma hija madwar 9 l/h.

Il-kwalità lineari

L-esponiment għal aliskiren zjed ftit b'mod aktar minn proporzjonali għaż-żieda fid-doża. Wara li tingħata doża waħda fil-medda ta' doži bejn 75 u 600 mg, meta d-doża tiġi rduppjata jkun hemm zieda ta' ~2.3 u 2.6-il darba fl-AUC u s- C_{max} rispettivament. Mekkanizmi responsabbli għad-devjazzjoni mill-proporzjon mad-doża ma ġewx identifikati. Mekkanizmu possibli huwa s-saturazzjoni tat-trasportaturi fis-sit tal-assorbiment jew fir-rotta ta' tneħhija mill-fwied u mill-marrara.

Hydrochlorothiazide

Assorbiment

L-assorbiment ta' hydrochlorothiazide, wara doża mill-ħalq, huwa mgħaġġel (t_{max} madwar sagħtejn). Iż-żieda fil-medja tal-AUC hija lineari u fi proporzjon mad-doża fil-medda terapewtika.

L-effett tal-ikel fuq l-assorbiment ta' hydrochlorothiazide, jekk hemm għandu tifsira klinika minima. Il-bijodisponibilità assoluta ta' hydrochlorothiazide hija ta' bejn 70% wara l-ghoti mill-ħalq.

Distribuzzjoni

Il-volum ta' distribuzzjoni li jidher huwa minn 4-8 l/kg. Hydrochlorothiazide li jiċċirkola huwa mwahħal ma' proteini tas-serum (40-70%), l-aktar mal-albumina tas-serum. Hydrochlorothiazide jakkumula wkoll fl-eritroċiti f'bejn wieħed u iehor 3 darbiet aktar mill-livell li jkun hemm fil-plażma.

Metaboliżmu u eliminazzjoni

Hydrochlorothiazide ġeneralment jiġi mneħħi bħala sustanza mhux mibdula. Hydrochlorothiazide jitneħħa mill-plażma b' medja tal-*half-life* ta' bejn 6 u 15-il siegħa fil-fażi ta' eliminazzjoni terminali. M'hemmx bidla fil-kinetiċi ta' hydrochlorothiazide minn dozi ripetuti, u l-akkumulazzjoni hi minima meta tinghata doża darba kuljum. Hemm aktar minn 95% tad-doża assorbita li tiġi mneħħija bħala sustanza mhux mibdula fl-awrina. It-tneħħija renali hija magħmula minn filtrazzjoni passiva u sekrezzjoni attiva għal ġot-tubu ż-żgħir renali.

Aliskiren/hydrochlorothiazide

Wara li jinghataw pilloli ta' Riprazo HCT, il-medji tal-ħin tal-quċċati tal-koncentrazzjoni huwa fi żmien siegħa għal aliskiren u 2.5 siegħa għal hydrochlorothiazide.

Ir-rata u l-livell ta' assorbiment ta' Riprazo HCT huma ekwivalenti għal biodisponibilità ta' aliskiren u hydrochlorothiazide meta jinghataw bħala monoterapiji individwali. L-effett li deher bl-ikel kien simili għal Riprazo HCT bhal dak tal-monoterapiji individwali.

Karatteristiċi f' pazjenti

Riprazo HCT intwera li huwa effettiv bħala kura li tinghata darba kuljum kontra l-pressjoni għolja f' pazjenti aduti, ikun x' ikun is-sess, l-età, l-indiċi tal-massa tal-ġisem u l-etniċità.

Il-farmakokinetika ta' aliskiren mhumieq effettwati b' mod sinifikanti f' pazjenti b' mard tal-fwied ħafif għal moderat. B'hekk, mhux meħtieġ li jkun hemm aġġustar tad-doża tal-bidu f' pazjenti b' indeboliment tal-fwied ħafif għal moderat. M'hemmx dejta dwar pazjenti b' indeboliment sever tal-fwied ikkurati b' Riprazo HCT. Riprazo HCT huwa kontra-indikat f' pazjenti b' mard sever tal-fwied (ara sezzjoni 4.3).

M'hemmx bżonn ta' aġġustar tad-doża f' pazjenti b' indeboliment renali ħafif għal moderat (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4). Fil-preżenza ta' indeboliment tal-kliewi, il-quċċata medja tal-livelli tal-plażma u l-valuri AUC ta' hydrochlorothiazide jizjedu u r-rata ta' tneħħija tal-awrina tonqos. F' pazjenti b' indeboliment tal-kliewi bejn ħafif u moderat, dehret żieda tripla fl-AUC ta' hydrochlorothiazide. F' pazjenti b' indeboliment renali qawwi dehret żieda ta' 8 darbiet fl-AUC. Riprazo HCT huwa kontra-indikat f' pazjenti li jbatu minn anurja jew indeboliment renali sever ($GFR < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) u l-użu konkomitanti ta' Riprazo HCT ma' ARBs jew ACEIs huwa kontra-indikat f' pazjenti b' indeboliment renali ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (ara sezzjoni 4.3).

Il-farmakokinetiċi ta' aliskiren kienu evalwati f' pazjenti b' mard renali fl-aħħar stadju mogħtija l-emodijalisi. L-ġhoti ta' doża waħda ta' 300 mg aliskiren kienet assoċjata ma' tibdiliet baxxi tal-farmakokinetiċi ta' aliskiren (bidla fis- C_{max} ta' anqas minn 1.2 drabi; żieda fil-AUC sa 1.6 drabi) mqabbel ta' pazjenti b' saħħithom imlaqqgħin. Iż-żmien meta nġhatat l-emodijalisi ma biddilx b' mod qawwi l-farmakokinetiċi ta' aliskiren f' pazjenti b' ESRD. Għaldaqstant, jekk jeħtieġ li aliskiren jinghata lil pazjenti b' ESRD li qed jinghataw l-emodijalisi, bidla fid-doża ma joffrix garanzija f' dawn il-pazjenti. Madanakollu, l-użu ta' aliskiren mhuwiex irrakkomandat f' pazjenti b' indeboliment tal-kliewi qawwi (ara sezzjoni 4.4).

M'hemmx bżonn ta' aġġustar tad-doża tal-bidu għall-pazjenti anzjani. Tagħrif limitat jissuġġerixxi li t-tneħħija sistemika ta' hydrochlorothiazide tonqos kemm f' individwi anzjani b' saħħithom kif ukoll f' dawk bi pressjoni għolja meta mqabbla ma' voluntiera żgħar b' saħħithom.

M'hemmx dejta farmakokinetika għall-popolazzjoni pedjatrika.

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

Studji b'aliskiren dwar is-sigurtà farmakoloġika ma wrew l-ebda effetti avversi fuq is-sistema nervuża ċentrali, respiratorja jew funzjoni kardjovaskulari. Is-sejbiet waqt studji ta' tossiċità f'annimali minn dozi ripetuti kienu konsistenti mal-irritazzjoni lokali li hi maghrufa jew mal-effetti farmakoloġiċi mistennija ta' aliskiren. Ma nstabx li kien hemm xi potenzjal karċinoenu għal aliskiren fi studju fuq firien li dam sentejn u fi studju fuq ġrieden transġeniċi li dam 6 xhur. Każ ta' adenoma fil-kolon u każ ta' adenokarċinoma fil-musrana l-għamja li kien registrat fi firien b'doża ta' 1,500 mg/kg/jum ma kienux statistikament sinifikanti. Aliskiren ma kellux potenzjal mutaġeniku, tossiċità fuq l-embriju-fetu jew teratoġeniċità. Il-fertilità, żvilupp ta' qabel it-twelid u ta' wara t-twelid ma kienux effettwati fil-firien.

Evalwazzjonijiet ta' qabel l-użu kliniku biex jindikaw il-bżonn li jingħata hydrochlorothiazide fi bnedmin kienu jinkludu essejs ġenotossiċi u tossiċità riproduttiva u studji dwar kanċeroġeniċità f'annimali gerriema. Hemm dejta kliniċi estensivi għal hydrochlorothiazide u dawn kienu riflessi fis-sezzjonijiet rilevanti.

Is-sejbiet osservati fl-istudji ta' tossiċità ta' ġimagħtejn u 13-il ġimgħa kienu konsistenti ma' dawk osservati qabel b'monoterapiji ta' aliskiren u hydrochlorothiazide. Ma kienu osservati l-ebda sejbiet ġodda jew mhux mistennija ta' rilevanza għall-użu uman. Żieda fil-vakwolarazzjoni ċellulari taż-żona glomerulosa tal-glandola adrenali kienet osservata waqt l-istudju ta' tossiċità ta' 13-il ġimgħa fil-firien. Is-sejba kienet osservata f'annimali kkurati b'hydrochlorothiazide iżda mhux f'dawk l-annimali li rievew aliskiren waħdu jew sustanza mingħajr il-medicina. Ma kienx hemm evidenza li din is-sejba kienet akbar fit-tahlita aliskiren/hydrochlorothiazide minhabba li denret biss f'qawwa minima fl-annimali kollha.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

Qalba tal-pillola:

Cellulose microcrystalline
Crospovidone
Lactose monohydrate
Wheat starch
Povidone
Magnesium stearate
Silica colloidal anhydrous
Talc

Kisja:

Talc
Hypromellose
Macrogol
Titanium dioxide (E171)
Red iron oxide (E172)
Black iron oxide (E172)

6.2 Inkompatibilitajiet

Ma jghoddx f'dan il-każ.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

24 xahar

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

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

Folji PA/Alu/PVC – Alu:
Pakketti b'wiehed li jkun fihom 7, 14, 28, 30, 50 jew 56 pillola.
Pakketti b'ħafna li jkun fihom 90, 98 jew 280 pillola.

Folji PVC/ polychlorotrifluoroethylene (PCTFE) – Alu:
Pakketti b'wiehed li jkun fihom 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 jew 98 pillola.
Pakketti b'wiehed (folja mtaqqba b'doża waħda) li jkun fihom 56 x 1 pillola.
Pakketti b'ħafna li fihom 280 pillola.
Pakketti b'ħafna (folja mtaqqba b'doża waħda) li jkun fihom 98 x 1 pillola.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jew tal-qawwiet kollha jkunu għall-skop kummerċjali.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

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

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

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ir-Renju Unit

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

EU/1/11/680/041-060

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

13.04.2011

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq is-sit elettroniku ta' l-Aġenzija Ewropea dwar il-Medicini <http://www.ema.europa.eu>

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Riprazo HCT 300 mg/25 mg pilloli miksijin b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 300 mg aliskiren (b'hala hemifumarate) u 25 mg hydrochlorothiazide.

Sustanzi mhux attivi: Kull pillola fiha 50 mg lactose monohydrate u 49 mg wheat starch.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita

Pillola safra ċara, konvessa miż-żewġ naħat, b'għamla ovali miksija b'rita stampata b' "CVV" fuq naħa u "NVR" fuq l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Għall-kura ta' pressjoni għolja naturali f'adulti.

Riprazo HCT huwa indikat f'pazjenti li jkollhom pressjoni tad-demmi li ma tkunx qed tiġi ikkontrollata sew b'aliskiren jew hydrochlorothiazide użati waħidhom.

Riprazo HCT huwa indikat b'hala terapija ta' sostituzzjoni f'pazjenti li jkunu kontrollati sew b'aliskiren u hydrochlorothiazide, mogħnija flimkien, bl-istess livell ta' doża tat-taħlita.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Id-doża irrikkmandata ta' Riprazo HCT hija pillola waħda kuljum. Riprazo HCT għandu jittiehed ma' iklja hafifa darba kuljum, l-aħjar fl-istess hin tal-ġurnata. Il-meraġ tal-grejpfrut m'għandux jittiehed flimkien ma' Riprazo HCT.

L-effett kontra l-pressjoni għolja jidher l-aktar fi żmien ġimgha u l-akbar effett ġeneralment jidher fi żmien 4 ġimghat.

Pożoloġija f'pazjenti li ma jkunux ikkontrollati sew b'monoterapija ta' aliskiren jew hydrochlorothiazide

Jista' jkun irrikkmandat li d-doża taż-żewġ komponenti individwali tiġi miżjuda bil-mod b'mod individwali qabel ma' jkunu maqluba għat-taħlita fissa. Meta jkun xieraq fis-sens kliniku, bidla diretta mill-monoterapija għat-taħlita fissa tista' tiġi ikkunsidrata.

Riprazo HCT 300 mg/25 mg jista' jingħata f'pazjenti li jkollhom il-pressjoni tad-demmi li ma tkunx ikkontrollata kif jixraq b'aliskiren 300 mg jew hydrochlorothiazide 25 mg waħidhom jew b'Riprazo HCT 300 mg/12.5 mg jew b'Riprazo HCT 150 mg/25 mg.

Jekk il-pressjoni tibqa' ma tkunx ikkontrollata wara 2-4 ġimghat ta' kura, d-doża tista' tiġi titrata sa massimu ta' Riprazo HCT 300 mg/25 mg kuljum. Id-dożar għandu jkun individwalizzat u aġġustat skond ir-rispons kliniku tal-pazjent.

Požoloġija bhala terapija ta' sostituzzjoni

Ghall-konvenjenza, pazjenti li jkunu qed jirċievu aliskiren u hydrochlorothiazide minn pilloli separati jistgħu jinqalbu għall-pillola ta' taħlita fissa ta' Riprazo HCT li fiha l-istess doži tal-komponenti.

Indeboliment renali

M'hemmx bżonn li jkun hemm aġġustamenti tad-doża tal-bidu għall-pazjenti li jkollhom indeboliment renali hafif għal moderat (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2). Minhabba l-komponent hydrochlorothiazide, Riprazo HCT huwa kontra-indikat għall-użu f'pazjenti b'nuqqas ta' produzzjoni ta' awrina u f'pazjenti b'indeboliment renali sever (rata tal-filtrazzjoni fil-glomeruli (GFR) < 30 ml/min/1.73 m²). L-użu konkomitanti ta' Riprazo HCT ma' imblukkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II (ARB) jew impedituri tal-enzima li tikkonverti angiotensin (ACEI) huwa kontra-indikat f'pazjenti b'indeboliment renali (GFR < 60 ml/min/1.73 m²) (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.2).

Indeboliment epatiku

Mhux meħtieġ li jkun hemm aġġustar tad-doża f'pazjenti b'indeboliment epatiku hafif għal moderat (ara sezzjoni 5.2). Riprazo HCT huwa kontra-indikat f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Pazjenti anzjani (minn 65 sena 'l fuq)

Id-doża inizjali ta' aliskiren irrakkomandata għal pazjenti anzjani hi ta' 150 mg. Ma dehrinx zieda klinikament sinifikanti fit-tnaqqis tal-pessjoni tad-demem meta d-doża żaidet għal 300 mg fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti anzjani.

Pazjenti pedjatriċi

Riprazo HCT mhux irrakkomandat għall-użu fit-tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena peress li m'hemmx biżżejjed informazzjoni dwar is-sigurtà u l-efikaċja (ara sezzjoni 5.2).

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal xi sustanzi mhux attivi (ara sezzjoni 6.1), jew għal xi derivati oħrajn ta' sulonamide.
- Storja ta' angjoedima b'aliskiren.
- Angjoedima ereditarja jew idjopatika.
- It-tieni u t-tielet trimestri tat-tqala (ara sezzjoni 4.6).
- Anurija.
- Indeboliment renali sever (GFR < 30 ml/min/1.73 m²).
- Ipokalimja refrattorja, iponatrimija, iperkalċimja u iperuricemija sintomatika.
- Indeboliment epatiku sever.
- L-użu konkomitanti ta' aliskiren ma' ciclosporin u itraconazole, żewġ inibituri ta' P-glycoprotein (P-gp) qawwija hafna, u inibituri ta' P-gp qawwija oħrajn (eż. quinidine), huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.5).
- L-użu konkomitanti ta' aliskiren ma' ARBs jew ACEIs huwa kontra-indikat f'pazjenti b'dijabete mellitus jew b'indeboliment renali (GFR < 60 ml/min/1.73 m²) (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4, 4.5 u 5.1).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

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

Kienu rrapportati pressjoni baxxa, sinkope, puplesija, iperkalemija u bidliet fil-funzjoni renali (inkluż insuffiċjenza akuta tal-kliwi) f'individwi suxxettibbli, speċjalment meta ġew ikkombinati prodotti mediċinali li jaffettwaw din is-sistema (ara sezzjoni 5.1). Għalhekk, imblokk doppju tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone permezz tal-kombinazzjoni ta' aliskiren ma' impedituri tal-enzima li tikkonverti angiotensin (ACEI) jew ma' imblukkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II (ARB) mhuwiex rakkomandat.

L-użu konkomitanti ta' aliskiren ma' ARBs jew ACEIs huwa kontra-indikat f'pazjenti b'dijabete mellitus jew b'indeboliment renali (GFR < 60 ml/min/1.73 m²) (ara sezzjoni 4.3).

Insuffiċjenza tal-qalb

Aliskiren għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb kongestiva serja (klassi funzjonali III-IV tal-Assoċjazzjoni Tal-Qalb ta' New York (NYHA)). Riprazo HCT għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb minhabba tagħrif limitat dwar l-effikaċja klinika u s-sigurtà.

Anġjoedima

Bħal b'sustanzi oħra li jaħdmu fuq is-sistema tar-renin –angiotensin, anġjoedima jew sintomi li jissuġġerixxu anġjoedima (nefha fil-wiċċ, fix-xofftejn, fil-gerżuma u/jew fl-ilsien) kienu rrapportati f'pazjenti kkurati b'aliskiren.

Numru minn dawn il-pazjenti kellhom storja ta' anġjoedima jew sintomi li jissuġġerixxu anġjoedima, li f'xi każijiet seħhet wara użu ta' medicini oħra li jistgħu jikkawżaw anġjoedima, inkluż imblokkaturi tal-RAAS (impedituri tal-enzima li tikkonverti angiotensin jew imblokkaturi tar-riċettur ta' angiotensin) (ara sezzjoni 4.8).

Pazjenti bi storja ta' anġjoedima jistgħu jkunu f'riskju akbar li jgarrbu anġjoedima waqt kura b'aliskiren (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.8). Għalhekk għandu jkun hemm kawtela meta tinkiteb riċetta għal aliskiren lil pazjenti bi storja ta' anġjoedima, u pazjenti bħal dawn għandhom jiġu ssorveljati mill-qrib waqt il-kura (ara sezzjoni 4.8) speċjalment fil-bidu tal-kura.

Jekk anġjoedima ssehh, Riprazo HCT għandu jitwaqqaf mill-ewwel u kura xierqa u monitoraġġ għandhom jiġu pprovduti sakemm is-sinjali u s-sintomi jfiegħu għalkollox u ma jergawx ifiġġu. Fejn ikun involut l-ilsien, il-glottide jew il-laringi għandha tinghata l-adrenalina. Flimkien ma' dan, għandhom jiġu pprovduti l-mizuri meħtieġa biex il-passaġġi tan-nifs jinżammu miftuħa.

