

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Karvea 75 mg pilloli.

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha 75 mg irbesartan.

Eċċipjent b'effett magħruf: 15.37 mg ta' lactose monohydrate kull pillola.

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

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola.

Bajda għal offwajt, ibbuzzata fuq iż-żewġ naħat, ovali, b'qalb stampata fuq naħa waħda u n-numru 2771 imnaqqax fuq in-naħa l-oħra.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Karvea hu indikat għall-użu fl-adulti għall-kura għall-pressjoni għolja essenzjali.

Hu indikat ukoll għall-kura għall-mard renali f'pazjenti adulti li għandhom pressjoni għolja u dijabete mellitus ta' tip 2 bħala parti mill-kura kontra il-pressjoni għolja (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4, 4.5 u 5.1).

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

#### Pożoloġija

Id-doża li ġeneralment irrikmandata fil-bidu u ta' manteniment hija ta' 150 mg darba kuljum, 'mal-ikel jew mingħajru. Karvea b'doża ta' 150 mg darba kuljum ġeneralment jipprovdi kontroll aħjar matul l-24 siegħa għall-pressjoni tad-demmi minn 75 mg. Madankollu, doża ta' 75 mg fil-bidu tal-kura tista' tiġi kkonsiderata, speċjalment f'pazjenti fuq emodjalisi u anzjani 'il fuq minn 75 sena.

F'pazjenti li mhumiex ikkontrollati biżżejjed b'150 mg darba kuljum, id-doża ta' Karvea tista' tiżdied għal 300 mg, jew jistgħu jiġu miżjudin mediċini oħrajn ta' kontra l-pressjoni għolja (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4, 4.5 u 5.1). B'mod partikolari, iż-żjeda ta' diuretiku bħal hydrochlorothiazide ntweri li jkollha effett ta' tishih ma' Karvea (ara sezzjoni 4.5).

F'pazjenti li għandhom dijabete ta' tip 2 u jbatu minn pressjoni għolja, il-kura mogħtija fil-bidu hija ta' 150 mg ta' irbesartan darba kuljum u tiġi titrata għal 300 mg darba kuljum bħala l-aħjar doża ta' manteniment ippreferuta għall-kura tal-mard renali.

Il-benefiċċju renali muri b'Karvea f'pazjenti b'dijabete ta' tip 2 li għandhom pressjoni għolja huwa bbażat fuq studji fejn irbesartan intuża flimkien ma' mediċini oħra ta' kontra l-pressjoni għolja kif meħtieġ, biex jintlaħaq il-livell mixtieq ta' pressjoni (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4, 4.5 u 5.1).

#### Popolazzjonijiet speċjali

##### *Indeboliment renali*

M'hemmx bżonn ta' aġġustament tad-doża f'pazjenti b'indeboliment renali. Wiehed għandu jikkonsidra doża inqas fil-bidu (75 mg) f'pazjenti li qed jagħmlu l-emodjalisi (ara sezzjoni 4.4).

## *Indeboliment epatiku*

M'hemmx bżonn ta' aġġustament tad-doża f'pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif għal moderat. Għad m'hemmx esperjenza klinika f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever.

## *Persuni akbar fl-età*

Għalkemm għandha tiġi ikkonsidrata li tinbeda l-kura b'doża fil-bidu ta' 75 mg f'pazjenti 'il fuq minn 75 sena, ġeneralment m'hemmx bżonn ta' aġġustament tad-doża f'persuni akbar fl-età.

## *Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Karvea fit-tfal ta' bejn 0 sa 18-il sena ma ġewx determinati s'issa. Dejta disponibbli hi deskritta fis-sezzjonijiet 4.8, 5.1 u 5.2 imma l-ebda rakkomandazzjoni fuq il-pożoloġija ma tista' tinghata.

## Metodu ta' kif għandu jinghata

Għal użu orali

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva, jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

It-tieni u t-tielet trimestru tat-tqala (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.6).

L-użu fl-istess ħin ta' Karvea ma' prodotti li jkun fihom aliskiren hu kontraindikat f'pazjenti b'dijabete mellitus jew indeboliment tal-kliewi (rata ta' filtrazzjoni mill-glomeruli (GFR) < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1).

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

Tnaqqis fil-volum intravaskulari: pressjoni baxxa sintomatika, speċjalment wara l-ewwel doża, tista' tinħass f'pazjenti li jbatu minn tnaqqis ta' volum u/jew ta' sodju minhabba terapija diuretika qawwija, dieta ristretta mill-melħ, dijarea jew rimettar. Dawn il-kondizzjonijiet għandhom jiġu kkoreġuti qabel tinbeda l-kura b'Karvea.

Pressjoni għolja renovaskulari: hemm riskju ikbar ta' pressjoni baxxa severa u ta' insuffiċjenza renali meta pazjenti li għandhom stenosi bilaterali 'tal-arterja renali jew stenosi 'tal-arterja b'kilwa waħda taħdem, jiġu kkurati bi prodotti mediċinali li jaffettwaw is-sistema renin-angiotensin-aldosterone. Għalkemm m'hemmx xejn dokumentat li dan isir b'Karvea, effetti simili għandhom ikunu antiċipati b'antagonisti tar-riċetturi angiotensin-II.

Indeboliment renali u trapjant tal-kliewi: meta Karvea jintuża f'pazjenti b'indeboliment renali, hija irrikmandata osservanza perjodika tal-livelli tal-potassju u tal-kreatinina fis-serum. M'hemmx esperjenza fuq l-għoti ta' Karvea lil pazjenti li reċentement kellhom trapjant tal-kliewi.

Pazjenti bi pressjoni għolja li għandhom dijabete ta' tip 2 u mard renali: l-effetti ta' irbesartan kemm fuq il-proċessi renali kif ukoll dawk kardjovaskulari ma kinux l-istess fis-settijiet tal-gruppi kollha, waqt analiżi li saret fl-istudju ma' pazjenti b'mard renali avanzat. B'mod partikolari, dawn deheru inqas favorevoli f'nisa u f'individwi mhux bojod (ara sezzjoni 5.1).

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

ta' inibituri ta' ACE, imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II jew aliskiren għalhekk mhuwiex rakkomandat (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1).

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

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

Iperkalimja: bħalma jiġri bi prodotti mediċinali oħra li jaffettwaw is-sistema ta' renin-angiotensin-aldosterone, iperkalimja tista' sseħħ waqt il-kura b'Karvea, speċjalment fil-preżenza t'indeboliment renali, proteinuria ovvja minhabba mard renali dovut għad-dijabete, u/jew insuffiċjenza tal-qalb. Huwa rakkomandat monitoraġġ mill-qrib tal-potassju fis-serum f'pazjenti f'riskju (ara sezzjoni 4.5).

Lithium: it-taħlit ta' litju u Karvea mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

Stenosi tal-valv mitrali u aortiku, kardjomiopatia ipertrofika ostruttiva: bħal fil-każ ta' vasodilaturi oħra, attenzjoni speċjali hija indikata f'pazjenti li jbatu minn stenosi tal-valv mitrali u aortiku jew kardjomiopatia ipertrofika ostruttiva.

Aldosteroniżmu primarju: pazjenti b'aldosteroniżmu primarju ġeneralment ma jirrispondux għal prodotti mediċinali ta' kontra l-pressjoni għolja li jaħdmu billi jimpedixxu s-sistema renin-angiotensin. Għalhekk, l-użu ta' Karvea mhuwiex irrikmandat.

Ġenerali: f'pazjenti li għandhom it-ton vaskulari u l-funzjoni renali tagħhom jiddependu l-aktar mill-attività tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone (p.e. pazjenti li jbatu minn insuffiċjenza tal-qalb kongestiva jew mard renali, inkluż stenosi tal-arterja renali), il-kura b'inibituri ta' enzimi li jikkonvertu angiotensin jew antagonisti tar-riċetturi t'angiotensin-II li jaffettwaw din is-sistema ġew assoċjati ma' pressjoni baxxa akuta, azotemja, oligurja, jew rarament insuffiċjenza akuta renali (ara sezzjoni 4.5). Bħal ma jiġri b'kull mediċina kontra il-pressjoni għolja, it-tnaqqis eċċessiv ta' pressjoni f'pazjenti li jbatu minn kardjopatia iskemika jew minn mard kardjovaskulari iskemiku jista' jwassal għal infart mijokardijaku jew għal attakk ta' puplesija.

Kif osservat f'inibituri ta' enzimi li jikkonvertu angiotensin, irbesartan u l-antagonisti ta' angiotensin l-oħrajn huma apparentament inqas effettivi biex inizzlu l-pressjoni f'nies suwed milli f'dawk li mhumiex suwed, possibilment minhabba li hemm prevelanza oghla ta' renin baxx f'popolazzjoni ta' razza sewda bi pressjoni għolja (ara sezzjoni 5.1).

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

Popolazzjoni pedjatrika: irbesartan ġie studjat f'popolazzjonijiet ta' tfal bejn is-6 snin u s-16-il sena imma it-tagħrif kurrenti mhuwiex biżżejjed biex jappoġġja estensjoni 'tal-użu fuq tfal sakemm ikun hemm aktar tagħrif disponibbli (ara sezzjonijiet 4.8, 5.1 u 5.2).

Lactose: Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, bid-defiċjenza totali ta' lactase jew bi problemi ta' assorbiment ta' glucose-galactose m'għandhomx jieħdu din il-mediċina.

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

Dijuretici u mediċini oħra kontra l-pressjoni għolja: mediċini oħra kontra l-pressjoni għolja jistgħu jzidu l-effetti ta' tnaqqis fil-pressjoni ta' irbesartan; madankollu Karvea inghata mingħajr periklu ma' mediċini oħra ta' kontra l-pressjoni għolja, bħal beta-blockers, imblokkaturi tal-kanali ta' calcium li

jaħdmu fit-tul, u dijuretici thiazides. Kura li ssir qabel b'dozi għoljin ta' dijuretici tista' tirriżulta f'nuqqas fil-volum u riskju ta' pressjoni baxxa meta tinbeda l-kura b'Karvea (ara sezzjoni 4.4).

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

Supplimenti tal-potassium u dijuretici potassium-sparing: ibbażat fuq l-esperjenza bl-użu ta' prodotti mediċinali oħra li jaffettwaw lis-sistema ta' renin-angiotensin, l-użu konkomitanti ta' dijuretici potassium-sparing, supplimenti tal-potassium, sostituti tal-melħ li fihom il-potassium jew prodotti mediċinali oħra li jżidu il-livelli tal-potassium fis-serum (eż. heparina) jistgħu jwasslu għal żidiet tal-potassium fis-serum u, għalhekk, mhumiex irrikmandati (ara sezzjoni 4.4).

Lithium: żjidiet riversibbli tal-koncentrazzjonijiet u tossiċità ta' lithium fis-serum ġew irrapportati waqt l-amministrazzjoni konkomitanti ta' lithium ma' inibituri ta' enzimi li jikkonvertu angiotensin. Effetti simili ġew irrapportati rarament hafna b'irbesartan s'issa. Għaldaqstant, din it-taħlita mhix rakkomandata (ara sezzjoni 4.4). Jekk tinħass il-htieġa ta' din il-kombinazzjoni, monitoraġġ b'attenzjoni tal-livelli tal-lithium fis-serum hija irrikmandata.

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

Bħalma jseħh bl-inibituri ACE, l-użu konkomitanti ta' antagonisti ta' angiotensin II u NSAIDs jista' jirriżulta f'żjieda fir-riskju li teħżien il-funzjoni renali, inkluża l-possibbiltà ta' insuffiċjenza renali akuta, u żjieda fil-potassium fis-serum, speċjalment f'pazjenti li diġà kellhom funzjoni renali bagħtuta. It-taħlita għandha tintuża b'attenzjoni speċjalment fl-anzjani. Il-pazjenti għandhom ikunu idrati biżżejjed u għandha tingħata kunsiderazzjoni għall-monitoraġġ tal-funzjoni renali wara li tinbeda kura konkomitanti, u kull ċertu żmien wara.

Aktar informazzjoni dwar l-interazzjonijiet ta' irbesartan: fi studji klinici, il-farmakokinetika ta' irbesartan mhix affettwata minn hydrochlorothiazide. Irbesartan jiġi metabolizzat prinċipalment b'CYP2C9 u b'mod inqas estensiv b'glukoronidazzjoni. Ma kinux osservati interazzjonijiet farmakokinetici jew farmakodinamici sinifikanti meta irbesartan ingħata flimkien ma' warfarina, prodott mediċinali metabolizzat minn CYP2C9. Ma ġewx evalwati l-effetti ta' indukturi ta' CYP2C9 bħal rifampicin fuq il-farmakokinetici t'irbesartan. Il-farmakokinetika ta' digoxin ma tbidlitx bit-teħid flimkien ma' irbesartan.

## 4.6 Fertilità, tqala u treddigh

### Tqala

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

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

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

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

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

#### Treddiġh:

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

Mhux magħruf jekk irbesartan jew il-metaboliti tiegħu jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem.

Dejta farmakodinamika / tossikoloġika fil-firien uriet li kien hemm eliminazzjoni ta' irbesartan jew il-metaboliti tiegħu fil-ħalib tas-sider (għad-dettalji ara 5.3).

#### Fertilità

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

### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

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

### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

Fi studji kliniċi kkontrollati bi placebo f'pazjenti bi pressjoni għolja, l-inkidenza totali ta' effetti avversi ma kinetx differenti bejn dawk li hađu irbesartan (56.2%) u l-grupp li ha l-placebo (56.5%). Twaqqif minhabba xi effetti avversi kliniċi jew tal-laboratorju kienu inqas frekwenti fil-pazjenti kkurati b'irbesartan (3.3%) milli fil-pazjenti kkurati bil-placebo (4.5%). L-inkidenza ta' effetti avversi ma kinetx relatata mad-doża (doża li ngħatat fil-firxa rrikmandata), sess, età, razza, jew mat-tul tal-kura.

F'pazjenti dijabetiċi bi pressjoni għolja b'mikroalbuminuria u funzjoni normali tal-kliewi, sturdament ortostatiku u pressjoni baxxa ortostatika ġew irrapportati f'0.5% tal-pazjenti (jiġifieri mhux komuni) iżda iżjed milli fil-grupp tal-placebo.

It-tabella li ġejja tippreżenta r-reazzjonijiet avversi tal-medicina li ġew irrappurtati fi provi kliniċi kkontrollati bi placebo li fihom 1,965 pazjent bi pressjoni għolja rċewew irbesartan. It-termini mmarkati bi stilla (\*) jirreferu għar-reazzjonijiet avversi li ġew irrappurtati b'mod addizzjonali f' $> 2\%$  tal-pazjenti dijabetiċi bi pressjoni għolja b'insuffiċjenza renali kronika u proteinurja ċara u iżjed milli fil-grupp tal-placebo.

Il-frekwenza tal-effetti avversi msemmija hawn taht hija definita bl-użu ta' din il-konvenzjoni: komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ); komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ); mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ); rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ); rari ħafna ( $< 1/10,000$ ). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux

mixtieqa għandhom jitniżżlu skont is-serjeta tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji għandhom jitniżżlu l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji.

Reazzjonijiet avversi rrapportati b' mod addizzjonali mill-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq huma wkoll elenkati. Dawn ir-reazzjonijiet avversi huma derivati minn rapporti spontanji.

#### Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika

Mhux magħrufa: tromboċitopenija

#### Disturbi tas-sistema immuni

Mhux magħrufa: reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva bħal anġjoedema, raxx, urtikarja, reazzjoni anafilattika, xokk anafilattiku

#### Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni

Mhux magħrufa: iperkalemija

#### Disturbi fis-sistema nervuża

Komuni: sturdament, sturdament ortostatiku\*  
Mhux magħrufa: mejt, uġiġħ ta' ras

#### Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika

Mhux magħrufa: tinnite

#### Disturbi fil-qalb

Mhux komuni: takikardija

#### Disturbi vaskulari

Komuni: pressjoni baxxa ortostatika \*  
Mhux komuni: fwawar

#### Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali

Mhux komuni: sogħla

#### Disturbi gastro-intestinali

Komuni: dardir/rimettar  
Mhux komuni: dijarea, dispepsja/hruq fl-istonku  
Mhux magħrufa: indeboliment fis-sens tat-togħma

### Disturbi fil-fwied u fil-marrara

Mhux komuni: suffejra  
Mhux magħruf: epatite, funzjoni anormali tal-fwied

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

Mhux magħrufa: vaskulite lewkoċitoklastika

### Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi

Komuni: uġiġh muskolu-skeletriku\*  
Mhux magħrufa: artralġja, mijalġja (f'xi każijiet assoċjata ma' zieda fil-livelli ta' creatine kinase fil-plażma), bugħawwieġ fil-muskoli

### Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarka

Mhux magħrufa: funzjoni indebolita tal-kliewi li tinkludi każijiet ta' insuffiċjenza tal-kliewi f'pazjenti li jinsabu f'riskju (ara sezzjoni 4.4)

### Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider

Mhux komuni: disfunzjoni sesswali

### Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata

Komuni: għeja  
Mhux komuni: uġiġh fis-sider

### Investigazzjonijiet

Komuni ħafna: Iperkalimja\* ġrat iktar frekwenti f'pazjenti dijabetiċi ikkurati b'irbesartan milli bil-plaċebo. F'pazjenti dijabetiċi bi pressjoni għolja b'mikroalbuminurja u b'funzjoni renali normali, iperkalimja ( $\geq 5.5$  mEq/L) ġrat f'29.4% (jiġifieri komuni ħafna) tal-pazjenti fil-grupp li hađu 300 mg ta' irbesartan u fi 22% tal-pazjenti fil-grupp tal-plaċebo. F'pazjenti dijabetiċi bi pressjoni għolja b'insuffiċjenza renali kronika u bi proteinuria li tidher, iperkalimja ( $\geq 5.5$  mEq/L) ġrat f'46.3% tal-pazjenti fil-grupp ta' irbesartan u f'26.3% tal-pazjenti fil-grupp tal-plaċebo.

Komuni: židiet sinifikanti tal-kreatina kinazi fil-plażma ġew osservati frekwentement (1.7%) f'individwi li hađu l-kura b'irbesartan. L-ebda židiet minn dawn ma ġew assoċjati ma' episodji muskolu-skeletriċi li jistgħu jiġu identifikati klinikament. F'1.7% tal-pazjenti bi pressjoni għolja b'mard dijabetiku avanzat renali kkurati b'irbesartan, kien osservat tnaqqis fl-emoglobina\*, li ma kienx klinikament sinifikanti.

### Popolazzjoni pedjatrika

Fi prova li fiha l-partecipanti ntaġhżlu b'mod każwali ta' 318-il tifel u tifla bi pressjoni għolja u adoloxxenti ta' bejn is-6 u s-16-il sena, dawn ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin ġraw fil-fażi double-blind mifruxa fuq tliet ġimġat: uġiġh ta' ras (7.9%), pressjoni baxxa (2.2%), sturdament (1.9%), sogħla (0.9%). Fil-perjodu ta' 26 ġimġa ta' din il-prova open-label, l-aktar anomaliji frekwenti tal-laboratorju li ġew osservati kienu židiet fil-kreatina (6.5%) u valuri għoljin ta' CK fi 2% tat-tfal riċevituri.



## Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

### **4.9 Doża eċċessiva**

Esperjenza f'adulti esposti għal doži sa 900 mg/jum għal 8 ġimgħat ma uriet ebda tossiċità. L-iktar manifestazzjonijiet probabbli ta' doża eċċessiva huma mistennija li jkunu pressjoni baxxa, u takikardija; bradikardija tista' wkoll tiġi ikkaġunata minn doża eċċessiva. M'hemmx biżżejjed informazzjoni speċifika disponibbli fuq il-kura tad-doża eċċessiva b'Karvea. Il-pazjent għandu jkun osservat mill-viċin u l-kura għandha tkun sintomatika u ta' għajjnuna. Miżuri issuġġeriti jinkludu induzzjoni tar-rimettar u/ jew tal-ħasil gastriku. Il-faħam attivat jista' jkun utli fi trattament ta' doża eċċessiva. Irbesartan ma jitneħħiex b'emodijlasi.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Antagonisti ta' angiotensin-II, sempliċi.

Kodiċi ATC : C09C A04.

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Irbesartan huwa antagonista qawwi, attiv mill-ħalq, antagonista selettiv tar-riċettur angiotensin-II (tip AT<sub>1</sub>). Huwa mistenni li jimblokka l-azzjonijiet kollha ta' angiotensin-II medjati mir-riċettur AT<sub>1</sub>, mingħajr m'għandu x'jaqsam mal-oriġini jew rotta ta' sintesi tal-angiotensin-II. L-antagoniżmu selettiv tar-riċetturi ta' angiotensin-II (AT<sub>1</sub>) jirriżulta f'żidiet fil-livelli fil-plażma ta' renin u fil-livelli ta' angiotensin-II u fi tnaqqis fil-konċentrazzjoni tal-plażma aldosterone. Il-livelli tal-potassium fis-serum mhumiex affettwati b'mod sinifikanti minn irbesartan waħdu fid-doži rrikmandati. Irbesartan ma jimpedixxi ACE (kininase-II), enzima li tiġġenera angiotensin-II u tiddiżintegra ukoll il-bradikinina f'metaboliti inattivi. Irbesartan m'għandux bżonn ta' attivazzjoni metabolika biex ikun attiv.

#### Effikaċja klinika:

##### *Pressjoni għolja*

Irbesartan inizzel il-pressjoni b'tidbil minimali fir-rata tat-taħbit tal-qalb. It-tnaqqis fil-pressjoni huwa relatat mad-doża ta' darba kuljum fid-doża tal-ġurnata b'tendenza li tilhaq plateau b'doži 'il fuq minn 300 mg. Doži ta' 150-300 mg darba kuljum iniżżlu il-pressjoni meħudha meta pazjent ikun mindud jew bil-qiegħda (i.e. 24 siegħa wara id-doża) b'medja ta' 8-13/5-8 mm Hg (sistolika/dijastolika) aktar milli minn dawk bil-placebo.

L-ogħla tnaqqis fil-pressjoni jseħh fi żmien 3-6 sigħat wara li jingħata u l-effett tat-tnaqqis tal-pressjoni jinżamm mill-inqas għal 24 siegħa. F'24 siegħa it-tnaqqis tal-pressjoni kien 60%-70% 'tal-ogħla rispons fid-diaistolika u sistolika bid-doži rrikmandati. Doża darba kuljum ta' 150 mg tat respons fl-inqas livell u dak medju ta' 24 siegħa simili għad-doża li tingħata darbtejn kuljum bl-istess total tad-doża.

L-effett li għandu Karvea li jbaxxi l-pressjoni jidher fi żmien 1-2 ġimgħat, bl-effett massimu jseħh f'4-6 ġimgħat wara li tinbeda t-terapija. L-effetti kontra l-pressjoni għolja jibqgħu jinżammu waqt kura fit-

tul. Wara li titwaqqaf it-terapija, il-pressjoni gradwalment tiritorna lejn il-linja bażi. Ma giet osservata ebda rebound ta' pressjoni għolja.

L-effetti ta' irbesartan u dijuretiċi tat-tip thiazide li jniżżlu il-pressjoni huma addittivi. F'pazjenti li mhux ikkontrollati sew b'irbesartan waħdu, iż-żieda ta' doża baxxa ta' hydrochlorothiazide (12.5 mg) ma' irbesartan darba kuljum tirriżulta fi tnaqqis aktar tal-pressjoni fl-inqas livell ta' 7-10/3-6 mm/Hg (sistolika/diastolika) aġġustata għall-plaċebo.

L-effikaċja ta' Karvea ma hijiex influwenzata bl-età jew sess. Bhal fil-każi ta' prodotti mediċinali oħra li jaffettwaw is-sistema renin-angiotensin, pazjenti suwed bi pressjoni għolja wrew ferm inqas respons għal monoterapija b'irbesartan. Meta irbesartan ingħata flimkien ma' doża baxxa ta' hydrochlorothiazide (p.e. 12.5 mg kuljum), ir-respons anti-ipertensiv f'pazjenti suwed jilhaq lil dak f'pazjenti bojod.