Pazjenti nieqsa mis-sodju u/jew volum

F'pazjenti nieqsa mis-sodju/jew nieqsa mill-volum, bħalma huma dawk li qed jirċievu dozi qawwija ta' diuretici, tista' taqa' l-pressjoni b'mod sintomatiku wara t-tnedija tat-trattament b'Riprazo HCT. Riprazo HCT għandu jintuża biss wara li ssir korrezzjoni ta' nuqqas ezistenti minn qabel ta' sodju u/jew tal-volum.

Żbilanċ tal-elettroliti

It-trattament b'Riprazo HCT għandu jibda biss wara li ssir korrezzjoni tal-ipokalimija u ta' kwalunkwe ipomanjesimija kożistenti. Id-djuretici thiazide jistgħu jrażżnu milli jkun hemm qawmien għdid ta' ipokalimija jew iżidu ipokalimija ezistenti minn qabel. Id-djuretici thiazide għandhom jinghataw b'kawtela lil pazjenti b'kundizzjonijiet li jinvolvu telfien imsahhah tal-potassju, ngħidu aħna nefropatiji li jwasslu għal telf ta' melh u indeboliment prerenali (kardjoġeniku) tal-funzjoni tal-kliewi. Jekk l-ipokalimija tiżviluppa waqt it-terapija b'hydrochlorothiazide Riprazo HCT għandu jitwaqqaf sakemm ikun hemm stabbiltà korretta fil-bilanċ tal-potassju. Għalkemm l-ipokalimija tista' tiżviluppa bl-użu ta' diuretici thiazide, terapija fl-istess waqt b'aliskiren tista' tnaqqas l-ipokalimija ikkawżata mid-djuretici. Ir-riskju ta' ipokalimija huwa akbar f'pazjenti b'ċirrozi tal-fwied, pazjenti li jkunu qed jinghataw diuretici mgħaġġla, pazjenti li ma jkunux qed jieħdu ammont xieraq ta' elettroliti u pazjenti li jkunu qed jirċievu terapija fl-istess hin b'kortikosteroidi jew ormon adreno-kortikotropiku (ACTH) (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.8).

Minn-naħa l-oħra, zidiet tal-potassium fis-serum ġew osservati b'aliskiren wara l-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq u dawn jistgħu jiħraxu bl-użu konkomitanti ta' sustanzi oħra li jaġixxu fuq RAAS jew ta' mediċini antinfjammatorji mhux steroidi (NSAIDs). B'mod konsistenti mal-prattika medika standard, id-determinazzjoni perġodika tal-funzjoni renali inkluż l-elettroliti fis-serum hija rakkomandata f'każ li jiġi kkunsidrat bħala neċessarju l-ġhoti flimkien ma' sustanzi oħra. L-użu konkomitanti ta' aliskiren u ACEIs jew ARBs huwa kontra-indikat f'pazjenti b'dijabete mellitus jew b'indeboliment renali ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (ara sezzjonijiet 4.3, 4.5 u 4.8).

Id-dijuretici thiazide jistgħu jrażżnu qawmien ġdid ta' iponatrimija u alkoloži ipokloremika jew iżidu iponatrimija eżistenti minn qabel. Kien hemm iponatrimija, akkumpanjata b'sintomi newroloġiċi (dardir, diżorjentazzjoni progressiva, apatija). It-trattament b'hydrochlorothiazide għandu jinbada biss wara li ssir korrezzjoni ta' iponatremija eżistenti minn qabel. Fil-każ li tiżviluppa iponatremija gravi jew malajr waqt it-terapija b'Riprazo HCT, it-trattament għandu jitwaqqaf sakemm in-natremija ma terġax lura għan-normal.

M'hemmx evidenza li Riprazo HCT jista' jnaqqas jew jevita iponatrimija ikkawżata mid-dijuretici. In-nuqqas tal-chloride ġeneralment ikun hafif u s-soltu ma jkunx hemm bżonn ta' kura.

Il-pazjenti kollha mogħtija d-dijuretici thiazide għandhom ikunu mmonitorjati minn żmien għal żmien minhabba żbilanċi fl-elettroliti, b'mod partikulari fil-potassju, fis-sodju u fil-manjesju.

Thiazides jnaqqsu t-nehħija tal-kalċju mal-awrina u jistgħu jikkawżaw livelli oġħla b'mod intermittenti u hafif tal-kalċju fis-serum fin-nuqqas ta' disturbi magħrufa ta' metabolizmu tal-kalċju. Riprazo HCT hu kontra-indikat f'pazjenti b'iperkalċemija u għandu jintuża biss wara korrezzjoni ta' kwalunkwe iperkalċemija eżistenti minn qabel. Riprazo HCT għandu jitwaqqaf jekk tiżviluppa iperkalċemija waqt it-trattament. Il-livelli tal-kalċju fis-serum għandhom ikunu ċekkjati minn żmien għal żmien matul it-trattament b'thiazides. Iperkalċimija qawwija tista' tkun sinjal ta' iperparatajrodiżmu moħbi. Thiazides għandhom jitwaqqfu qabel ma jsiru testijiet għall-funzjoni tal-paratajrojd.

Indeboliment renali u trapjant tal-kliewi

Id-dijuretici thiazide jistgħu jwaqqgħu l-azotemija f'pazjenti b'mard kroniku tal-kliewi. Meta Riprazo HCT jintuża f'pazjenti b'indeboliment renali huwa rakkomandat li jsir monitoraġġ minn żmien għal żmien tal-elettroliti tas-serum inkluż il-livelli tal-potassju, tal-kreatinina u tal-aċidu uriku fis-serum. Riprazo HCT hu kontra-indikat f'pazjenti b'indeboliment gravi tal-kliewi jew anurija (ara sezzjoni 4.3).

M'hemmx bżonn ta' aġġustar tad-dożaġġ f'pazjenti b'indeboliment renali minn hafif għal moderat ($GFR \geq 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$).

Sal-lum għad m'hemmx esperjenza dwar l-użu periklu ta' Riprazo HCT f'pazjenti li riċentement hadu trapjant tal-kliewi.

Bħal sustanzi oħra li jaħdmu fuq is-sistema tar-renin-angiotensin, għandu jkun hemm attenzjoni meta aliskiren jingħata fil-preżenza ta' kundizzjonijiet li jippre-disponu għal disfunzjoni tal-kliewi bħal ipovolimija (eż. minhabba telf ta' demm, dijarea qawwija jew li ddum, rimettar li jdum, eċċ.), mard tal-qalb, mard tal-fwied, dijabete mellitus jew mard tal-kliewi. L-użu konkomitanti ta' aliskiren u ACEIs jew ARBs huwa kontra-indikat f'pazjenti b'indeboliment renali ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$). Indeboliment akut tal-kliewi, li jerga' lura meta titwaqqaf il-kura, kien irrappurtat f'pazjenti li kienu f'riskju u kienu qed jirċievu aliskiren fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq. F'każ li jseħħ xi sinjali ta' insuffiċjenza tal-kliewi, aliskiren għandu jitwaqqaf mill-ewwel.

Indeboliment epatiku

Thiazides għandhom jintużaw b'kawtela f'pazjenti b'funzjoni epatika indebolita jew mard tal-fwied li jkun qed jgħanna, peress li tibdil żgħir tal-fluwidi u l-elettroliti jista' jippreċipita koma epatika. Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament tad-doża inizjali f'pazjenti b'indeboliment epatiku minn hafif għal moderat. Ma hemm l-ebda dejta disponibbli dwar l-użu ta' Riprazo HCT f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever. Minhabba l-komponent hydrochlorothiazide, Riprazo HCT huwa kontraindikata f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever (ara sezzjonijiet 4.3 u 5.2).

M'hemmx esperjenza klinika b'Riprazo HCT f'pazjenti b'indeboliment epatiku.

Inibituri moderati ta' P-gp

L-għotja fl-istess hin ta' aliskiren 300 mg ma' ketoconazole 200 mg jew verapamil 240 mg wasslet għal zieda ta' 76% jew 97% fl-AUC ta' aliskiren, rispettivament. Għalhekk, għandha ssir kawtela meta aliskiren jingħata ma' inibituri ta' P-gp moderati bħal ketoconazole jew verapamil (ara sezzjoni 4.5).

Stenozi tal-valv tal-aorta u mitrali, kardjomijopatiya ipertrofika ostruttiva

Bħal ma jsehh b'vazodilataturi oħrajn, hija indikata kawtela speċjali f'pazjenti li soffru minn stenozi tal-aorta jew mitrali, jew kardjomijopatiya ipertrofika ostruttiva.

Stenozi tal-arterja renali u pressjoni renovaskulari għolja

M'hemmx tagħrif kliniku kkontrollat dwar l-użu ta' Riprazo HCT f'pazjenti bi stenozi tal-arterja renali unilaterali jew bilaterali, jew fi stenozi f'kilwa waħda. Madankollu, kif jiġri b'sustanzi oħra li jaħdmu fuq is-sistema tar-renin-angiotensin, hemm zieda fir-riskju ta' insuffiċjenza tal-kliwi, inkluż indeboliment gravi tal-kliwi, meta l-pazjenti bi stenozi tal-arterja renali jiġu kkurati b'aliskiren. Għalhekk għandu jkun hemm attenzjoni f'dawn il-pazjenti. Jekk isehh indeboliment tal-kliwi, il-kura għandha titwaqqaf.

Lupus erythematosus sistemiku

Dijuretiċi thiazide, inkluż hydrochlorothiazide, kienu rrapportati li jharrxu jew jattivaw lupus erythematosus sistemiku.

Effetti metabolici u endokrinarij

Dijuretiċi thiazide, inkluż hydrochlorothiazide, jistgħu jibdlu t-tolleranza għall-glukosju u jgħollu l-livelli ta' kolesterol, u trigliċeridi u aċidu uriku fis-serum. F'pazjenti dijabetiċi jistgħu jkunu meħtieġa aġġustamenti fid-doża tal-insulina jew ta' sustanzi ipoglimiċi orali. L-użu konkomitanti ta' Riprazo HCT ma' ARBs jew ACEIs huwa kontraindikata f'pazjenti b'dijabete mellitus (ara sezzjoni 4.3).

Minhabba l-komponent ta' hydrochlorothiazide, Riprazo HCT hu kontraindikata f'iperurikemija sintomatika (ara sezzjoni 4.3). Il-hydrochlorothiazide jista' jgħolli l-livell tal-aċidu uriku fis-serum minhabba naqqas fit-tnehhija tal-aċidu uriku u jista' jwassal għal iperurikemija, jew iżidha, kif ukoll irażżan il-gotta f'pazjenti suxxettibbli.

Thiazides inaqqsu t-tnehhija tal-kalċju mal-awrina u jistgħu jikkawżaw livelli oġhla b'mod intermittenti u hafif tal-kalċju fis-serum fin-nuqqas ta' disturbi magħrufa ta' metabolizmu tal-kalċju. Riprazo HCT hu kontraindikata f'pazjenti b'iperkalċemija u għandu jintuża biss wara korrezzjoni ta' kwalunkwe iperkalċemija ezistenti minn qabel. Riprazo HCT għandu jitwaqqaf jekk tiżviluppa iperkalċemija waqt it-trattament. Il-livelli tal-kalċju fis-serum għandhom ikunu ċekkjati minn zmien għal zmien matul it-trattament b'thiazides. Iperkalċimja qawwija hafna tista' tkun sinjal ta' iperparatirojdiżmu mohbi. Thiazides għandhom jitwaqqfu qabel ma jsiru testijiet għall-funzjoni tal-paratirojde.

Fotosensittività

Każijiet ta' reazzjonijiet ta' fotosensittività kienu rrapportati b'dijuretiċi thiazide (ara sezzjoni 4.8). Jekk reazzjoni ta' fotosensittività ssehh waqt il-kura b'Riprazo HCT, huwa rakkomandat li titwaqqaf il-kura. Jekk l-ghoti mill-ġdid tad-dijuretiku huwa maħsub li jkun mehtieg, huwa rakkomandat li l-partijiet esposti għax-xemx jew għal UVA artifiċjali jiġu protetti.

Glawkoma gravi tal-gheluq tal-angolu

Hydrochlorothiazide, sulfonamid, kien assoċjat ma' reazzjoni idjosinkratika li twassal għal mijopija tranżitorja gravi u għal glawkoma gravi tal-gheluq tal-angolu. Is-sintomi jinkludu zieda gravi taċ-ċarezza viżwali jew uġiġh fl-ghajn u dan issehh normalment fi ftit sigħat jew ġimġhat mit-tnejnija tat-trattament. Glawkoma gravi tal-gheluq tal-angolu mhux ittrattata tista' twassal għal telf permanenti tal-vista. It-trattament primarju hu t-twaqqif ta' hydrochlorothiazide kemm jista' jkun malajr. Wieħed jista' jikkunsidra trattament mediku jew kirurġiku minnufih jekk il-persjoni intraokulari tibqa' mhux ikkontrollata. Il-fatturi ta' riskju li jista' jwasslu għal żvilupp ta' glawkoma gravi tal-gheluq tal-angolu jistgħu jinkludu storja ta' sulfonamid jew allergija għall-penisilin.

Generali

F'każ ta' dijarea severa u persistenti, it-terapija b'Riprazo HCT għandha titwaqqaf.

Bhall ma jsehh bi kwalunkwe sustanza kontra l-persjoni għolja, tnaqqis eċċessiv tal-persjoni tad-demem f'pazjenti b'kardjopatija iskemika jew mard kardjovaskulari iskemiku jista' jwassal għal infart mijokardijaku jew strowk.

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva għal hydrochlorothiazide jistgħu jseħhu f'pazjenti, iżda x'aktarx isseħhu f'pazjenti li għandhom allergija u azzma.

Sustanzi mhux attivi

Riprazo HCT fiħ lactose. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas ta' Lapp lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jiehdu din il-medicina.

Riprazo HCT fiħ wheat starch. Huwa indikat għan-nies li jbatu minn mard tas-*coeliac*. Pazjenti li jbatu minn allergija għal qamħ (differenti mill-marda tas-*coeliac*) m'għandhomx jiehdu din il-medicina.

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

Informazzjoni dwar interazzjonijiet ta' Riprazo HCT

Prodotti mediċinali li jaffettwaw il-livell tal-potassju fis-serum: L-effett tat-tnaqqis fil-potassium ta' hydrochlorothiazide jiddgħajjef bl-effett ta' aliskeren li ma jhallix il-potassium jintilef. Madankollu, dan l-effett ta' hydrochlorothiazide fuq il-potassium fis-serum ikun mistenni li jitqawwa minn prodotti mediċinali oħrajn assoċjati mat-telf ta' potassium u ipokalimja (eż. dijuretiċi kaljuretici oħrajn, kortikosteroidi, porog, ormon adrenokortikotropiku (ACTH), amphotericin, carbenoxolone, penicillin G, derivati ta' salicylic acid). Bil-kontra, l-użu flimkien ma' agenti oħra li jaffettwaw l-RAAS, ta' NSAIDs jew ta' agenti li jżidu l-livelli ta' potassium fis-serum (eż. dijuretiċi li ma jhallux il-potassium jintilef, supplimenti tal-potassium, sostituti tal-melħ li fihom il-potassium, heparin) jista' jwassal għal zidied tal-potassium fis-serum. Jekk ikun mehtieg li l-medikazzjoni tinghata flimkien ma' agent li jaffettwa l-livell tal-potassium fis-serum, huwa xieraq li tittiehed il-kawtela. L-użu ta' aliskeren ma' ARBs jew ACEIs huwa kontra-indikat f'pazjenti b'dijabete mellitus jew b'indeboliment renali (GFR < 60 ml/min/1.73 m²) u mhuwiex rakkomandat f'pazjenti oħra (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.1).

Prodotti mediċinali effettwati minn disturbi tal-potassium fis-serum: Monitoraġġ perjodiku tal-potassium fis-serum huwa irrikkmandat meta Riprazo HCT jinghata ma' prodotti mediċinali effettwati minn disturbi tal-potassium fis-serum (eż. digitalis glycosides, anti-arritmijaċi).

Mediċini anti-infjammatorji mhux sterojdi (NSAIDs) inklużi inibituri selettivi cyclooxygenase-2 (inibituri COX-2), aċidu aċetilsaliciliku, u NSAIDs mhux selettivi: Bhal ma jġri b' sustanzi oħra li jaħdmu fuq is-sistema ta' renin-angiotensin, l-NSAIDs jistgħu jnaqqsu l-effett li għandu aliskiren. NSAIDs jistgħu wkoll idgħajfu l-attività dijuretika u ta' kontra l-pressjoni għolja ta' hydrochlorothiazide.

F'xi pazjenti b' funzjoni tal-kliwi compromessa (pazjenti deidratati jew pazjenti anzjani) aliskiren u hydrochlorothiazide mogħtija flimkien ma' NSAIDs jista' jwassal għal funzjoni tal-kliwi li aktar tmur għall-aġġar, inkluż il-possibiltà ta' insuffiċjenza tal-kliwi li s-soltu terġa' tmur lura għal dak li kienet. Għalhekk l-użu ta' Riprazo HCT flimkien ma' NSAID jeħtieġ attenzjoni, speċjalment f' pazjenti anzjani.

Sustanzi kontra l-pressjoni oħrajn: L-effett kontra l-pressjoni għolja ta' Riprazo HCT jista' jżied bl-użu fl-istess hin ta' sustanzi li jbaħxu l-pressjoni.

Tagħrif ieħor dwar interazzjonijiet ta' aliskiren

L-użu ta' aliskiren ma' ARBs jew ACEIs huwa kontra-indikat f' pazjenti b' dijabe e mellitus jew b' indeboliment renali (GFR < 60 ml/min/1.73 m²) u mhuwiex rakkomandat f' pazjenti oħra (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.1).

Sustanzi kimiċi li kienu investigati b' aliskiren fi studji ta' farmakokinetika klinika kienu jinkludu acenocoumarol, atenolol, celecoxib, fenofibrate, pioglitazone, allopurinol, isosorbide-5-mononitrate, digoxin, metformin, amlodipine, atorvastatin, cimetidine u hydrochlorothiazide. L-ebda interazzjonijiet ta' rilevanza klinika ma ġew identifikati. B'hekk mhux meħtieġ li jkun hemm aġġustar tad-doża għal aliskiren jew għal dawn il-prodotti mediċinali li jingħataw flimkien

Interazzjonijiet ma' glikoproteina P: Fi studji ta' qabel l-użu kliniku instab li MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) hija s-sistema ta' effluss li hi l-aktar involuta fl-assorbiment mill-imsaren u tneħħija mill-marrara ta' aliskiren. Rifampicin, li huwa induttur ta' P-gp, naqqas il-bijodisponibilità b' madwar 50% waqt studju kliniku. Induttori oħrajn ta' P-gp (St. John's Wort) jistgħu jnaqqsu l-bijodisponibilità ta' aliskiren. Għalkemm din ma ġietx investigata għal aliskiren, huwa magħruf li P-gp jikkontrolla wkoll it-teħid ta' varjetà ta' sottostrati mit-tessuti u inibituri ta' P-gp jistgħu jżidu l-proporzjon tal-koncentrazzjoni tat-tessuti mal-plażma. Għalhekk inibituri ta' P-gp jistgħu iżidu l-livelli fit-tessuti aktar mill-livelli fil-plażma. Il-potenzjal ta' interazzjonijiet fis-sit P-gp x'aktarx li jkun jiddependi mill-grad ta' inibizzjoni ta' dan il-trasportatur.