M'hemmx effett ta' importanza klinika fil-livelli tal-uric acid fis-serum jew fil-ħruġ tal-uric acid 'mal-awrina.

### *Popolazzjoni pedjatrika*

Tnaqqis tal-pressjoni tad-demmm b'0.5 mg/kg (baxx), 1.5 mg/kg (medju) u 4.5 mg/kg (għoli) livelli mixtieqa ddożati ta' irbesartan kienu evalwati fi 318-il tifel u tifla u adoloxxenti ta' bejn is-6 u s-16-il sena bi pressjoni għolja jew f'riskju (dijabetiċi, passat ta' pressjoni għolja fil-familja) fuq perjodu ta' tliet ġimgħat. Fl-aħħar tat-tliet ġimgħat it-tnaqqis medju mill-linja bażi fil-varjabbli primarju ta' effikaċja, il-pressjoni tad-demmm sistolika meħuda meta pazjent ikun bil-qiegħda (SeSBP) kienet 11.7 mmHg (doża baxxa), 9.3 mmHg (doża medja), 13.2 mmHg (doża għolja). L-ebda differenza sinifikanti ma kienet tidher bejn dawn id-dożi. Il-bidla medja aġġustata fil-pressjoni tad-demmm diastolika meħuda meta pazjent ikun bil-qiegħda (SeDBP) kienet kif ġej: 3.8 mmHg (doża baxxa), 3.2 mmHg (doża medja), 5.6 mmHg (doża għolja). Fuq il-perjodu tal-ġimgħatejn ta' wara fejn il-pazjenti ġew re-randomised jew għal prodott mediċinali attiv jew għal plaċebo, il-pazjenti fuq plaċebo kellhom żidiet ta' 2.4 u 2.0 mmHg fis-SeSBP u SeDBP meta mqabbla ma' bidliet rispettivi ta' +0.1 u -0.3 mmHg f'dawk fuq id-dożi kollha ta' irbesartan (ara sezzjoni 4.2).

### *Pressjoni għolja u dijabete tip 2 b'mard renali*

L-istudju "Irbesartan u n-Nefropatija bid-Diabete (IDNT)" juri li irbesartan inaqqas il-progressjoni tal-mard renali fil-pazjenti b'insuffiċjenza renali kronika u b'proteinuria li tidher. IDNT kienet prova double blind, ikkontrollata, ta' morbożità u mortalità li qabblat Karvea, amlodipine u plaċebo. F'1,715-il pazjent bi pressjoni għolja u b'dijabete tip 2, proteinuria  $\geq 900$  mg/jum u krejatinina fis-serum li tvarja minn 1.0-3.0 mg/dl, ġew eżaminati l-effetti fit-tul (medja ta' 2.6 sena) ta' Karvea fuq l-avvanz ta' mard renali u l-kawżi kollha ta' mortalità. Il-pazjenti ngħataw doża aġġustata minn 75 mg għal doża ta' manteniment ta' 300 mg ta' Karvea, minn 2.5 mg għal 10 mg ta' amlodipine, jew plaċebo skont kemm felhu. Il-pazjenti fil-gruppi ta' kura kollha tipikament irċevew bejn 2 u 4 mediċini kontra l-pressjoni għolja (p.e. dijuretiċi, beta blockers, alpha blockers) biex laħqu il-livell imfassal minn qabel ta' pressjoni ta'  $\leq 135/85$  mmHg jew tnaqqis ta' 10 mmHg fil-pressjoni sistolika jekk il-linja bażi kienet  $> 160$  mmHg. Sittin fil-mija (60%) ta' pazjenti fil-grupp tal-plaċebo leħqu dan it-targit tal-pressjoni filwaqt li din il-figura kienet 76% u 78% fil-gruppi t'irbesartan u amlodipine rispettivament. Irbesartan b'mod sinifikattiv naqqas ir-riskju relattiv fl-endpoint primarju kombinat fejn il-krejatinina fis-serum tirdoppja, mard renali fl-aħħar stadju (ESRD) jew mortalità mill-kawżi kollha. Madwar 33% tal-pazjenti fil-grupp t'irbesartan laħqu l-endpoint primarju renali kompost mqabbel ma' 39% u 41% fil-gruppi tal-plaċebo u amlodipine [20% tnaqqis relattiv tar-riskju kontra l-plaċebo ( $p = 0.024$ ) u 23% tnaqqis relattiv tar-riskju mqabbel ma' amlodipine ( $p = 0.006$ )]. Meta il-komponenti individwali tal-endpoint primarju ġew analizzati, l-ebda effett fil-mortalità mill-kawżi kollha ma gie osservat, fil-waqt li tendenza positiva fit-tnaqqis f'ESRD u tnaqqis sinifikanti fil-krejatinina fis-serum milli tirdoppja ġew osservati.

Sotto gruppi ta' sess, razza, età, tul tad-dijabete, l-linja bażi tal-pressjoni, krejatinina fis-serum, u rata ta' tneħħija t'albumina ġew assessjati għall-effett tal-kura. Fis-sotto gruppi tan-nisa u ta' dawk ta'

razza sewda li irrappreżentaw 32% u 26% rispettivament tal-popolazzjoni kollha li ħadet sehem fl-istudju, ma deherx benefiċċju renali, għalkemm l-intervalli ta' kunfidenza ma jeskluduhx. Għall-endpoint sekondarju ta' każijiet kardjovaskulari fatali u mhux fatali, ma kienx hemm differenza bejn it-tlett gruppi tal-pazjenti fil-popolazzjoni totali, għalkemm inċidenza akbar ta' MI mhux fatali giet murija f'nisa u inċidenza inqas ta' MI mhux fatali giet murija f'irgħiel fil-grupp t'irbesartan kontra l-grupp ibbażat fuq il-plaċebo. Kien hemm zieda fl-inċidenza ta' MI mhux fatali u puplesija f'nisa fil-grupp bil-kura fuq l-irbesartan meta mqabbel mal-grupp bil-kura ibbażata fuq amlodipine, waqt li l-ammissjoni fl-isptar minħabba kollass tal-qalb naqset fil-popolazzjoni kollha. Madankollu, spjegazzjoni xierqa għal dawn is-sejbiet fin-nisa għadha ma gietx identifikata.

L-istudju ta' "L-effetti ta' Irbesartan fuq il-Mikroalbuminuria fil-Pazjenti bi Pressjoni Għolja b'Tip 2 ta' Diabete Mellitus (IRMA)" juri li irbesartan 300 mg jittardja il-progressjoni għal proteinuria li tidher f'pazjenti b'mikroalbuminuria. IRMA 2 kien studju double blind ikkontrollat bil-plaċebo ta' morbożità f'590 pazjenti b'tip 2 ta' dijabete, mikroalbuminuria (30-300 mg/jum) u funzjoni renali normali (kreatinina fis-serum  $\leq 1.5$  mg/dl fl-irgħiel u  $< 1.1$  mg/dl fin-nisa). L-istudju eżamina l-effetti fit-tul (sentejn) ta' Karvea fuq il-progressjoni għal proteinuria klinika (li tidher) (ir-rata ta' tneħħija t'albumina 'mal-urina (UAER)  $> 300$  mg/jum, u żjieda f' UAER 'tal-inqas 30% mill-linja bażi). L-għan predefinit kien għall-pressjoni ta'  $\leq 135/85$  mmHg. Medicini kontra l-pressjoni għolja addizzjonali (li jeskludu inibituri t'ACE, antagonisti tar-riċetturi angiotensin-II u dihydropyridine calcium blockers) ġew miżjuda skont il-ħtieġa biex iġhinu fl-ilħuq ta' l-għan tal-pressjoni. Waqt li pressjoni simili giet milħuqa fil-gruppi kollha tal-kura, inqas individwi fil-grupp t'irbesartan 300 mg (5.2%) minn dawk bil-plaċebo (14.9%) jew fil-grupp t'irbesartan 150 mg (9.7%) laħqu l-endpoint ta' proteinuria li tidher, li jfisser 70% ta' tnaqqis fir-risku relattiv meta mqabbel mal-plaċebo ( $p = 0.0004$ ) għal doża l-għolja. Titjib fl-istess ħin fir-rata tal-filtrazzjoni glomerulari (GFR) ma ġiex osservat waqt l-ewwel tlett xhur tal-kura. Id-dewmien fil-progressjoni għal proteinuria klinika kien evidenti kmieni sa minn tlett xhur u baqa' għal iktar minn perjodu ta' 2 snin. Rigressjoni għal albuminuria normali ( $< 30$  mg/jum) kienet iktar frekwenti fil-grupp ta' Karvea 300 mg (34%) milli fil-grupp tal-plaċebo (21%).

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

Żewġ provi kbar, ikkontrollati, li fihom il-parteciċipanti ntgħażlu b'mod każwali (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) u VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) eżaminaw l-użu tal-kombinazzjoni ta' inibituri ta' ACE flimkien ma' imblokkatur tar-riċetturi ta' angiotensin II.

ONTARGET kien studju li twettaq f'pazjenti bi storja medika ta' mard kardjovaskulari jew ċerebrovaskulari, jew dijabete mellitus tip 2 akkumpanjat minn evidenza ta' ħsara fl-organu aħħari. VA NEPHRON-D kien studju li twettaq f'pazjenti b'dijabete mellitus tip 2 u nefropatija dijabetika.

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

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

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

## 5.2 Taghrif farmakokinetiku

### Assorbiment

Wara li jinghata mill-halq, irbesartan jiġi assorbit sew: studji ta' bijodisponibiltà assoluta urew valuri ta' madwar 60%-80%. It-teħid 'tal-ikel konkomitanti ma jaffettwax b'mod sinifikattiv il-bijodisponibiltà t' irbesartan.

### Distribuzzjoni

L-irbit mal-proteini tal-plażma kien madwar 96%, b'irbit negligibbli ma' komponenti ċellulari tad-dem. Il-volum ta' distribuzzjoni huwa 53-93 litru.

### Bijotrasformazzjoni

Wara l-għoti ta'  $^{14}\text{C}$  irbesartan mill-halq jew ġol-vini, 80-85% tar-radjuattività li tiċċirkola fil-plażma hi attribwita għal irbesartan mhux mibdul. Irbesartan jiġi metabolizzat bil-fwied permezz tal-konjugazzjoni ma' glucoronide u ta' ossidazzjoni. Il-metabolit l-iktar importanti li jiċċirkola huwa irbesartan glucuronide (madwar 6%). Studji *in vitro* indikaw li irbesartan huwa primarjament ossidat bl-enzima cytochrome P450 CYP2C9; l-isoenzima CYP3A4 għandha effett negligibbli.

### Linearità/nuqqas ta' linearità

Irbesartan jesibixxi farmakokinetika lineari u proporzjonata tad-doża fuq il-firxa mad-doża ta' 10 sa 600 mg. Inqas minn żieda proporzjonali t'assorbiment orali b'doži 'il fuq minn 600 mg (id-doppju tad-doża massima rrikmandata) ġie osservat; għalfejn jiġri dan għadu mhux magħruf. L-ogħla konċentrazzjonijiet fil-plażma jintleħqu wara 1.5-2 sigħat wara li jittieħed mill-halq. It-tneħħija mill-ġisem kollu u renali huma 157-176 u 3-3.5 ml/min, rispettivament. Il-half-life t'eliminazzjoni terminali t'irbesartan hija 11-15 sigħat. Il-konċentrazzjonijiet fissi tal-plażma jintleħqu wara 3 ijiem wara li tinbeda il-kura b'doża ta' darba kuljum. Akkumulazzjoni limitata t'irbesartan (< 20%) giet osservata fil-plażma meta doża ta' darba kuljum kienet ripetuta. Fi studju, il-konċentrazzjoni tal-plażma t'irbesartan giet osservata li kienet xi daqxejn ogħla f'pazjenti nisa bi pressjoni għolja. Madanakollu, ma kienx hemm differenza fil-half-life u l-akkumulazzjoni t'irbesartan. Mhemmx bżonn ta' aġġustar tad-doża f'pazjenti nisa. Il-valuri ta' irbesartan AUC u  $C_{\max}$  kienu xi ftit ogħla f'individwi akbar fl-età ( $\geq 65$  sena) milli f'individwi żgħar (18-40 sena). Madankollu, il-half-life terminali ma tbiddlitx b'mod sinifikattiv. M'hemmx bżonn aġġustar ta' doża f'persuni akbar fl-età.

### Eliminazzjoni

Irbesartan u il-metaboliti tiegħu jiġu eliminati permezz ta' sistemi biljari u renali. Wara l-għoti ta'  $^{14}\text{C}$  irbesartan jew mill-halq jew ġol-vini, madwar 20% tar-radjuattività toħroġ 'mal-awrina u l-kumplement 'mal-ippurgar. Inqas minn 2% tad-doża toħroġ fl-awrina bhala irbesartan mhux mibdul.

### Popolazzjoni pedjatrika

Il-farmakokinetiċi ta' irbesartan kienu ikkalkulati fi 23 tifel u tifla bi pressjoni għolja wara l-għoti ta' doża waħda jew aktar kuljum ta' irbesartan (2 mg/kg) sa doża massima ta' kuljum ta' 150 mg għal erba' ġimgħat. Minn dawn it-23 tifel u tifla, 21 setgħu jiġu evalwati għal taqbil ta' farmakokinetiċi ma' adulti (tnax-il tifel u tifla 'l fuq minn 12-il sena, disa' t-itfal ta' bejn 6 u 12-il sena). Ir-riżultati wrew li  $C_{\max}$ , AUC u r-rati ta' tneħħija setgħu jitqabblu ma' daww osservati f'pazjenti adulti li jieħdu 150 mg irbesartan kuljum. Kienet osservata akkumulazzjoni limitata ta' irbesartan (18%) fil-plażma meta kienet ripetuta doża waħda kuljum.

### Indeboliment renali

F'pazjenti b'indeboliment renali jew li qed jagħmlu l-emodijalisi, il-parametri farmakokinetiċi ta' irbesartan ma tbiddlux b'mod sinifikanti. Irbesartan ma jitneħħiex b'emodijalisi.

## Indeboliment epatiku

F'pazjenti b'cirrozi hafifa għal moderata, il-parametri farmakokinetiċi ta' irbesartan ma jitbidlux b'mod sinifikanti.

Ma sarux studji f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever.

### **5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Ma kienx hemm evidenza ta' tossiċità sistemika anormali jew tossiċità fl-organu affetwat b'dozi klinikament rilevanti. Fi studji mhux kliniċi ta' sigurtà, dozi għoljin ta' irbesartan ( $\geq 250$  mg/kg/jum f'firien u  $\geq 100$  mg/kg/jum f'makakki) ikkawżaw tnaqqis fil-parametri taċ-ċelluli ħomor tad-dem (eritrociti, emoglobina, ematokrit). B'dozi għoljin hafna ( $\geq 500$  mg/kg/jum) tibdil diġenerattiv fil-kliwi (bħal nefrite interstizja, nefha tubulari, tubi basofiliċi, żidiet fil-konċentrazjonijiet fil-plażma 'tal-urea u kreatinina) ġew stimulat b'irbesartan f'firien u f'makakki u huma meqjusa bħala sekondarji għall-effetti ipotensivi tal-medicina li kkaġunat tnaqqis fil-perfużjoni renali. Barra minn hekk, irbesartan ikkaġuna iperplasja/ipertrofija taċ-ċelluli ġukstaglomerulari (f'firien  $\geq 90$  mg/kg/jum, f'makakki  $\geq 10$  mg/kg/jum). Dan it-tibdil kollu kien ikkunsidrat li seħħ bl-azzjoni farmakoloġika ta' irbesartan. Għal dozi terapewtiċi ta' irbesartan fil-bnedmin, ma jidhirx li l-iperplasja/ipertrofija taċ-ċelluli renali ġukstaglomerulari għandha rilevanza.

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

Il-fertilità u l-prestazzjoni riproduttiva ma ġewx affettwati fl-istudji ta' firien irġiel u nisa anki f'dozi orali ta' irbesartan li jikkawżaw xi tossiċità parentali (minn 50 sa 650 mg/kg/kuljum), inkluż mortalità fl-ogħla doza. Ebda effett sinifikanti fuq in-numru ta' corpora lutea, impjanti, jew feti hajjin ma ġie osservat. Irbesartan ma affettwax is-sopravivenza, l-iżvilupp jew ir-riproduzzjoni tal-ferħ. Studji fl-annimali jindikaw li irbesartan radjotikkettjat jiġi rilevat f'feti tal-firien u tal-fniek. Irbesartan jiġi eliminat fil-ħalib ta' firien li jkunu qegħdin iredgħu.

Studji fuq annimali b'irbesartan urew effetti tossiċi li jgħaddu (żieda fil-formazzjoni tal-ħofor fil-pelvi renali, hydroureter, jew edema ta' taht il-ġilda) fil-feti tal-firien, li ġew riżolvuti wara it-twelid. Fil-fniek, abort jew reassorbiment kmieni 'tal-embriju kienu innotati b'dozi li kkaġunaw tossiċità sinifikanti fl-omm, li nkludew mwiet. Ma ġewx osservati effetti teratoġeniċi fil-far u fil-fenek.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

Microcrystalline cellulose  
Croscarmellose sodium  
Lactose monohydrate  
Magnesium stearate  
Colloidal hydrated silica  
Pregelatinised maize starch  
Poloxamer 188

### **6.2 Inkompatibilitajiet**

Ma jgħoddx f'dan il-każ.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

3 snin.

#### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

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

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

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

Pakketti ta' 28 pillola f' folji tal-PVC/PVDC/Aluminju.

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

Pakketti ta' 98 pillola f' folji tal-PVC/PVDC/Aluminju.

Pakketti ta' 56 x 1 pillola kull waħda f' folji perforati tal-PVC/PVDC/Aluminju ta' doża waħda.

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

#### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema**

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

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

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie  
F-75008 Paris - Franza

### **8. NUMRI TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/97/049/001-003

EU/1/97/049/010

EU/1/97/049/013

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 27 t'Awissu 1997

Data tal-aħhar tiġdid: 27 t'Awissu 2007

### **10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST**

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

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Karvea 150 mg pilloli.

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha 150 mg irbesartan.

Eċċipjent b'effett magħruf: 30.75 mg ta' lactose monohydrate kull pillola.

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

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola.

Bajda għal offwajt, ibbuzzata fuq iż-żewġ naħat, ovali, b'qalb stampata fuq naħa waħda u n-numru 2772 imnaqqax fuq in-naħa l-oħra.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Karvea hu indikat għall-użu fl-adulti għall-kura għall-pressjoni għolja essenzjali.

Hu indikat ukoll għall-kura għall-mard renali f'pazjenti adulti li għandhom pressjoni għolja u dijabete mellitus ta' tip 2 bħala parti mill-kura kontra il-pressjoni għolja (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4, 4.5 u 5.1).

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

#### Pożoloġija

Id-doża li ġeneralment irrikmandata fil-bidu u ta' manteniment hija ta' 150 mg darba kuljum, 'mal-ikel jew mingħajru. Karvea b'doża ta' 150 mg darba kuljum ġeneralment jipprovdi kontroll aħjar matul l-24 siegħa għall-pressjoni tad-demm minn 75 mg. Madankollu, doża ta' 75 mg fil-bidu tal-kura tista' tiġi kkonsiderata, speċjalment f'pazjenti fuq emodjalisi u anzjani 'il fuq minn 75 sena.

F'pazjenti li mhumiex ikkontrollati biżżejjed b'150 mg darba kuljum, id-doża ta' Karvea tista' tiżdied għal 300 mg, jew jistgħu jiġu miżjudin mediċini oħrajn ta' kontra l-pressjoni għolja (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4, 4.5 u 5.1). B'mod partikolari, iż-żjeda ta' diuretiku bħal hydrochlorothiazide ntweri li jkollha effett ta' tishih ma' Karvea (ara sezzjoni 4.5).

F'pazjenti li għandhom dijabete ta' tip 2 u jbatu minn pressjoni għolja, il-kura mogħtija fil-bidu hija ta' 150 mg ta' irbesartan darba kuljum u tiġi titrata għal 300 mg darba kuljum bħala l-aħjar doża ta' manteniment ippreferuta għall-kura tal-mard renali.

Il-benefiċċju renali muri b'Karvea f'pazjenti b'dijabete ta' tip 2 li għandhom pressjoni għolja huwa bbażat fuq studji fejn irbesartan intuża flimkien ma' mediċini oħra ta' kontra l-pressjoni għolja kif meħtieġ, biex jintlaħaq il-livell mixtieq ta' pressjoni (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4, 4.5 u 5.1).

#### Popolazzjonijiet speċjali

##### *Indeboliment renali*

M'hemmx bżonn ta' aġġustament tad-doża f'pazjenti b'indeboliment renali. Wiehed għandu jikkonsidra doża inqas fil-bidu (75 mg) f'pazjenti li qed jagħmlu l-emodjalisi (ara sezzjoni 4.4).

## *Indeboliment epatiku*

M'hemmx bżonn ta' aġġustament tad-doża f'pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif għal moderat. Għad m'hemmx esperjenza klinika f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever.

## *Persuni akbar fl-età*

Għalkemm għandha tiġi ikkonsidrata li tinbeda l-kura b'doża fil-bidu ta' 75 mg f'pazjenti 'il fuq minn 75 sena, ġeneralment m'hemmx bżonn ta' aġġustament tad-doża f'persuni akbar fl-età.

## *Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Karvea fit-tfal ta' bejn 0 sa 18-il sena ma ġewx determinati s'issa. Dejta disponibbli hi deskritta fis-sezzjonijiet 4.8, 5.1 u 5.2 imma l-ebda rakkomandazzjoni fuq il-pożoloġija ma tista' tinghata.

## Metodu ta' kif għandu jinghata

Għal użu orali

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva, jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

It-tieni u t-tielet trimestru tat-tqala (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.6).

L-użu fl-istess hin ta' Karvea ma' prodotti li jkun fihom aliskiren hu kontraindikat f'pazjenti b'dijabete mellitus jew indeboliment tal-kliwi (rata ta' filtrazzjoni mill-glomeruli (GFR) < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1).

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

Tnaqqis fil-volum intravaskulari: pressjoni baxxa sintomatika, speċjalment wara l-ewwel doża, tista' tinħass f'pazjenti li jbatu minn tnaqqis ta' volum u/jew ta' sodju minhabba terapija diuretika qawwija, dieta ristretta mill-melħ, dijarea jew rimettar. Dawn il-kondizzjonijiet għandhom jiġu kkoreġuti qabel tinbeda l-kura b'Karvea.

Pressjoni għolja renovaskulari: hemm riskju ikbar ta' pressjoni baxxa severa u ta' insuffiċjenza renali meta pazjenti li għandhom stenosi bilaterali 'tal-arterja renali jew stenosi 'tal-arterja b'kilwa waħda taħdem, jiġu kkurati bi prodotti mediċinali li jaffettwaw is-sistema renin-angiotensin-aldosterone. Għalkemm m'hemmx xejn dokumentat li dan isir b'Karvea, effetti simili għandhom ikunu antiċipati b'antagonisti tar-riċetturi angiotensin-II.

Indeboliment renali u trapjant tal-kliwi: meta Karvea jintuża f'pazjenti b'indeboliment renali, hija irrikmandata osservanza perjodika tal-livelli tal-potassju u tal-kreatinina fis-serum. M'hemmx esperjenza fuq l-għoti ta' Karvea lil pazjenti li reċentement kellhom trapjant tal-kliwi.

Pazjenti bi pressjoni għolja li għandhom dijabete ta' tip 2 u mard renali: l-effetti ta' irbesartan kemm fuq il-proċessi renali kif ukoll daww kardjovaskulari ma kinux l-istess fis-settijiet tal-gruppi kollha, waqt analiżi li saret fl-istudju ma' pazjenti b'mard renali avvanzat. B'mod partikolari, dawn deheru inqas favorevoli f'nisa u f'individwi mhux bojod (ara sezzjoni 5.1).

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



ta' inibituri ta' ACE, imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II jew aliskiren għalhekk mhuwiex rakkomandat (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1).