Inibituri potenti ta' P-gp: Studju dwar interazzjoni b' doża waħda f' individwi b' saħħithom wera li ciclosporin (200 u 600 mg) iżid is-C_{max} ta' aliskiren 75 mg b' madwar 2.5 drabi u l-AUC b' madwar 5 darbiet. Iż-żidiet jistgħu jkunu oghla b' doži oghla ta' aliskiren. F' indiviwi f' saħħithom, itraconazole (100 mg) iżid l-AUC u C_{max} ta' aliskiren (150 mg) b' 6.5 darbiet u 5.8 darbiet, rispettivament. Għalhekk, l-użu ta' aliskiren u inibituri potenti ta' P-gp f' daqqa huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3).

Inibituri moderati ta' P-gp: L-għoti ta' ketoconazole (200 mg) jew verapamil (240 mg) ma' aliskiren (300 mg) irrizulta f' zieda ta' 76% jew 97% fl-AUC ta' aliskiren, rispettivament. Il-bidla fil-livelli tal-plażma ta' aliskiren fil-preżenza ta' ketoconazole jew verapamil hija mistennija li tkun fil-medda li tintlaħaq li kieku d-doża ta' aliskiren kellha tiġi rduppjata; id-doži ta' aliskiren ta' mhux aktar minn 600 mg, jew darbtejn l-oghla d-doża terapewtika rakkomandata, instabu li jkunu ttollerati sewwa fi provi kliniċi kkontrollati. Studji prekliniċi jindikaw li l-għoti ta' aliskiren flimkien ma' ketoconazole jtejjeb l-assorbiment gastrointestinali ta' aliskiren u jnaqqas l-eskrezzjoni biljari. Għalhekk għandha issir kawtela meta aliskiren jingħata ma' ketoconazole, verapamil jew inibituri moderati oħrajn ta' P-gp (clarithromycin, telithromycin, erythromycin, amiodarone).

Sottostrati ta' P-gp jew inibituri dgħajfa: Ma dehru l-ebda interazzjonijiet rilevanti ma' atenolol, digoxin, amlodipine jew cimetidine. Meta ingħata ma' atorvastatin (80 mg), l-AUC u C_{max} ta' aliskiren (300 mg) fi stat fiss żdiedu b' 50%.

Inibituri tal-pompa organika ta' esportazzjoni anjonika (OATP): Studji prekliniċi juru li aliskiren jista' jkun sustanza ta' pompa organika ta' esportazzjoni anjonika. Ghaldaqstant, jeżisti l-potenzjal li jkun hemm interazzjonijiet bejn l-inibituri ta' OATP u aliskiren meta jinghataw flimkien (ara l-interazzjoni tal-meraq tat-tronġa).

Meraq tal-grejpfrut: L-ġhoti tal-meraq tal-grejpfrut ma' aliskiren wassal ghal tnaqqis fl-AUC u $s-C_{max}$ ta' aliskiren. L-ġhoti tiegħu flimkien ma' aliskiren 150 mg wassal ghal tnaqqis ta' 61% fl-AUC ta' aliskiren u l-ġhoti flimkien ma' aliskiren 300 mg wassal ghal tnaqqis ta' 38% fl-AUC ta' aliskiren. Dan it-tnaqqis x'aktarx jġri minhabba l-inibizzjoni, medjata minn polipeptajd organiku li jittrasporta il-joni, tal-assorbiment ta' aliskiren permezz tal-meraq tal-grejpfrut mill-passaġġ gastrointestinali. Għalhekk minhabba r-riskju ta' falliment terapewtiku, il-meraq tal-grejpfrut m'għandux jittiehed flimkien ma' Riprazo HCT.

Furosemide: Meta aliskiren inghata ma' furosemide, l-AUC u C_{max} ta' furosemide tnaqqsu b'28% u 49% rispettivament. Għalhekk huwa irrakkomandat li l-effetti jkunu monitorati meta tinbeda u tkun qed tiġi aġġustata t-terapija ta' furosemide biex dan ma jkunx sotto-utilizzat f'sitwazzjonijiet kliniċi ta' volum żejjed.

Warfarin: L-effetti ta' aliskiren fuq il-farmakokinetika ta' warfarin ma kienux evalwati.

Interazzjonijiet mal-ikel: Ikliet b'kontenut ta' xaħam għoli ntwerew li jnaqqsu l-assorbiment ta' aliskiren b'mod sostanzjali.

Tagħrif ieħor dwar interazzjonijiet ta' hydrochlorothiazide

Meta jinghataw flimkien, il-prodott mediċinali li gejjin jisgħu jinteragixxu ma' dijuretiċi thiazide:

Lithium: L-eliminazzjoni ta' lithium mill-kliewi titnaqqas mit-thiazides, għalhekk ir-riskju ta' tossiċità b'lithium tiżdied b'hydrochlorothiazide. L-ġhotja ta' lithium ma' hydrochlorothiazide mhux irrikkmandat. Jekk din it-tahlita tkun essenzjali, monitoraġġ b'attenzjoni tal-livell ta' sodium fis-serum huwa irrikkmandat waqt l-użu f'daqqa.

Prodotti mediċinali li jistgħu jwasslu għal torsades de pointes: Minhabba r-riskju ta' ipokalimja, hydrochlorothiazide għandu jinghata b'kawtela meta jkun assoċjat flimkien ma' prodotti mediċinali li jistgħu jwasslu għal *torsades de pointes*, b'mod partikulari antiirritmiċi ta' Klassi Ia u Klassi III u xi antipsikotiċi.

Prodotti mediċinali li jaffettwaw il-livell tas-sodju fis-serum: L-effett iponatremiku tad-dijuretiċi jista' jitqawwa bl-ġhot flimkien ta' prodotti mediċinali bħal antidipressanti, antipsikotiċi, antieplettriċi, u l-bajja. Wiehed għandu joqogħod attent meta dawn il-prodotti mediċinali jinghataw għal tul ta' żmien.

Pressor amines (eż. noradrenalina, adrenalina): Hydrochlorothiazide jista' jnaqqas ir-rispons ta' amini pressivi bħan-noradrenalina. Is-saħħa klinika ta' dan l-effett mhijiex ċerta u mhix biżżejjed sabiex tissuggerixxi l-użu tagħhom.

Digoxine jew glikosidi digitali oħra: Ipokalimja jew ipomanjesimija kkaġunata minn thiazide tista' sseħħ bħala effett mhux mixtieq li jiffavorixxi l-bidu ta' aritmiji tal-qalb ikkaġunati minn digitalis.

Vitamina D u mluħa tal-kalċju: L-ġhoti ta' dijuretiċi thiazide, inkluż hydrochlorothiazide, flimkien ma' vitamina D jew flimkien ma' mluħa tal-kalċju jista' jżid il-qawwa li biha jogħla l-kalċju fis-serum. L-użu flimkien ta' dijuretiċi tat-tip thiazide jista' jwassal għal iperkalċimja f'pazjenti predisposti għal iperkalċimja (eż. iperpartirojdiżmu, kanċer jew kundizzjonijiet riżultat tal-vitamina D) minhabba zieda fir-riassorbiment ittabulat tal-kalċju.

Agenti antidijabetiċi (eż. insulina u sustanzi antidijabetiċi mill-halq): It-thiazides jistgħu jbiddu t-tolleranza għaz-zokkor. Jista' jkun hemm bżonn ta' aġġustament tad-doża tal-prodott mediċinali antidijabetiku (ara sezzjoni 4.4). Metformin għandu jintuża b'kawtela minhabba r-riskju ta' aċidożi lattika kkaġunata minn insuffiċjenza funzjonali renali li jista' jkun hemm u li hija marbuta ma' hydrochlorthiazide.

Imblukkaturi beta u dijazossidu: L-użu konkomitanti ta' dijuretiki thiazide, inkluż hydrochlorthiazide, ma' imblukkaturi beta jista' jżid ir-riskju ta' ipergliċemija. Dijuretiki thiazide, inkluż hydrochlorthiazide, jistgħu jkabbro l-effett ipergliċemiku ta' dijazossidu.

Prodotti mediċinali użati fil-kura tal-gotta: Aġġustament fid-doża tal-prodotti mediċinali urikosuriċi jista' jkun meħtieġ minhabba li hydrochlorthiazide jista' jżid il-livell ta' aċidu uriku fis-serum. Żieda fid-doża ta' probenecid jew sulfinyprazone tista' tkun meħtieġa. L-għoti flimkien ta' dijuretiki thiazide, inkluż hydrochlorthiazide, jista' jżid l-inciċenja ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva għal allopurinol.

Sustanzi antikolinergiki u prodotti mediċinali oħrajn li jaffettwaw il-motilità gastrika: L-bijodisponibbiltà ta' dijuretiki tat-tip thiazide tista' tiżied b'sustanzi antikolinergiki (eż. atropina, biperiden), mid-dehra minhabba tnaqqis fil-moviment gastrointestinali spontanju u r-rata ta' tbatil tal-istonku. Għall-kuntrarju, hu anticipat li sustanzi prokinetiċi bħaċ-ċisaprida jistgħu jnaqqsu l-bijodisponibbiltà ta' dijuretiki tat-tip thiazide.

Amantadina: It-thiazides, inkluż hydrochlorthiazide, jistgħu jżidu r-riskju ta' reazzjonijiet avversi kkawżati minn amantadina.

Raži ta' skambju anjoniku: L-assorbiment ta' dijuretiki thiazide, inkluż hydrochlorthiazide, jonqos permezz ta' kolestiramina jew kolestipol. Dan jista' jwassal għal effetti sottoterapewtiċi tad-dijuretiki thiazide. Madanakollu, l-għoti ta' doži ta' hydrochlorthiazide u raża b'tali mod li ma jaħbtux flimkien u allura hydrochlorthiazide jingħata mill-inqas 4 sigħat qabel jew 4-6 sigħat wara li jingħataw ir-raži inaqas b'ħafna l-interazzjoni.

Sustanzi ċitotossiċi: It-thiazides, inkluż hydrochlorthiazide, jistgħu jnaqqsu t-tneħħija renali ta' sustanzi ċitotossiċi (eż. ċiklofosfamid, methotrexate) u jsahħu l-effetti majelosoppressivi tagħhom.

Rilassanti tal-muskoli skeletriċi li mhumiex depolarizzanti: It-thiazides, inkluż hydrochlorthiazide, isahħu l-azzjoni ta' derivati ta' curare.

Alkoħol, barbiturati u narkotiċi: L-għoti flimkien ta' dijuretiki thiazide ma' sustanzi li għandhom ukoll effett li jbaxxi l-pressjoni tad-demem (eż. billi jnaqqsu l-attività simpatetika tas-sistema nervuża ċentrali jew il-vażodilatazzjoni diretta) jista' jwassal biex titqawwa l-pressjoni baxxa mal-waqf.

Metildopa: Kien hemm rapporti iżolati ta' anemija emolitika li sehhet meta hydrochlorthiazide intuża flimkien ma' metildopa.

Jodju bħala sustanza ta' kuntrast: F'każ ta' deidrazzjoni kkaġunata minn dijuretiki, hemm zieda fir-riskju ta' insuffiċjenza renali akuta, speċjalment b'doži għoljin ta' prodotti ta' jodju. Il-pazjenti għandhom jiġu rridratati qabel l-għoti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx tagħrif dwar l-użu ta' aliskiren waqt it-tqala. Aliskiren ma kienx teratoġeniku fi frien jew fniek (ara sezzjoni 5.3). Sustanzi oħra li jaħdmu direttament fuq RAAS kienu assoċjati ma' malformazzjonijiet tal-feti u mwiet tal-frieh meta intużaw waqt it-tieni u t-tielet trimestru. Hemm esperjenza limitata b'hydrochlorthiazide waqt it-tqala, speċjalment waqt l-ewwel trimestru. Studji fl-annimali mhumiex suffiċjenti.

Hydrochlorthiazide jgħaddi minn ġol-plaċenta. Fuq bażi tal-mekkaniżmu ta' azzjoni farmakoloġika ta' hydrochlorthiazide l-użu tiegħu waqt it-tieni u t-tielet trimestru jista' jikkomprometti l-perfużjoni tal-plaċenta u l-fetu u jista' jikkawża effetti fil-fetu u fit-tarbija tat-twelid bħal ikerus, disturb fil-bilanċ tal-elettroliti u tromboċitopenija.

Hydrochlorothiazide m'għandux jintuża għall-edima waqt il-ġestazzjoni, pressjoni għolja waqt it-tqala jew qabel l-eklampsja minhabba r-riskju ta' tnaqqis fil-volum tal-plażma u ipoperfużjoni tal-plaċenta, mingħajr effett ta' benefiċċju fuq il-progress tal-marda.

Hydrochlorothiazide m'għandux jintuża għall-pressjoni għolja essenzjali waqt it-tqala hliet f'sitwazzjonijiet rari fejn ma jkun jista' jintuża l-ebda trattament ieħor.

Ma sarux studji kliniċi speċifiċi b'din it-tahlita, għalhekk Riprazo HCT m'għandux jintuża waqt l-ewwel trimestru tat-tqala jew f'nisa li qed jippjanaw biex jorghu tqal u huwa kontraindikata waqt it-tieni u t-tielet trimestri (ara sezzjoni 4.3). Għandha ssir bidla għal kura alternattiva xierqa qabel ma tkun ippjanta tqala. Jekk jinsab li hemm tqala waqt it-terapija, Riprazo HCT għandu jitwaqqaf kemm jista' jkun malajr.

Treddiġh

Mhux magħruf jekk aliskiren jgħaddix fil-halib tal-mara. Aliskiren għadja fil-halib ta' firien li kienu qed iredgħu.

Hydrochlorthiazide jgħaddi ġol-halib tal-bniedem bi kwantitajiet żgħir. Thiazides f'dożi għoljin li jikkawżaw dijurezi intensa jistgħu jinibixxu l-produzzjoni tal-halib.

L-użu ta' Riprazo HCT matul it-treddiġh mhuwiex irrakkomandat. Jekk Riprazo HCT jintuża waqt it-treddiġh, id-dożi għandhom jinżammu kemm jista' jkun baxxi.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni. Riprazo HCT x'aktax ma jaffettwax il-hila biex ssuq u thaddem magni. Madankollu, waqt is-sewqan jew thaddim ta' magni għandu jkun meqjus il-fatt li jista' jkun hemm, xi kultant, sturdament jew gheja bl-użu ta' terapija kontra l-pressjoni għolja.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Tahlita aliskiren/hydrochlorothiazide

Is-sigurtà ta' Riprazo HCT kienet evalwata f'9 provi kliniċi b'aktar minn 3,900 pazjent, inklużi aktar minn 700 ikkura għal aktar minn 6 xhur, u 190 għal aktar minn sena. Il-frekwenza ta' reazzjonijiet avversi wriet li m'hemmx assoċjazzjoni mas-sess, età, indiċi tal-massa tal-ġisem, razza jew etniċità. Kura b'Riprazo HCT kellha frekwenza globali ta' esperjenzi avversi b'dożi sa' 300 mg/25 mg simili għall-plaċebo. Reazzjonijiet avversi generalment kienu hfiel fin-natura tagħhom u rarament kienu jehtiegu twaqqif tat-terapija. L-aktar reazzjoni avversa tal-medicina komuni osservata b'Riprazo HCT hija dijarea. Ir-reazzjonijiet avversi tal-medicina rrapportati qabel b'wiehed mill-komponenti individwali ta' Riprazo HCT (aliskiren u hydrochlorothiazide) u elenkati fil-paragrafi rispettivi dwar il-komponenti individwali jistgħu jsehhu b'Riprazo HCT.

Il-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi elenkati hawn taht 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 ($< 1/10,000$) u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mnizzla skond is-serjeta tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

Disturbi gastro-intestinali

Komuni:	Dijarea
---------	---------

Dijarea: Id-dijarea hija reazzjoni avversa għall-medicina marbuta mad-doża għal aliskiren. Fi provi kliniċi kontrollati, il-frekwenza ta' dijarea f'pazjenti kkurati b'Riprazo HCT kienet 1.3% meta mqabbla ma' 1.4% f'pazjenti kkurati b'aliskiren jew 1.9% f'pazjenti kkurati b'hydrochlorothiazide.

Potassium fis-serum: Fi prova klinika kbira ikkontrollata bi placebo, l-effetti opposti ta' aliskiren (150 mg jew 300 mg) u hydrochlorothiazide (12.5 mg jew 25 mg) fuq il-potassium fis-serum bejn wiehed u iehor ibbilanċaw lill-xulxin f'hafna pazjenti. F'pazjenti ohrajn, wiehed jew l-iehor mill-effetti jista' jiddomina. Għandhom jiġu imkejla il-livelli tal-potassium fis-serum b'mod perjodiku sabiex jiġi magħruf jekk hemmx zbilanċ tal-elettroliti f'pazjenti li għandhom riskju f'intervalli xierqa (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

Tagħrif iehor dwar il-komponenti individwali

Reazzjonijiet avversi ohrajn li kienu rrapportati qabel b'wiehed mill-komponenti individwali jistghu jseħhu b'Riprazo HCT anki jekk ma dehrux waqt provi kliniċi.

Aliskiren

Kura b'aliskiren sa 300 mg wasslet għal frekwenza ta' reazzjonijiet avversi simili għall-placebo. Reazzjonijiet avversi generalment kienu hfief u mumentanji fin-natura u rari kienu jeħtieġu t-twaqqif tat-terapija. L-aktar effett avvers tal-medicina komuni huwa dijarea.

Ir-reazzjonijiet avversi tal-medicina magħrufa għall-aliskiren huma pprezentati fit-tabella hawn taħt bl-użu tal-istess konvenzjoni kif imfisser qabel għat-tahlita fissa.