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

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

Iperkalimja: bħalma jiġri bi prodotti mediċinali oħra li jaffettwaw is-sistema ta' renin-angiotensin-aldosterone, iperkalimja tista' sseħħ waqt il-kura b'Karvea, speċjalment fil-preżenza t'indeboliment renali, proteinuria ovvja minhabba mard renali dovut għad-dijabete, u/jew insuffiċjenza tal-qalb. Huwa rakkomandat monitoraġġ mill-qrib tal-potassju fis-serum f'pazjenti f'riskju (ara sezzjoni 4.5).

Lithium: it-taħlit ta' litju u Karvea mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

Stenosi tal-valv mitrali u aortiku, kardjomiopatia ipertrofika ostruttiva: bħal fil-każ ta' vasodilaturi oħra, attenzjoni speċjali hija indikata f'pazjenti li jbatu minn stenosi tal-valv mitrali u aortiku jew kardjomiopatia ipertrofika ostruttiva.

Aldosteroniżmu primarju: pazjenti b'aldosteroniżmu primarju ġeneralment ma jirrispondux għal prodotti mediċinali ta' kontra l-pressjoni għolja li jaħdmu billi jimpedixxu s-sistema renin-angiotensin. Għalhekk, l-użu ta' Karvea mhuwiex irrikmandat.

Ġenerali: f'pazjenti li għandhom it-ton vaskulari u l-funzjoni renali tagħhom jiddependu l-aktar mill-attività tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone (p.e. pazjenti li jbatu minn insuffiċjenza tal-qalb kongestiva jew mard renali, inkluż stenosi tal-arterja renali), il-kura b'inibituri ta' enzimi li jikkonvertu angiotensin jew antagonisti tar-riċetturi t'angiotensin-II li jaffettwaw din is-sistema ġew assoċjati ma' pressjoni baxxa akuta, azotemja, oligurja, jew rarament insuffiċjenza akuta renali (ara sezzjoni 4.5). Bħal ma jiġri b'kull mediċina kontra il-pressjoni għolja, it-tnaqqis eċċessiv ta' pressjoni f'pazjenti li jbatu minn kardjopatia iskemika jew minn mard kardjovaskulari iskemiku jista' jwassal għal infart mijokardijaku jew għal attakk ta' puplesija.

Kif osservat f'inibituri ta' enzimi li jikkonvertu angiotensin, irbesartan u l-antagonisti ta' angiotensin l-oħrajn huma apparentament inqas effettivi biex inizzlu l-pressjoni f'nies suwed milli f'dawk li mhumiex suwed, possibilment minhabba li hemm prevelanza oghla ta' renin baxx f'popolazzjoni ta' razza sewda bi pressjoni għolja (ara sezzjoni 5.1).

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

Popolazzjoni pedjatrika: irbesartan ġie studjat f'popolazzjonijiet ta' tfal bejn is-6 snin u s-16-il sena imma it-tagħrif kurrenti mhuwiex biżżejjed biex jappoġġja estensjoni 'tal-użu fuq tfal sakemm ikun hemm aktar tagħrif disponibbli (ara sezzjonijiet 4.8, 5.1 u 5.2).

Lactose: Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, bid-defiċjenza totali ta' lactase jew bi problemi ta' assorbiment ta' glucose-galactose m'għandhomx jieħdu din il-mediċina.

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

Dijuretici u mediċini oħra kontra l-pressjoni għolja: mediċini oħra kontra l-pressjoni għolja jistgħu jzidu l-effetti ta' tnaqqis fil-pressjoni ta' irbesartan; madankollu Karvea inghata mingħajr periklu ma' mediċini oħra ta' kontra l-pressjoni għolja, bħal beta-blockers, imblokkaturi tal-kanali ta' calcium li

jaħdmu fit-tul, u dijuretici thiazides. Kura li ssir qabel b'dozi għoljin ta' dijuretici tista' tirriżulta f'nuqqas fil-volum u riskju ta' pressjoni baxxa meta tinbeda l-kura b'Karvea (ara sezzjoni 4.4).

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

Supplimenti tal-potassium u dijuretici potassium-sparing: ibbażat fuq l-esperjenza bl-użu ta' prodotti mediċinali oħra li jaffettwaw lis-sistema ta' renin-angiotensin, l-użu konkomitanti ta' dijuretici potassium-sparing, supplimenti tal-potassium, sostituti tal-melħ li fihom il-potassium jew prodotti mediċinali oħra li jżidu il-livelli tal-potassium fis-serum (eż. heparina) jistgħu jwasslu għal żidiet tal-potassium fis-serum u, għalhekk, mhumiex irrikmandati (ara sezzjoni 4.4).

Lithium: żjidiet riversibbli tal-koncentrazzjonijiet u tossiċità ta' lithium fis-serum ġew irrapportati waqt l-amministrazzjoni konkomitanti ta' lithium ma' inibituri ta' enzimi li jikkonvertu angiotensin. Effetti simili ġew irrapportati rarament hafna b'irbesartan s'issa. Għaldaqstant, din it-taħlita mhix rakkomandata (ara sezzjoni 4.4). Jekk tinħass il-ħtieġa ta' din il-kombinazzjoni, monitoraġġ b'attenzjoni tal-livelli tal-lithium fis-serum hija irrikmandata.

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

Bħalma jseħh bl-inibituri ACE, l-użu konkomitanti ta' antagonisti ta' angiotensin II u NSAIDs jista' jirriżulta f'żjieda fir-riskju li teħzjen il-funzjoni renali, inkluża l-possibbiltà ta' insuffiċjenza renali akuta, u żjieda fil-potassium fis-serum, speċjalment f'pazjenti li diġà kellhom funzjoni renali bagħtuta. It-taħlita għandha tintuża b'attenzjoni speċjalment fl-anzjani. Il-pazjenti għandhom ikunu idrati biżżejjed u għandha tingħata kunsiderazzjoni għall-monitoraġġ tal-funzjoni renali wara li tinbeda kura konkomitanti, u kull ċertu żmien wara.

Aktar informazzjoni dwar l-interazzjonijiet ta' irbesartan: fi studji klinici, il-farmakokinetika ta' irbesartan mhix affettwata minn hydrochlorothiazide. Irbesartan jiġi metabolizzat prinċipalment b'CYP2C9 u b'mod inqas estensiv b'glukoronidazzjoni. Ma kinux osservati interazzjonijiet farmakokinetici jew farmakodinamici sinifikanti meta irbesartan ingħata flimkien ma' warfarina, prodott mediċinali metabolizzat minn CYP2C9. Ma ġewx evalwati l-effetti ta' indukturi ta' CYP2C9 bħal rifampicin fuq il-farmakokinetici t'irbesartan. Il-farmakokinetika ta' digoxin ma tbidlitx bit-teħid flimkien ma' irbesartan.

## 4.6 Fertilità, tqala u treddigh

### Tqala

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

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

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

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

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

### Treddiġh:

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

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

### Fertilità

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

## **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

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

## **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

Fi studji kliniċi kkontrollati bi placebo f'pazjenti bi pressjoni għolja, l-inċidenza totali ta' effetti avversi ma kinetx differenti bejn dawk li ħadu irbesartan (56.2%) u l-grupp li ħa l-placebo (56.5%). Twaqqif minħabba xi effetti avversi kliniċi jew tal-laboratorju kienu inqas frekwenti fil-pazjenti kkurati b'irbesartan (3.3%) milli fil-pazjenti kkurati bil-placebo (4.5%). L-inċidenza ta' effetti avversi ma kinetx relatata mad-doża (doża li ngħatat fil-firxa rrikmandata), sess, età, razza, jew mat-tul tal-kura.

F'pazjenti dijabetiċi bi pressjoni għolja b'mikroalbuminuria u funzjoni normali tal-kliewi, sturdament ortostatiku u pressjoni baxxa ortostatika ġew irrappurtati f'0.5% tal-pazjenti (jiġifieri mhux komuni) iżda iżjed milli fil-grupp tal-placebo.

It-tabella li ġejja tippreżenta r-reazzjonijiet avversi tal-medicina li ġew irrappurtati fi provi kliniċi kkontrollati bi placebo li fihom 1,965 pazjent bi pressjoni għolja rċewew irbesartan. It-termini mmarkati bi stilla (\*) jirreferu għar-reazzjonijiet avversi li ġew irrappurtati b'mod addizzjonali f' $> 2\%$  tal-pazjenti dijabetiċi bi pressjoni għolja b'insuffiċjenza renali kronika u proteinurja ċara u iżjed milli fil-grupp tal-placebo.

Il-frekwenza tal-effetti avversi msemmija hawn taht hija definita bl-użu ta' din il-konvenzjoni: komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ); komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ); mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ); rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ); rari ħafna ( $< 1/10,000$ ). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa għandhom jitniżżlu skont is-serjetà tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji għandhom jitniżżlu l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji.

Reazzjonijiet avversi rrapportati b' mod addizzjonali mill-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq huma wkoll elenkati. Dawn ir-reazzjonijiet avversi huma derivati minn rapporti spontanji.

#### Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika

Mhux maghrufa: tromboċitopenija

#### Disturbi tas-sistema immuni

Mhux maghrufa: reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva b'hal anġjoedema, raxx, urtikarja, reazzjoni anafilattika, xokk anafilattiku

#### Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni

Mhux maghrufa: iperkalemija

#### Disturbi fis-sistema nervuża

Komuni: sturdament, sturdament ortostatiku\*  
Mhux maghrufa: mejt, uġiġh ta' ras

#### Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika

Mhux maghrufa: tinnite

#### Disturbi fil-qalb

Mhux komuni: takikardija

#### Disturbi vaskulari

Komuni: pressjoni baxxa ortostatika \*  
Mhux komuni: fwawar

#### Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali

Mhux komuni: sogħla

#### Disturbi gastro-intestinali

Komuni: dardir/rimettar  
Mhux komuni: dijarea, dispepsja/hruq fl-istonku  
Mhux maghrufa: indeboliment fis-sens tat-togħma

#### Disturbi fil-fwied u fil-marrara

Mhux komuni: suffejra  
Mhux maghruf: epatite, funzjoni anormali tal-fwied

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

Mhux maghrufa: vaskulite lewkoċitoklastika

#### Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi

Komuni: uġiġh muskolu-skeletriku\*

Mhux magħrufa: artralġja, mijalġja (f'xi każijiet assoċjata ma' zieda fil-livelli ta' creatine kinase fil-plażma), bugħawwieġ fil-muskoli

#### Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinara

Mhux magħrufa: funzjoni indebolita tal-kliewi li tinkludi każijiet ta' insuffiċjenza tal-kliewi f'pazjenti li jinsabu f'riskju (ara sezzjoni 4.4)

#### Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider

Mhux komuni: disfunzjoni sesswali

#### Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata

Komuni: għeja  
Mhux komuni: uġiġħ fis-sider

#### Investigazzjonijiet

Komuni ħafna: Iperkalimja\* ġrat iktar frekwenti f'pazjenti dijabetiċi ikkurati b'irbesartan milli bil-plaċebo. F'pazjenti dijabetiċi bi pressjoni għolja b'mikroalbuminurja u b'funzjoni renali normali, iperkalimja ( $\geq 5.5$  mEq/L) ġrat f'29.4% (jiġifieri komuni ħafna) tal-pazjenti fil-grupp li ħadu 300 mg ta' irbesartan u fi 22% tal-pazjenti fil-grupp tal-plaċebo. F'pazjenti dijabetiċi bi pressjoni għolja b'insuffiċenzja renali kronika u bi proteinuria li tidher, iperkalimja ( $\geq 5.5$  mEq/L) ġrat f'46.3% tal-pazjenti fil-grupp ta' irbesartan u f'26.3% tal-pazjenti fil-grupp tal-plaċebo.

Komuni: židiet sinifikanti tal-kreatina kinazi fil-plażma ġew osservati frekwentement (1.7%) f'individwi li ħadu l-kura b'irbesartan. L-ebda židiet minn dawn ma ġew assoċjati ma' episodji muskolu-skelettriċi li jistgħu jiġu identifikati klinikament. F'1.7% tal-pazjenti bi pressjoni għolja b'mard dijabetiku avanzat renali kkurati b'irbesartan, kien osservat tnaqqis fl-emoglobina\*, li ma kienx klinikament sinifikanti.

#### Popolazzjoni pedjatrika

Fi prova li fiha l-partecipanti ntaġħzlu b'mod każwali ta' 318-il tifel u tifla bi pressjoni għolja u adoloxxenti ta' bejn is-6 u s-16-il sena, dawn ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin ġraw fil-fażi double-blind mifruxa fuq tliet ġimgħat: uġiġħ ta' ras (7.9%), pressjoni baxxa (2.2%), sturdament (1.9%), sogħla (0.9%). Fil-perjodu ta' 26 ġimgħa ta' din il-prova open-label, l-aktar anomaliji frekwenti tal-laboratorju li ġew osservati kienu židiet fil-kreatina (6.5%) u valuri għoljin ta' CK fi 2% tat-tfal riċevituri.

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

#### **4.9 Doża eċċessiva**

Esperjenza f'adulti esposti għal doži sa 900 mg/jum għal 8 ġimgħat ma uriet ebda tossiċità. L-iktar manifestazzjonijiet probabbli ta' doża eċċessiva huma mistennija li jkunu pressjoni baxxa, u takikardija; bradikardija tista' wkoll tiġi ikkagunata minn doża eċċessiva. M'hemmx biżżejjed informazzjoni speċifika disponibbli fuq il-kura tad-doża eċċessiva b'Karvea. Il-pazjent għandu jkun

osservat mill-viċin u l-kura għandha tkun sintomatika u ta' għajjnuna. Mizuri issuggeriti jinkludu induzzjoni tar-rimettar u/ jew tal-ħasil gastriku. Il-faħam attivatt jista' jkun utli fi trattament ta' doża eċċessiva. Irbesartan ma jitneħhiex b'emodijlasi.

## 5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

### 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antagonisti ta' angiotensin-II, sempliċi.

Kodiċi ATC : C09C A04.

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Irbesartan huwa antagonista qawwi, attiv mill-ħalq, antagonista selettiv tar-riċettur angiotensin-II (tip AT<sub>1</sub>). Huwa mistenni li jimblokka l-azzjonijiet kollha ta' angiotensin-II medjati mir-riċettur AT<sub>1</sub>, mingħajr m'għandu x'jaqsam mal-origini jew rotta ta' sintesi tal-angiotensin-II. L-antagoniżmu selettiv tar-riċetturi ta' angiotensin-II (AT<sub>1</sub>) jirriżulta f'żidiet fil-livelli fil-plażma ta' renin u fil-livelli ta' angiotensin-II u fi tnaqqis fil-koncentrazzjoni tal-plażma aldosterone. Il-livelli tal-potassium fis-serum mhumiex affettwati b'mod sinifikanti minn irbesartan waħdu fid-doži rrikmandati. Irbesartan ma jimpedixxix ACE (kininase-II), enzima li tiġġenera angiotensin-II u tiddiżintegra ukoll il-bradikinina f'metaboliti inattivi. Irbesartan m'għandux bżonn ta' attivazzjoni metabolika biex ikun attiv.

#### Effikaċja klinika:

##### *Pressjoni għolja*

Irbesartan inizzel il-pressjoni b'tibdil minimali fir-rata tat-taħbit tal-qalb. It-tnaqqis fil-pressjoni huwa relatat mad-doża ta' darba kuljum fid-doża tal-gurnata b'tendenza li tilhaq plateau b'doži 'il fuq minn 300 mg. Doži ta' 150-300 mg darba kuljum inizzlu il-pressjoni meħudha meta pazjent ikun mindud jew bil-qieghda (i.e. 24 siegħa wara id-doża) b'medja ta' 8-13/5-8 mm Hg (sistolika/dijastolika) aktar milli minn dawg bil-plaċebo.

L-ogħla tnaqqis fil-pressjoni jseħħ fi żmien 3-6 sigħat wara li jingħata u l-effett tat-tnaqqis tal-pressjoni jinżamm mill-inqas għal 24 siegħa. F'24 siegħa it-tnaqqis tal-pressjoni kien 60%-70% 'tal-ogħla rispons fid-diaistolika u sistolika bid-doži rrikmandati. Doża darba kuljum ta' 150 mg tat respons fl-inqas livell u dak medju ta' 24 siegħa simili għad-doża li tingħata darbtejn kuljum bl-istess total tad-doża.

L-effett li għandu Karvea li jbaxxi l-pressjoni jidher fi żmien 1-2 ġimgħat, bl-effett massimu jseħħ f'4-6 ġimgħat wara li tinbeda t-terapija. L-effetti kontra l-pressjoni għolja jibqgħu jinżammu waqt kura fit-tul. Wara li titwaqqaf it-terapija, il-pressjoni gradwalment tirritorna lejn il-linja bażi. Ma giet osservata ebda rebound ta' pressjoni għolja.

L-effetti ta' irbesartan u dijuretici tat-tip thiazide li jnizzlu il-pressjoni huma addittivi. F'pazjenti li mhux ikkontrollati sew b'irbesartan waħdu, iż-żieda ta' doża baxxa ta' hydrochlorothiazide (12.5 mg) ma' irbesartan darba kuljum tirriżulta fi tnaqqis aktar tal-pressjoni fl-inqas livell ta' 7-10/3-6 mm/Hg (sistolika/dijastolika) aġġustata għall-plaċebo.

L-effikaċja ta' Karvea ma hijiex influwenzata bl-età jew sess. Bħal fil-każi ta' prodotti mediċinali oħra li jaffettwaw is-sistema renin-angiotensin, pazjenti suwed bi pressjoni għolja wrew ferm inqas respons għal monoterapija b'irbesartan. Meta irbesartan ingħata flimkien ma' doża baxxa ta' hydrochlorothiazide (p.e. 12.5 mg kuljum), ir-respons anti-ipertensiv f'pazjenti suwed jilhaq lil dak f'pazjenti bojod.

M'hemmx effett ta' importanza klinika fil-livelli tal-uric acid fis-serum jew fil-ħruġ tal-uric acid 'mal-awrina.

### *Popolazzjoni pedjatrika*

Tnaqqis tal-pressjoni tad-demmm b'0.5 mg/kg (baxx), 1.5 mg/kg (medju) u 4.5 mg/kg (għoli) livelli mixtieqa ddożati ta' irbesartan kienu evalwati fi 318-il tifel u tifla u adoloxxenti ta' bejn is-6 u s-16-il sena bi pressjoni għolja jew f'riskju (dijabetiċi, passat ta' pressjoni għolja fil-familja) fuq perjodu ta' tliet ġimgħat. Fl-aħħar tat-tliet ġimgħat it-tnaqqis medju mill-linja bażi fil-varjabbli primarju ta' effikaċja, il-pressjoni tad-demmm sistolika meħuda meta pazjent ikun bil-qiegħda (SeSBP) kienet 11.7 mmHg (doża baxxa), 9.3 mmHg (doża medja), 13.2 mmHg (doża għolja). L-ebda differenza sinifikanti ma kienet tidher bejn dawn id-dożi. Il-bidla medja aġġustata fil-pressjoni tad-demmm diastolika meħuda meta pazjent ikun bil-qiegħda (SeDBP) kienet kif ġej: 3.8 mmHg (doża baxxa), 3.2 mmHg (doża medja), 5.6 mmHg (doża għolja). Fuq il-perjodu tal-ġimgħatejn ta' wara fejn il-pazjenti ġew re-randomised jew għal prodott mediċinali attiv jew għal plaċebo, il-pazjenti fuq plaċebo kellhom żidiet ta' 2.4 u 2.0 mmHg fis-SeSBP u SeDBP meta mqabbla ma' bidliet rispettivi ta' +0.1 u -0.3 mmHg f'dawk fuq id-dożi kollha ta' irbesartan (ara sezzjoni 4.2).

### *Pressjoni għolja u dijabete tip 2 b'mard renali*

L-istudju "Irbesartan u n-Nefropatija bid-Diabete (IDNT)" juri li irbesartan inaqqas il-progressjoni tal-mard renali fil-pazjenti b'insuffiċjenza renali kronika u b'proteinuria li tidher. IDNT kienet prova double blind, ikkontrollata, ta' morbożità u mortalità li qabblat Karvea, amlodipine u plaċebo. F'1,715-il pazjent bi pressjoni għolja u b'dijabete tip 2, proteinuria  $\geq 900$  mg/jum u kreatinina fis-serum li tvarja minn 1.0-3.0 mg/dl, ġew eżaminati l-effetti fit-tul (medja ta' 2.6 sena) ta' Karvea fuq l-avvanz ta' mard renali u l-kawżi kollha ta' mortalità. Il-pazjenti ngħataw doża aġġustata minn 75 mg għal doża ta' manteniment ta' 300 mg ta' Karvea, minn 2.5 mg għal 10 mg ta' amlodipine, jew plaċebo skont kemm felhu. Il-pazjenti fil-gruppi ta' kura kollha tipikament irċevew bejn 2 u 4 mediċini kontra l-pressjoni għolja (p.e. dijuretici, beta blockers, alpha blockers) biex laħqu il-livell imfassal minn qabel ta' pressjoni ta'  $\leq 135/85$  mmHg jew tnaqqis ta' 10 mmHg fil-pressjoni sistolika jekk il-linja bażi kienet  $> 160$  mmHg. Sittin fil-mija (60%) ta' pazjenti fil-grupp tal-plaċebo leħqu dan it-targit tal-pressjoni filwaqt li din il-figura kienet 76% u 78% fil-gruppi t'irbesartan u amlodipine rispettivament. Irbesartan b'mod sinifikattiv naqqas ir-riskju relattiv fl-endpoint primarju kombinat fejn il-kreatinina fis-serum tirdoppja, mard renali fl-aħħar stadju (ESRD) jew mortalità mill-kawżi kollha. Madwar 33% tal-pazjenti fil-grupp t'irbesartan laħqu l-endpoint primarju renali kompost mqabbel ma' 39% u 41% fil-gruppi tal-plaċebo u amlodipine [20% tnaqqis relattiv tar-riskju kontra l-plaċebo ( $p = 0.024$ ) u 23% tnaqqis relattiv tar-riskju mqabbel ma' amlodipine ( $p = 0.006$ )]. Meta il-komponenti individwali 'tal-endpoint primarju ġew analizzati, l-ebda effett fil-mortalità mill-kawżi kollha ma ġie osservat, fil-waqt li tendenza possittiva fit-tnaqqis f'ESRD u tnaqqis sinifikanti fil-kreatinina fis-serum milli tirdoppja ġew osservati.

Sotto gruppi ta' sess, razza, età, tul tad-dijabete, l-linja bażi tal-pressjoni, kreatinina fis-serum, u rata ta' tneħħija t'albumina ġew assessjati għall-effett tal-kura. Fis-sotto gruppi tan-nisa u ta' dawk ta' razza sewda li irrappreżentaw 32% u 26% rispettivament tal-popolazzjoni kollha li ħadet sehem fl-istudju, ma deherx benefiċċju renali, għalkemm l-intervalli ta' kunfidenza ma jeskluduhx. Għall-endpoint sekondarju ta' każijiet kardjovaskulari fatali u mhux fatali, ma kienx hemm differenza bejn it-tliet gruppi tal-pazjenti fil-popolazzjoni totali, għalkemm incidenza akbar ta' MI mhux fatali ġiet murija f'nisa u incidenza inqas ta' MI mhux fatali ġiet murija f'irġiel fil-grupp t'irbesartan kontra l-grupp ibbażat fuq il-plaċebo. Kien hemm zieda fl-incidenza ta' MI mhux fatali u puplesija f'nisa fil-grupp bil-kura fuq l-irbesartan meta mqabbel mal-grupp bil-kura ibbażata fuq amlodipine, waqt li l-ammissjoni fl-isptar minħabba kollass tal-qalb naqset fil-popolazzjoni kollha. Madankollu, spjegazzjoni xierqa għal dawn is-sejbiet fin-nisa għadha ma ġietx identifikata.