Disturbi fis-sistema nervuża

Komuni:	Sturdament
---------	------------

Disturbi vaskulari

Mhux komuni:	Pressjoni baxxa
--------------	-----------------

Disturbi gastro-intestinali

Komuni:	Dijarea
---------	---------

Disturbi fis-sistema immuni

Rari:	Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva
-------	--

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda

Mhux komuni:	Kaxx, reazzjonijiet avversi serji fuq il-ġilda (SCARs), nekroliżi epidermali tossika (TEN) u reazzjonijiet mukużi fil-halq
--------------	--

Rari:	Anġjoedima
-------	------------

Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi

Komuni:	Artralġja
---------	-----------

Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja

Mhux komuni:	Insuffiċjenza akuta tal-kliwi, indeboliment tal-kliwi
--------------	---

Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata

Mhux komuni:	Edima periferali
--------------	------------------

Investigazzjonijiet

Komuni:	Iperkalimja
---------	-------------

Rari:	Tnaqqis fl-emoglobina, tnaqqis fl-ematokrit
-------	---

Rari:	Żieda fil-kreatinina tad-demem
-------	--------------------------------

Anġjoedema u reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva sehew waqt il-kura b'aliskiren. Fi provi kliniċi kkontrollati, anġjoedema u reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva sehew b'mod rari waqt il-kura b'aliskiren b'rati li setgħu jitqabblu mal-kura bi placebo jew komparaturi.

Każijiet ta' angjoedima jew sintomi li jissuġġerixxu angjoedima (nefha fil-wiċċ, fix-xofftejn, fil-gerżuma u/jew fl-ilsien) kienu wkoll irrappurtati fl-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq. Numru minn dawn il-pazjenti kellhom storja ta' angjoedima jew sintomi li jissuġġerixxu angjoedima, li f'xi każijiet kienet assoċjata mal-ġhotti ta' mediċini oħrajn magħrufa li jikkawżaw angjoedima, inkluż imblokkaturi tal-RAAS (impedituri tal-ACE jew l-ARBs).

Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva kienu rrappurtati wkoll wara li l-prodott tqiegħed fis-suq.

F'każ ta' kwalunkwe sinjali li jindikaw reazzjoni ta' sensitività eċċessiva/ angjoedima (l-aktar tbatija biex tiegħu n-nifs jew tibraxx, ħakk, ħorriqija jew nefha tal-wiċċ, fl-idejn u s-saqajn, għajnejn, xofftejn u/jew ilsien, sturdament), il-pazjenti għandhom iwaqqfu l-kura u jgħamlu kuntatt mat-tabib (ara sezzjoni 4.4).

L-Artralġja giet irrappurtata f'esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq. F'xi każijiet dan sehh bħala parti minn reazzjoni ta' sensitività eċċessiva.

Emoglobina u ematokrit: Deher tnaqqis żgħir fl-emoglobina u ematokrit (medja ta' tnaqqis b'madwar 0.05 mmol/l u 0.16 percentwali tal-volum, rispettivament). Hadd mill-pazjenti ma waqqaf it-terapija minhabba anemija. Dan l-effett jidher ukoll b'agenti oħra li jaħdmu fuq is-sistema renin-angiotensin, bħall-ACEI u l-ARBs.

Potassium fis-serum: Żidiet tal-potassium fis-serum ġew osservati b'aliskiren, u dawn jistgħu jiġu aggravati bl-użu konkomitanti ta' agent oħra li jaħdmu fuq l-RAAS jew bl-użu ta' NSAIDs. B'mod konsistenti mal-prattika medika standard, id-determinazzjoni perjodika tal-funzjoni renali inkluż l-elettroliti fis-serum hija rakkomandata f'każ li jiġi kkunsidrat bħala neċessarju l-ġhotti flimkien ma' sustanzi oħra. L-użu ta' aliskiren ma' ARBs jew ACEIs huwa kontra-indikat f'pazjenti b'dijabete mellitus jew b'indeboliment renali ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) u mhuwiex rakkomandat f'pazjenti oħra (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.1).

Fl-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq, kliewi li ma jaħdmux tajjeb u każi ta' insuffiċjenza akuta tal-kliewi kienu rrappurtati f'pazjenti li kienu f'riskju (ara sezzjoni 4.4). Kien hemm ukoll rapporti ta' edima periferali, zieda fil-kreatinina fid-demm u reazzjonijiet avversi serji fuq il-ġilda (SCARs), inkluża n-nekroliżi epidermali tossika (FEN) u reazzjonijiet mukużi fil-ħalq.

Hydrochlorothiazide

Hydrochlorothiazide għe preskritt b'mod estensiv għal hafna snin, spiss f'dozi oghla minn dawk li jinsabu f'Riprazo HCT. Ir-reazzjonijiet avversi li għejjin għew irrappurtati f'pazjenti li ngħataw kura b'dijuretici thiazide biss, inkluż hydrochlorothiazide:

Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	
Rari:	Tromboċitopenija, xi kultant b'purpura
Rari hafna:	Agranuloċitosi, dipressjoni tal-mudullun tal-għadam, anemija emolitika, lewkopenija
Mhux magħruf:	Anemija aplastika
Disturbi fis-sistema immuni	
Rari hafna:	Sensittività eċċessiva
Disturbi tal-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	
Komuni hafna:	Ipokalimja
Komuni:	Iperuriċemija, ipomanjesimija, iponatrimija
Rari:	Iperkalċimija, Iperglicemija, l-istat metaboliku tad-dijabete jmur għall-aghhar
Rari hafna:	Alkolozi iperkloremika
Disturbi psikjatriċi	
Rari:	Dipressjoni, disturbi fl-irqad
Disturbi fis-sistema nervuża	
Rari:	Sturdament, uġigh ta' ras, parestezija
Disturbi fl-ghajnejn	
Rari:	Indeboliment fil-vista
Mhux magħruf:	Glawkoma gravi fl-angolu tal-gheluq
Disturbi fil-qalb	
Rari:	Arritemiji kardijaċi
Disturbi vaskulari	
Komuni:	Pressjoni baxxa mal-waqqaf
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	
Rari hafna:	Distress respiratorju (inkluż pulmonite u edima fil-pulmuni).
Disturbi gastro-intestinali	
Komuni:	Tnaqqis fl-aptit, dardir hafif u remettar
Rari:	Skimdnja fl-addome, stitikezza, dijarea
Rari hafna:	Pankreatite
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
Rari:	Kolestazi ġol-fwied, suffejra
Disturbi fil-ġilda u tat-tessuti ta' taht il-ġilda	
Komuni:	Urtikarja u forom ohrajn ta' raxx
Rari:	Reazzjonijiet ta' fotosensittività
Rari hafna:	Reazzjonijiet fil-ġilda bħal f'lupus erythematosus, riattivazzjoni ta' lupus erythematosus fil-ġilda, vaskulite li tinnekrotizza u nekrolizi epidermali tossika
Mhux magħruf:	Eritema multiformi
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	
Mhux magħruf:	Spazmi fil-muskoli
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	
Mhux magħruf:	Disfunzjoni fil-kliewi, indeboliment sever tal-kliewi
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	
Komuni:	Impotenza
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	
Mhux magħruf:	Astenja, deni
Investigazzjonijiet	
Komuni hafna:	Żieda fil-kolesterol u t-trigliceridi
Rari:	Glikosurja

4.9 Doża eċċessiva

M'hemmx taghrif dwar il-kura ta' doża eċċessiva b'Riprazo HCT. L-aktar ħaga li x'aktarx tidher b'doża eċċessiva tkun pressjoni baxxa, relatata mal-effett ta' aliskiren li jbaxxi l-pressjoni.

Doża eċċessiva b'hydrochlorothiazide hija assoċjata ma' nuqqas ta' elettroliti (ipokalimja, ipoklorimja, iponatrija) u deidratazzjoni li tiġi minn dijurezi eċċessiva. L-aktar sinjali u sintomi komuni ta' doża eċċessiva huma dardir u nġhas. Ipokalimja tista' twassal għall spażmi tal-muskoli u/jew aritmiji kardijaċi aktar evidenti assoċjati mal-użu fl-istess ħin ta' digitalis glycosides jew ċerti prodotti mediċinali kontra l-aritmiji. Għandu jinbeda trattament ta' sapport jekk jkun hemm ipotensjoni sintomatika.

Fi studju mwettaq f'pazjenti b'mard renali fl-aħħar stadju (ESRD) mogħtija l-emodjalisi, it-tneħħija ta' aliskiren waqt id-djalisi kien baxx (< 2% tat-tneħħija orali). Għaldaqstant id-djalisi mhijiex xierqa sabiex tittratta l-espozizzjoni eċċessiva għal aliskiren.

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Taghrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: Inibitur tar-renin (aliskiren) f'tahlita ma' dijuretiċi (hydrochlorothiazide), Kodiċi ATC: C09XA52

Riprazo HCT jikkombina żewġ sustanzi kontra l-pressjoni għolja biex jikkontrolla il-pressjoni tad-dem u f'pazjenti bi pressjoni għolja naturali: Aliskiren li jgħamel parti minn klassi ta' inibituri tar-renin diretti u hydrochlorothiazide minn klassi ta' dijuretiċi thiazide. It-tahlita ta' dawn iż-żewġ sustanzi b'mekkaniżmi ta' azzjoni kumplementari tipprovdi effett addittiv kontra l-pressjoni għolja, u jbaxxi l-pressjoni bi grad akbar minn kull wieħed mill-komponenti meħudin waħidhom.

Aliskiren

Aliskiren huwa inibitur dirett tar-renin tal-bniedem, attiv b'mod orali, selettiv u potenti, mhux peptajd.

Bl-inibizzjoni tal-enzima renin, aliskiren jinibixxi r-RAAS fil-punt tal-attivazzjoni, u b'hekk jimblokka l-konverżjoni ta' angiotensin f'angiotensin I u jnaqqas il-livell ta' angiotensin I u angiotensin II. Filwat li aġenti oħrajn li jinibixxu r-RAAS (inibituri tal-enzimi li jikkonvertu l-enzimi (ACEI) u imblukkatur tar-riċetturi ta' angiotensin II (ARB)) jikkawżaw żieda ta' kumpens fl-attività ta' renin fil-plażma (PRA), il-kura b'aliskiren tnaqqas il-PRA f'pazjenti bil-pressjoni għolja b'madwar 50 sa 80%. Tnaqqis simili deher meta aliskiren ingħata ma' aġenti kontra l-pressjoni għolja oħrajn. L-implikazzjonijiet kliniċi tad-differenzi fl-effett fuq il-PRA mhux magħrufin sa' issa.

F'pazjenti bil-pressjoni għolja, l-għotja darba kuljum ta' aliskiren b'doži ta' 150 mg u 300 mg ikkawżaw tnaqqis dipendenti mid-doża fil-pressjoni tad-dem sistolika u dijastolika li nżammu fuq perijodu sħiħ ta' 24 siegħa tal-intervall bejn id-doži (b'hekk zammew il-benefiċċju ta' kmieni filgħodu) b'medja fil-proporzjon bejn l-oġħla u l-anqas għar-rispons dijastoliku sa' 98% għad-doża ta' 300 mg. 85 sa 90% tal-effett massimu li jbaxxi l-pressjoni deher wara ġimghatejn. L-effett li jbaxxi l-pressjoni inżamm waqt kura li nġhatat fit-tul (12-il xahar), u ma kienetx tiddependi mill-età, sess, indiċi tal-massa tal-ġisem u razza.

Hemm studji dwar terapija ikkombinata għal aliskiren miżjud ma' dijuretiku hydrochlorothiazide, l-imblukkatur tal-kanali tal-calcium amlodipine u l-l-imblukkatur beta atenolol. Dawn il-kombinazzjonijiet kienu effikaċji u tollerati sew.

L-effikaċċja u s-sigurtà tat-terapija b'aliskiren tqabblu mat-terapija b'ramipril waqt studju mhux inferjuri li dam għaddej 9 xhur fost 901 pazjent anzjan (≥ 65 sena) bi pressjoni għolja sistolika essenzjali. Inghataw 150 mg jew 300 mg aliskiren kuljum jew 5 mg jew 10 mg ramipril kuljum għal 36 ġimgħa bil-possibbiltà ta' terapija miżjuda b'hydrochlorothiazide (12.5 mg jew 25 mg) fit-12-il ġimgħa, u amlodipine (5 mg jew 10 mg) fit-22 ġimgħa. Matul medda ta' 12-il ġimgħa, il-monoterapija b'aliskiren naqqset il-pressjoni sistolika/dijastolika tad-demem b'14.0/5.1 mmHg, meta mqabbel mal-11.6/3.6 mmHg għal ramipril, konsistenti b'aliskiren li mhuwiex inferjuri għal ramipril bid-dozi magħzula u d-differenzi fil-pressjoni sistolika u dijastolika tad-demem kienu sinjifikanti statistikament. It-tollerabbiltà kienet komparabbli fiż-żewġ gruppi ttrattati, madanakollu s-soghla kienet aktar irrappurtata b'ramipril milli b'aliskiren (14.2% vs. 4.4%), filwaqt li d-dijarrea kienet aktar komuni b'aliskiren milli b'ramipril (6.6% vs. 5.0%).

Fi studju ta' 8 ġimgħat f'754 anzjan bi pressjoni għolja (≥ 65 sena) u pazjenti anzjani hafna (30% ≥ 75 sena) l-ghoti ta' aliskiren b'dozi ta' 75 mg, 150 mg u 300 mg pprovdew tnaqqis superjuri statistikament sinifikanti fil-pressjoni tad-demem (kemm sistolika u dijastolika) meta mqabbel ma' placebo. Ma deher l-ebda effett ta' tnaqqis ieħor fil-pressjoni tad-demem meta nghataw 300 mg aliskiren imqabbel ma' 150 mg aliskiren. It-tliet dozi kollha kienu ttollerati sew kemm fl-anzjani u f'pazjenti anzjani hafna.

Ma kienx hemm evidenza ta' pressjoni baxxa bl-ewwel doza u l-ebda effett fuq r-rata tal-polz f'pazjenti ikkurati fi studji kliniċi kkontrollati. Meta twaqqfet it-terapija, l-pressjoni reġgħet lura għall-livelli tal-linja bażi fuq perijodu ta' numru ta' ġimgħat, mingħajr ma kien hemm effett rebound għall-pressjoni tad-demem jew PRA.

Waqt studju li dam għaddej 36 ġimgħa fost 820 pazjent b'disfunzjoni iskemika tal-ventrikolu xellugi, ma deher l-ebda tibdil fl-immudellar mill-ġdid tal-ventrikolu li kien evalwat permezz tal-volum sistoliku aħħari tal-ventrikolu xellugi b'aliskiren meta mqabbel mal-placebo fil-quċċata tat-terapija ta' sfond.

Ir-rati kkombinati ta' mewt kardjovaskulari, teħid l-isptar minhabba infart, attackki tal-qalb rikorrenti, puplesija u mewt għal għarrieda wara li l-pazjent kien reġa' gie f'sensih kienu jixbhu lil xulxin fil-grupp mogħti aliskiren u fil-grupp mogħti l-placebo. Madanakollu, f'pazjenti mogħtija aliskiren kien hemm rata oghla b'mod qawwi ta' iperkalemija, ipotensjoni u disfunzjoni tal-kliewi meta mqabbel mal-grupp mogħti l-placebo.

Aliskiren kien evalwat għall-benefiċċju kardjovaskulari u/jew tal-kliewi fi studju randomised, double-blind, kontrollat bi placebo f'8,606 pazjent b'dijabete tat-tip 2 u b'mard tal-kliewi kroniku (evidenzjat minn u proteinurja u/jew $GFR < 60$ ml/min/1.73 m²) bi jew mingħajr mard kardjovaskulari. Fil-maġġoranza tal-pazjenti l-pressjoni tad-demem fl-arterji kienet ikkontrollata sew fil-linja bażi. It-tragward finali primarju kien taħlita ta' kumplikazzjonijiet kardjovaskulari u renali.

F'dan l-istudju, aliskiren 300 mg kien imqabbel ma' placebo meta gie miżjud ma' standard ta' kura li kien jinkludi jew impeditur tal-enzima li tikkonverti angiotensin, jew imblokkatur tar-riċetturi ta' angiotensin. L-istudju twaqqaf qabel iż-żmien minhabba li kien probabbli li l-partecipanti ma kienux se jibbenefikaw minn aliskiren. Riżultati ta' studji preliminari indikaw proporzjon ta' periklu għat-tragward finali primarju ta' 1.09 favur placebo (95% *Confidence Interval*: 0.97, 1.22, 2-sided $p=0.17$). Barra minn hekk, kienet osservata inċidenza akbar ta' kondizzjonijiet avversi serji b'aliskiren meta mqabbel ma' placebo għal kumplikazzjonijiet renali (4.7% kontra 3.3%), iperkalemija (36.9% kontra 27.1%), pressjoni baxxa (18.4% kontra 14.6%) u puplesija (2.7% kontra 2.0%). L-inċidenza akbar ta' puplesija mhux fatali kienet oghla f'pazjenti b'insuffiċjenza renali.

Hydrochlorothiazide

Is-sit ta' fejn jaħdmu d-dijuretici thiazide huwa l-aktar it-tubu distali konvolut renali. Intwera li hemm riċettur li għandu affinità għolja fil-kortiċi renali bħala s-sit ewlieni fejn jehel u jaħdem id-dijuretiku thiazide u jiġi inibit it-trasport ta' NaCl fit-tubu distali konvolut. Il-mod ta' kif jaħdmu d-dijuretici thiazide huwa permezz tal-inibizzjoni tas-simportatur Na^+Cl^- billi jikkompeti għas-sit tas- Cl^- , b'hekk jeffettwa il-mekkanizmi li bihom jerggħu jiġu assorbiti l-elettroliti: iżid direttament l-eskrezzjoni ta' sodium u chloride b'madwar l-istess ammont, u indirettament b'din l-azzjoni dijuretika billi jnaqqas il-volum tal-plażma, b'konsegwenza ta' zidiet fl-attività tar-renin fil-plażma, sekrezzjoni ta' aldosterone u telf tal-potassium fl-awrina tnaqqis tal-potassium fis-serum.

Aliskiren/hydrochlorothiazide

L fuq minn 3,900 pazjent bil-pressjoni għolja irċieview Riprazo HCT darba kuljum fi provi kliniċi.

F'pazjenti bil-pressjoni għolja, l-ghotja ta' Riprazo HCT ipprovdiet tnaqqis dipendenti fuq id-doża kemm fil-pressjoni sistolika kif ukoll dijastolika li nżammu fuq il-perijodu kollu tal-24 siegħa intervall bejn id-doži. L-effett kontra l-pressjoni għolja jidher l-aktar fi żmien ġimgħa u l-akbar effett jidher l-aktar wara 4 ġimgħat. L-effett li jbaxxi l-pressjoni inżamm waqt kura fit-tul, u ma kienx jiddependi fuq l-età, sess, indiċi tal-massa tal-ġisem jew etniċità. L-effett kontra l-pressjoni għolja ta' doża waħda tat-taħlita inżamm għal 24 siegħa. Meta twaqqfet il-kura b'aliskiren (aliskiren b'hydrochlorothiazide jew mingħajru miżjud), il-pressjoni tad-demmm marret lura għal-linja bażi b'mod gradwali (3-4 ġimgħat) mingħajr ma deher ebda effett *rebound*.