L-istudju ta' "L-effetti ta' Irbesartan fuq il-Mikroalbuminuria fil-Pazjenti bi Pressjoni Għolja b'Tip 2 ta' Diabete Mellitus (IRMA)" juri li irbesartan 300 mg jittardja il-progressjoni għal proteinuria li tidher f'pazjenti b'mikroalbuminuria. IRMA 2 kien studju double blind ikkontrollat bil-plaċebo ta' morbożità f'590 pazjenti b'tip 2 ta' dijabete, mikroalbuminuria (30-300 mg/jum) u funzjoni renali

normali (kreatinina fis-serum  $\leq 1.5$  mg/dl fl-irġiel u  $< 1.1$  mg/dl fin-nisa). L-istudju eżamina l-effetti fit-tul (sentejn) ta' Karvea fuq il-progressjoni għal proteinuria klinikali (li tidher) (ir-rata ta' tneħħija t'albumina 'mal-urina (UAER)  $> 300$  mg/jum, u żjieda f' UAER 'tal-inqas 30% mill-linja bażi). L-għan predefinit kien għall-pressjoni ta'  $\leq 135/85$  mmHg. Mediċini kontra l-pressjoni għolja addizzjonali (li jeskludu inibituri t'ACE, antagonisti tar-riċetturi angiotensin-II u dihydropyridine calcium blockers) ġew miżjuda skont il-hteġa biex ighinu fl-ilħuq ta' l-għan tal-pressjoni. Waqt li pressjoni simili ġiet milħuqa fil-gruppi kollha tal-kura, inqas individwi fil-grupp t'irbesartan 300 mg (5.2%) minn dawk bil-plaċebo (14.9%) jew fil-grupp t'irbesartan 150 mg (9.7%) laħqu l-endpoint ta' proteinuria li tidher, li jfisser 70% ta' tnaqqis fir-risku relattiv meta mqabbel mal-plaċebo ( $p = 0.0004$ ) għal doża l-għolja. Titjib fl-istess hin fir-rata tal-filtrazzjoni glomerulari (GFR) ma ġiex osservat waqt l-ewwel tlett xhur tal-kura. Id-dewmien fil-progressjoni għal proteinuria klinika kien evidenti kmieni sa minn tlett xhur u baqa' għal iktar minn perjodu ta' 2 snin. Rigressjoni għal albuminuria normali ( $< 30$  mg/jum) kienet iktar frekwenti fil-grupp ta' Karvea 300 mg (34%) milli fil-grupp tal-plaċebo (21%).

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

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

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

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

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

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

### Assorbiment

Wara li jingħata mill-ħalq, irbesartan jiġi assorbit sew: studji ta' bijodisponibilità assoluta urew valuri ta' madwar 60%-80%. It-teħid 'tal-ikel konkomitanti ma jaffettwax b'mod sinifikattiv il-bijodisponibilità t' irbesartan.

### Distribuzzjoni

L-irbit mal-proteini tal-plażma kien madwar 96%, b'irbit negligibbli ma' komponenti ċellulari tad-dem. Il-volum ta' distribuzzjoni huwa 53-93 litru.



## Bijotrasformazzjoni

Wara l-ghoti ta'  $^{14}\text{C}$  irbesartan mill-halq jew ġol-vini, 80-85% tar-radjuattività li tiċċirkola fil-plażma hi attribwita għal irbesartan mhux mibdul. Irbesartan jiġi metabolizzat bil-fwied permezz tal-konjugazzjoni ma' glucoronide u ta' ossidazzjoni. Il-metabolit l-iktar importanti li jiċċirkola huwa irbesartan glucuronide (madwar 6%). Studji *in vitro* indikaw li irbesartan huwa primarjament ossidat bl-enzima cytochrome P450 CYP2C9; l-isoenzima CYP3A4 għandha effett negligibbli.

## Linearità/nuqqas ta' linearità

Irbesartan jesibixxi farmakokinetika lineari u proporzjonata tad-doża fuq il-firxa mad-doża ta' 10 sa 600 mg. Inqas minn żieda proporzjonali t'assorbiment orali b'doži 'il fuq minn 600 mg (id-doppju tad-doża massima rrikmandata) ġie osservat; għalfejn jiġri dan għadu mhux magħruf. L-ogħla konċentrazzjonijiet fil-plażma jintleħqu wara 1.5-2 sigħat wara li jittiehed mill-halq. It-tneħħija mill-ġisem kollu u renali huma 157-176 u 3-3.5 ml/min, rispettivament. Il-half-life t'eliminazzjoni terminali t'irbesartan hija 11-15 sigħat. Il-konċentrazzjonijiet fissi tal-plażma jintleħqu wara 3 ijiem wara li tinbeda il-kura b'doża ta' darba kuljum. Akkumulazzjoni limitata t'irbesartan (< 20%) giet osservata fil-plażma meta doża ta' darba kuljum kienet ripetuta. Fi studju, il-konċentrazzjoni tal-plażma t'irbesartan giet osservata li kienet xi daqxejn ogħla f'pazjenti nisa bi pressjoni għolja. Madanakollu, ma kienx hemm differenza fil-half-life u l-akkumulazzjoni t'irbesartan. Mhemmx bżonn ta' aġġustar tad-doża f'pazjenti nisa. Il-valuri ta' irbesartan AUC u  $C_{\text{max}}$  kienu xi ftit ogħla f'individwi akbar fl-età ( $\geq 65$  sena) milli f'individwi żgħar (18-40 sena). Madankollu, il-half-life terminali ma tbiddlitx b'mod sinifikattiv. M'hemmx bżonn aġġustar ta' doża f'persuni akbar fl-età.

## Eliminazzjoni

Irbesartan u il-metaboliti tiegħu jiġu eliminati permezz ta' sistemi biljari u renali. Wara l-ghoti ta'  $^{14}\text{C}$  irbesartan jew mill-halq jew ġol-vini, madwar 20% tar-radjuattività toħroġ 'mal-awrina u l-kumplement 'mal-ippurgar. Inqas minn 2% tad-doża toħroġ fl-awrina bħala irbesartan mhux mibdul.

## Popolazzjoni pedjatrika

Il-farmakokinetiċi ta' irbesartan kienu ikkalkulati fi 23 tifel u tifla bi pressjoni għolja wara l-ghoti ta' doża waħda jew aktar kuljum ta' irbesartan (2 mg/kg) sa doża massima ta' kuljum ta' 150 mg għal erba' ġimgħat. Minn dawn it-23 tifel u tifla, 21 setgħu jiġu evalwati għal taqbil ta' farmakokinetiċi ma' adulti (t<sub>max</sub>-il tifel u tifla '1 fuq minn 12-il sena, disa' t-itfal ta' bejn 6 u 12-il sena). Ir-riżultati wrew li  $C_{\text{max}}$ , AUC u r-rati ta' tneħħija setgħu jitqabblu ma' dawk osservati f'pazjenti adulti li jiehdu 150 mg irbesartan kuljum. Kienet osservata akkumulazzjoni limitata ta' irbesartan (18%) fil-plażma meta kienet ripetuta doża waħda kuljum.

## Indeboliment renali

F'pazjenti b'indeboliment renali jew li qed jagħmlu l-emodijalisi, il-parametri farmakokinetiċi ta' irbesartan ma tbiddlux b'mod sinifikanti. Irbesartan ma jitneħħiex b'emodijalisi.

## Indeboliment epatiku

F'pazjenti b'cirrozi hafifa għal moderata, il-parametri farmakokinetiċi ta' irbesartan ma jitbidlux b'mod sinifikanti.

Ma sarux studji f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever.

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

Ma kienx hemm evidenza ta' tossiċità sistemika anormali jew tossiċità fl-organu affetwat b'doži klinikament rilevanti. Fi studji mhux kliniċi ta' sigurtà, doži għoljin ta' irbesartan ( $\geq 250$  mg/kg/jum f'firien u  $\geq 100$  mg/kg/jum f'makakki) ikkawżaw tnaqqis fil-parametri taċ-ċelluli ħomor tad-dem

(eritroċiti, emoglobina, ematokrit). B'dożi għoljin haġna ( $\geq 500$  mg/kg/jum) tibdil diġenerattiv fil-kliwi (bħal nefrite interstizja, nefħa tubulari, tubi basofiliċi, żidiet fil-konċentrazjonijiet fil-plażma 'tal-urea u kreatinina) ġew stimolati b'irbesartan f'firien u f'makakki u huma meqjusa bħala sekondarji għall-effetti ipotensivi tal-mediċina li kkaġunat tnaqqis fil-perfużjoni renali. Barra minn hekk, irbesartan ikkaġuna iperplasja/ipertrofija taċ-ċelluli ġukstaglomerulari (f'firien  $\geq 90$  mg/kg/jum, f'makakki  $\geq 10$  mg/kg/jum). Dan it-tibdil kollu kien ikkunsidrat li seħħ bl-azzjoni farmakoloġika ta' irbesartan. Għal dożi terapewtiċi ta' irbesartan fil-bnedmin, ma jidhirx li l-iperplasja/ipertrofija taċ-ċelluli renali ġukstaglomerulari għandha rilevanza.

Ma kienx hemm evidenza ta' mutageniċità, klastoġeniċità jew karcinogeniċità.

Il-fertilità u l-prestazzjoni riproduttiva ma ġewx affettwati fl-istudji ta' firien irġiel u nisa anki f'dożi orali ta' irbesartan li jikkawżaw xi tossiċità parentali (minn 50 sa 650 mg/kg/kuljum), inkluż mortalità fl-ogħla doża. Ebda effett sinifikanti fuq in-numru ta' corpora lutea, impjanti, jew feti hajjin ma ġie osservat. Irbesartan ma affettwax is-sopravivenza, l-iżvilupp jew ir-riproduzzjoni tal-ferħ. Studji fl-animali jindikaw li irbesartan radjotikkettjat jiġi rilevat f'feti tal-firien u tal-fniek. Irbesartan jiġi eliminat fil-halib ta' firien li jkunu qegħdin iredgħu.

Studji fuq animali b'irbesartan urew effetti tossiċi li jgħaddu (zieda fil-formazzjoni tal-hofor fil-pelvi renali, hydroureter, jew edema ta' taħt il-ġilda) fil-feti tal-firien, li ġew riżolvuti wara it-twelid. Fil-fniek, abort jew reassorbiment kmieni 'tal-embriju kienu innotati b'dożi li kkaġunaw tossiċità sinifikanti fl-omm, li nkludew mwiet. Ma ġewx osservati effetti teratoġeniċi fil-far u fil-fenek.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

Microcrystalline cellulose  
Croscarmellose sodium  
Lactose monohydrate  
Magnesium stearate  
Colloidal hydrated silica  
Pregelatinised maize starch  
Poloxamer 188

### **6.2 Inkompatibilitajiet**

Ma jgħoddx f'dan il-każ.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

3 snin.

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna**

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

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

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

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

## **6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema**

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

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

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie  
F-75008 Paris - Franza

## **8. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/97/049/004-006  
EU/1/97/049/011  
EU/1/97/049/014

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 27 t'Awissu 1997  
Data tal-aħħar tiġdid: 27 t'Awissu 2007

## **10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

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

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Karvea 300 mg pilloli.

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha 300 mg irbesartan.

Eċċipjent b'effett magħruf: 61.50 mg ta' lactose monohydrate kull pillola.

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

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola.

Bajda għal offwajt, ibbuzzata fuq iż-żewġ naħat, ovali, b'qalb stampata fuq naħa waħda u n-numru 2773 imnaqqax fuq in-naħa l-oħra.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Karvea hu indikat għall-użu fl-adulti għall-kura għall-pressjoni għolja essenzjali.

Hu indikat ukoll għall-kura għall-mard renali f'pazjenti adulti li għandhom pressjoni għolja u dijabete mellitus ta' tip 2 bħala parti mill-kura kontra il-pressjoni għolja (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4, 4.5 u 5.1).

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

#### Pożoloġija

Id-doża li ġeneralment irrikmandata fil-bidu u ta' manteniment hija ta' 150 mg darba kuljum, 'mal-ikel jew mingħajru. Karvea b'doża ta' 150 mg darba kuljum ġeneralment jipprovdi kontroll aħjar matul l-24 siegħa għall-pressjoni tad-demm minn 75 mg. Madankollu, doża ta' 75 mg fil-bidu tal-kura tista' tiġi kkonsiderata, speċjalment f'pazjenti fuq emodjalisi u anzjani 'il fuq minn 75 sena.

F'pazjenti li mhumiex ikkontrollati biżżejjed b'150 mg darba kuljum, id-doża ta' Karvea tista' tiżdied għal 300 mg, jew jistgħu jiġu miżjudin mediċini oħrajn ta' kontra l-pressjoni għolja (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4, 4.5 u 5.1). B'mod partikolari, iż-żjeda ta' diuretiku bħal hydrochlorothiazide ntweri li jkollha effett ta' tishih ma' Karvea (ara sezzjoni 4.5).

F'pazjenti li għandhom dijabete ta' tip 2 u jbatu minn pressjoni għolja, il-kura mogħtija fil-bidu hija ta' 150 mg ta' irbesartan darba kuljum u tiġi titrata għal 300 mg darba kuljum bħala l-aħjar doża ta' manteniment ippreferuta għall-kura tal-mard renali.

Il-benefiċċju renali muri b'Karvea f'pazjenti b'dijabete ta' tip 2 li għandhom pressjoni għolja huwa bbażat fuq studji fejn irbesartan intuża flimkien ma' mediċini oħra ta' kontra l-pressjoni għolja kif meħtieġ, biex jintlaħaq il-livell mixtieq ta' pressjoni (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4, 4.5 u 5.1).

#### Popolazzjonijiet speċjali

##### *Indeboliment renali*

M'hemmx bżonn ta' aġġustament tad-doża f'pazjenti b'indeboliment renali. Wiehed għandu jikkonsidra doża inqas fil-bidu (75 mg) f'pazjenti li qed jagħmlu l-emodjalisi (ara sezzjoni 4.4).

## *Indeboliment epatiku*

M'hemmx bżonn ta' aġġustament tad-doża f'pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif għal moderat. Għad m'hemmx esperjenza klinika f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever.

## *Persuni akbar fl-età*

Għalkemm għandha tiġi ikkonsidrata li tinbeda l-kura b'doża fil-bidu ta' 75 mg f'pazjenti 'il fuq minn 75 sena, ġeneralment m'hemmx bżonn ta' aġġustament tad-doża f'persuni akbar fl-età.

## *Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Karvea fit-tfal ta' bejn 0 sa 18-il sena ma ġewx determinati s'issa. Dejta disponibbli hi deskritta fis-sezzjonijiet 4.8, 5.1 u 5.2 imma l-ebda rakkomandazzjoni fuq il-pożoloġija ma tista' tinghata.

## Metodu ta' kif għandu jinghata

Għal użu orali

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva, jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

It-tieni u t-tielet trimestru tat-tqala (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.6).

L-użu fl-istess ħin ta' Karvea ma' prodotti li jkun fihom aliskiren hu kontraindikat f'pazjenti b'dijabete mellitus jew indeboliment tal-kliewi (rata ta' filtrazzjoni mill-glomeruli (GFR) < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1).

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

Tnaqqis fil-volum intravaskulari: pressjoni baxxa sintomatika, speċjalment wara l-ewwel doża, tista' tinħass f'pazjenti li jbatu minn tnaqqis ta' volum u/jew ta' sodju minhabba terapija diuretika qawwija, dieta ristretta mill-melħ, dijarea jew rimettar. Dawn il-kondizzjonijiet għandhom jiġu kkoreġuti qabel tinbeda l-kura b'Karvea.

Pressjoni għolja renovaskulari: hemm riskju ikbar ta' pressjoni baxxa severa u ta' insuffiċjenza renali meta pazjenti li għandhom stenosi bilaterali 'tal-arterja renali jew stenosi 'tal-arterja b'kilwa waħda taħdem, jiġu kkurati bi prodotti mediċinali li jaffettwaw is-sistema renin-angiotensin-aldosterone. Għalkemm m'hemmx xejn dokumentat li dan isir b'Karvea, effetti simili għandhom ikunu antiċipati b'antagonisti tar-riċetturi angiotensin-II.

Indeboliment renali u trapjant tal-kliewi: meta Karvea jintuża f'pazjenti b'indeboliment renali, hija irrikmandata osservanza perjodika tal-livelli tal-potassju u tal-kreatinina fis-serum. M'hemmx esperjenza fuq l-għoti ta' Karvea lil pazjenti li reċentement kellhom trapjant tal-kliewi.

Pazjenti bi pressjoni għolja li għandhom dijabete ta' tip 2 u mard renali: l-effetti ta' irbesartan kemm fuq il-proċessi renali kif ukoll daww kardjovaskulari ma kinux l-istess fis-settijiet tal-gruppi kollha, waqt analiżi li saret fl-istudju ma' pazjenti b'mard renali avvanzat. B'mod partikolari, dawn deħru inqas favorevoli f'nisa u f'individwi mhux bojod (ara sezzjoni 5.1).

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

ta' inibituri ta' ACE, imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II jew aliskiren għalhekk mhuwiex rakkomandat (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1).

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

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

Iperkalimja: bħalma jiġri bi prodotti mediċinali oħra li jaffettwaw is-sistema ta' renin-angiotensin-aldosterone, iperkalimja tista' sseħħ waqt il-kura b'Karvea, speċjalment fil-preżenza t'indeboliment renali, proteinuria ovvja minhabba mard renali dovut għad-dijabete, u/jew insuffiċjenza tal-qalb. Huwa rakkomandat monitoraġġ mill-qrib tal-potassju fis-serum f'pazjenti f'riskju (ara sezzjoni 4.5).

Lithium: it-taħlit ta' litju u Karvea mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

Stenosi tal-valv mitrali u aortiku, kardjomiopatia ipertrofika ostruttiva: bħal fil-każ ta' vasodilaturi oħra, attenzjoni speċjali hija indikata f'pazjenti li jbatu minn stenosi tal-valv mitrali u aortiku jew kardjomiopatia ipertrofika ostruttiva.

Aldosteroniżmu primarju: pazjenti b'aldosteroniżmu primarju ġeneralment ma jirrispondux għal prodotti mediċinali ta' kontra l-pressjoni għolja li jaħdmu billi jimpedixxu s-sistema renin-angiotensin. Għalhekk, l-użu ta' Karvea mhuwiex irrikmandat.

Ġenerali: f'pazjenti li għandhom it-ton vaskulari u l-funzjoni renali tagħhom jiddependu l-aktar mill-attività tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone (p.e. pazjenti li jbatu minn insuffiċjenza tal-qalb kongestiva jew mard renali, inkluż stenosi tal-arterja renali), il-kura b'inibituri ta' enzimi li jikkonvertu angiotensin jew antagonisti tar-riċetturi t'angiotensin-II li jaffettwaw din is-sistema ġew assoċjati ma' pressjoni baxxa akuta, azotemja, oligurja, jew rarament insuffiċjenza akuta renali (ara sezzjoni 4.5). Bħal ma jiġri b'kull mediċina kontra il-pressjoni għolja, it-tnaqqis eċċessiv ta' pressjoni f'pazjenti li jbatu minn kardjopatia iskemika jew minn mard kardjovaskulari iskemiku jista' jwassal għal infart mijokardijaku jew għal attakk ta' puplesija.

Kif osservat f'inibituri ta' enzimi li jikkonvertu angiotensin, irbesartan u l-antagonisti ta' angiotensin l-oħrajn huma apparentament inqas effettivi biex inizzlu l-pressjoni f'nies suwed milli f'dawk li mhumiex suwed, possibilment minhabba li hemm prevelanza oghla ta' renin baxx f'popolazzjoni ta' razza sewda bi pressjoni għolja (ara sezzjoni 5.1).

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

Popolazzjoni pedjatrika: irbesartan ġie studjat f'popolazzjonijiet ta' tfal bejn is-6 snin u s-16-il sena imma it-tagħrif kurrenti mhuwiex biżżejjed biex jappoġġja estensjoni 'tal-użu fuq tfal sakemm ikun hemm aktar tagħrif disponibbli (ara sezzjonijiet 4.8, 5.1 u 5.2).

Lactose: Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, bid-defiċjenza totali ta' lactase jew bi problemi ta' assorbiment ta' glucose-galactose m'għandhomx jieħdu din il-mediċina.

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

Dijuretici u mediċini oħra kontra l-pressjoni għolja: mediċini oħra kontra l-pressjoni għolja jistgħu jzidu l-effetti ta' tnaqqis fil-pressjoni ta' irbesartan; madankollu Karvea inghata mingħajr periklu ma' mediċini oħra ta' kontra l-pressjoni għolja, bħal beta-blockers, imblokkaturi tal-kanali ta' calcium li

jaħdmu fit-tul, u dijuretici thiazides. Kura li ssir qabel b'dozi għoljin ta' dijuretici tista' tirriżulta f'nuqqas fil-volum u riskju ta' pressjoni baxxa meta tinbeda l-kura b'Karvea (ara sezzjoni 4.4).

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

Supplimenti tal-potassium u dijuretici potassium-sparing: ibbażat fuq l-esperjenza bl-użu ta' prodotti mediċinali oħra li jaffettwaw lis-sistema ta' renin-angiotensin, l-użu konkomitanti ta' dijuretici potassium-sparing, supplimenti tal-potassium, sostituti tal-melħ li fihom il-potassium jew prodotti mediċinali oħra li jżidu il-livelli tal-potassium fis-serum (eż. heparina) jistgħu jwasslu għal żidiet tal-potassium fis-serum u, għalhekk, mhumiex irrikmandati (ara sezzjoni 4.4).

Lithium: żjidiet riversibbli tal-koncentrazzjonijiet u tossiċità ta' lithium fis-serum ġew irrapportati waqt l-amministrazzjoni konkomitanti ta' lithium ma' inibituri ta' enzimi li jikkonvertu angiotensin. Effetti simili ġew irrapportati rarament hafna b'irbesartan s'issa. Għaldaqstant, din it-taħlita mhix rakkomandata (ara sezzjoni 4.4). Jekk tinħass il-htieġa ta' din il-kombinazzjoni, monitoraġġ b'attenzjoni tal-livelli tal-lithium fis-serum hija irrikmandata.

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

Bħalma jseħh bl-inibituri ACE, l-użu konkomitanti ta' antagonisti ta' angiotensin II u NSAIDs jista' jirriżulta f'żjieda fir-riskju li teħzjen il-funzjoni renali, inkluża l-possibilità ta' insuffiċjenza renali akuta, u żjieda fil-potassium fis-serum, speċjalment f'pazjenti li diġà kellhom funzjoni renali baġħtuta. It-taħlita għandha tintuża b'attenzjoni speċjalment fl-anzjani. Il-pazjenti għandhom ikunu idrati biżżejjed u għandha tingħata kunsiderazzjoni għall-monitoraġġ tal-funzjoni renali wara li tinbeda kura konkomitanti, u kull ċertu żmien wara.

Aktar informazzjoni dwar l-interazzjonijiet ta' irbesartan: fi studji klinici, il-farmakokinetika ta' irbesartan mhix affettwata minn hydrochlorothiazide. Irbesartan jiġi metabolizzat prinċipalment b'CYP2C9 u b'mod inqas estensiv b'glukoronidazzjoni. Ma kinux osservati interazzjonijiet farmakokinetici jew farmakodinamici sinifikanti meta irbesartan ingħata flimkien ma' warfarina, prodott mediċinali metabolizzat minn CYP2C9. Ma ġewx evalwati l-effetti ta' indukturi ta' CYP2C9 bħal rifampicin fuq il-farmakokinetici t'irbesartan. Il-farmakokinetika ta' digoxin ma tbidlitx bit-teħid flimkien ma' irbesartan.

## 4.6 Fertilità, tqala u treddigh

### Tqala

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

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

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

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

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

#### Treddiġh:

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

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

#### Fertilità

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

### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

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

### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

Fi studji kliniċi kkontrollati bi placebo f'pazjenti bi pressjoni għolja, l-inċidenza totali ta' effetti avversi ma kinetx differenti bejn dawk li ħadu irbesartan (56.2%) u l-grupp li ħa l-placebo (56.5%). Twaqqif minħabba xi effetti avversi kliniċi jew tal-laboratorju kienu inqas frekwenti fil-pazjenti kkurati b'irbesartan (3.3%) milli fil-pazjenti kkurati bil-placebo (4.5%). L-inċidenza ta' effetti avversi ma kinetx relatata mad-doża (doża li ngħatat fil-firxa rrikmandata), sess, età, razza, jew mat-tul tal-kura.

F'pazjenti dijabetiċi bi pressjoni għolja b'mikroalbuminuria u funzjoni normali tal-kliewi, sturdament ortostatiku u pressjoni baxxa ortostatika ġew irrappurtati f'0.5% tal-pazjenti (jiġifieri mhux komuni) iżda iżjed milli fil-grupp tal-placebo.

It-tabella li ġejja tippreżenta r-reazzjonijiet avversi tal-medicina li ġew irrappurtati fi provi kliniċi kkontrollati bi placebo li fihom 1,965 pazjent bi pressjoni għolja rċewew irbesartan. It-termini mmarkati bi stilla (\*) jirreferu għar-reazzjonijiet avversi li ġew irrappurtati b'mod addizzjonali f' $> 2%$  tal-pazjenti dijabetiċi bi pressjoni għolja b'insuffiċjenza renali kronika u proteinurja ċara u iżjed milli fil-grupp tal-placebo.

Il-frekwenza tal-effetti avversi msemmija hawn taht hija definita bl-użu ta' din il-konvenzjoni: komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ); komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ); mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ); rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ); rari ħafna ( $< 1/10,000$ ). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa għandhom jitniżżlu skont is-serjeta tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji għandhom jitniżżlu l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji.



Reazzjonijiet avversi rrapportati b' mod addizzjonali mill-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq huma wkoll elenkati. Dawn ir-reazzjonijiet avversi huma derivati minn rapporti spontanji.

#### Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika

Mhux maghrufa: tromboċitopenija

#### Disturbi tas-sistema immuni

Mhux maghrufa: reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva b'hal anġjoedema, raxx, urtikarja, reazzjoni anafilattika, xokk anafilattiku

#### Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni

Mhux maghrufa: iperkalemija

#### Disturbi fis-sistema nervuża

Komuni: sturdament, sturdament ortostatiku\*  
Mhux maghrufa: mejt, uġiġħ ta' ras

#### Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika

Mhux maghrufa: tinnite

#### Disturbi fil-qalb

Mhux komuni: takikardija

#### Disturbi vaskulari

Komuni: pressjoni baxxa ortostatika \*  
Mhux komuni: fwawar

#### Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali

Mhux komuni: sogħla

#### Disturbi gastro-intestinali

Komuni: dardir/rimettar  
Mhux komuni: dijarea, dispepsja/hruq fl-istonku  
Mhux maghrufa: indeboliment fis-sens tat-togħma

#### Disturbi fil-fwied u fil-marrara

Mhux komuni: suffejra  
Mhux maghruf: epatite, funzjoni anormali tal-fwied

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

Mhux maghrufa: vaskulite lewkoċitoklastika

#### Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi

Komuni: uġiġħ muskolu-skeletriku\*

Mhux magħrufa: artralġja, mijalġja (f'xi każijiet assoċjata ma' zieda fil-livelli ta' creatine kinase fil-plażma), bugħawwieġ fil-muskoli

#### Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinara

Mhux magħrufa: funzjoni indebolita tal-kliewi li tinkludi każijiet ta' insuffiċjenza tal-kliewi f'pazjenti li jinsabu f'riskju (ara sezzjoni 4.4)

#### Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider

Mhux komuni: disfunzjoni sesswali

#### Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata

Komuni: għeja  
Mhux komuni: uġiġħ fis-sider

#### Investigazzjonijiet

Komuni ħafna: Iperkalimja\* ġrat iktar frekwenti f'pazjenti dijabetiċi ikkurati b'irbesartan milli bil-plaċebo. F'pazjenti dijabetiċi bi pressjoni għolja b'mikroalbuminurja u b'funzjoni renali normali, iperkalimja ( $\geq 5.5$  mEq/L) ġrat f'29.4% (jiġifieri komuni ħafna) tal-pazjenti fil-grupp li hađu 300 mg ta' irbesartan u fi 22% tal-pazjenti fil-grupp tal-plaċebo. F'pazjenti dijabetiċi bi pressjoni għolja b'insuffiċenzja renali kronika u bi proteinuria li tidher, iperkalimja ( $\geq 5.5$  mEq/L) ġrat f'46.3% tal-pazjenti fil-grupp ta' irbesartan u f'26.3% tal-pazjenti fil-grupp tal-plaċebo.

Komuni: židiet sinifikanti tal-kreatina kinazi fil-plażma ġew osservati frekwentement (1.7%) f'individwi li hađu l-kura b'irbesartan. L-ebda židiet minn dawn ma ġew assoċjati ma' episodji muskolu-skelettriċi li jistgħu jiġu identifikati klinikament. F'1.7% tal-pazjenti bi pressjoni għolja b'mard dijabetiku avanzat renali kkurati b'irbesartan, kien osservat tnaqqis fl-emoglobina\*, li ma kienx klinikament sinifikanti.

#### Popolazzjoni pedjatrika

Fi prova li fiha l-partecipanti ntaġħzlu b'mod każwali ta' 318-il tifel u tifla bi pressjoni għolja u adoloxxenti ta' bejn is-6 u s-16-il sena, dawn ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin ġraw fil-fażi double-blind mifruxa fuq tliet ġimgħat: uġiġħ ta' ras (7.9%), pressjoni baxxa (2.2%), sturdament (1.9%), sogħla (0.9%). Fil-perjodu ta' 26 ġimgħa ta' din il-prova open-label, l-aktar anomaliji frekwenti tal-laboratorju li ġew osservati kienu židiet fil-kreatina (6.5%) u valuri għoljin ta' CK fi 2% tat-tfal riċevituri.

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

#### **4.9 Doża eċċessiva**

Esperjenza f'adulti esposti għal doži sa 900 mg/jum għal 8 ġimgħat ma uriet ebda tossiċità. L-iktar manifestazzjonijiet probabbli ta' doża eċċessiva huma mistennija li jkunu pressjoni baxxa, u takikardija; bradikardija tista' wkoll tiġi ikkagunata minn doża eċċessiva. M'hemmx biżżejjed informazzjoni speċifika disponibbli fuq il-kura tad-doża eċċessiva b'Karvea. Il-pazjent għandu jkun

osservat mill-viċin u l-kura għandha tkun sintomatika u ta' għajjnuna. Mizuri issuggeriti jinkludu induzzjoni tar-rimettar u/ jew tal-ħasil gastriku. Il-faħam attivatt jista' jkun utli fi trattament ta' doża eċċessiva. Irbesartan ma jitneħhiex b'emodijlasi.

## 5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

### 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antagonisti ta' angiotensin-II, sempliċi.

Kodiċi ATC : C09C A04.

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Irbesartan huwa antagonista qawwi, attiv mill-ħalq, antagonista selettiv tar-riċettur angiotensin-II (tip AT<sub>1</sub>). Huwa mistenni li jimblokka l-azzjonijiet kollha ta' angiotensin-II medjati mir-riċettur AT<sub>1</sub>, mingħajr m'għandu x'jaqsam mal-origini jew rotta ta' sintesi tal-angiotensin-II. L-antagoniżmu selettiv tar-riċetturi ta' angiotensin-II (AT<sub>1</sub>) jirriżulta f'żidiet fil-livelli fil-plażma ta' renin u fil-livelli ta' angiotensin-II u fi tnaqqis fil-koncentrazzjoni tal-plażma aldosterone. Il-livelli tal-potassium fis-serum mhumiex affettwati b'mod sinifikanti minn irbesartan waħdu fid-doži rrikmandati. Irbesartan ma jimpedixxix ACE (kininase-II), enzima li tiġġenera angiotensin-II u tiddiżintegra ukoll il-bradikinina f'metaboliti inattivi. Irbesartan m'għandux bżonn ta' attivazzjoni metabolika biex ikun attiv.

#### Effikaċja klinika:

##### *Pressjoni għolja*

Irbesartan inizzel il-pressjoni b'tidbil minimali fir-rata tat-taħbit tal-qalb. It-tnaqqis fil-pressjoni huwa relatat mad-doża ta' darba kuljum fid-doża tal-gurnata b'tendenza li tilhaq plateau b'doži 'il fuq minn 300 mg. Doži ta' 150-300 mg darba kuljum inizzlu il-pressjoni meħudha meta pazjent ikun mindud jew bil-qieghda (i.e. 24 siegħa wara id-doża) b'medja ta' 8-13/5-8 mm Hg (sistolika/dijastolika) aktar milli minn dawg bil-plaċebo.

L-ogħla tnaqqis fil-pressjoni jseħħ fi żmien 3-6 sigħat wara li jingħata u l-effett tat-tnaqqis tal-pressjoni jinżamm mill-inqas għal 24 siegħa. F'24 siegħa it-tnaqqis tal-pressjoni kien 60%-70% 'tal-ogħla rispons fid-diaistolika u sistolika bid-doži rrikmandati. Doża darba kuljum ta' 150 mg tat respons fl-inqas livell u dak medju ta' 24 siegħa simili għad-doża li tingħata darbtejn kuljum bl-istess total tad-doża.

L-effett li għandu Karvea li jbaxxi l-pressjoni jidher fi żmien 1-2 ġimgħat, bl-effett massimu jseħħ f'4-6 ġimgħat wara li tinbeda t-terapija. L-effetti kontra l-pressjoni għolja jibqgħu jinżammu waqt kura fit-tul. Wara li titwaqqaf it-terapija, il-pressjoni gradwalment tirritorna lejn il-linja bażi. Ma giet osservata ebda rebound ta' pressjoni għolja.

L-effetti ta' irbesartan u dijuretiki tat-tip thiazide li jnizzlu il-pressjoni huma addittivi. F'pazjenti li mhux ikkontrollati sew b'irbesartan waħdu, iż-żieda ta' doża baxxa ta' hydrochlorothiazide (12.5 mg) ma' irbesartan darba kuljum tirriżulta fi tnaqqis aktar tal-pressjoni fl-inqas livell ta' 7-10/3-6 mm/Hg (sistolika/dijastolika) aġġustata għall-plaċebo.

L-effikaċja ta' Karvea ma hijiex influwenzata bl-età jew sess. Bħal fil-każi ta' prodotti mediċinali oħra li jaffettwaw is-sistema renin-angiotensin, pazjenti suwed bi pressjoni għolja wrew ferm inqas respons għal monoterapija b'irbesartan. Meta irbesartan ingħata flimkien ma' doża baxxa ta' hydrochlorothiazide (p.e. 12.5 mg kuljum), ir-respons anti-ipertensiv f'pazjenti suwed jilhaq lil dak f'pazjenti bojod.

M'hemmx effett ta' importanza klinika fil-livelli tal-uric acid fis-serum jew fil-ħruġ tal-uric acid 'mal-awrina.

### *Popolazzjoni pedjatrika*

Tnaqqis tal-pressjoni tad-demmm b'0.5 mg/kg (baxx), 1.5 mg/kg (medju) u 4.5 mg/kg (għoli) livelli mixtieqa ddożati ta' irbesartan kienu evalwati fi 318-il tifel u tifla u adoloxxenti ta' bejn is-6 u s-16-il sena bi pressjoni għolja jew f'riskju (dijabetiċi, passat ta' pressjoni għolja fil-familja) fuq perjodu ta' tliet ġimgħat. Fl-aħħar tat-tliet ġimgħat it-tnaqqis medju mill-linja bażi fil-varjabbli primarju ta' effikaċja, il-pressjoni tad-demmm sistolika meħuda meta pazjent ikun bil-qiegħda (SeSBP) kienet 11.7 mmHg (doża baxxa), 9.3 mmHg (doża medja), 13.2 mmHg (doża għolja). L-ebda differenza sinifikanti ma kienet tidher bejn dawn id-dożi. Il-bidla medja aġġustata fil-pressjoni tad-demmm diastolika meħuda meta pazjent ikun bil-qiegħda (SeDBP) kienet kif ġej: 3.8 mmHg (doża baxxa), 3.2 mmHg (doża medja), 5.6 mmHg (doża għolja). Fuq il-perjodu tal-ġimgħatejn ta' wara fejn il-pazjenti ġew re-randomised jew għal prodott mediċinali attiv jew għal plaċebo, il-pazjenti fuq plaċebo kellhom żidiet ta' 2.4 u 2.0 mmHg fis-SeSBP u SeDBP meta mqabbla ma' bidliet rispettivi ta' +0.1 u -0.3 mmHg f'dawk fuq id-dożi kollha ta' irbesartan (ara sezzjoni 4.2).

### *Pressjoni għolja u dijabete tip 2 b'mard renali*

L-istudju "Irbesartan u n-Nefropatija bid-Diabete (IDNT)" juri li irbesartan inaqqas il-progressjoni tal-mard renali fil-pazjenti b'insuffiċjenza renali kronika u b'proteinuria li tidher. IDNT kienet prova double blind, ikkontrollata, ta' morbożità u mortalità li qabblat Karvea, amlodipine u plaċebo. F'1,715-il pazjent bi pressjoni għolja u b'dijabete tip 2, proteinuria  $\geq 900$  mg/jum u kreatinina fis-serum li tvarja minn 1.0-3.0 mg/dl, ġew eżaminati l-effetti fit-tul (medja ta' 2.6 sena) ta' Karvea fuq l-avvanz ta' mard renali u l-kawżi kollha ta' mortalità. Il-pazjenti ngħataw doża aġġustata minn 75 mg għal doża ta' manteniment ta' 300 mg ta' Karvea, minn 2.5 mg għal 10 mg ta' amlodipine, jew plaċebo skont kemm felhu. Il-pazjenti fil-gruppi ta' kura kollha tipikament irċevew bejn 2 u 4 mediċini kontra l-pressjoni għolja (p.e. dijuretici, beta blockers, alpha blockers) biex laħqu il-livell imfassal minn qabel ta' pressjoni ta'  $\leq 135/85$  mmHg jew tnaqqis ta' 10 mmHg fil-pressjoni sistolika jekk il-linja bażi kienet  $> 160$  mmHg. Sittin fil-mija (60%) ta' pazjenti fil-grupp tal-plaċebo leħqu dan it-targit tal-pressjoni filwaqt li din il-figura kienet 76% u 78% fil-gruppi t'irbesartan u amlodipine rispettivament. Irbesartan b'mod sinifikattiv naqqas ir-riskju relattiv fl-endpoint primarju kombinat fejn il-kreatinina fis-serum tirdoppja, mard renali fl-aħħar stadju (ESRD) jew mortalità mill-kawżi kollha. Madwar 33% tal-pazjenti fil-grupp t'irbesartan laħqu l-endpoint primarju renali kompost mqabbel ma' 39% u 41% fil-gruppi tal-plaċebo u amlodipine [20% tnaqqis relattiv tar-riskju kontra l-plaċebo ( $p = 0.024$ ) u 23% tnaqqis relattiv tar-riskju mqabbel ma' amlodipine ( $p = 0.006$ )]. Meta il-komponenti individwali 'tal-endpoint primarju ġew analizzati, l-ebda effett fil-mortalità mill-kawżi kollha ma ġie osservat, fil-waqt li tendenza possittiva fit-tnaqqis f'ESRD u tnaqqis sinifikanti fil-kreatinina fis-serum milli tirdoppja ġew osservati.

Sotto gruppi ta' sess, razza, età, tul tad-dijabete, l-linja bażi tal-pressjoni, kreatinina fis-serum, u rata ta' tneħħija t'albumina ġew assessjati għall-effett tal-kura. Fis-sotto gruppi tan-nisa u ta' dawk ta' razza sewda li irrappreżentaw 32% u 26% rispettivament tal-popolazzjoni kollha li ħadet sehem fl-istudju, ma deherx benefiċċju renali, għalkemm l-intervalli ta' kunfidenza ma jeskluduhx. Għall-endpoint sekondarju ta' każijiet kardjovaskulari fatali u mhux fatali, ma kienx hemm differenza bejn it-tliet gruppi tal-pazjenti fil-popolazzjoni totali, għalkemm incidenza akbar ta' MI mhux fatali ġiet murija f'nisa u incidenza inqas ta' MI mhux fatali ġiet murija f'irġiel fil-grupp t'irbesartan kontra l-grupp ibbażat fuq il-plaċebo. Kien hemm zieda fl-incidenza ta' MI mhux fatali u puplesija f'nisa fil-grupp bil-kura fuq l-irbesartan meta mqabbel mal-grupp bil-kura ibbażata fuq amlodipine, waqt li l-ammissjoni fl-isptar minħabba kollass tal-qalb naqset fil-popolazzjoni kollha. Madankollu, spjegazzjoni xierqa għal dawn is-sejbiet fin-nisa għadha ma ġietx identifikata.

L-istudju ta' "L-effetti ta' Irbesartan fuq il-Mikroalbuminuria fil-Pazjenti bi Pressjoni Għolja b'Tip 2 ta' Diabete Mellitus (IRMA)" juri li irbesartan 300 mg jittardja il-progressjoni għal proteinuria li tidher f'pazjenti b'mikroalbuminuria. IRMA 2 kien studju double blind ikkontrollat bil-plaċebo ta' morbożità f'590 pazjenti b'tip 2 ta' dijabete, mikroalbuminuria (30-300 mg/jum) u funzjoni renali

normali (kreatinina fis-serum  $\leq 1.5$  mg/dl fl-irġiel u  $< 1.1$  mg/dl fin-nisa). L-istudju eżamina l-effetti fit-tul (sentejn) ta' Karvea fuq il-progressjoni għal proteinuria klinikali (li tidher) (ir-rata ta' tneħħija t'albumina 'mal-urina (UAER)  $> 300$  mg/jum, u żjieda f' UAER 'tal-inqas 30% mill-linja bażi). L-għan predefinit kien għall-pressjoni ta'  $\leq 135/85$  mmHg. Mediċini kontra l-pressjoni għolja addizzjonali (li jeskludu inibituri t'ACE, antagonisti tar-riċetturi angiotensin-II u dihydropyridine calcium blockers) ġew miżjuda skont il-hteġa biex iġhinu fl-ilħuq ta' l-għan tal-pressjoni. Waqt li pressjoni simili ġiet milħuqa fil-gruppi kollha tal-kura, inqas individwi fil-grupp t'irbesartan 300 mg (5.2%) minn dawk bil-plaċebo (14.9%) jew fil-grupp t'irbesartan 150 mg (9.7%) laħqu l-endpoint ta' proteinuria li tidher, li jfisser 70% ta' tnaqqis fir-risku relattiv meta mqabbel mal-plaċebo ( $p = 0.0004$ ) għal doża l-għolja. Titjib fl-istess hin fir-rata tal-filtrazzjoni glomerulari (GFR) ma ġiex osservat waqt l-ewwel tlett xhur tal-kura. Id-dewmien fil-progressjoni għal proteinuria klinika kien evidenti kmieni sa minn tlett xhur u baqa' għal iktar minn perjodu ta' 2 snin. Rigressjoni għal albuminuria normali ( $< 30$  mg/jum) kienet iktar frekwenti fil-grupp ta' Karvea 300 mg (34%) milli fil-grupp tal-plaċebo (21%).

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

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

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

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

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

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

### Assorbiment

Wara li jingħata mill-ħalq, irbesartan jiġi assorbit sew: studji ta' bijodisponibilità assoluta urew valuri ta' madwar 60%-80%. It-teħid 'tal-ikel konkomitanti ma jaffettwax b'mod sinifikattiv il-bijodisponibilità t' irbesartan.

### Distribuzzjoni

L-irbit mal-proteini tal-plażma kien madwar 96%, b'irbit negligibbli ma' komponenti ċellulari tad-dem. Il-volum ta' distribuzzjoni huwa 53-93 litru.

## Bijotrasformazzjoni

Wara l-ghoti ta'  $^{14}\text{C}$  irbesartan mill-halq jew ġol-vini, 80-85% tar-radjuattività li tiċċirkola fil-plażma hi attribwita għal irbesartan mhux mibdul. Irbesartan jiġi metabolizzat bil-fwied permezz tal-konjugazzjoni ma' glucoronide u ta' ossidazzjoni. Il-metabolit l-iktar importanti li jiċċirkola huwa irbesartan glucuronide (madwar 6%). Studji *in vitro* indikaw li irbesartan huwa primarjament ossidat bl-enzima cytochrome P450 CYP2C9; l-isoenzima CYP3A4 għandha effett negligibbli.

## Linearità/nuqqas ta' linearità

Irbesartan jesibixxi farmakokinetika lineari u proporzjonata tad-doża fuq il-firxa mad-doża ta' 10 sa 600 mg. Inqas minn żieda proporzjonali t'assorbiment orali b'doži 'il fuq minn 600 mg (id-doppju tad-doża massima rrikmandata) ġie osservat; għalfejn jiġri dan għadu mhux magħruf. L-ogħla konċentrazzjonijiet fil-plażma jintleħqu wara 1.5-2 sigħat wara li jittiehed mill-halq. It-tneħħija mill-ġisem kollu u renali huma 157-176 u 3-3.5 ml/min, rispettivament. Il-half-life t'eliminazzjoni terminali t'irbesartan hija 11-15 sigħat. Il-konċentrazzjonijiet fissi tal-plażma jintleħqu wara 3 ijiem wara li tinbeda il-kura b'doża ta' darba kuljum. Akkumulazzjoni limitata t'irbesartan (< 20%) giet osservata fil-plażma meta doża ta' darba kuljum kienet ripetuta. Fi studju, il-konċentrazzjoni tal-plażma t'irbesartan giet osservata li kienet xi daqxejn ogħla f'pazjenti nisa bi pressjoni għolja. Madanakollu, ma kienx hemm differenza fil-half-life u l-akkumulazzjoni t'irbesartan. Mhemmx bżonn ta' aġġustar tad-doża f'pazjenti nisa. Il-valuri ta' irbesartan AUC u  $C_{\max}$  kienu xi ftit ogħla f'individwi akbar fl-età ( $\geq 65$  sena) milli f'individwi żgħar (18-40 sena). Madankollu, il-half-life terminali ma tbiddlitx b'mod sinifikattiv. M'hemmx bżonn aġġustar ta' doża f'persuni akbar fl-età.

## Eliminazzjoni

Irbesartan u il-metaboliti tiegħu jiġu eliminati permezz ta' sistemi biljari u renali. Wara l-ghoti ta'  $^{14}\text{C}$  irbesartan jew mill-halq jew ġol-vini, madwar 20% tar-radjuattività toħroġ 'mal-awrina u l-kumplement 'mal-ippurgar. Inqas minn 2% tad-doża toħroġ fl-awrina bhala irbesartan mhux mibdul.

## Popolazzjoni pedjatrika

Il-farmakokinetiċi ta' irbesartan kienu ikkalkulati fi 23 tifel u tifla bi pressjoni għolja wara l-ghoti ta' doża waħda jew aktar kuljum ta' irbesartan (2 mg/kg) sa doża massima ta' kuljum ta' 150 mg għal erba' ġimgħat. Minn dawn it-23 tifel u tifla, 21 setgħu jiġu evalwati għal taqbil ta' farmakokinetiċi ma' adulti (t<sub>max</sub>-il tifel u tifla '1 fuq minn 12-il sena, disa' t-itfal ta' bejn 6 u 12-il sena). Ir-riżultati wrew li  $C_{\max}$ , AUC u r-rati ta' tneħħija setgħu jitqabblu ma' dawk osservati f'pazjenti adulti li jiehdu 150 mg irbesartan kuljum. Kienet osservata akkumulazzjoni limitata ta' irbesartan (18%) fil-plażma meta kienet ripetuta doża waħda kuljum.

## Indeboliment renali

F'pazjenti b'indeboliment renali jew li qed jagħmlu l-emodijalisi, il-parametri farmakokinetiċi ta' irbesartan ma tbiddlux b'mod sinifikanti. Irbesartan ma jitneħħiex b'emodijalisi.

## Indeboliment epatiku

F'pazjenti b'cirrozi hafifa għal moderata, il-parametri farmakokinetiċi ta' irbesartan ma jibiddux b'mod sinifikanti.