Riprazo HCT kien studjat fi prova ikkontrollata bi placebo li kienet tinkludi 2,762 pazjent bil-pressjoni għolja bil-pressjoni dijastolika ≥ 95 mmHg u < 110 mmHg (pressjoni medja tal-linja bażi ta' 153.6/99.2 mmHg). F'dan l-istudju, Riprazo HCT f'doži minn 150 mg/12.5 mg sa 300 mg/25 mg ikkawżaw tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm (sistolika/dijastolika) minn 17.6/11.9 mmHg sa 21.2/14.3 mmHg, rispettivament, imqabbla ma' 7.5/6.9 mmHg bil-placebo. L-akbar tnaqqis tal-pressjoni b'dawn id-doži imhalta kienu akbar b'mod sinifikanti minn dawk miksuba bid-doži rispettivi ta' aliskiren u hydrochlorothiazide użati waħidhom. It-taħlita ta' aliskiren u hydrochlorothiazide innwutralizzat iż-żieda reattiva ta' PRA ikkawżata minn hydrochlorothiazide.

Meta tingħata f'pazjenti li jsofru minn pressjoni għolja u li għandhom pressjoni għolja hafna (pressjoni sistolika ≥ 160 mmHg u/jew pressjoni dijastolika ≥ 100 mmHg), doži ta' Riprazo HCT minn 150 mg/12.5 mg sa 300 mg/25 mg mogħtija mingħajr titrazzjoni tad-doża aktar minn monoterapija wrew rati ta' kontroll tal-pressjoni sistolika/dijastolika tad-demmm ($< 140/90$ mmHg) meta imqabbla ma' monoterapija rispettivi. F'din il-popolazzjoni, Riprazo HCT 150 mg/12.5 mg sa 300 mg/25 mg ipprovdiet tnaqqis fil-pressjoni sistolika/dijastolika tad-demmm minn 20.6/12.4 mmHg sa 24.8/14.5 mmHg, li kienu superjuri b'mod sinifikanti għal monoterapija rispettivi. Is-sigurtà tat-terapija kombinata kienet simili għall-monoterapija rispettivi kienet x'kienet is-severità tal-pressjoni għolja u irrispettivament minn jekk kienx hemm ukoll riskji kardjovaskulari. Pressjoni baxxa u kazijiet avversi relatati ma kienux komuni bil-kura kombinata bl-ebda żieda f'pazjenti anzjani.

Fi studju fuq 880 pazjent randomised li ma wrewx rispons xieraq għal kura b'aliskiren 300 mg, it-taħlita aliskiren/hydrochlorothiazide 300 mg/25 mg ikkawżat tnaqqis fil-pressjoni sistolika/dijastolika tad-demmm ta' 15.8/11.0 mmHg, li kienet akbar b'mod sinifikanti minn monoterapija b'aliskiren 300 mg. Fi studju b'722 pazjent randomised li ma wrewx rispons xieraq għal kura b'hydrochlorothiazide 25 mg, it-taħlita ta' aliskiren/hydrochlorothiazide 300 mg/25 mg ikkawżat tnaqqis fil-pressjoni sistolika/dijastolika tad-demmm ta' 16.78/10.7 mmHg, li kienu akbar b'mod sinifikanti mill-monoterapija b'hydrochlorothiazide waħdu.

Fi prova klinika ohra, l-effikaċja u s-sigurtà ta' Riprazo HCT hċ kienet evalwata f'489 pazjent obeż bi pressjoni għolja li ma wrewx rispons għal hydrochlorothiazide 25 mg (linja bażi tal-pressjoni sistolika/dijastolika tad-demmi 149.4/96.8 mmHg). F'din il-popolazzjoni li hi diffiċli biex tikkura, Riprazo HCT ikkawza tnaqqis fil-pressjoni (sistolika/dijastolika) ta' 15.8/11.9 mmHg imqabbel ma' 15.4/11.3 mmHg għal irbesantan/hydrochlorothiazide, 13.6/10.3 mmHg għal amlodipine/hydrochlorothiazide u 8.6/7.9 mmHg għal monoterapija b'hydrochlorothiazide, b'sigurtà simili għal monoterapija b'hydrochlorothiazide.

Fi studju f'183 pazjent randomised bi pressjoni għolja severa (medja tal-pressjoni dijastolika bilqiegħda ta' ≥ 105 u < 120 mmHg), kura b'kors ta' aliskiren bl-opzjon li jizdied hydrochlorothiazide 25 mg deher li kien sigur u effikaċji biex ibaxxi l-pressjoni.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Aliskiren

Assorbiment

Wara assorbiment orali, il-konċentrazzjonijiet ta' aliskiren fil-plażma laħqu l-quċċata wara 1-3 sigħat. Il-biodisponibilità assoluta ta' aliskiren hija madwar 2-3%. Ikliet b'kontenut għoli ta' xaħam naqqsu is- C_{max} b' 85% u l-AUC b'70%. Konċentrazzjonijiet fil-plażma fi stat fess jintlaħqu fi żmien 5-7 ijiem wara li jingħata darba kuljum u l-livelli ta' stat fess huma darbtejn oghla minn dik li tintlaħq bl-ewwel doża.

Distribuzzjoni

Wara li jingħata minn ġol-vina, il-medja tal-volum ta' distribuzzjoni fi stat fess hija madwar 135 litru, li jindika li aliskiren jinfirex b'mod estensiv fl-ispazju extravascolari. Ir-rabta mal-proteini fil-plażma ta' aliskiren hija moderata (47-51%) u ma tiddependix fuq il-konċentrazzjoni.

Metabolizmu u eliminazzjoni

Il-medja tal-half-life hija madwar 40 siegħa (medda bejn 34-41 siegħa). Aliskiren jiġi eliminat bhala kompost kimiku mhux mibdul fl-ippurgar (irkupra tad-doża orali radjuattiva = 91%). Madwar 1.4% tad-doża orali totali tiġi metabolizzata. L-enzima responsabbli għal dan il-metabolizmu hija CYP3A4. Madwar 0.6% tad-doża tiġi rkuprata mill-awrina wara doża li tingħata mill-ħalq. Wara l-ghotja minn ġol-vina, it-tneħhija medja mill-plażma hija madwar 9 l/h.

Il-kwalità lineari

L-esponiment għal aliskiren zjed ftit b'mod aktar minn proporzjonali għaż-żieda fid-doża. Wara li tingħata doża waħda fil-medda ta' doži bejn 75 u 600 mg, meta d-doża tiġi rduppjata jkun hemm zieda ta' ~2.3 u 2.6-il darba fl-AUC u s- C_{max} rispettivament. Mekkanizmi responsabbli għad-devjazzjoni mill-proporzjon mad-doża ma ġewx identifikati. Mekkanizmu possibli huwa s-saturazzjoni tat-trasportaturi fis-sit tal-assorbiment jew fir-rotta ta' tneħhija mill-fwied u mill-marrara.

Hydrochlorothiazide

Assorbiment

L-assorbiment ta' hydrochlorothiazide, wara doża mill-ħalq, huwa mgħaġġel (t_{max} madwar sagħtejn). Iż-żieda fil-medja tal-AUC hija lineari u fi proporzjon mad-doża fil-medda terapewtika.

L-effett tal-ikel fuq l-assorbiment ta' hydrochlorothiazide, jekk hemm għandu tifsira klinika minima. Il-bijodisponibilità assoluta ta' hydrochlorothiazide hija ta' bejn 70% wara l-ghoti mill-ħalq.

Distribuzzjoni

Il-volum ta' distribuzzjoni li jidher huwa minn 4-8 l/kg. Hydrochlorothiazide li jiċċirkola huwa mwahħal ma' proteini tas-serum (40-70%), l-aktar mal-albumina tas-serum. Hydrochlorothiazide jakkumula wkoll fl-eritroċiti f'bejn wieħed u iehor 3 darbiet aktar mill-livell li jkun hemm fil-plażma.

Metaboliżmu u eliminazzjoni

Hydrochlorothiazide ġeneralment jiġi mneħħi bħala sustanza mhux mibdula. Hydrochlorothiazide jitneħħa mill-plażma b' medja tal-*half-life* ta' bejn 6 u 15-il siegħa fil-fażi ta' eliminazzjoni terminali. M'hemmx bidla fil-kinetiki ta' hydrochlorothiazide minn dożi ripetuti, u l-akkumulazzjoni hi minima meta tingħata doża darba kuljum. Hemm aktar minn 95% tad-doża assorbita li tiġi mneħħija bħala sustanza mhux mibdula fl-awrina. It-tneħħija renali hija magħmula minn filtrazzjoni passiva u sekrezzjoni attiva għal ġot-tubu ż-żgħir renali.

Aliskiren/hydrochlorothiazide

Wara li jingħataw pilloli ta' Riprazo HCT, il-medji tal-ħin tal-quċċati tal-koncentrazzjoni huwa fi żmien siegħa għal aliskiren u 2.5 siegħa għal hydrochlorothiazide.

Ir-rata u l-livell ta' assorbiment ta' Riprazo HCT huma ekwivalenti għal biodisponibilità ta' aliskiren u hydrochlorothiazide meta jingħataw bħala monoterapiji individwali. L-effett li deher bl-ikel kien simili għal Riprazo HCT bhal dak tal-monoterapiji individwali.

Karatteristiċi f' pazjenti

Riprazo HCT intwera li huwa effettiv bħala kura li tingħata darba kuljum kontra l-pressjoni għolja f' pazjenti aduti, ikun x' ikun is-sess, l-età, l-indiċi tal-massa tal-ġisem u l-etniċità.

Il-farmakokinetika ta' aliskiren mhumiex effettwati b' mod sinifikanti f' pazjenti b' mard tal-fwied ħafif għal moderat. B'hekk, mhux meħtieġ li jkun hemm aġġustar tad-doża tal-bidu f' pazjenti b' indeboliment tal-fwied ħafif għal moderat. M'hemmx dejta dwar pazjenti b' indeboliment sever tal-fwied ikkurati b' Riprazo HCT. Riprazo HCT huwa kontra-indikat f' pazjenti b' mard sever tal-fwied (ara sezzjoni 4.3).

M'hemmx bżonn ta' aġġustar tad-doża f' pazjenti b' indeboliment renali ħafif għal moderat (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4). Fil-preżenza ta' indeboliment tal-kliewi, il-quċċata medja tal-livelli tal-plażma u l-valuri AUC ta' hydrochlorothiazide jiżdiedu u r-rata ta' tneħħija tal-awrina tonqos. F' pazjenti b' indeboliment tal-kliewi bejn ħafif u moderat, dehret żieda tripla fl-AUC ta' hydrochlorothiazide. F' pazjenti b' indeboliment renali qawwi dehret żieda ta' 8 darbiet fl-AUC. Riprazo HCT huwa kontra-indikat f' pazjenti li jbatu minn anurja jew indeboliment renali sever ($GFR < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) u l-użu konkomitanti ta' Riprazo HCT ma' ARBs jew ACEIs huwa kontra-indikat f' pazjenti b' indeboliment renali ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (ara sezzjoni 4.3).

Il-farmakokinetiki ta' aliskiren kienu evalwati f' pazjenti b' mard renali fl-aħħar stadju mogħtija l-emodijalisi. L-ġhoti ta' doża waħda ta' 300 mg aliskiren kienet assoċjata ma' tibdiliet baxxi tal-farmakokinetiki ta' aliskiren (bidla fis- C_{max} ta' anqas minn 1.2 drabi; żieda fil-AUC sa 1.6 drabi) mqabbel ta' pazjenti b' saħħithom imlaqqgħin. Iż-żmien meta nġhatat l-emodijalisi ma biddilx b' mod qawwi l-farmakokinetiki ta' aliskiren f' pazjenti b' ESRD. Għaldaqstant, jekk jeħtieġ li aliskiren jingħata lil pazjenti b' ESRD li qed jingħataw l-emodijalisi, bidla fid-doża ma joffrix garanzija f' dawn il-pazjenti. Madanakollu, l-użu ta' aliskiren mhuwiex irrakkomandat f' pazjenti b' indeboliment tal-kliewi qawwi (ara sezzjoni 4.4).

M'hemmx bżonn ta' aġġustar tad-doża tal-bidu għall-pazjenti anzjani. Tagħrif limitat jissuġġerixxi li t-tneħħija sistemika ta' hydrochlorothiazide tonqos kemm f' individwi anzjani b' saħħithom kif ukoll f' dawk bi pressjoni għolja meta mqabbla ma' voluntiera żgħar b' saħħithom.

M'hemmx dejta farmakokinetika għall-popolazzjoni pedjatrika.

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

Studji b'aliskiren dwar is-sigurtà farmakoloġika ma wrew l-ebda effetti avversi fuq is-sistema nervuża ċentrali, respiratorja jew funzjoni kardjovaskulari. Is-sejbiet waqt studji ta' tossiċità f'annimali minn dozi ripetuti kienu konsistenti mal-irritazzjoni lokali li hi maghrufa jew mal-effetti farmakoloġiċi mistennija ta' aliskiren. Ma nstabx li kien hemm xi potenzjal karċinoenu għal aliskiren fi studju fuq firien li dam sentejn u fi studju fuq ġrieden transġeniċi li dam 6 xhur. Każ ta' adenoma fil-kolon u każ ta' adenokarċinoma fil-musrana l-għamja li kien registrat fi firien b'doża ta' 1,500 mg/kg/jum ma kienux statistikament sinifikanti. Aliskiren ma kellux potenzjal mutaġeniku, tossiċità fuq l-embriju-fetu jew teratoġeniċità. Il-fertilità, żvilupp ta' qabel it-twelid u ta' wara t-twelid ma kienux effettwati fil-firien.

Evalwazzjonijiet ta' qabel l-użu kliniku biex jindikaw il-bżonn li jingħata hydrochlorothiazide fi bnedmin kienu jinkludu essejs ġenotossiċi u tossiċità riproduttiva u studji dwar kanċeroġeniċità f'annimali gerriema. Hemm dejta kliniċi estensivi għal hydrochlorothiazide u dawn kienu riflessi fis-sezzjonijiet rilevanti.

Is-sejbiet osservati fl-istudji ta' tossiċità ta' ġimagħtejn u 13-il ġimgħa kienu konsistenti ma' dawk osservati qabel b'monoterapiji ta' aliskiren u hydrochlorothiazide. Ma kienu osservati l-ebda sejbiet ġodda jew mhux mistennija ta' rilevanza għall-użu uman. Żieda fil-vakwolarazzjoni ċellulari taż-żona glomerulosa tal-glandola adrenali kienet osservata waqt l-istudju ta' tossiċità ta' 13-il ġimgħa fil-firien. Is-sejba kienet osservata f'annimali kkurati b'hydrochlorothiazide iżda mhux f'dawk l-annimali li rievew aliskiren waħdu jew sustanza mingħajr il-medicina. Ma kienx hemm evidenza li din is-sejba kienet akbar fit-tahlita aliskiren/hydrochlorothiazide minhabba li denret biss f'qawwa minima fl-annimali kollha.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

Qalba tal-pillola:

Cellulose microcrystalline

Crospovidone

Lactose monohydrate

Wheat starch

Povidone

Magnesium stearate

Silica colloidal anhydrous

Talc

Kisja:

Talc

Hypromellose

Macrogol

Titanium dioxide (E171)

Red iron oxide (E172)

Yellow iron oxide (E172)

6.2 Inkompatibilitajiet

Ma jghoddx f'dan il-każ.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

24 xahar

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

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

Folji PA/Alu/PVC – Alu:
Pakketti b'wiehed li jkun fihom 7, 14, 28, 30, 50 jew 56 pillola.
Pakketti b'ħafna li jkun fihom 90, 98 jew 280 pillola.

Folji PVC/ polychlorotrifluoroethylene (PCTFE) – Alu:
Pakketti b'wiehed li jkun fihom 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 jew 98 pillola.
Pakketti b'wiehed (folja mtaqqba b'doża waħda) li jkun fihom 56 x 1 pillola.
Pakketti b'ħafna li fihom 280 pillola.
Pakketti b'ħafna (folja mtaqqba b'doża waħda) li jkun fihom 98 x 1 pillola.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jew tal-qawwiet kollha jkunu għall-skop kummerċjali.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

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

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

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ir-Renju Unit

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

EU/1/11/680/061-080

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

13.04.2011

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq is-sit elettroniku ta' l-Aġenzija Ewropea dwar il-Medicini <http://www.ema.europa.eu>

ANNEX II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU
- Ċ. KONDIZZJONIJIET GHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI
GHAT-TQEGHD FIS-SUQ

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

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

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
IT-80058 Torre Annunziata/NA
L-Italja

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

Prodott mediċinali li jingħata bir-ricetta tat-tabib.

Ċ. KONDIZZJONIJIET OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEĠĦID FIS-SUQ

Sistema ta' Farmakovigilanza

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jiżgura li s-sistema ta' farmakovigilanza ppreżentata f'Modulu 1.8.1 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq tkun fis-seħħ u tiffunzjona qabel u waqt li l-prodott mediċinali jkun fis-suq.

Sistema ta' l-immaniġġar tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet ta' farmakovigilanza kif deskrit fil-Pjan ta' Farmakovigilanza kif inhu maqbul fil-RMP ppreżentat f'Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti tal-RMP kif maqbul mill-Kumitat għall-Prodotti Mediċinali għall-Użu mill-Bniedem (CHMP).

Kif imsemmi fil-linji gwida tas-CHMP dwar sistemi tal-immaniġġar tar-Riskju għal prodotti mediċinali għall-użu mill-bniedem, l-RMP aġġornat irid jiġi ppreżentat fl-istess żmien mar-Rapport Perjodiku ta' Aġġornament dwar is-Sigurtà (PSUR) li jmiss.

Barra minn hekk l-RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta tasal informazzjoni għida li jista' jkollha impatt fuq l-Ispesifikazzjonijiet tas-Sigurtà, fuq il-Pjan ta' Farmakovigilanza jew l-attivitajiet ta' minimizzazzjoni tar-riskju;
- Fi żmien 60 jum minn meta jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskju);
- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni.

- **KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD L-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Mhux applikabbli.