Ma sarux studji f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever.

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

Ma kienx hemm evidenza ta' tossiċità sistemika anormali jew tossiċità fl-organu affetwat b'doži klinikament rilevanti. Fi studji mhux kliniċi ta' sigurtà, doži għoljin ta' irbesartan ( $\geq 250$  mg/kg/jum f'firien u  $\geq 100$  mg/kg/jum f'makakki) ikkawżaw tnaqqis fil-parametri taċ-ċelluli ħomor tad-dem

(eritroċiti, emoglobina, ematokrit). B' dozi għoljin hafna ( $\geq 500$  mg/kg/jum) tibdil diġenerattiv fil-kliewi (bħal nefrite interstizja, nefħa tubulari, tubi basofiliċi, żidiet fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma 'tal-urea u kreatinina) ġew stimulat b'irbesartan f'firien u f'makakki u huma meqjusa bħala sekondarji għall-effetti ipotensivi tal-medicina li kkaġunat tnaqqis fil-perfużjoni renali. Barra minn hekk, irbesartan ikkaġuna iperplasja/ipertrofija taċ-ċelluli ġukstaglomerulari (f'firien  $\geq 90$  mg/kg/jum, f'makakki  $\geq 10$  mg/kg/jum). Dan it-tibdil kollu kien ikkunsidrat li seħħ bl-azzjoni farmakoloġika ta' irbesartan. Għal dozi terapewtiċi ta' irbesartan fil-bnedmin, ma jidhirx li l-iperplasja/ipertrofija taċ-ċelluli renali ġukstaglomerulari għandha rilevanza.

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

Il-fertilità u l-prestazzjoni riproduttiva ma ġewx affettwati fl-istudji ta' firien irġiel u nisa anki f' dozi orali ta' irbesartan li jikkawżaw xi tossiċità parentali (minn 50 sa 650 mg/kg/kuljum), inkluż mortalità fl-ogħla doża. Ebda effett sinifikanti fuq in-numru ta' corpora lutea, impjanti, jew feti hajjin ma ġie osservat. Irbesartan ma affettwax is-sopravivenza, l-iżvilupp jew ir-riproduzzjoni tal-ferħ. Studji fl-animali jindikaw li irbesartan radjotikkettjat jiġi rilevat f'feti tal-firien u tal-fniek. Irbesartan jiġi eliminat fil-halib ta' firien li jkunu qegħdin iredgħu.

Studji fuq animali b'irbesartan urew effetti tossiċi li jgħaddu (zieda fil-formazzjoni tal-hofor fil-pelvi renali, hydroureter, jew edema ta' taħt il-ġilda) fil-feti tal-firien, li ġew riżolvuti wara it-twelid. Fil-fniek, abort jew reassorbiment kmieni 'tal-embriju kienu innotati b' dozi li kkaġunaw tossiċità sinifikanti fl-omm, li nkludew mwiet. Ma ġewx osservati effetti teratoġeniċi fil-far u fil-fenek.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

Microcrystalline cellulose  
Croscarmellose sodium  
Lactose monohydrate  
Magnesium stearate  
Colloidal hydrated silica  
Pregelatinised maize starch  
Poloxamer 188

### **6.2 Inkompatibilitajiet**

Ma jgħoddx f'dan il-każ.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

3 snin.

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna**

Taħzinx f'temperatura '1 fuq minn 30°C.

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

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

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

## **6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema**

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

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

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie  
F-75008 Paris - Franza

## **8. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/97/049/007-009  
EU/1/97/049/012  
EU/1/97/049/015

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 27 t'Awissu 1997  
Data tal-aħħar tiġdid: 27 t'Awissu 2007

## **10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

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



## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Karvea 75 mg pilloli miksijin b'rita.

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 75 mg irbesartan.

Eċċipjent b'effett magħruf: 25.50 mg ta' lactose monohydrate kull pillola.

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

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola.

Bajda għal offwajt, ibbuzzata fuq iż-żewġ naħat, ovali, b'qalb stampata fuq naħa waħda u n-numru 2871 imnaqqax fuq in-naħa l-oħra.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Karvea hu indikat għall-użu fl-adulti għall-kura għall-pressjoni għolja essenzjali.

Hu indikat ukoll għall-kura għall-mard renali f'pazjenti adulti li għandhom pressjoni għolja u dijabete mellitus ta' tip 2 bħala parti mill-kura kontra il-pressjoni għolja (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4, 4.5 u 5.1).

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

#### Pożoloġija

Id-doża li ġeneralment irrikmandata fil-bidu u ta' manteniment hija ta' 150 mg darba kuljum, 'mal-ikel jew mingħajru. Karvea b'doża ta' 150 mg darba kuljum ġeneralment jipprovdi kontroll aħjar matul l-24 siegħa għall-pressjoni tad-demm minn 75 mg. Madankollu, doża ta' 75 mg fil-bidu tal-kura tista' tiġi kkonsiderata, speċjalment f'pazjenti fuq emodjalisi u anzjani 'il fuq minn 75 sena.

F'pazjenti li mhumiex ikkontrollati biżżejjed b'150 mg darba kuljum, id-doża ta' Karvea tista' tiżdied għal 300 mg, jew jistgħu jiġu miżjudin mediċini oħrajn ta' kontra l-pressjoni għolja (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4, 4.5 u 5.1). B'mod partikolari, iż-żjeda ta' diuretiku bħal hydrochlorothiazide ntweri li jkollha effett ta' tishiħ ma' Karvea (ara sezzjoni 4.5).

F'pazjenti li għandhom dijabete ta' tip 2 u jbatu minn pressjoni għolja, il-kura mogħtija fil-bidu hija ta' 150 mg ta' irbesartan darba kuljum u tiġi titrata għal 300 mg darba kuljum bħala l-aħjar doża ta' manteniment ippreferuta għall-kura tal-mard renali.

Il-benefiċċju renali muri b'Karvea f'pazjenti b'dijabete ta' tip 2 li għandhom pressjoni għolja huwa bbażat fuq studji fejn irbesartan intuża flimkien ma' mediċini oħra ta' kontra l-pressjoni għolja kif meħtieġ, biex jintlaħaq il-livell mixtieq ta' pressjoni (ara sezzjoni 5.1).

#### Popolazzjonijiet Speċjali

##### *Indeboliment renali*

M'hemmx bżonn ta' aġġustament tad-doża f'pazjenti b'indeboliment renali. Wiehed għandu jikkonsidra doża inqas fil-bidu (75 mg) f'pazjenti li qed jagħmlu l-emodjalisi (ara sezzjoni 4.4).

## *Indeboliment epatiku*

M'hemmx bżonn ta' aġġustament tad-doża f'pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif għal moderat. Għad m'hemmx esperjenza klinika f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever.

## *Persuni akbar fl-età*

Għalkemm għandha tiġi ikkonsidrata li tinbeda l-kura b'doża fil-bidu ta' 75 mg f'pazjenti 'il fuq minn 75 sena, ġeneralment m'hemmx bżonn ta' aġġustament tad-doża f'persuni akbar fl-età.

## *Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Karvea fit-tfal ta' bejn 0 sa 18-il sena ma ġewx determinati s'issa. Dejta disponibbli hi deskritta fis-sezzjonijiet 4.8, 5.1 u 5.2 imma l-ebda rakkomandazzjoni fuq il-pożoloġija ma tista' tinghata.

## Metodu ta' kif għandu jinghata

Għal użu orali

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva, jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

It-tieni u t-tielet trimestru tat-tqala (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.6).

L-użu fl-istess ħin ta' Karvea ma' prodotti li jkun fihom aliskiren hu kontraindikat f'pazjenti b'dijabete mellitus jew indeboliment tal-kliwi (rata ta' filtrazzjoni mill-glomeruli (GFR) < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1).

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

Tnaqqis fil-volum intravaskulari: pressjoni baxxa sintomatika, speċjalment wara l-ewwel doża, tista' tinħass f'pazjenti li jbatu minn tnaqqis ta' volum u/jew ta' sodju minhabba terapija diuretika qawwija, dieta ristretta mill-melħ, dijarea jew rimettar. Dawn il-kondizzjonijiet għandhom jiġu kkoreġuti qabel tinbeda l-kura b'Karvea.

Pressjoni għolja renovaskulari: hemm riskju ikbar ta' pressjoni baxxa severa u ta' insuffiċjenza renali meta pazjenti li għandhom stenosi bilaterali 'tal-arterja renali jew stenosi 'tal-arterja b'kilwa waħda taħdem, jiġu kkurati bi prodotti mediċinali li jaffettwaw is-sistema renin-angiotensin-aldosterone. Għalkemm m'hemmx xejn dokumentat li dan isir b'Karvea, effetti simili għandhom ikunu antiċipati b'antagonisti tar-riċetturi angiotensin-II.

Indeboliment renali u trapjant tal-kliwi: meta Karvea jintuża f'pazjenti b'indeboliment renali, hija irrikmandata osservanza perjodika tal-livelli tal-potassju u tal-kreatinina fis-serum. M'hemmx esperjenza fuq l-għoti ta' Karvea lil pazjenti li reċentement kellhom trapjant tal-kliwi.

Pazjenti bi pressjoni għolja li għandhom dijabete ta' tip 2 u mard renali: l-effetti ta' irbesartan kemm fuq il-proċessi renali kif ukoll daww kardjovaskulari ma kinux l-istess fis-settijiet tal-gruppi kollha, waqt analiżi li saret fl-istudju ma' pazjenti b'mard renali avvanzat. B'mod partikolari, dawn deħru inqas favorevoli f'nisa u f'individwi mhux bojod (ara sezzjoni 5.1).

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

ta' inibituri ta' ACE, imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II jew aliskiren għalhekk mhuwiex rakkomandat (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1).

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

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

Iperkalimja: bħalma jiġri bi prodotti mediċinali oħra li jaffettwaw is-sistema ta' renin-angiotensin-aldosterone, iperkalimja tista' sseħħ waqt il-kura b'Karvea, speċjalment fil-preżenza t'indeboliment renali, proteinuria ovvja minhabba mard renali dovut għad-dijabete, u/jew insuffiċjenza tal-qalb. Huwa rakkomandat monitoraġġ mill-qrib tal-potassju fis-serum f'pazjenti f'riskju (ara sezzjoni 4.5).

Lithium: it-taħlit ta' litju u Karvea mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

Stenosi tal-valv mitrali u aortiku, kardjomiopatia ipertrofika ostruttiva: bħal fil-każ ta' vasodilaturi oħra, attenzjoni speċjali hija indikata f'pazjenti li jbatu minn stenosi tal-valv mitrali u aortiku jew kardjomiopatia ipertrofika ostruttiva.

Aldosteroniżmu primarju: pazjenti b'aldosteroniżmu primarju ġeneralment ma jirrispondux għal prodotti mediċinali ta' kontra l-pressjoni għolja li jaħdmu billi jimpedixxu s-sistema renin-angiotensin. Għalhekk, l-użu ta' Karvea mhuwiex irrikmandat.

Ġenerali: f'pazjenti li għandhom it-ton vaskulari u l-funzjoni renali tagħhom jiddependu l-aktar mill-attività tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone (p.e. pazjenti li jbatu minn insuffiċjenza tal-qalb kongestiva jew mard renali, inkluż stenosi tal-arterja renali), il-kura b'inibituri ta' enzimi li jikkonvertu angiotensin jew antagonisti tar-riċetturi t'angiotensin-II li jaffettwaw din is-sistema ġew assoċjati ma' pressjoni baxxa akuta, azotemja, oligurja, jew rarament insuffiċjenza akuta renali (ara sezzjoni 4.5). Bħal ma jiġri b'kull mediċina kontra il-pressjoni għolja, it-tnaqqis eċċessiv ta' pressjoni f'pazjenti li jbatu minn kardjopatia iskemika jew minn mard kardjovaskulari iskemiku jista' jwassal għal infart mijokardijaku jew għal attakk ta' puplesija.

Kif osservat f'inibituri ta' enzimi li jikkonvertu angiotensin, irbesartan u l-antagonisti ta' angiotensin l-oħrajn huma apparentament inqas effettivi biex inizzlu l-pressjoni f'nies suwed milli f'dawk li mhumiex suwed, possibilment minhabba li hemm prevelanza oghla ta' renin baxx f'popolazzjoni ta' razza sewda bi pressjoni għolja (ara sezzjoni 5.1).

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

Popolazzjoni pedjatrika: irbesartan ġie studjat f'popolazzjonijiet ta' tfal bejn is-6 snin u s-16-il sena imma it-tagħrif kurrenti mhuwiex biżżejjed biex jappoġġja estensjoni 'tal-użu fuq tfal sakemm ikun hemm aktar tagħrif disponibbli (ara sezzjonijiet 4.8, 5.1 u 5.2).

Lactose: Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, bid-defiċjenza totali ta' lactase jew bi problemi ta' assorbiment ta' glucose-galactose m'għandhomx jieħdu din il-mediċina.

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

Dijuretiċi u mediċini oħra kontra l-pressjoni għolja: mediċini oħra kontra l-pressjoni għolja jistgħu jzidu l-effetti ta' tnaqqis fil-pressjoni ta' irbesartan; madankollu Karvea inghata mingħajr periklu ma' mediċini oħra ta' kontra l-pressjoni għolja, bħal beta-blockers, imblokkaturi tal-kanali ta' calcium li

jaħdmu fit-tul, u dijuretici thiazides. Kura li ssir qabel b'dozi għoljin ta' dijuretici tista' tirriżulta f'nuqqas fil-volum u riskju ta' pressjoni baxxa meta tinbeda l-kura b'Karvea (ara sezzjoni 4.4).

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

Supplimenti tal-potassium u dijuretici potassium-sparing: ibbażat fuq l-esperjenza bl-użu ta' prodotti mediċinali oħra li jaffettwaw lis-sistema ta' renin-angiotensin, l-użu konkomitanti ta' dijuretici potassium-sparing, supplimenti tal-potassium, sostituti tal-melħ li fihom il-potassium jew prodotti mediċinali oħra li jżidu il-livelli tal-potassium fis-serum (eż. heparina) jistgħu jwasslu għal żidiet tal-potassium fis-serum u, għalhekk, mhumiex irrikmandati (ara sezzjoni 4.4).

Lithium: żjidiet riversibbli tal-koncentrazzjonijiet u tossiċità ta' lithium fis-serum ġew irrapportati waqt l-amministrazzjoni konkomitanti ta' lithium ma' inibituri ta' enzimi li jikkonvertu angiotensin. Effetti simili ġew irrapportati rarament hafna b'irbesartan s'issa. Għaldaqstant, din it-taħlita mhix rakkomandata (ara sezzjoni 4.4). Jekk tinħass il-htieġa ta' din il-kombinazzjoni, monitoraġġ b'attenzjoni tal-livelli tal-lithium fis-serum hija irrikmandata.

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

Bħalma jseħh bl-inibituri ACE, l-użu konkomitanti ta' antagonisti ta' angiotensin II u NSAIDs jista' jirriżulta f'żjieda fir-riskju li teħżien il-funzjoni renali, inkluża l-possibbiltà ta' insuffiċjenza renali akuta, u żjieda fil-potassium fis-serum, speċjalment f'pazjenti li diġà kellhom funzjoni renali baġħtuta. It-taħlita għandha tintuża b'attenzjoni speċjalment fl-anzjani. Il-pazjenti għandhom ikunu idrati biżżejjed u għandha tingħata kunsiderazzjoni għall-monitoraġġ tal-funzjoni renali wara li tinbeda kura konkomitanti, u kull ċertu żmien wara.

Aktar informazzjoni dwar l-interazzjonijiet ta' irbesartan: fi studji klinici, il-farmakokinetika ta' irbesartan mhix affettwata minn hydrochlorothiazide. Irbesartan jiġi metabolizzat prinċipalment b'CYP2C9 u b'mod inqas estensiv b'glukoronidazzjoni. Ma kinux osservati interazzjonijiet farmakokinetici jew farmakodinamici sinifikanti meta irbesartan ingħata flimkien ma' warfarina, prodott mediċinali metabolizzat minn CYP2C9. Ma ġewx evalwati l-effetti ta' indukturi ta' CYP2C9 bħal rifampicin fuq il-farmakokinetici t'irbesartan. Il-farmakokinetika ta' digoxin ma tbidlitx bit-teħid flimkien ma' irbesartan.

## 4.6 Fertilità, tqala u treddigh

### Tqala

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

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

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

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

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

### Treddiġh:

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

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

### Fertilità

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

## **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

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

## **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

Fi studji kliniċi kkontrollati bi placebo f'pazjenti bi pressjoni għolja, l-inċidenza totali ta' effetti avversi ma kinetx differenti bejn dawk li ħadu irbesartan (56.2%) u l-grupp li ħa l-placebo (56.5%). Twaqqif minħabba xi effetti avversi kliniċi jew tal-laboratorju kienu inqas frekwenti fil-pazjenti kkurati b'irbesartan (3.3%) milli fil-pazjenti kkurati bil-placebo (4.5%). L-inċidenza ta' effetti avversi ma kinetx relatata mad-doża (doża li ngħatat fil-firxa rrikmandata), sess, età, razza, jew mat-tul tal-kura.

F'pazjenti dijabetiċi bi pressjoni għolja b'mikroalbuminuria u funzjoni normali tal-kliewi, sturdament ortostatiku u pressjoni baxxa ortostatika ġew irrappurtati f'0.5% tal-pazjenti (jiġifieri mhux komuni) iżda iżjed milli fil-grupp tal-placebo.

It-tabella li ġejja tipprezenta r-reazzjonijiet avversi tal-medicina li ġew irrappurtati fi provi kliniċi kkontrollati bi placebo li fihom 1,965 pazjent bi pressjoni għolja rċewew irbesartan. It-termini mmarkati bi stilla (\*) jirreferu għar-reazzjonijiet avversi li ġew irrappurtati b'mod addizzjonali f' $> 2%$  tal-pazjenti dijabetiċi bi pressjoni għolja b'insuffiċjenza renali kronika u proteinurja ċara u iżjed milli fil-grupp tal-placebo.

Il-frekwenza tal-effetti avversi msemmija hawn taht hija definita bl-użu ta' din il-konvenzjoni: komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ); komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ); mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ); rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ); rari ħafna ( $< 1/10,000$ ). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa għandhom jitniżżlu skont is-serjeta tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji għandhom jitniżżlu l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji.

Reazzjonijiet avversi rrapportati b' mod addizzjonali mill-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq huma wkoll elenkati. Dawn ir-reazzjonijiet avversi huma derivati minn rapporti spontanji.

#### Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika

Mhux maghrufa: tromboċitopenija

#### Disturbi tas-sistema immuni

Mhux maghrufa: reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva b'hal anġjoedema, raxx, urtikarja, reazzjoni anafilattika, xokk anafilattiku

#### Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni

Mhux maghrufa: iperkalemija

#### Disturbi fis-sistema nervuża

Komuni: sturdament, sturdament ortostatiku\*  
Mhux maghrufa: mejt, uġiġh ta' ras

#### Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika

Mhux maghrufa: tinnite

#### Disturbi fil-qalb

Mhux komuni: takikardija

#### Disturbi vaskulari

Komuni: pressjoni baxxa ortostatika \*  
Mhux komuni: fwawar

#### Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali

Mhux komuni: sogħla

#### Disturbi gastro-intestinali

Komuni: dardir/rimettar  
Mhux komuni: dijarea, dispepsja/hruq fl-istonku  
Mhux maghrufa: indeboliment fis-sens tat-togħma

#### Disturbi fil-fwied u fil-marrara

Mhux komuni: suffejra  
Mhux maghruf: epatite, funzjoni anormali tal-fwied

#### Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda

Mhux maghrufa: vaskulite lewkoċitoklastika

#### Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi

Komuni: uġiġh muskolu-skeletriku\*

Mhux magħrufa: artralġja, mijalġja (f'xi każijiet assoċjata ma' zieda fil-livelli ta' creatine kinase fil-plażma), bugħawwieġ fil-muskoli

#### Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinara

Mhux magħrufa: funzjoni indebolita tal-kliewi li tinkludi każijiet ta' insuffiċjenza tal-kliewi f'pazjenti li jinsabu f'riskju (ara sezzjoni 4.4)

#### Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider

Mhux komuni: disfunzjoni sesswali

#### Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata

Komuni: għeja  
Mhux komuni: uġiġħ fis-sider

#### Investigazzjonijiet

Komuni ħafna: Iperkalimja\* ġrat iktar frekwenti f'pazjenti dijabetiċi ikkurati b'irbesartan milli bil-plaċebo. F'pazjenti dijabetiċi bi pressjoni għolja b'mikroalbuminurja u b'funzjoni renali normali, iperkalimja ( $\geq 5.5$  mEq/L) ġrat f'29.4% (jiġifieri komuni ħafna) tal-pazjenti fil-grupp li ħadu 300 mg ta' irbesartan u fi 22% tal-pazjenti fil-grupp tal-plaċebo. F'pazjenti dijabetiċi bi pressjoni għolja b'insuffiċenzja renali kronika u bi proteinuria li tidher, iperkalimja ( $\geq 5.5$  mEq/L) ġrat f'46.3% tal-pazjenti fil-grupp ta' irbesartan u f'26.3% tal-pazjenti fil-grupp tal-plaċebo.

Komuni: židiet sinifikanti tal-kreatina kinazi fil-plażma ġew osservati frekwentement (1.7%) f'individwi li ħadu l-kura b'irbesartan. L-ebda židiet minn dawn ma ġew assoċjati ma' episodji muskolu-skelettriċi li jistgħu jiġu identifikati klinikament. F'1.7% tal-pazjenti bi pressjoni għolja b'mard dijabetiku avanzat renali kkurati b'irbesartan, kien osservat tnaqqis fl-emoglobina\*, li ma kienx klinikament sinifikanti.

#### Popolazzjoni pedjatrika

Fi prova li fiha l-partecipanti ntaġħzlu b'mod każwali ta' 318-il tifel u tifla bi pressjoni għolja u adoloxxenti ta' bejn is-6 u s-16-il sena, dawn ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin ġraw fil-fażi double-blind mifruxa fuq tliet ġimgħat: uġiġħ ta' ras (7.9%), pressjoni baxxa (2.2%), sturdament (1.9%), sogħla (0.9%). Fil-perjodu ta' 26 ġimgħa ta' din il-prova open-label, l-aktar anomaliji frekwenti tal-laboratorju li ġew osservati kienu židiet fil-kreatina (6.5%) u valuri għoljin ta' CK fi 2% tat-tfal riċevituri.

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

### **4.9 Doża eċċessiva**

Esperjenza f'adulti esposti għal doži sa 900 mg/jum għal 8 ġimgħat ma uriet ebda tossiċità. L-iktar manifestazzjonijiet probabbli ta' doża eċċessiva huma mistennija li jkunu pressjoni baxxa, u takikardija; bradikardija tista' wkoll tiġi ikkagunata minn doża eċċessiva. M'hemmx biżżejjed informazzjoni speċifika disponibbli fuq il-kura tad-doża eċċessiva b'Karvea. Il-pazjent għandu jkun

osservat mill-viċin u l-kura għandha tkun sintomatika u ta' għajjnuna. Mizuri issuġġeriti jinkludu induzzjoni tar-rimettar u/ jew tal-ħasil gastriku. Il-faħam attivatt jista' jkun utli fi trattament ta' doża eċċessiva. Irbesartan ma jitneħħiex b'emodijlasi.

## 5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

### 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antagonisti ta' angiotensin-II, sempliċi.

Kodiċi ATC : C09C A04.

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Irbesartan huwa antagonista qawwi, attiv mill-ħalq, antagonista selettiv tar-riċettur angiotensin-II (tip AT<sub>1</sub>). Huwa mistenni li jimblokka l-azzjonijiet kollha ta' angiotensin-II medjati mir-riċettur AT<sub>1</sub>, mingħajr m'għandu x'jaqsam mal-origini jew rotta ta' sintesi tal-angiotensin-II. L-antagoniżmu selettiv tar-riċetturi ta' angiotensin-II (AT<sub>1</sub>) jirriżulta f'żidiet fil-livelli fil-plażma ta' renin u fil-livelli ta' angiotensin-II u fi tnaqqis fil-koncentrazzjoni tal-plażma aldosterone. Il-livelli tal-potassium fis-serum mhumiex affettwati b'mod sinifikanti minn irbesartan waħdu fid-doži rrikmandati. Irbesartan ma jimpedixxi ACE (kininase-II), enzima li tiġġenera angiotensin-II u tiddiżintegra ukoll il-bradikinina f'metaboliti inattivi. Irbesartan m'għandux bżonn ta' attivazzjoni metabolika biex ikun attiv.