- **OBBLIGU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZJONI JIĠU KOMPLUTI**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jagħmel, fiż-żmien stipulat, il-miżuri li ġejjin

Deskrizzjoni	Data mistennija
Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jippreżenta r-riżultati finali u r-rapport ta' studju finali dwar il-fażi tat-trattament ta' kura attiva tal-istudju ALTITUDE meta dawn isiru disponibbli.	31 ta' Lulju 2012
Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jippreżenta pjan tal-immaniġġar tar-riskju (RMP) aġġornat li jiddeskrivi b'mod xieraq it-tħassib rigward is-sigurtà, l-attivitàjiet ta' farmakoviġilanza u l-interventi kollha maħsuba biex ir-riskji kollha jiġu identifikati, ikkaratterizzati, ipprevjenuti jew minimizzati.	Fi żmien xahar wara li tohrog id-deċiżjoni tal-Kummissjoni

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

ANNEX III

TIKKETTA U FULJETT JA TAGHRIF

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzati

A. TIKKETTA

Prodott medičinali li m'ghadux awtorizzat

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAXXA LI TINTLEWA GHALL-PAKKETT B'WIEHED LI FIIH FOLJI TAL-PVC/PCTFE

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Riprazo HCT 150 mg/12.5 mg pilloli miksijin b'rita
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 150 mg aliskiren (b'hala hemifumarate) u 12.5 mg hydrochlorothiazide.

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Fih lactose u wheat starch.
Ara l-fuljett ghal aktar taghrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

7 pilloli miksijin b'rita
14-il pillola miksija b'rita
28 pillola miksija b'rita
30 pillola miksija b'rita
50 pillola miksija b'rita
56 pillola miksija b'rita
90 pillola miksija b'rita
98 pillola miksija b'rita

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

EXP

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/11/680/010	7 pilloli miksijin b'rita
EU/1/11/680/011	14-il pillola miksija b'rita
EU/1/11/680/012	28 pillola miksija b'rita
EU/1/11/680/013	30 pillola miksija b'rita
EU/1/11/680/014	50 pillola miksija b'rita
EU/1/11/680/015	56 pillola miksija b'rita
EU/1/11/680/016	56 pillola miksija b'rita (56x1; folja mtaqqba b'doza wahda)
EU/1/11/680/017	90 pillola miksija b'rita
EU/1/11/680/018	98 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Riprazo HCT 150 mg/12.5 mg

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAXXA LI TINTLEWA GHALL-PAKKETT B'WIEHED LI FIIH FOLJI PA/ALU/PVC

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Riprazo HCT 150 mg/12.5 mg pilloli miksijin b'rita
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 150 mg aliskiren (bhala hemifumarate) u 12.5 mg hydrochlorothiazide.

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Fih lactose u wheat starch.
Ara l-fuljett ghal aktar taghrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

7 pilloli miksijin b'rita
14-il pillola miksija b'rita
28 pillola miksija b'rita
30 pillola miksija b'rita
50 pillola miksija b'rita
56 pillola miksija b'rita

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

EXP

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 TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ir-Renju Unit

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

EU/1/11/680/001	7 pilloli miksijin b'rita
EU/1/11/680/002	14-il pillola miksija b'rita
EU/1/11/680/003	28 pillola miksija b'rita
EU/1/11/680/004	30 pillola miksija b'rita
EU/1/11/680/005	50 pillola miksija b'rita
EU/1/11/680/006	56 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Riprazo HCT 150 mg/12.5 mg

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

FOLJI (PVC/PCTFE JEW PA/ALU/PVC)

FOLJI (KALENDARJU)(PVC/PCTFE JEW PA/ALU/PVC)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Riprazo HCT 150 mg/12.5 mg pilloli miksijin b'rita

Aliskiren/hydrochlorothiazide

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

Novartis Europharm Limited

3. DATA TA' META JISKADI

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

It-Tnejn

It-Tlieta

L-Erbgħa

Il-Hamis

Il-Ġimgħa

Is-Sibt

Il-Hadd

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

**KARTUNA TAN-NOFS TAL-PAKKETTI B'HAFNA (MINGHAJR IL-KAXXA Ċ-ĊELESTI)
LI JKUN FIHA IL-FOLJI PVC/PCTFE**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Riprazo HCT 150 mg/12.5 mg pilloli miksijin b'rita
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 150 mg aliskiren (b'hala hemifumarate) u 12.5 mg hydrochlorothiazide.

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Fih lactose u wheat starch.
Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

14-il pillola miksija b'rita
Jagħmel parti mill-pakkett b'hafna li jinkludi 20 pakkett, kull wiehed fih 14-il pillola.
49 pillola miksija b'rita
Jagħmel parti mill-pakkett b'hafna li jinkludi 2 pakketti, kull wiehed fih 49 pillola.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JINTLAĦAQQ 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

EXP

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ir-Renju Unit

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

EU/1/11/680/020	280 pillola miksija b'rita (20x14)
EU/1/11/680/019	98 pillola miksija b'rita (2x49, folja mtaqqba b'doża wahda)

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Riprazo HCT 150 mg/12.5 mg

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

**KARTUNA TAN-NOFS TAL-PAKKETTI B'HAFNA (MINGHAJR IL-KAXXA Ċ-ĊELESTI)
LI JKUN FIHA IL-FOLJI PA/ALU/PVC**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Riprazo HCT 150 mg/12.5 mg pilloli miksijin b'rita
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 150 mg aliskiren (b'hala hemifumarate) u 12.5 mg hydrochlorothiazide.

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Fih lactose u wheat starch.
Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

14-il pillola miksija b'rita
Jagħmel parti mill-pakkett b'hafna li jinkludi 20 pakkett, kull wiehed fih 14-il pillola.
30 pillola miksija b'rita
Jagħmel parti mill-pakkett b'hafna li jinkludi 3 pakketti, kull wiehed fih 30 pillola.
49 pillola miksija b'rita
Jagħmel parti mill-pakkett b'hafna li jinkludi 2 pakketti, kull wiehed fih 49 pillola.

5. MOD TA' KIF U MNĠJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif 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

EXP

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/11/680/009	280 pillola miksija b'rita (20x14)
EU/1/11/680/007	90 pillola miksija b'rita (3x30)
EU/1/11/680/008	98 pillola miksija b'rita (2x49)

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI GENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Riprazo HCT 150 mg/12.5 mg

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA TAL-PAKKETTI B'HAFNA (INKLUŻA L-KAXXA Ċ-ĊELESTI) LI JKUN FIHA L-FOLJI PVC/PCTFE

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Riprazo HCT 150 mg/12.5 mg pilloli miksijin b'rita
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 150 mg aliskiren (b'hala hemifumarate) u 12.5 mg hydrochlorothiazide.

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Fih lactose u wheat starch.
Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

98 pillola miksija b'rita
Pakkett b'hafna li jinkludi 2 pakketti, kull wiehed fih 49 pillola.
280 pillola miksija b'rita
Pakkett b'hafna li jinkludi 20 pakkett, kull wiehed fih 14-il pillola.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

6. TWISSIJA SPECJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAĦAQQ 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

EXP

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ir-Renju Unit

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

EU/1/11/680/019	98 pillola miksija b'rita (2x49; foġja mtaqqba b'doża waħda)
EU/1/11/680/020	280 pillola miksija b'rita (20x14)

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Riprazo HCT 150 mg/12.5 mg

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA TAL-PAKKETTI B'HAFNA (INKLUŻA L-KAXXA Ċ-ĊELESTI) LI JKUN FIHA L-FOLJI PA/ALU/PVC

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Riprazo HCT 150 mg/12.5 mg pilloli miksijin b'rita
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 150 mg aliskiren (b'hala hemifumarate) u 12.5 mg hydrochlorothiazide.

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Fih lactose u wheat starch.
Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

98 pillola miksija b'rita
Pakkett b'hafna li jinkludi 2 pakketti, kull wiehed fih 49 pillola.
280 pillola miksija b'rita
Pakkett b'hafna li jinkludi 20 pakkett, kull wiehed fih 14-il pillola.
90 pillola miksija b'rita
Pakkett b'hafna li jinkludi 3 pakketti, kull wiehed fih 30 pillola.

5. MOD TA' KIF U MNENJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif 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

EXP

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/11/680/008	98 pillola miksija b'rita (2x49)
EU/1/11/680/009	280 pillola miksija b'rita (20x14)
EU/1/11/680/007	90 pillola miksija b'rita (3x30)

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI GENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Riprazo HCT 150 mg/12.5 mg

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAXXA LI TINTLEWA GHALL-PAKKETT B'WIEHED LI FIH FOLJI TAL-PVC/PCTFE

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Riprazo HCT 150 mg/25 mg pilloli miksijin b'rita
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 150 mg aliskiren (bhala hemifumarate) u 25 mg hydrochlorothiazide.

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Fih lactose u wheat starch.
Ara l-fuljett ghal aktar taghrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

7 pilloli miksijin b'rita
14-il pillola miksija b'rita
28 pillola miksija b'rita
30 pillola miksija b'rita
50 pillola miksija b'rita
56 pillola miksija b'rita
90 pillola miksija b'rita
98 pillola miksija b'rita

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

EXP

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/11/680/030	7 pilloli miksijin b'rita
EU/1/11/680/031	14-il pillola miksija b'rita
EU/1/11/680/032	28 pillola miksija b'rita
EU/1/11/680/033	30 pillola miksija b'rita
EU/1/11/680/034	50 pillola miksija b'rita
EU/1/11/680/035	56 pillola miksija b'rita
EU/1/11/680/036	56 pillola miksija b'rita (56x1; folja mtaqqba b'doza wahda)
EU/1/11/680/037	90 pillola miksija b'rita
EU/1/11/680/038	98 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Riprazo HCT 150 mg/25 mg

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAXXA LI TINTLEWA GHALL-PAKKETT B'WIEHED LI FIIH FOLJI PA/ALU/PVC

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Riprazo HCT 150 mg/25 mg pilloli miksijin b'rita
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 150 mg aliskiren (bhala hemifumarate) u 25 mg hydrochlorothiazide.

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Fih lactose u wheat starch.
Ara l-fuljett ghal aktar taghrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

7 pilloli miksijin b'rita
14-il pillola miksija b'rita
28 pillola miksija b'rita
30 pillola miksija b'rita
50 pillola miksija b'rita
56 pillola miksija b'rita

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

EXP

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 GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/11/680/021	7 pilloli miksijin b'rita
EU/1/11/680/022	14-il pillola miksija b'rita
EU/1/11/680/023	28 pillola miksija b'rita
EU/1/11/680/024	30 pillola miksija b'rita
EU/1/11/680/025	50 pillola miksija b'rita
EU/1/11/680/026	56 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

Prodott mediċinali jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Riprazo HCT 150 mg/25 mg

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

FOLJI (PVC/PCTFE JEW PA/ALU/PVC)

FOLJI (KALENDARJU)(PVC/PCTFE JEW PA/ALU/PVC)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Riprazo HCT 150 mg/25 mg pilloli miksijin b'rita

Aliskiren/hydrochlorothiazide

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

Novartis Europharm Limited

3. DATA TA' META JISKADI

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

It-Tnejn

It-Tlieta

L-Erbgħa

Il-Hamis

Il-Ġimgħa

Is-Sibt

Il-Hadd

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

**KARTUNA TAN-NOFS TAL-PAKKETTI B'HAFNA (MINGHAJR IL-KAXXA Ċ-ĊELESTI)
LI JKUN FIHA IL-FOLJI PVC/PCTFE**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Riprazo HCT 300 mg/12.5 mg pilloli miksijin b'rita
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 300 mg aliskiren (b'hala hemifumarate) u 12.5 mg hydrochlorothiazide.

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Fih lactose u wheat starch.
Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

14-il pillola miksija b'rita
Jagħmel parti mill-pakkett b'hafna li jinkludi 20 pakkett, kull wiehed fih 14-il pillola.
49 pillola miksija b'rita
Jagħmel parti mill-pakkett b'hafna li jinkludi 2 pakketti, kull wiehed fih 49 pillola.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JINTLAĦAQQ 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

EXP

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ir-Renju Unit

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

EU/1/11/680/040	280 pillola miksija b'rita (20x14)
EU/1/11/680/039	98 pillola miksija b'rita (2x49, folja mtaqqba b'doża wahda)

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Riprazo HCT 150 mg/25 mg

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

**KARTUNA TAN-NOFS TAL-PAKKETTI B'HAFNA (MINGHAJR IL-KAXXA Ċ-ĊELESTI)
LI JKUN FIHA IL-FOLJI PA/ALU/PVC**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Riprazo HCT 150 mg/25 mg pilloli miksijin b'rita
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 150 mg aliskiren (b'hala hemifumarate) u 25 mg hydrochlorothiazide.

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Fih lactose u wheat starch.
Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

14-il pillola miksija b'rita
Jagħmel parti mill-pakkett b'hafna li jinkludi 20 pakkett, kull wiehed fih 14-il pillola.
30 pillola miksija b'rita
Jagħmel parti mill-pakkett b'hafna li jinkludi 3 pakketti, kull wiehed fih 30 pillola.
49 pillola miksija b'rita
Jagħmel parti mill-pakkett b'hafna li jinkludi 2 pakketti, kull wiehed fih 49 pillola.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
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

EXP

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/11/680/029	280 pillola miksija b'rita (20x14)
EU/1/11/680/027	90 pillola miksija b'rita (3x30)
EU/1/11/680/028	98 pillola miksija b'rita (2x49)

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI GENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Riprazo HCT 150 mg/25 mg

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA TAL-PAKKETTI B'HAFNA (INKLUŻA L-KAXXA Ċ-ĊELESTI) LI JKUN FIHA L-FOLJI PVC/PCTFE

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Riprazo HCT 150 mg/25 mg pilloli miksijin b'rita
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 150 mg aliskiren (b'hala hemifumarate) u 25 mg hydrochlorothiazide.

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Fih lactose u wheat starch.
Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

98 pillola miksija b'rita
Pakkett b'hafna li jinkludi 2 pakketti, kull wiehed fih 49 pillola.
280 pillola miksija b'rita
Pakkett b'hafna li jinkludi 20 pakkett, kull wiehed fih 14-il pillola.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

6. TWISSIJA SPECJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAĦAQQ 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

EXP

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ir-Renju Unit

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

EU/1/11/680/039	98 pillola miksija b'rita (2x49; foġja mtaqqba b'doża wahda)
EU/1/11/680/040	280 pillola miksija b'rita (20x14)

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-ricetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Riprazo HCT 150 mg/25 mg

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA TAL-PAKKETTI B'HAFNA (INKLUŻA L-KAXXA Ċ-ĊELESTI) LI JKUN FIHA L-FOLJI PA/ALU/PVC

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Riprazo HCT 150 mg/25 mg pilloli miksijin b'rita
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 150 mg aliskiren (b'hala hemifumarate) u 25 mg hydrochlorothiazide.

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Fih lactose u wheat starch.
Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

98 pillola miksija b'rita
Pakkett b'hafna li jinkludi 2 pakketti, kull wiehed fih 49 pillola.
280 pillola miksija b'rita
Pakkett b'hafna li jinkludi 20 pakkett, kull wiehed fih 14-il pillola.
90 pillola miksija b'rita
Pakkett b'hafna li jinkludi 3 pakketti, kull wiehed fih 30 pillola.

5. MOD TA' KIF U MNEN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif 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

EXP

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/11/680/028	98 pillola miksija b'rita (2x49)
EU/1/11/680/029	280 pillola miksija b'rita (20x14)
EU/1/11/680/027	90 pillola miksija b'rita (3x30)

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI GENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Riprazo HCT 150 mg/25 mg

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAXXA LI TINTLEWA GHALL-PAKKETT B'WIEHED LI FIIH FOLJI TAL-PVC/PCTFE

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Riprazo HCT 300 mg/12.5 mg pilloli miksijin b'rita
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 300 mg aliskiren (b'hala hemifumarate) u 12.5 mg hydrochlorothiazide.

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Fih lactose u wheat starch.
Ara l-fuljett ghal aktar taghrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

7 pilloli miksijin b'rita
14-il pillola miksija b'rita
28 pillola miksija b'rita
30 pillola miksija b'rita
50 pillola miksija b'rita
56 pillola miksija b'rita
90 pillola miksija b'rita
98 pillola miksija b'rita

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

EXP

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/11/680/050	7 pilloli miksijin b'rita
EU/1/11/680/051	14-il pillola miksija b'rita
EU/1/11/680/052	28 pillola miksija b'rita
EU/1/11/680/053	30 pillola miksija b'rita
EU/1/11/680/054	50 pillola miksija b'rita
EU/1/11/680/055	56 pillola miksija b'rita
EU/1/11/680/056	56 pillola miksija b'rita (56x1; folja mtaqqba b'doza wahda)
EU/1/11/680/057	90 pillola miksija b'rita
EU/1/11/680/058	98 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Riprazo HCT 300 mg/12.5 mg

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAXXA LI TINTLEWA GHALL-PAKKETT B'WIEHED LI FIIH FOLJI PA/ALU/PVC

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Riprazo HCT 300 mg/12.5 mg pilloli miksijin b'rita
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 300 mg aliskiren (bhala hemifumarate) u 12.5 mg hydrochlorothiazide.

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Fih lactose u wheat starch.
Ara l-fuljett ghal aktar taghrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

7 pilloli miksijin b'rita
14-il pillola miksija b'rita
28 pillola miksija b'rita
30 pillola miksija b'rita
50 pillola miksija b'rita
56 pillola miksija b'rita

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

EXP

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/11/680/041	7 pilloli miksijin b'rita
EU/1/11/680/042	14-il pillola miksija b'rita
EU/1/11/680/043	28 pillola miksija b'rita
EU/1/11/680/044	30 pillola miksija b'rita
EU/1/11/680/045	50 pillola miksija b'rita
EU/1/11/680/046	56 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

Prodott mediċinali jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Riprazo HCT 300 mg/12.5 mg

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

FOLJI (PVC/PCTFE JEW PA/ALU/PVC)

FOLJI (KALENDARJU)(PVC/PCTFE JEW PA/ALU/PVC)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Riprazo HCT 300 mg/12.5 mg pilloli miksijin b'rita

Aliskiren/hydrochlorothiazide

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

Novartis Europharm Limited

3. DATA TA' META JISKADI

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

It-Tnejn

It-Tlieta

L-Erbgħa

Il-Hamis

Il-Ġimgħa

Is-Sibt

Il-Hadd

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

**KARTUNA TAN-NOFS TAL-PAKKETTI B'HAFNA (MINGHAJR IL-KAXXA Ċ-ĊELESTI)
LI JKUN FIHA IL-FOLJI PVC/PCTFE**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Riprazo HCT 300 mg/12.5 mg pilloli miksijin b'rita
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 300 mg aliskiren (b'hala hemifumarate) u 12.5 mg hydrochlorothiazide.

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Fih lactose u wheat starch.
Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

14-il pillola miksija b'rita
Jagħmel parti mill-pakkett b'hafna li jinkludi 20 pakkett, kull wiehed fih 14-il pillola.
49 pillola miksija b'rita
Jagħmel parti mill-pakkett b'hafna li jinkludi 2 pakketti, kull wiehed fih 49 pillola.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

**6. TWISSIJA SPECJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JINTLAĦAQQ 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

EXP

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ir-Renju Unit

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

EU/1/11/680/060	280 pillola miksija b'rita (20x14)
EU/1/11/680/059	98 pillola miksija b'rita (2x49, folja mtaqqba b'doża wahda)

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Riprazo HCT 300 mg/12.5 mg

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

**KARTUNA TAN-NOFS TAL-PAKKETTI B'HAFNA (MINGHAJR IL-KAXXA Ċ-ĊELESTI)
LI JKUN FIHA IL-FOLJI PA/ALU/PVC**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Riprazo HCT 300 mg/12.5 mg pilloli miksijin b'rita
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 300 mg aliskiren (b'hala hemifumarate) u 12.5 mg hydrochlorothiazide.

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Fih lactose u wheat starch.
Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

14-il pillola miksija b'rita
Jagħmel parti mill-pakkett b'hafna li jinkludi 20 pakkett, kull wiehed fih 14-il pillola.
30 pillola miksija b'rita
Jagħmel parti mill-pakkett b'hafna li jinkludi 3 pakketti, kull wiehed fih 30 pillola.
49 pillola miksija b'rita
Jagħmel parti mill-pakkett b'hafna li jinkludi 2 pakketti, kull wiehed fih 49 pillola.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
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

EXP

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/11/680/049	280 pillola miksija b'rita (20x14)
EU/1/11/680/047	90 pillola miksija b'rita (3x30)
EU/1/11/680/048	98 pillola miksija b'rita (2x49)

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI GENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Riprazo HCT 300 mg/12.5 mg

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA TAL-PAKKETTI B'HAFNA (INKLUŻA L-KAXXA Ċ-ĊELESTI) LI JKUN FIHA L-FOLJI PVC/PCTFE

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Riprazo HCT 300 mg/12.5 mg pilloli miksijin b'rita
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 300 mg aliskiren (b'hala hemifumarate) u 12.5 mg hydrochlorothiazide.

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Fih lactose u wheat starch.
Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

98 pillola miksija b'rita
Pakkett b'hafna li jinkludi 2 pakketti, kull wiehed fih 49 pillola.
280 pillola miksija b'rita
Pakkett b'hafna li jinkludi 20 pakkett, kull wiehed fih 14-il pillola.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

6. TWISSIJA SPECJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAĦAQQ 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

EXP

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ir-Renju Unit

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

EU/1/11/680/059	98 pillola miksija b'rita (2x49; foġja mtaqqba b'doża wahda)
EU/1/11/680/060	280 pillola miksija b'rita (20x14)

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-ricetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Riprazo HCT 300 mg/12.5 mg

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA TAL-PAKKETTI B'HAFNA (INKLUŻA L-KAXXA Ċ-ĊELESTI) LI JKUN FIHA L-FOLJI PA/ALU/PVC

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Riprazo HCT 300 mg/12.5 mg pilloli miksijin b'rita
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 300 mg aliskiren (b'hala hemifumarate) u 12.5 mg hydrochlorothiazide.

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Fih lactose u wheat starch.
Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

98 pillola miksija b'rita
Pakkett b'hafna li jinkludi 2 pakketti, kull wiehed fih 49 pillola.
280 pillola miksija b'rita
Pakkett b'hafna li jinkludi 20 pakketti, kull wiehed fih 14-il pillola.
90 pillola miksija b'rita
Pakkett b'hafna li jinkludi 3 pakketti, kull wiehed fih 30 pillola.

5. MOD TA' KIF U MNENJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif 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

EXP

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ir-Renju Unit

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

EU/1/11/680/048	98 pillola miksija b'rita (2x49)
EU/1/11/680/049	280 pillola miksija b'rita (20x14)
EU/1/11/680/047	90 pillola miksija b'rita (3x30)

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI GENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Riprazo HCT 300 mg/12.5 mg

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAXXA LI TINTLEWA GHALL-PAKKETT B'WIEHED LI FIH FOLJI TAL-PVC/PCTFE

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Riprazo HCT 300 mg/25 mg pilloli miksijin b'rita
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 300 mg aliskiren (bhala hemifumarate) u 25 mg hydrochlorothiazide.

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Fih lactose u wheat starch.
Ara l-fuljett ghal aktar taghrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

7 pilloli miksijin b'rita
14-il pillola miksija b'rita
28 pillola miksija b'rita
30 pillola miksija b'rita
50 pillola miksija b'rita
56 pillola miksija b'rita
90 pillola miksija b'rita
98 pillola miksija b'rita

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

EXP

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/11/680/070	7 pilloli miksijin b'rita
EU/1/11/680/071	14-il pillola miksija b'rita
EU/1/11/680/072	28 pillola miksija b'rita
EU/1/11/680/073	30 pillola miksija b'rita
EU/1/11/680/074	50 pillola miksija b'rita
EU/1/11/680/075	56 pillola miksija b'rita
EU/1/11/680/076	56 pillola miksija b'rita (56x1; folja mtaqqba b'doza wahda)
EU/1/11/680/077	90 pillola miksija b'rita
EU/1/11/680/078	98 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Riprazo HCT 300 mg/25 mg

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAXXA LI TINTLEWA GHALL-PAKKETT B'WIEHED LI FIIH FOLJI PA/ALU/PVC

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Riprazo HCT 300 mg/25 mg pilloli miksijin b'rita
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 300 mg aliskiren (bhala hemifumarate) u 25 mg hydrochlorothiazide.

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Fih lactose u wheat starch.
Ara l-fuljett ghal aktar taghrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

7 pilloli miksijin b'rita
14-il pillola miksija b'rita
28 pillola miksija b'rita
30 pillola miksija b'rita
50 pillola miksija b'rita
56 pillola miksija b'rita

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

EXP

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ir-Renju Unit

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

EU/1/11/680/061	7 pilloli miksijin b'rita
EU/1/11/680/062	14-il pillola miksija b'rita
EU/1/11/680/063	28 pillola miksija b'rita
EU/1/11/680/064	30 pillola miksija b'rita
EU/1/11/680/065	50 pillola miksija b'rita
EU/1/11/680/066	56 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Riprazo HCT 300 mg/25 mg

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

FOLJI (PVC/PCTFE JEW PA/ALU/PVC)

FOLJI (KALENDARJU)(PVC/PCTFE JEW PA/ALU/PVC)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Riprazo HCT 300 mg/25 mg pilloli miksijin b'rita

Aliskiren/hydrochlorothiazide

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

Novartis Europharm Limited

3. DATA TA' META JISKADI

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

It-Tnejn

It-Tlieta

L-Erbgħa

Il-Hamis

Il-Ġimgħa

Is-Sibt

Il-Hadd

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

**KARTUNA TAN-NOFS TAL-PAKKETTI B'HAFNA (MINGHAJR IL-KAXXA Ċ-ĊELESTI)
LI JKUN FIHA IL-FOLJI PVC/PCTFE**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Riprazo HCT 300 mg/25 mg pilloli miksijin b'rita
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 300 mg aliskiren (b'hala hemifumarate) u 25 mg hydrochlorothiazide.

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Fih lactose u wheat starch.
Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

14-il pillola miksija b'rita
Jagħmel parti mill-pakkett b'hafna li jinkludi 20 pakkett, kull wiehed fih 14-il pillola.
49 pillola miksija b'rita
Jagħmel parti mill-pakkett b'hafna li jinkludi 2 pakketti, kull wiehed fih 49 pillola.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

**6. TWISSIJA SPECJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JINTLAĦAQQ 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

EXP

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ir-Renju Unit

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

EU/1/11/680/080	280 pillola miksija b'rita (20x14)
EU/1/11/680/079	98 pillola miksija b'rita (2x49, folja mtaqqba b'doża wahda)

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Riprazo HCT 300 mg/25 mg

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

**KARTUNA TAN-NOFS TAL-PAKKETTI B'HAFNA (MINGHAJR IL-KAXXA Ċ-ĊELESTI)
LI JKUN FIHA IL-FOLJI PA/ALU/PVC**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Riprazo HCT 300 mg/25 mg pilloli miksijin b'rita
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 300 mg aliskiren (b'hala hemifumarate) u 25 mg hydrochlorothiazide.

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Fih lactose u wheat starch.
Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

14-il pillola miksija b'rita
Jagħmel parti mill-pakkett b'hafna li jinkludi 20 pakkett, kull wiehed fih 14-il pillola.
30 pillola miksija b'rita
Jagħmel parti mill-pakkett b'hafna li jinkludi 3 pakketti, kull wiehed fih 30 pillola.
49 pillola miksija b'rita
Jagħmel parti mill-pakkett b'hafna li jinkludi 2 pakketti, kull wiehed fih 49 pillola.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
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

EXP

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/11/680/069	280 pillola miksija b'rita (20x14)
EU/1/11/680/067	90 pillola miksija b'rita (3x30)
EU/1/11/680/068	98 pillola miksija b'rita (2x49)

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI GENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Riprazo HCT 300 mg/25 mg

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA TAL-PAKKETTI B'HAFNA (INKLUŻA L-KAXXA Ċ-ĊELESTI) LI JKUN FIHA L-FOLJI PVC/PCTFE

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Riprazo HCT 300 mg/25 mg pilloli miksijin b'rita
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 300 mg aliskiren (b'hala hemifumarate) u 25 mg hydrochlorothiazide.

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Fih lactose u wheat starch.
Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

98 pillola miksija b'rita
Pakkett b'hafna li jinkludi 2 pakketti, kull wiehed fih 49 pillola.
280 pillola miksija b'rita
Pakkett b'hafna li jinkludi 20 pakkett, kull wiehed fih 14-il pillola.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

6. TWISSIJA SPECJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAĦAQQ 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

EXP

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ir-Renju Unit

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

EU/1/11/680/079	98 pillola miksija b'rita (2x49; foġja mtaqqba b'doża wahda)
EU/1/11/680/080	280 pillola miksija b'rita (20x14)

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-ricetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Riprazo HCT 300 mg/25 mg

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA TAL-PAKKETTI B'HAFNA (INKLUŻA L-KAXXA Ċ-ĊELESTI) LI JKUN FIHA L-FOLJI PA/ALU/PVC

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Riprazo HCT 300 mg/25 mg pilloli miksijin b'rita
Aliskiren/hydrochlorothiazide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 300 mg aliskiren (b'hala hemifumarate) u 25 mg hydrochlorothiazide.

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Fih lactose u wheat starch.
Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

98 pillola miksija b'rita
Pakkett b'hafna li jinkludi 2 pakketti, kull wiehed fih 49 pillola.
280 pillola miksija b'rita
Pakkett b'hafna li jinkludi 20 pakkett, kull wiehed fih 14-il pillola.
90 pillola miksija b'rita
Pakkett b'hafna li jinkludi 3 pakketti, kull wiehed fih 30 pillola.

5. MOD TA' KIF U MNĦJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif 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

EXP

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/11/680/068	98 pillola miksija b'rita (2x49)
EU/1/11/680/069	280 pillola miksija b'rita (20x14)
EU/1/11/680/067	90 pillola miksija b'rita (3x30)

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI GENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Riprazo HCT 300 mg/25 mg

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott medicinali li m'ghadux awtorizzat

FULJETT TA' TAGHRIF: INFORMAZZJONI GHAL MIN QED JAGHMEL UŻU MINNU

Riprazo HCT 150 mg/12.5 mg pilloli miksijin b'rita
Riprazo HCT 150 mg/25 mg pilloli miksijin b'rita
Riprazo HCT 300 mg/12.5 mg pilloli miksijin b'rita
Riprazo HCT 300 mg/25 mg pilloli miksijin b'rita
Aliskiren/hydrochlorothiazide

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

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terga' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.
- Din il-medicina giet moghtija lilek. M'ghandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sintomi bħal tieghek.
- 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 tieghek.

F'dan il-fuljett:

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

1. X'INHU RIPRAZO HCT U GHALXIEX JINTUŻA

Il-pilloli ta' Riprazo HCT fihom żewġ sustanzi attivi, li jisimhom aliskiren u hydrochlorothiazide. It-tnejn li huma jgħinu sabiex tikkontrolla il-pessjoni għolja (ipertensjoni).

Aliskiren huwa sustanza li tagħmel parti minn klassi ġdida ta' medicini li jissejġhu inibituri ta' renin. Dawn inaqqsu l-ammont ta' angiotensin II li l-ġisem jista' jipproduci. B'angiotensin II il-vini tad-demmm jidjiequ u l-pessjoni tad-demmm toghla. Bit-tnaqqis ta' angiotensin II, il-vini tad-demmm jistrieħu, u l-pessjoni tad-demmm titbaxxa.

Hydrochlorothiazide jagħmel parti minn grupp ta' medicini li jissejġhu dijuretiċi thiazide. Hydrochlorothiazide iżid l-ammont ta' awrina li tgħaddi, li ukoll tbaxxi il-pessjoni tad-demmm.

Pressjoni tad-demmm għolja iżzid l-ammont ta' xogħol fuq il-qalb u l-arterji. Jekk dan idum għal żmien twil, jista' jagħmel il-ħsara fil-vini tad-demmm fil-moħħ, qalb u kliewi, u jista' jikkawża puplesija, insuffiċjenza tal-qalb, attakk tal-qalb jew insuffiċjenza tal-kliewi. Billi tbaxxi l-pessjoni tad-demmm għal-livelli normali jitnaqqas ir-riskju li tiżviluppa dawn id-disturbi.

Riprazo HCT jintuża biex tiġi ikkurata l-pessjoni għolja tad-demmm.

2. QABEL MA TIEHU RIPRAZO HCT

Tieħux Riprazo HCT

- jekk inti allergiku/a (tbatu minn sensitività eċċessiva) għal aliskiren jew hydrochlorothiazide, derivati ta' sulphonamide (medicini li jintużaw għal-kura ta' infezzjonijiet fis-sider jew tal-awrina) jew sustanzi oħra ta' Riprazo HCT. Jekk taħseb li tista' tkun allergiku/a, tieħux Riprazo HCT u staqsi lit-tabib tieghek għall-parir.

- jekk għaddej minn dawn il-forom li ġejjin ta' angjoedima (tbatija biex tiehu n-nifs, jew biex tibra', jew nefha tal-wiċċ, idejn u saqajn, għajnejn u/jew l-ilsien):
 - angjoedima meta hadt aliskiren.
 - angjoedima ereditarja.
 - angjoedima mingħajr l-ebda kawża magħrufa.
- jekk inti għandek aktar minn 3 xhur tqala. (Huwa ahjar ukoll li tevita Riprazo HCT fil-bidu tat-tqala – ara s-sezzjoni dwar it-Tqala).
- jekk qieghda bejn it-tielet u d-disa' xahar tat-tqala.
- jekk għandek problemi serji tal-fwied jew tal-kliewi.
- jekk m'intix kapaċi tipproduċi l-awrina (anurija).
- jekk il-livell ta' potassju jew ta' sodju fid-demm tiegħek huwa baxx wisq minkejja l-kura.
- jekk il-livell ta' kalċju fid-demm tiegħek huwa għoli wisq minkejja l-kura.
- jekk inti għandek il-gotta (kristalli ta' aċidu uriku fil-ġogi).
- jekk qed tiehu ciclosporin (medicina li tintuża f'każ ta' trapjant sabiex jiġi evitat li l-organu jiġi riġettat jew għal kundizzjonijiet oħra, eż. artrite reumatojde jew dermatite atopika), itraconazole (medicina wżata biex tikkura infezzjonijiet tal-fungu) jew quinidine (medicina li tintuża biex tirrangja r-ritmu tal-qalb).
- jekk inti għandek dijabete mellitus jew indeboliment tal-funzjoni tal-kliewi u qed tingħata kura b'wahda minn dawn il-klassijiet ta' medicini użati għall-kura tal-pressjoni għolja:
 - b' "impeditur tal-enzima li tikkonverti angiotensin" bħal enalapril, lisinopril, ramipril eċċ.
 - jew
 - b' "imblukkatur tar-riċetturi ta' angiotensin 2" bħal valsartan, telmisartan, irbesartan, eċċ.

Jekk xi wahda minn dawn ta' hawn fuq tghodd ghalik, tiegħu Riprazo HCT u kellem lit-tabib tiegħek.

Oqghod attent hafna b'Riprazo HCT

- jekk għandek ideboliment tal-funzjoni tal-kliewi, it-tabib tiegħek jikkunsidra sew jekk Riprazo HCT huwiex xieraq għalik, u jista' jiddeċiedi li jissorveljak mill-qrib.
- jekk kellek trapjant tal-kliewi.
- jekk tbat minn problemi tal-fwied
- jekk tbat minn problemi tal-qalb
- jekk tbat minn angjoedima (tbatija biex tiehu n-nifs, jew biex tibra', jew nefha tal-wiċċ, idejn u saqajn, għajnejn u/jew l-ilsien). Jekk dan jiġri, waqqaf Riprazo HCT u kkuntattja lit-tabib tiegħek.
- jekk għandek id-dijabete (livell għoli ta' zokkor fid-demm tiegħek).
- jekk għandek livell għoli ta' kolesterol jew trigliceridi fid-demm tiegħek.
- jekk tbat minn marda li tissejjah lupus erythematosus (magħrufa wkoll bħala "lupus" jew "SLE").
- jekk tbat minn allergija jew azzma.
- jekk qed tiehu wahda minn dawn il-klassijiet ta' medicini użati għall-kura tal-pressjoni għolja:
 - "impeditur tal-enzima li tikkonverti angiotensin" bħal enalapril, lisinopril, ramipril eċċ.
 - jew
 - "imblukkatur tar-riċetturi ta' angiotensin 2" bħal valsartan, telmisartan, irbesartan, eċċ.
- jekk qieghed/qieghda fuq dieta baxxa mill-melħ.
- jekk għandek sinjali u sintomi bħal għatx anormali, halq xott, dgħjufija ġenerali, nġhas, uġiġh fil-muskoli jew bughawwieġ, dardir, jew il-qalb tħabbat mgħagġla b'mod anormali li tista' tindika effett eċċessiv ta; hydrochlorothiazide (li jinsab f'Riprazo HCT).
- jekk ikollok reazzjonijiet fil-gilda bħal raxx wara esponiment għax-xemx.
- jekk ikollok tnaqqis fil-vista jew uġiġh fl-għajnejn. Dawn jistgħu jkunu sintomi ta' zieda tal-pressjoni f'għajnejk u dan jista' jsehh fi ftit sigħat jew ġimgħat wara li tiehu Riprazo HCT. Dan jista' jwassal biex tiflew id-dawl għal kollox, jekk ma tikkurahiex (ara s-sezzjoni dwar it-Tqala).

Għid lit-tabib tiegħek jekk xi wahda minn dawn ta' hawn fuq tghodd għalik.

Inti għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk inti taħseb li inti tqila (jew tista' toħroġ tqila). Riprazo HCT mhuwiex irrakkomandat fil-bidu tat-tqala, u m'għandux jittiehed meta jkollok aktar minn 3 xhur tqala, minhabba li jista' jikkawża ħsara serja lit-tarbija tiegħek jekk jintuza f'dan l-istadju. (ara s-sezzjoni dwar it-Tqala).