#### Effikaċja klinika:

##### *Pressjoni għolja*

Irbesartan inizzel il-pressjoni b'tibdil minimali fir-rata tat-taħbit tal-qalb. It-tnaqqis fil-pressjoni huwa relatat mad-doża ta' darba kuljum fid-doża tal-gurnata b'tendenza li tilhaq plateau b'doži 'il fuq minn 300 mg. Doži ta' 150-300 mg darba kuljum inizzlu il-pressjoni meħudha meta pazjent ikun mindud jew bil-qieghda (i.e. 24 siegħa wara id-doża) b'medja ta' 8-13/5-8 mm Hg (sistolika/dijastolika) aktar milli minn dawg bil-plaċebo.

L-ogħla tnaqqis fil-pressjoni jseħħ fi żmien 3-6 sigħat wara li jingħata u l-effett tat-tnaqqis tal-pressjoni jinżamm mill-inqas għal 24 siegħa. F'24 siegħa it-tnaqqis tal-pressjoni kien 60%-70% 'tal-ogħla rispons fid-diaistolika u sistolika bid-doži rrikmandati. Doża darba kuljum ta' 150 mg tat respons fl-inqas livell u dak medju ta' 24 siegħa simili għad-doża li tingħata darbtejn kuljum bl-istess total tad-doża.

L-effett li għandu Karvea li jbaxxi l-pressjoni jidher fi żmien 1-2 ġimgħat, bl-effett massimu jseħħ f'4-6 ġimgħat wara li tinbeda t-terapija. L-effetti kontra l-pressjoni għolja jibqgħu jinżammu waqt kura fit-tul. Wara li titwaqqaf it-terapija, il-pressjoni gradwalment tirritorna lejn il-linja bażi. Ma giet osservata ebda rebound ta' pressjoni għolja.

L-effetti ta' irbesartan u dijuretici tat-tip thiazide li jnizzlu il-pressjoni huma addittivi. F'pazjenti li mhux ikkontrollati sew b'irbesartan waħdu, iż-żieda ta' doża baxxa ta' hydrochlorothiazide (12.5 mg) ma' irbesartan darba kuljum tirriżulta fi tnaqqis aktar tal-pressjoni fl-inqas livell ta' 7-10/3-6 mm/Hg (sistolika/dijastolika) aġġustata għall-plaċebo.

L-effikaċja ta' Karvea ma hijiex influwenzata bl-età jew sess. Bħal fil-każi ta' prodotti mediċinali oħra li jaffettwaw is-sistema renin-angiotensin, pazjenti suwed bi pressjoni għolja wrew ferm inqas respons għal monoterapija b'irbesartan. Meta irbesartan ingħata flimkien ma' doża baxxa ta' hydrochlorothiazide (p.e. 12.5 mg kuljum), ir-respons anti-ipertensiv f'pazjenti suwed jilhaq lil dak f'pazjenti bojod.



M'hemmx effett ta' importanza klinika fil-livelli tal-uric acid fis-serum jew fil-ħruġ tal-uric acid 'mal-awrina.

### *Popolazzjoni pedjatrika*

Tnaqqis tal-pressjoni tad-demmm b'0.5 mg/kg (baxx), 1.5 mg/kg (medju) u 4.5 mg/kg (għoli) livelli mixtieqa ddożati ta' irbesartan kienu evalwati fi 318-il tifel u tifla u adoloxxenti ta' bejn is-6 u s-16-il sena bi pressjoni għolja jew f'riskju (dijabetiċi, passat ta' pressjoni għolja fil-familja) fuq perjodu ta' tliet ġimgħat. Fl-aħħar tat-tliet ġimgħat it-tnaqqis medju mill-linja bażi fil-varjabbli primarju ta' effikaċja, il-pessjoni tad-demmm sistolika meħuda meta pazjent ikun bil-qiegħda (SeSBP) kienet 11.7 mmHg (doża baxxa), 9.3 mmHg (doża medja), 13.2 mmHg (doża għolja). L-ebda differenza sinifikanti ma kienet tidher bejn dawn id-dożi. Il-bidla medja aġġustata fil-pessjoni tad-demmm diastolika meħuda meta pazjent ikun bil-qiegħda (SeDBP) kienet kif ġej: 3.8 mmHg (doża baxxa), 3.2 mmHg (doża medja), 5.6 mmHg (doża għolja). Fuq il-perjodu tal-ġimgħatejn ta' wara fejn il-pazjenti ġew re-randomised jew għal prodott mediċinali attiv jew għal plaċebo, il-pazjenti fuq plaċebo kellhom żidiet ta' 2.4 u 2.0 mmHg fis-SeSBP u SeDBP meta mqabbla ma' bidliet rispettivi ta' +0.1 u -0.3 mmHg f'dawk fuq id-dożi kollha ta' irbesartan (ara sezzjoni 4.2).

### *Pressjoni għolja u dijabete tip 2 b'mard renali*

L-istudju "Irbesartan u n-Nefropatija bid-Diabete (IDNT)" juri li irbesartan inaqqas il-progressjoni tal-mard renali fil-pazjenti b'insuffiċjenza renali kronika u b'proteinuria li tidher. IDNT kienet prova double blind, ikkontrollata, ta' morbożità u mortalità li qabblet Karvea, amlodipine u plaċebo. F'1,715-il pazjent bi pressjoni għolja u b'dijabete tip 2, proteinuria  $\geq 900$  mg/jum u kreatinina fis-serum li tvarja minn 1.0-3.0 mg/dl, ġew eżaminati l-effetti fit-tul (medja ta' 2.6 sena) ta' Karvea fuq l-avvanz ta' mard renali u l-kawżi kollha ta' mortalità. Il-pazjenti ngħataw doża aġġustata minn 75 mg għal doża ta' manteniment ta' 300 mg ta' Karvea, minn 2.5 mg għal 10 mg ta' amlodipine, jew plaċebo skont kemm felhu. Il-pazjenti fil-gruppi ta' kura kollha tipikament irċevew bejn 2 u 4 mediċini kontra l-pessjoni għolja (p.e. dijuretici, beta blockers, alpha blockers) biex laħqu il-livell imfassal minn qabel ta' pressjoni ta'  $\leq 135/85$  mmHg jew tnaqqis ta' 10 mmHg fil-pessjoni sistolika jekk il-linja bażi kienet  $> 160$  mmHg. Sittin fil-mija (60%) ta' pazjenti fil-grupp tal-plaċebo leħqu dan it-targit tal-pessjoni filwaqt li din il-figura kienet 76% u 78% fil-gruppi t'irbesartan u amlodipine rispettivament. Irbesartan b'mod sinifikattiv naqqas ir-riskju relattiv fl-endpoint primarju kombinat fejn il-kreatinina fis-serum tirdoppja, mard renali fl-aħħar stadju (ESRD) jew mortalità mill-kawżi kollha. Madwar 33% tal-pazjenti fil-grupp t'irbesartan laħqu l-endpoint primarju renali kompost mqabbel ma' 39% u 41% fil-gruppi tal-plaċebo u amlodipine [20% tnaqqis relattiv tar-riskju kontra l-plaċebo ( $p = 0.024$ ) u 23% tnaqqis relattiv tar-riskju mqabbel ma' amlodipine ( $p = 0.006$ )]. Meta il-komponenti individwali 'tal-endpoint primarju ġew analizzati, l-ebda effett fil-mortalità mill-kawżi kollha ma ġie osservat, fil-waqt li tendenza possittiva fit-tnaqqis f'ESRD u tnaqqis sinifikanti fil-kreatinina fis-serum milli tirdoppja ġew osservati.

Sotto gruppi ta' sess, razza, età, tul tad-dijabete, l-linja bażi tal-pessjoni, kreatinina fis-serum, u rata ta' tneħħija t'albumina ġew assessjati għall-effett tal-kura. Fis-sotto gruppi tan-nisa u ta' dawk ta' razza sewda li irrappreżentaw 32% u 26% rispettivament tal-popolazzjoni kollha li ħadet sehem fl-istudju, ma deherx benefiċċju renali, għalkemm l-intervalli ta' kunfidenza ma jeskluduhx. Għall-endpoint sekondarju ta' każijiet kardjovaskulari fatali u mhux fatali, ma kienx hemm differenza bejn it-tlett gruppi tal-pazjenti fil-popolazzjoni totali, għalkemm incidenza akbar ta' MI mhux fatali ġiet murija f'nisa u incidenza inqas ta' MI mhux fatali ġiet murija f'irġiel fil-grupp t'irbesartan kontra l-grupp ibbażat fuq il-plaċebo. Kien hemm zieda fl-incidenza ta' MI mhux fatali u puplesija f'nisa fil-grupp bil-kura fuq l-irbesartan meta mqabbel mal-grupp bil-kura ibbażata fuq amlodipine, waqt li l-ammissjoni fl-isptar minħabba kollass tal-qalb naqset fil-popolazzjoni kollha. Madankollu, spjegazzjoni xierqa għal dawn is-sejbiet fin-nisa għadha ma ġietx identifikata.

L-istudju ta' "L-effetti ta' Irbesartan fuq il-Mikroalbuminuria fil-Pazjenti bi Pressjoni Għolja b'Tip 2 ta' Diabete Mellitus (IRMA)" juri li irbesartan 300 mg jittardja il-progressjoni għal proteinuria li tidher f'pazjenti b'mikroalbuminuria. IRMA 2 kien studju double blind ikkontrollat bil-plaċebo ta' morbożità f'590 pazjenti b'tip 2 ta' dijabete, mikroalbuminuria (30-300 mg/jum) u funzjoni renali

normali (kreatinina fis-serum  $\leq 1.5$  mg/dl fl-irġiel u  $< 1.1$  mg/dl fin-nisa). L-istudju eżamina l-effetti fit-tul (sentejn) ta' Karvea fuq il-progressjoni għal proteinuria klinikali (li tidher) (ir-rata ta' tneħħija t'albumina 'mal-urina (UAER)  $> 300$  mg/jum, u żjieda f' UAER 'tal-inqas 30% mill-linja bażi). L-għan predefinit kien għall-pressjoni ta'  $\leq 135/85$  mmHg. Mediċini kontra l-pressjoni għolja addizzjonali (li jeskludu inibituri t'ACE, antagonisti tar-riċetturi angiotensin-II u dihydropyridine calcium blockers) ġew miżjuda skont il-htieġa biex iġhinu fl-ilħuq ta' l-għan tal-pressjoni. Waqt li pressjoni simili ġiet milħuqa fil-gruppi kollha tal-kura, inqas individwi fil-grupp t'irbesartan 300 mg (5.2%) minn dawk bil-plaċebo (14.9%) jew fil-grupp t'irbesartan 150 mg (9.7%) laħqu l-endpoint ta' proteinuria li tidher, li jfisser 70% ta' tnaqqis fir-risku relattiv meta mqabbel mal-plaċebo ( $p = 0.0004$ ) għal doża l-għolja. Titjib fl-istess hin fir-rata tal-filtrazzjoni glomerulari (GFR) ma ġiex osservat waqt l-ewwel tlett xhur tal-kura. Id-dewmien fil-progressjoni għal proteinuria klinika kien evidenti kmieni sa minn tlett xhur u baqa' għal iktar minn perjodu ta' 2 snin. Rigressjoni għal albuminuria normali ( $< 30$  mg/jum) kienet iktar frekwenti fil-grupp ta' Karvea 300 mg (34%) milli fil-grupp tal-plaċebo (21%).

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

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

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

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

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

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

### Assorbiment

Wara li jingħata mill-ħalq, irbesartan jiġi assorbit sew: studji ta' bijodisponibilità assoluta urew valuri ta' madwar 60%-80%. It-teħid 'tal-ikel konkomitanti ma jaffettwax b'mod sinifikattiv il-bijodisponibilità t' irbesartan.

### Distribuzzjoni

L-irbit mal-proteini tal-plażma kien madwar 96%, b'irbit negligibbli ma' komponenti ċellulari tad-dem. Il-volum ta' distribuzzjoni huwa 53-93 litru.

## Bijotrasformazzjoni

Wara l-ghoti ta'  $^{14}\text{C}$  irbesartan mill-halq jew ġol-vini, 80-85% tar-radjuattività li tiċċirkola fil-plażma hi attribwita għal irbesartan mhux mibdul. Irbesartan jiġi metabolizzat bil-fwied permezz tal-konjugazzjoni ma' glucoronide u ta' ossidazzjoni. Il-metabolit l-iktar importanti li jiċċirkola huwa irbesartan glucuronide (madwar 6%). Studji *in vitro* indikaw li irbesartan huwa primarjament ossidat bl-enzima cytochrome P450 CYP2C9; l-isoenzima CYP3A4 għandha effett negligibbli.

## Linearità/nuqqas ta' linearità

Irbesartan jesibixxi farmakokinetika lineari u proporzjonata tad-doża fuq il-firxa mad-doża ta' 10 sa 600 mg. Inqas minn żieda proporzjonali t'assorbiment orali b'doži 'il fuq minn 600 mg (id-doppju tad-doża massima rrikmandata) ġie osservat; għalfejn jiġri dan għadu mhux magħruf. L-ogħla konċentrazzjonijiet fil-plażma jintleħqu wara 1.5-2 sigħat wara li jittiehed mill-halq. It-tneħħija mill-ġisem kollu u renali huma 157-176 u 3-3.5 ml/min, rispettivament. Il-half-life t'eliminazzjoni terminali t'irbesartan hija 11-15 sigħat. Il-konċentrazzjonijiet fissi tal-plażma jintleħqu wara 3 ijiem wara li tinbeda il-kura b'doża ta' darba kuljum. Akkumulazzjoni limitata t'irbesartan (< 20%) giet osservata fil-plażma meta doża ta' darba kuljum kienet ripetuta. Fi studju, il-konċentrazzjoni tal-plażma t'irbesartan giet osservata li kienet xi daqxejn ogħla f'pazjenti nisa bi pressjoni għolja. Madanakollu, ma kienx hemm differenza fil-half-life u l-akkumulazzjoni t'irbesartan. Mhemmx bżonn ta' aġġustar tad-doża f'pazjenti nisa. Il-valuri ta' irbesartan AUC u  $C_{\max}$  kienu xi ftit ogħla f'individwi akbar fl-età ( $\geq 65$  sena) milli f'individwi żgħar (18-40 sena). Madankollu, il-half-life terminali ma tbiddlitx b'mod sinifikattiv. M'hemmx bżonn aġġustar ta' doża f'persuni akbar fl-età.

## Eliminazzjoni

Irbesartan u il-metaboliti tiegħu jiġu eliminati permezz ta' sistemi biljari u renali. Wara l-ghoti ta'  $^{14}\text{C}$  irbesartan jew mill-halq jew ġol-vini, madwar 20% tar-radjuattività toħroġ 'mal-awrina u l-kumplement 'mal-ippurgar. Inqas minn 2% tad-doża toħroġ fl-awrina bħala irbesartan mhux mibdul.

## Popolazzjoni pedjatrika

Il-farmakokinetiċi ta' irbesartan kienu ikkalkulati fi 23 tifel u tifla bi pressjoni għolja wara l-ghoti ta' doża waħda jew aktar kuljum ta' irbesartan (2 mg/kg) sa doża massima ta' kuljum ta' 150 mg għal erba' ġimgħat. Minn dawn it-23 tifel u tifla, 21 setgħu jiġu evalwati għal taqbil ta' farmakokinetiċi ma' adulti (t<sub>max</sub>-il tifel u tifla '1 fuq minn 12-il sena, disa' t-itfal ta' bejn 6 u 12-il sena). Ir-riżultati wrew li  $C_{\max}$ , AUC u r-rati ta' tneħħija setgħu jitqabblu ma' dawk osservati f'pazjenti adulti li jiehdu 150 mg irbesartan kuljum. Kienet osservata akkumulazzjoni limitata ta' irbesartan (18%) fil-plażma meta kienet ripetuta doża waħda kuljum.

## Indeboliment renali

F'pazjenti b'indeboliment renali jew li qed jagħmlu l-emodijalisi, il-parametri farmakokinetiċi ta' irbesartan ma tbiddlux b'mod sinifikanti. Irbesartan ma jitneħħiex b'emodijalisi.

## Indeboliment epatiku

F'pazjenti b'cirrozi hafifa għal moderata, il-parametri farmakokinetiċi ta' irbesartan ma jibiddux b'mod sinifikanti.

Ma sarux studji f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever.

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

Ma kienx hemm evidenza ta' tossiċità sistemika anormali jew tossiċità fl-organu affetwat b'doži klinikament rilevanti. Fi studji mhux kliniċi ta' sigurtà, doži għoljin ta' irbesartan ( $\geq 250$  mg/kg/jum f'firien u  $\geq 100$  mg/kg/jum f'makakki) ikkawżaw tnaqqis fil-parametri taċ-ċelluli ħomor tad-dem

(eritroċiti, emoglobina, ematokrit). B'dozi għoljin hafna ( $\geq 500$  mg/kg/jum) tibdil diġenerattiv fil-kliwi (bħal nefrite interstizja, nefħa tubulari, tubi basofiliċi, żidiet fil-konċentrazjonijiet fil-plażma 'tal-urea u kreatinina) ġew stimolati b'irbesartan f'firien u f'makakki u huma meqjusa bħala sekondarji għall-effetti ipotensivi tal-medicina li kkaġunat tnaqqis fil-perfużjoni renali. Barra minn hekk, irbesartan ikkaġuna iperplasja/ipertrofija taċ-ċelluli ġukstaglomerulari (f'firien  $\geq 90$  mg/kg/jum, f'makakki  $\geq 10$  mg/kg/jum). Dan it-tibdil kollu kien ikkunsidrat li seħħ bl-azzjoni farmakoloġika ta' irbesartan. Għal dozi terapewtiċi ta' irbesartan fil-bnedmin, ma jidhirx li l-iperplasja/ipertrofija taċ-ċelluli renali ġukstaglomerulari għandha rilevanza.

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

Il-fertilità u l-prestazzjoni riproduttiva ma ġewx affettwati fl-istudji ta' firien irġiel u nisa anki f'dozi orali ta' irbesartan li jikkawżaw xi tossiċità parentali (minn 50 sa 650 mg/kg/kuljum), inkluż mortalità fl-ogħla doża. Ebda effett sinifikanti fuq in-numru ta' corpora lutea, impjanti, jew feti hajjin ma ġie osservat. Irbesartan ma affettwax is-sopravivenza, l-iżvilupp jew ir-riproduzzjoni tal-ferħ. Studji fl-animali jindikaw li irbesartan radjotikkettjat jiġi rilevat f'feti tal-firien u tal-fniek. Irbesartan jiġi eliminat fil-halib ta' firien li jkunu qegħdin iredgħu.

Studji fuq animali b'irbesartan urew effetti tossiċi li jgħaddu (zieda fil-formazzjoni tal-hofor fil-pelvi renali, hydroureter, jew edema ta' taħt il-ġilda) fil-feti tal-firien, li ġew riżolvuti wara it-twelid. Fil-fniek, abort jew reassorbiment kmieni 'tal-embriju kienu innotati b'dozi li kkaġunaw tossiċità sinifikanti fl-omm, li nkludew mwiet. Ma ġewx osservati effetti teratoġeniċi fil-far u fil-fenek.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

Qalba tal-pillola:

Lactose monohydrate

Microcrystalline cellulose

Croscarmellose sodium

Hypromellose

Silicon dioxide

Magnesium stearate.

Kisja b'rita:

Lactose monohydrate

Hypromellose

Titanium dioxide

Macrogol 3000

Carnauba wax.

### **6.2 Inkompatibilitajiet**

Ma jgħoddx f'dan il-każ.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

3 snin.

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna**

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

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

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

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

## **6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema**

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

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

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie  
F-75008 Paris – Franza

## **8. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/97/049/016-020  
EU/1/97/049/031  
EU/1/97/049/034  
EU/1/97/049/037

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 27 t'Awissu 1997  
Data tal-aħhar tiġdid: 27 t'Awissu 2007

## **10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST**

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

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Karvea 150 mg pilloli miksijin b'rita.

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 150 mg irbesartan.

Eċċipjent b'effett magħruf: 51.00 mg ta' lactose monohydrate kull pillola.

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

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola.

Bajda għal offwajt, ibbuzzata fuq iż-żewġ naħat, ovali, b'qalb stampata fuq naħa waħda u n-numru 2872 imnaqqax fuq in-naħa l-oħra.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Karvea hu indikat għall-użu fl-adulti għall-kura għall-pressjoni għolja essenzjali.

Hu indikat ukoll għall-kura għall-mard renali f'pazjenti adulti li għandhom pressjoni għolja u dijabete mellitus ta' tip 2 bħala parti mill-kura kontra il-pressjoni għolja (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4, 4.5 u 5.1).

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

#### Pożoloġija

Id-doża li ġeneralment irrikmandata fil-bidu u ta' manteniment hija ta' 150 mg darba kuljum, 'mal-ikel jew mingħajru. Karvea b'doża ta' 150 mg darba kuljum ġeneralment jipprovdi kontroll aħjar matul l-24 siegħa għall-pressjoni tad-demm minn 75 mg. Madankollu, doża ta' 75 mg fil-bidu tal-kura tista' tiġi kkonsiderata, speċjalment f'pazjenti fuq emodjalisi u anzjani 'il fuq minn 75 sena.

F'pazjenti li mhumiex ikkontrollati biżżejjed b'150 mg darba kuljum, id-doża ta' Karvea tista' tiżdied għal 300 mg, jew jistgħu jiġu miżjudin mediċini oħrajn ta' kontra l-pressjoni għolja (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4, 4.5 u 5.1). B'mod partikolari, iż-żjeda ta' diuretiku bħal hydrochlorothiazide ntweri li jkollha effett ta' tishih ma' Karvea (ara sezzjoni 4.5).

F'pazjenti li għandhom dijabete ta' tip 2 u jbatu minn pressjoni għolja, il-kura mogħtija fil-bidu hija ta' 150 mg ta' irbesartan darba kuljum u tiġi titrata għal 300 mg darba kuljum bħala l-aħjar doża ta' manteniment ippreferuta għall-kura tal-mard renali.

Il-benefiċċju renali muri b'Karvea f'pazjenti b'dijabete ta' tip 2 li għandhom pressjoni għolja huwa bbażat fuq studji fejn irbesartan intuża flimkien ma' mediċini oħra ta' kontra l-pressjoni għolja kif meħtieġ, biex jintlaħaq il-livell mixtieq ta' pressjoni (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4, 4.5 u 5.1).

#### Popolazzjonijiet Speċjali

##### *Indeboliment renali*

M'hemmx bżonn ta' aġġustament tad-doża f'pazjenti b'indeboliment renali. Wiehed għandu jikkonsidra doża inqas fil-bidu (75 mg) f'pazjenti li qed jagħmlu l-emodjalisi (ara sezzjoni 4.4).

## *Indeboliment epatiku*

M'hemmx bżonn ta' aġġustament tad-doża f'pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif għal moderat. Għad m'hemmx esperjenza klinika f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever.

## *Persuni akbar fl-età*

Għalkemm għandha tiġi ikkonsidrata li tinbeda l-kura b'doża fil-bidu ta' 75 mg f'pazjenti 'il fuq minn 75 sena, ġeneralment m'hemmx bżonn ta' aġġustament tad-doża f'persuni akbar fl-età.

## *Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Karvea fit-tfal ta' bejn 0 sa 18-il sena ma ġewx determinati s'issa. Dejta disponibbli hi deskritta fis-sezzjonijiet 4.8, 5.1 u 5.2 imma l-ebda rakkomandazzjoni fuq il-pożoloġija ma tista' tinghata.