Mhuwiex irrakkomandat l-użu ta' Riprazo HCT fi tfal u f'adoloxxenti ta' taħt it-18-il sena.

Meta tiegħu mediċini oħra

Jekk jogħġbok għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tiegħu jew hadt dan l-aħħar xi mediċini oħra, anki dawk mingħajr riċetta.

Huwa importanti b'mod partikolari li tgħid lit-tabib tiegħek jekk qed tuża il-mediċini li ġejjin:

- litju (mediċina li tintuża biex tikkura xi tipi ta' dipressjoni);
- mediċini jew sustanzi li jżidu l-ammont ta' potassju fid-demem tiegħek. Dawn jinkludu supplimenti ta' potassju jew sostituti tal-melħ li fihom il-potassju, mediċini li ma jinfexx il-potassju u eparina.
- mediċini li jistgħu jnaqqsu l-ammont ta' potassju fid-demem tiegħek, bħal dijuretiċi (pilloli tal-ilma), kortikosteroidi, lassativi, carbenoxolone, amphotericin jew penisillin G.
- mediċini li jistgħu jwasslu għal "*torsades de pointes*" (taħbit tal-qalb irregolari), bħall-antiirritmiċi (mediċini użati biex jitrattaw problemi tal-qalb) u xi anti-sikotiċi.
- mediċini li jistgħu jnaqqsu l-ammont ta' sodju fid-demem tiegħek, bħal antidipressanti, antipsikotiċi, antiepiettriċi (carbamazepine).
- mediċini użati biex itaffu l-uġiġħ jew l-infjammazzjoni, speċjalment sustanzi anti-infjammatorji mhux steroidi (NSAIDs), inkluż inibituri selettivi ta' cyclooxygenase-2 (inibituri Cox-2).
- mediċini oħra li jikkuraw pressjoni għolja, inkluż metildopa.
- mediċini biex iżidu l-pressjoni bħal adrenalina jew noradrenalina.
- digoxin jew glicosidi digitalis oħrajn (mediċini użati għat-trattament ta' problemi tal-qalb).
- vitamina D u mluha tal-kalċju.
- mediċini għall-kura tad-dijabete (sustanzi mill-halq bħal metformin jew insulini).
- mediċini li jistgħu jżidu l-livelli taz-zokkor fid-demem bħal imblukkaturi beta u diazoxide.
- mediċini użati għat-trattament tal-gota, bħal allopurinol.
- sustanzi antikolinergici (mediċini li jintużaw għall-kura ta' diversi disturbi bħal brim gastrointestinali, spażmi fil-bużżieqa tal-awrina, azma, tqalligħ minn ċaqliq, spażmi fil-muskoli, marda ta' Parkinson u bħala għajjnuna għall-anestesija).
- amantadina (mediċina li tintuża għall-kura tal-marda ta' Parkinson, li tintuża wkoll biex tittratta jew tipprevjeni ċertu mard li ġej minn viruses).
- kolestiramina, kolestipol jew razi oħrajn (sustanzi użati l-aktar fil-kura ta' livelli għoljin ta' xaħmijiet fid-demem).
- mediċini ċitotossiċi (użati għall-kura tal-kanċer), bħal methotrexate jew cyclophosphamide.
- rilassanti tal-muskoli (mediċini li jirrisaw il-muskoli li jintużaw waqt l-operazzjonijiet).
- l-alkohol, pilloli tal-irqad u anestetici (mediċini li bihom il-pazjenti jkunu jistgħu jagħmlu operazzjonijiet u proċeduri oħra).
- mezzi kontrastanti jodiċi (sustanzi użati waqt eżaminazzjoni ta' immaġini)
- mediċini għall-artrite

It-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jibdillek id-doża u/jew jieħu xi prekawzjonijiet oħra jekk qed tiegħu xi waħda mill-mediċini li ġejjin:

- furosemide, mediċina li tagħmel parti minn dawk magħrufin bħala dijuretiċi, jew pilloli "tal-pipi", li jintużaw biex jizdied l-ammont ta' awrina li tagħmel.
- xi mediċina li tintuża biex tikkura infezzjonijiet, bħal ketoconazole.
- verapamil, mediċina li tintuża biex tbaxxi l-pressjoni għolja, biex tirranga r-ritmu tal-qalb jew għall-kura ta' angina pectoris.

Meta tiehu Riprazo HCT mal-ikel u max-xorb

Ghandek tiehu Riprazo HCT ma' ikla hafifa darba kuljum, l-aħjar fl-istess ħin kuljum. M'għandekx tiehu Riprazo HCT mal-meraq tal-grejpfrut.

Tqala

Ghandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk taħseb li jista' jkun li ħriġt tqila (jew qed tippjana li toħroġ tqila). It-tabib tiegħek normalment javżak biex tieqaf tiehu Riprazo HCT qabel ma toħroġ tqila jew malli tkun taf li inti tqila u se jagħtik parir biex tiehu mediċina oħra minflok Riprazo HCT. Riprazo HCT mhux irrakkomandat waqt it-tqala, u m'għandux jittiehed meta jkollok aktar minn 3 xhur tqala, minhabba li jista' jagħmel hsara serja lit-tarbija tiegħek jekk jintuża wara t-tielet xahar tat-tqala.

Treddiġh

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tredda' jew se tibda tredda' dalwaqt. Riprazo HCT mhuwiex irrakkomandat għal ommijiet li qed ireddeghu u t-tabib jista' jagħzel kura oħra għalik jekk inti tixtieq tredda', speċjalment meta t-tarbija tiegħek tkun għadha titwiield, jew tkun twieldet qabel iż-żmien.

Itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiehu xi mediċina.

Sewqan u thaddim ta' magni

Bhall- hafna mediċini oħrajn li jintużaw biex ibaxxu l-pressjoni, b'din il-mediċina tista' thossok sturdut. Jekk iġġarrab dan is-sintomu, issuqx u thaddimx għodod jew magni.

Tagħrif importanti dwar xi whud mis-sustanzi ta' Riprazo HCT

Riprazo HCT fih lactose (zokkor tal-halib). Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tiehu dan il-prodott mediċinali.

Riprazo HCT fih il-wheat starch (lamtu tal-qamħ). Indikat għan-nies li jbatu minn mard tas-*coeliac*. Pazjenti li jbatu minn allergija għal qamħ (differenti mill-marda tas-*coeliac*) m'għandhomx jieħdu din il-mediċina.

3. KIF GHANDEK TIEHU RIPRAZO HCT

Dejjem għandek tiehu Riprazo HCT ezatt skond il-parir tat-tabib tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruhek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża ta' Riprazo HCT li ssoltu tingħata hija pillola waħda kuljum. Ibla' l-pillola shiħa bi ftit ilma. Għandek tiehu Riprazo HCT ma' ikla hafifa darba kuljum, l-aħjar fl-istess ħin kuljum. M'għandekx tiehu Rasiler HCT flimkien mal-meraq tal-grejpfrut. Waqt il-kura tiegħek, it-tabib tiegħek jista' jagħgusta d-doża tiegħek skond ir-rispons tal-pressjoni tad-demem tiegħek.

Riprazo HCT jista' jkun ġie ordnat lilek minhabba li l-kura li ingħatajt qabel ma baxxietlekx il-pressjoni tad-demem tiegħek biżżejjed. Jekk dan huwa l-każ, it-tabib tiegħek ser jgħidlek kif taqleb minn dik il-kura għal Riprazo HCT.

Jekk tiehu Riprazo HCT aktar milli suppost

Jekk bi zball hadt wisq pilloli Riprazo HCT, ikkonsulta mat-tabib tiegħek minnufih. Jista' jkollok bżonn attenzjoni medika.

Jekk tinsa tiehu Riprazo HCT

Jekk tinsa tiehu doża ta' din il-mediċina, huda malli tiftakar u imbagħad hu d-doża li jmiss fil-ħin tagħha tas-soltu. Jekk ikun kważi wasal il-ħin tad-doża li jmisssek għandek sempliciment tiehu il-pillola li jmiss fil-ħin tas-soltu. **M'għandekx** tiehu doża doppja (żewġ pilloli f'daqqa) biex tpatti għal kull pillola li tkun insejt tiehu.

Tieqafx tiehu din il-medicina, anki jekk tkun qed thossok tajjeb/tajba (sakemm it-tabib tieghek ma jghidlekx biex taghmel dan).

Nies li jkolhom il-pessjoni tad-demmm gholja hafna drabi ma jinnutaw l-ebda sinjal tal-problema. Hafna nies ihossuhom normali. Huwa importanti hafna li tiehu din il-medicina ezattament kif jghidlek it-tabib tieghek sabiex tikseb l-aqwa rizultati u tnaqqas ir-riskju li jkollok effetti sekondarji. Zomm l-appuntamenti mat-tabib tieghek anki jekk tkun qed thossok tajjeb.

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

4. EFFETTI SEKONDARJI LI JISTA' JKOLLU

Bhal kull medicina ohra, Riprazo HCT jista' jkollu effetti sekondarji, ghalkemm ma jidhrux fuq kulhadd.

Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li mnumiex imsemmin f'dan il-fuljett, jekk joghgbok, ghid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek. Jista' jkun li jkollok twaqqaf Riprazo HCT.

Effetti sekondarji irrappurtati fi provi klinici ghal pazjenti b'Riprazo HCT kienu:

Komuni (jaffettwaw anqas minn 1 f'kull 10 pazjenti):

- Dijarea

Bhal ma jghodd ghall-kwalunkwe tahlita ta' zewg sustanzi attivi, effetti sekondarji assoċjati ma' kull komponent individwali ma jistghux jigu eskluzi.

Aliskiren:

Effetti komuni (jeffettwaw anqas minn 1 f'kull 10 pazjenti):

- Dijarrea
- Ugigh fil-gogi (artralġja)
- Livell gholi ta' potassium fid-demmm
- Sturdament

Mhux komuni (jeffettwaw anqas minn 1 f'kull 100 pazjent):

- Raxx tal-gilda (dan jista' jkun sinjali ta' reazzjonijiet allergici jew angjoedima – ara l-effetti sekondarji "Rari" hawn f'art)
- Problemi bil-kliewi li jinkludu indeboliment akut tal-kliewi (tnaqqis serju fl-awrina)
- Nefha tal-idejn, ghekiesi jew saqajn (edema periferali)
- Reazzjonijiet serji fuq il-gilda (nekrolizi epidermali tossika u/jew reazzjonijiet mukuzi fil-halq – hmura fil-gilda, infafet fix-xofftejn, fl-ghajnejn jew il-halq, tqaxxir tal-gilda, deni)
- Pressjoni tad-demmm baxxa

Rari (jeffettwaw anqas minn 1 f'kull 1,000 pazjent):

- Reazzjonijiet allergici (sensittivita' eccessiva) u angjoedima (is-sintomi taghha jistghu jinkludu diffikulta' biex tiehu n-nifs jew biex tibla', raxx, hakk, horriqija jew nefha fil-wicc, fl-idejn u fis-saqajn, fl-ghajnejn, fix-xofftejn u/jew fl-ilsien, sturdament)
- Zieda fil-livell ta' kreatinina fid-demmm

Hydrochlorothiazide:

Effetti komuni hafna (jeffettwaw aktar minn 1 f'kull 10 pazjenti)

- Livell baxx ta' potassju fid-demmm
- Zieda fil-lipid fid-demmm

Effetti komuni (jeffettwaw anqas minn 1 f'kull 10 pazjenti)

- Livell għoli ta' aċidu uriku fid-demm
- Livell baxx ta' manjesju fid-demm
- Livell baxx ta' sodju fid-demm
- Sturdament, mejt meta tkun bilwieqfa
- Nuqqas ta' aptit
- Dardir u rimettar
- Raxx bil-hakk u tipi ohrajn ta' raxx
- Nuqqas ta' hila li jkollok jew iżzomm erezzjoni

Rari (jeffettwaw anqas minn 1 f'kull 1,000 pazjent)

- Livell baxx ta' plejtlits tad-demm (kultant bid-demm jew tbengil taht il-gilda)
- Livell għoli ta' kalċju fid-demm
- Livell għoli ta' zokkor fid-demm
- L-istat metaboliku tad-dijabete jmur għall-agħar
- Burdata hazina (depressjoni)
- Disturbi fl-irqad
- Sturdament
- Uġiġh ta' ras
- Tnemnim jew titrix
- Disturb fil-vista
- Tahbit tal-qalb mhux normali
- Skonfort fiż-żaqq
- Stitikezza
- Dijarea
- Disturbi fil-fwied li jista' jsehh flimkien ma' sfurja fil-gilda u fl-abjad tal-ghajnejn
- Żieda fis-sensittività tal-gilda għax-xemx
- Zokkor fl-awrina

Rari hafna (jeffettwaw anqas minn 1 f'kull 10,000 pazjent)

- Deni, grizmejn homor jew ulċeri fil-halq, infezzjonijiet aktar frekwenti (nuqqas totali jew livell baxx ta' ċelluli tad-demm bojod)
- Ġilda ċassa, għeja, qtuġh ta' nifs, awrina ta' lewn skur (anemija emolitika)
- Raxx, hakk, hobbejż, diffikultà biex tiehu n-nifs jew biex tibra', sturdament (reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva)
- Konfużjoni, għeja, għid u spazi tal-muskoli, in-nifs jittiehed b'hatf (alkalozi ipokloremika)
- Diffikultà biex tiehu n-nifs flimkien ma' deni, soghla, tisfir, qtuġh ta' nifs (distress respiratorju li jinkludi pulmonite u edima fil-pulmuni)
- Uġiġh qawwi fil-parti ta' fuq tal-istonku (infjammazzjoni tal-frixa)
- Raxx fil-wiċċ, uġiġh fil-ġogi, disturb fil-muskoli, deni (lupus erythematosus)
- Infjammazzjoni tal-arterji u tal-vini b'sintomi bħal raxx, tikek vjola fl-aħmar, deni (vaskulite)
- Mard qawwi fil-gilda li jikkawża raxx, ġilda hamra, nfafet fiġ-xftejn fl-ghajnejn jew fil-halq, tqaxxir tal-gilda, deni (nekrolozi epidermali tossika)

Mhux maghruf (il-frekwenza ma tistax tiġi kkalkulata mid-dejta disponibbli)

- Dgħufija
- Tbenġil u infezzjonijiet frekwenti (anemija aplastika)
- Tnaqqis fil-vista jew uġiġh f'għajnejk minhabba pressjoni għolja (sinjali possibbli ta' glawkoma gravi tal-għeluq tal-angolu)
- Mard gravi tal-ġilda li jikkawża raxx, ġilda hamra, infafet fuq ix-xofftejn, l-għajnejn jew il-halq, ġilda titqaxxar, deni (eritema multiformi)
- Spażmi fil-muskoli
- Tnaqqis gravi fl-ammont ta' awrina li għaddi (sinjali possibbli ta' disturb fil-kliewi jew insufficjenza renali), dgħufija (astenja)
- Deni

5. KIF TAHŻEN RIPRAZO HCT

Żommu fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

Tużax Riprazo HCT wara d-data ta' skadenza li tidher fuq il-kartuna. Id-data ta' skadenza tirreferi għal l-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

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

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

6. AKTAR TAGHRIF

X'fih Riprazo HCT

- Kull pillola miksija b'rita ta' Riprazo HCT 150 mg/12.5 mg fiha 150 mg aliskiren (bħala il-hemifumarate) u 12.5 mg hydrochlorothiazide. Is-sustanzi l-oħra huma cellulose microcrystalline, crospovidone, lactose monohydrate, wheat starch, povidone, magnesium stearate, silica colloidal anhydrous, talc, hypromellose, macrogol, titanium dioxide (E171).
- Kull pillola miksija b'rita ta' Riprazo HCT 150 mg/25 mg fiha 150 mg aliskiren (bħala il-hemifumarate) u 25 mg hydrochlorothiazide. Is-sustanzi l-oħra huma cellulose microcrystalline, crospovidone, lactose monohydrate, wheat starch, povidone, magnesium stearate, silica colloidal anhydrous, talc, hypromellose, macrogol, titanium dioxide (E171), red iron oxide (E172), yellow iron oxide (E172).
- Kull pillola miksija b'rita ta' Riprazo HCT 300 mg/12.5 mg fiha 300 mg aliskiren (bħala il-hemifumarate) u 12.5 mg hydrochlorothiazide. Is-sustanzi l-oħra huma cellulose microcrystalline, crospovidone, lactose monohydrate, wheat starch, povidone, magnesium stearate, silica colloidal anhydrous, talc, hypromellose, macrogol, titanium dioxide (E171), red iron oxide (E172), black iron oxide (E172).
- Kull pillola miksija b'rita ta' Riprazo HCT 300 mg/25 mg fiha 300 mg aliskiren (bħala il-hemifumarate) u 25 mg hydrochlorothiazide. Is-sustanzi l-oħra huma cellulose microcrystalline, crospovidone, lactose monohydrate, wheat starch, povidone, magnesium stearate, silica colloidal anhydrous, talc, hypromellose, macrogol, titanium dioxide (E171), red iron oxide (E172), yellow iron oxide (E172).

Id-Dehra ta' Riprazo HCT u l-kontenuti tal-pakkett

Riprazo HCT 150 mg/12.5 mg pilloli miksijin b'rita huma pilloli miksijin b'rita bojod, ovali stampati b' "LCP" fuq naħa u "NVR" fuq l-oħra.

Riprazo HCT 150 mg/25 mg pilloli miksijin b'rita huma pilloli miksijin b'rita jagħtu fl-isfar, ovali stampati b' "CLL" fuq naħa u "NVR" fuq l-oħra.

Riprazo HCT 300 mg/12.5 mg pilloli miksijin b'rita huma pilloli miksijin b'rita vjola bojod, ovali stampati b' "CVI" fuq naħa u "NVR" fuq l-oħra.

Riprazo HCT 300 mg/25 mg pilloli miksijin b'rita huma pilloli miksijin b'rita sofor ċari, ovali stampati b' "CVV" fuq naħa u "NVR" fuq l-oħra.

Riprazo HCT jiġi f'pakketti li jkun fihom 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 jew 98 pillola.

Pakketti li fihom 90 (3x30), 98 (2x49) jew 280 (20x14) pillola huma pakketti b'ħafna.

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

Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-Suq

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ir-Renju Unit

Manifattur

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata/NA
L-Italja

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

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma GmbH
Tél/Tel: +49 911 273 0

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Laboratorios Dr. Esteve, S.A.
Tel: +34 93 446 60 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Dan il-fuljett kien approvat l-ahhar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku ta' l-Agenzija Ewropea dwar il-Medicini <http://www.ema.europa.eu>