## Metodu ta' kif għandu jinghata

Għal użu orali

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva, jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

It-tieni u t-tielet trimestru tat-tqala (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.6).

L-użu fl-istess hin ta' Karvea ma' prodotti li jkun fihom aliskiren hu kontraindikat f'pazjenti b'dijabete mellitus jew indeboliment tal-kliwi (rata ta' filtrazzjoni mill-glomeruli (GFR) < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1).

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

Tnaqqis fil-volum intravaskulari: pressjoni baxxa sintomatika, speċjalment wara l-ewwel doża, tista' tinħass f'pazjenti li jbatu minn tnaqqis ta' volum u/jew ta' sodju minhabba terapija diuretika qawwija, dieta ristretta mill-melħ, dijarea jew rimettar. Dawn il-kondizzjonijiet għandhom jiġu kkoreġuti qabel tinbeda l-kura b'Karvea.

Pressjoni għolja renovaskulari: hemm riskju ikbar ta' pressjoni baxxa severa u ta' insuffiċjenza renali meta pazjenti li għandhom stenosi bilaterali 'tal-arterja renali jew stenosi 'tal-arterja b'kilwa waħda taħdem, jiġu kkurati bi prodotti mediċinali li jaffettwaw is-sistema renin-angiotensin-aldosterone. Għalkemm m'hemmx xejn dokumentat li dan isir b'Karvea, effetti simili għandhom ikunu antiċipati b'antagonisti tar-riċetturi angiotensin-II.

Indeboliment renali u trapjant tal-kliwi: meta Karvea jintuża f'pazjenti b'indeboliment renali, hija irrikmandata osservanza perjodika tal-livelli tal-potassju u tal-kreatinina fis-serum. M'hemmx esperjenza fuq l-għoti ta' Karvea lil pazjenti li reċentement kellhom trapjant tal-kliwi.

Pazjenti bi pressjoni għolja li għandhom dijabete ta' tip 2 u mard renali: l-effetti ta' irbesartan kemm fuq il-proċessi renali kif ukoll daww kardjovaskulari ma kinux l-istess fis-settijiet tal-gruppi kollha, waqt analiżi li saret fl-istudju ma' pazjenti b'mard renali avvanzat. B'mod partikolari, dawn deheru inqas favorevoli f'nisa u f'individwi mhux bojod (ara sezzjoni 5.1).

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

ta' inibituri ta' ACE, imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II jew aliskiren għalhekk mhuwiex rakkomandat (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1).

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

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

Iperkalimja: bħalma jiġri bi prodotti mediċinali oħra li jaffettwaw is-sistema ta' renin-angiotensin-aldosterone, iperkalimja tista' sseħħ waqt il-kura b'Karvea, speċjalment fil-preżenza t'indeboliment renali, proteinuria ovvja minhabba mard renali dovut għad-dijabete, u/jew insuffiċjenza tal-qalb. Huwa rakkomandat monitoraġġ mill-qrib tal-potassju fis-serum f'pazjenti f'riskju (ara sezzjoni 4.5).

Lithium: it-taħlit ta' litju u Karvea mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

Stenosi tal-valv mitrali u aortiku, kardjomiopatia ipertrofika ostruttiva: bħal fil-każ ta' vasodilaturi oħra, attenzjoni speċjali hija indikata f'pazjenti li jbatu minn stenosi tal-valv mitrali u aortiku jew kardjomiopatia ipertrofika ostruttiva.

Aldosteroniżmu primarju: pazjenti b'aldosteroniżmu primarju ġeneralment ma jirrispondux għal prodotti mediċinali ta' kontra l-pressjoni għolja li jaħdmu billi jimpedixxu s-sistema renin-angiotensin. Għalhekk, l-użu ta' Karvea mhuwiex irrikmandat.

Ġenerali: f'pazjenti li għandhom it-ton vaskulari u l-funzjoni renali tagħhom jiddependu l-aktar mill-attività tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone (p.e. pazjenti li jbatu minn insuffiċjenza tal-qalb kongestiva jew mard renali, inkluż stenosi tal-arterja renali), il-kura b'inibituri ta' enzimi li jikkonvertu angiotensin jew antagonisti tar-riċetturi t'angiotensin-II li jaffettwaw din is-sistema ġew assoċjati ma' pressjoni baxxa akuta, azotemja, oligurja, jew rarament insuffiċjenza akuta renali (ara sezzjoni 4.5). Bħal ma jiġri b'kull mediċina kontra il-pressjoni għolja, it-tnaqqis eċċessiv ta' pressjoni f'pazjenti li jbatu minn kardjopatia iskemika jew minn mard kardjovaskulari iskemiku jista' jwassal għal infart mijokardijaku jew għal attakk ta' puplesija.

Kif osservat f'inibituri ta' enzimi li jikkonvertu angiotensin, irbesartan u l-antagonisti ta' angiotensin l-oħrajn huma apparentament inqas effettivi biex inizzlu l-pressjoni f'nies suwed milli f'dawk li mhumiex suwed, possibilment minhabba li hemm prevelanza oghla ta' renin baxx f'popolazzjoni ta' razza sewda bi pressjoni għolja (ara sezzjoni 5.1).

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

Popolazzjoni pedjatrika: irbesartan ġie studjat f'popolazzjonijiet ta' tfal bejn is-6 snin u s-16-il sena imma it-tagħrif kurrenti mhuwiex biżżejjed biex jappoġġja estensjoni 'tal-użu fuq tfal sakemm ikun hemm aktar tagħrif disponibbli (ara sezzjonijiet 4.8, 5.1 u 5.2).

Lactose: Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, bid-defiċjenza totali ta' lactase jew bi problemi ta' assorbiment ta' glucose-galactose m'għandhomx jieħdu din il-mediċina.

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

Dijuretici u mediċini oħra kontra l-pressjoni għolja: mediċini oħra kontra l-pressjoni għolja jistgħu jzidu l-effetti ta' tnaqqis fil-pressjoni ta' irbesartan; madankollu Karvea inghata mingħajr periklu ma' mediċini oħra ta' kontra l-pressjoni għolja, bħal beta-blockers, imblokkaturi tal-kanali ta' calcium li



jaħdmu fit-tul, u dijuretici thiazides. Kura li ssir qabel b'dozi għoljin ta' dijuretici tista' tirriżulta f'nuqqas fil-volum u riskju ta' pressjoni baxxa meta tinbeda l-kura b'Karvea (ara sezzjoni 4.4).

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

Supplimenti tal-potassium u dijuretici potassium-sparing: ibbażat fuq l-esperjenza bl-użu ta' prodotti mediċinali oħra li jaffettwaw lis-sistema ta' renin-angiotensin, l-użu konkomitanti ta' dijuretici potassium-sparing, supplimenti tal-potassium, sostituti tal-melħ li fihom il-potassium jew prodotti mediċinali oħra li jżidu il-livelli tal-potassium fis-serum (eż. heparina) jistgħu jwasslu għal żidiet tal-potassium fis-serum u, għalhekk, mhumiex irrikmandati (ara sezzjoni 4.4).

Lithium: żjidiet riversibbli tal-koncentrazzjonijiet u tossiċità ta' lithium fis-serum ġew irrapportati waqt l-amministrazzjoni konkomitanti ta' lithium ma' inibituri ta' enzimi li jikkonvertu angiotensin. Effetti simili ġew irrapportati rarament hafna b'irbesartan s'issa. Għaldaqstant, din it-taħlita mhix rakkomandata (ara sezzjoni 4.4). Jekk tinħass il-ħtieġa ta' din il-kombinazzjoni, monitoraġġ b'attenzjoni tal-livelli tal-lithium fis-serum hija irrikmandata.

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

Bħalma jseħh bl-inibituri ACE, l-użu konkomitanti ta' antagonisti ta' angiotensin II u NSAIDs jista' jirriżulta f'żjieda fir-riskju li teħzjen il-funzjoni renali, inkluża l-possibbiltà ta' insuffiċjenza renali akuta, u żjieda fil-potassium fis-serum, speċjalment f'pazjenti li diġà kellhom funzjoni renali bagħtuta. It-taħlita għandha tintuża b'attenzjoni speċjalment fl-anzjani. Il-pazjenti għandhom ikunu idrati biżżejjed u għandha tingħata kunsiderazzjoni għall-monitoraġġ tal-funzjoni renali wara li tinbeda kura konkomitanti, u kull ċertu żmien wara.

Aktar informazzjoni dwar l-interazzjonijiet ta' irbesartan: fi studji klinici, il-farmakokinetika ta' irbesartan mhix affettwata minn hydrochlorothiazide. Irbesartan jiġi metabolizzat prinċipalment b'CYP2C9 u b'mod inqas estensiv b'glukoronidazzjoni. Ma kinux osservati interazzjonijiet farmakokinetici jew farmakodinamici sinifikanti meta irbesartan ingħata flimkien ma' warfarina, prodott mediċinali metabolizzat minn CYP2C9. Ma ġewx evalwati l-effetti ta' indukturi ta' CYP2C9 bħal rifampicin fuq il-farmakokinetici t'irbesartan. Il-farmakokinetika ta' digoxin ma tbidlitx bit-teħid flimkien ma' irbesartan.

## 4.6 Fertilità, tqala u treddigh

### Tqala

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

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

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

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

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

### Treddiġh:

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

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

### Fertilità

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

## **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

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

## **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

Fi studji kliniċi kkontrollati bi placebo f'pazjenti bi pressjoni għolja, l-inċidenza totali ta' effetti avversi ma kinetx differenti bejn dawk li ħadu irbesartan (56.2%) u l-grupp li ħa l-placebo (56.5%). Twaqqif minħabba xi effetti avversi kliniċi jew tal-laboratorju kienu inqas frekwenti fil-pazjenti kkurati b'irbesartan (3.3%) milli fil-pazjenti kkurati bil-placebo (4.5%). L-inċidenza ta' effetti avversi ma kinetx relatata mad-doża (doża li ngħatat fil-firxa rrikmandata), sess, età, razza, jew mat-tul tal-kura.

F'pazjenti dijabetiċi bi pressjoni għolja b'mikroalbuminuria u funzjoni normali tal-kliewi, sturdament ortostatiku u pressjoni baxxa ortostatika ġew irrappurtati f'0.5% tal-pazjenti (jiġifieri mhux komuni) iżda iżjed milli fil-grupp tal-placebo.

It-tabella li ġejja tippreżenta r-reazzjonijiet avversi tal-medicina li ġew irrappurtati fi provi kliniċi kkontrollati bi placebo li fihom 1,965 pazjent bi pressjoni għolja rċewew irbesartan. It-termini mmarkati bi stilla (\*) jirreferu għar-reazzjonijiet avversi li ġew irrappurtati b'mod addizzjonali f' $> 2\%$  tal-pazjenti dijabetiċi bi pressjoni għolja b'insuffiċjenza renali kronika u proteinurja ċara u iżjed milli fil-grupp tal-placebo.

Il-frekwenza tal-effetti avversi msemmija hawn taht hija definita bl-użu ta' din il-konvenzjoni: komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ); komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ); mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ); rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ); rari ħafna ( $< 1/10,000$ ). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa għandhom jitniżżlu skont is-serjetà tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji għandhom jitniżżlu l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji.

Reazzjonijiet avversi rrapportati b' mod addizzjonali mill-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq huma wkoll elenkati. Dawn ir-reazzjonijiet avversi huma derivati minn rapporti spontanji.

#### Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika

Mhux maghrufa: tromboċitopenija

#### Disturbi tas-sistema immuni

Mhux maghrufa: reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva b'hal anġjoedema, raxx, urtikarja, reazzjoni anafilattika, xokk anafilattiku

#### Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni

Mhux maghrufa: iperkalemija

#### Disturbi fis-sistema nervuża

Komuni: sturdament, sturdament ortostatiku\*  
Mhux maghrufa: mejt, uġiġh ta' ras

#### Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika

Mhux maghrufa: tinnite

#### Disturbi fil-qalb

Mhux komuni: takikardija

#### Disturbi vaskulari

Komuni: pressjoni baxxa ortostatika \*  
Mhux komuni: fwawar

#### Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali

Mhux komuni: sogħla

#### Disturbi gastro-intestinali

Komuni: dardir/rimettar  
Mhux komuni: dijarea, dispepsja/hruq fl-istonku  
Mhux maghrufa: indeboliment fis-sens tat-togħma

#### Disturbi fil-fwied u fil-marrara

Mhux komuni: suffejra  
Mhux maghruf: epatite, funzjoni anormali tal-fwied

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

Mhux maghrufa: vaskulite lewkoċitoklastika

#### Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi

Komuni: uġiġh muskolu-skeletriku\*

Mhux magħrufa: artralġja, mijalġja (f'xi każijiet assoċjata ma' zieda fil-livelli ta' creatine kinase fil-plażma), bugħawwieġ fil-muskoli

#### Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinara

Mhux magħrufa: funzjoni indebolita tal-kliewi li tinkludi każijiet ta' insuffiċjenza tal-kliewi f'pazjenti li jinsabu f'riskju (ara sezzjoni 4.4)

#### Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider

Mhux komuni: disfunzjoni sesswali

#### Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata

Komuni: għeja  
Mhux komuni: uġiġħ fis-sider

#### Investigazzjonijiet

Komuni ħafna: Iperkalimja\* ġrat iktar frekwenti f'pazjenti dijabetiċi ikkurati b'irbesartan milli bil-plaċebo. F'pazjenti dijabetiċi bi pressjoni għolja b'mikroalbuminurja u b'funzjoni renali normali, iperkalimja ( $\geq 5.5$  mEq/L) ġrat f'29.4% (jiġifieri komuni ħafna) tal-pazjenti fil-grupp li hađu 300 mg ta' irbesartan u fi 22% tal-pazjenti fil-grupp tal-plaċebo. F'pazjenti dijabetiċi bi pressjoni għolja b'insuffiċenzja renali kronika u bi proteinuria li tidher, iperkalimja ( $\geq 5.5$  mEq/L) ġrat f'46.3% tal-pazjenti fil-grupp ta' irbesartan u f'26.3% tal-pazjenti fil-grupp tal-plaċebo.

Komuni: židiet sinifikanti tal-kreatina kinazi fil-plażma ġew osservati frekwentement (1.7%) f'individwi li hađu l-kura b'irbesartan. L-ebda židiet minn dawn ma ġew assoċjati ma' episodji muskolu-skelettriċi li jistgħu jiġu identifikati klinikament. F'1.7% tal-pazjenti bi pressjoni għolja b'mard dijabetiku avanzat renali kkurati b'irbesartan, kien osservat tnaqqis fl-emoglobina\*, li ma kienx klinikament sinifikanti.

#### Popolazzjoni pedjatrika

Fi prova li fiha l-partecipanti ntaġħzlu b'mod każwali ta' 318-il tifel u tifla bi pressjoni għolja u adoloxxenti ta' bejn is-6 u s-16-il sena, dawn ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin ġraw fil-fażi double-blind mifruxa fuq tliet ġimgħat: uġiġħ ta' ras (7.9%), pressjoni baxxa (2.2%), sturdament (1.9%), sogħla (0.9%). Fil-perjodu ta' 26 ġimgħa ta' din il-prova open-label, l-aktar anomaliji frekwenti tal-laboratorju li ġew osservati kienu židiet fil-kreatina (6.5%) u valuri għoljin ta' CK fi 2% tat-tfal riċevituri.

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

#### **4.9 Doża eċċessiva**

Esperjenza f'adulti esposti għal doži sa 900 mg/jum għal 8 ġimgħat ma uriet ebda tossiċità. L-iktar manifestazzjonijiet probabbli ta' doża eċċessiva huma mistennija li jkunu pressjoni baxxa, u takikardija; bradikardija tista' wkoll tiġi ikkagunata minn doża eċċessiva. M'hemmx biżżejjed informazzjoni speċifika disponibbli fuq il-kura tad-doża eċċessiva b'Karvea. Il-pazjent għandu jkun

osservat mill-viċin u l-kura għandha tkun sintomatika u ta' għajjnuna. Miżuri issuggeriti jinkludu induzzjoni tar-rimettar u/ jew tal-ħasil gastriku. Il-faħam attivatt jista' jkun utli fi trattament ta' doża eċċessiva. Irbesartan ma jitneħhiex b'emodijlasi.

## 5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

### 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antagonisti ta' angiotensin-II, sempliċi.

Kodiċi ATC : C09C A04.

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Irbesartan huwa antagonista qawwi, attiv mill-ħalq, antagonista selettiv tar-riċettur angiotensin-II (tip AT<sub>1</sub>). Huwa mistenni li jimblokka l-azzjonijiet kollha ta' angiotensin-II medjati mir-riċettur AT<sub>1</sub>, mingħajr m'għandu x'jaqsam mal-origini jew rotta ta' sintesi tal-angiotensin-II. L-antagoniżmu selettiv tar-riċetturi ta' angiotensin-II (AT<sub>1</sub>) jirriżulta f'żidiet fil-livelli fil-plażma ta' renin u fil-livelli ta' angiotensin-II u fi tnaqqis fil-koncentrazzjoni tal-plażma aldosterone. Il-livelli tal-potassium fis-serum mhumiex affettwati b'mod sinifikanti minn irbesartan waħdu fid-dożi rrikmandati. Irbesartan ma jimpedixxi ACE (kininase-II), enzima li tiġġenera angiotensin-II u tiddiżintegra ukoll il-bradikinina f'metaboliti inattivi. Irbesartan m'għandux bżonn ta' attivazzjoni metabolika biex ikun attiv.

#### Effikaċja klinika:

##### *Pressjoni għolja*

Irbesartan inizzel il-pressjoni b'tidbil minimali fir-rata tat-taħbit tal-qalb. It-tnaqqis fil-pressjoni huwa relatat mad-doża ta' darba kuljum fid-doża tal-gurnata b'tendenza li tilhaq plateau b'doži 'il fuq minn 300 mg. Doži ta' 150-300 mg darba kuljum inizzlu il-pressjoni meħudha meta pazjent ikun mindud jew bil-qieghda (i.e. 24 siegħa wara id-doża) b'medja ta' 8-13/5-8 mm Hg (sistolika/dijastolika) aktar milli minn dawk bil-plaċebo.

L-ogħla tnaqqis fil-pressjoni jseħh fi żmien 3-6 sigħat wara li jingħata u l-effett tat-tnaqqis tal-pressjoni jinżamm mill-inqas għal 24 siegħa. F'24 siegħa it-tnaqqis tal-pressjoni kien 60%-70% 'tal-ogħla rispons fid-diaistolika u sistolika bid-doži rrikmandati. Doża darba kuljum ta' 150 mg tat respons fl-inqas livell u dak medju ta' 24 siegħa simili għad-doża li tingħata darbtejn kuljum bl-istess total tad-doża.

L-effett li għandu Karvea li jbaxxi l-pressjoni jidher fi żmien 1-2 ġimgħat, bl-effett massimu jseħh f'4-6 ġimgħat wara li tinbeda t-terapija. L-effetti kontra l-pressjoni għolja jibqgħu jinżammu waqt kura fit-tul. Wara li titwaqqaf it-terapija, il-pressjoni gradwalment tirritorna lejn il-linja bażi. Ma giet osservata ebda rebound ta' pressjoni għolja.

L-effetti ta' irbesartan u dijuretiki tat-tip thiazide li jniżzlu il-pressjoni huma addittivi. F'pazjenti li mhux ikkontrollati sew b'irbesartan waħdu, iż-żieda ta' doża baxxa ta' hydrochlorothiazide (12.5 mg) ma' irbesartan darba kuljum tirriżulta fi tnaqqis aktar tal-pressjoni fl-inqas livell ta' 7-10/3-6 mm/Hg (sistolika/dijastolika) aġġustata għall-plaċebo.

L-effikaċja ta' Karvea ma hijiex influwenzata bl-età jew sess. Bħal fil-każi ta' prodotti mediċinali oħra li jaffettwaw is-sistema renin-angiotensin, pazjenti suwed bi pressjoni għolja wrew ferm inqas respons għal monoterapija b'irbesartan. Meta irbesartan ingħata flimkien ma' doża baxxa ta' hydrochlorothiazide (p.e. 12.5 mg kuljum), ir-respons anti-ipertensiv f'pazjenti suwed jilhaq lil dak f'pazjenti bojod.

M'hemmx effett ta' importanza klinika fil-livelli tal-uric acid fis-serum jew fil-ħruġ tal-uric acid 'mal-awrina.

## *Popolazzjoni pedjatrika*

Tnaqqis tal-pressjoni tad-demmm b'0.5 mg/kg (baxx), 1.5 mg/kg (medju) u 4.5 mg/kg (għoli) livelli mixtieqa ddożati ta' irbesartan kienu evalwati fi 318-il tifel u tifla u adoloxxenti ta' bejn is-6 u s-16-il sena bi pressjoni għolja jew f'riskju (dijabetiċi, passat ta' pressjoni għolja fil-familja) fuq perjodu ta' tliet ġimgħat. Fl-aħħar tat-tliet ġimgħat it-tnaqqis medju mill-linja bażi fil-varjabbli primarju ta' effikaċja, il-pressjoni tad-demmm sistolika meħuda meta pazjent ikun bil-qiegħda (SeSBP) kienet 11.7 mmHg (doża baxxa), 9.3 mmHg (doża medja), 13.2 mmHg (doża għolja). L-ebda differenza sinifikanti ma kienet tidher bejn dawn id-dożi. Il-bidla medja aġġustata fil-pressjoni tad-demmm diastolika meħuda meta pazjent ikun bil-qiegħda (SeDBP) kienet kif ġej: 3.8 mmHg (doża baxxa), 3.2 mmHg (doża medja), 5.6 mmHg (doża għolja). Fuq il-perjodu tal-ġimgħatejn ta' wara fejn il-pazjenti ġew re-randomised jew għal prodott mediċinali attiv jew għal placebo, il-pazjenti fuq placebo kellhom żidiet ta' 2.4 u 2.0 mmHg fis-SeSBP u SeDBP meta mqabbla ma' bidliet rispettivi ta' +0.1 u -0.3 mmHg f'dawk fuq id-dożi kollha ta' irbesartan (ara sezzjoni 4.2).

## *Pressjoni għolja u dijabete tip 2 b'mard renali*

L-istudju "Irbesartan u n-Nefropatija bid-Diabete (IDNT)" juri li irbesartan inaqqas il-progressjoni tal-mard renali fil-pazjenti b'insuffiċjenza renali kronika u b'proteinuria li tidher. IDNT kienet prova double blind, ikkontrollata, ta' morbożità u mortalità li qabblat Karvea, amlodipine u placebo. F'1,715-il pazjent bi pressjoni għolja u b'dijabete tip 2, proteinuria  $\geq 900$  mg/jum u kreatinina fis-serum li tvarja minn 1.0-3.0 mg/dl, ġew eżaminati l-effetti fit-tul (medja ta' 2.6 sena) ta' Karvea fuq l-avvanz ta' mard renali u l-kawżi kollha ta' mortalità. Il-pazjenti ngħataw doża aġġustata minn 75 mg għal doża ta' manteniment ta' 300 mg ta' Karvea, minn 2.5 mg għal 10 mg ta' amlodipine, jew placebo skont kemm felhu. Il-pazjenti fil-gruppi ta' kura kollha tipikament irċevew bejn 2 u 4 mediċini kontra l-pressjoni għolja (p.e. diuretici, beta blockers, alpha blockers) biex laħqu il-livell imfassal minn qabel ta' pressjoni ta'  $\leq 135/85$  mmHg jew tnaqqis ta' 10 mmHg fil-pressjoni sistolika jekk il-linja bażi kienet  $> 160$  mmHg. Sittin fil-mija (60%) ta' pazjenti fil-grupp tal-placebo laħqu dan it-targit tal-pressjoni fil-waqt li din il-figura kienet 76% u 78% fil-gruppi t'irbesartan u amlodipine rispettivament. Irbesartan b'mod sinifikattiv naqqas ir-riskju relattiv fl-endpoint primarju kombinat fejn il-kreatinina fis-serum tirdoppja, mard renali fl-aħħar stadju (ESRD) jew mortalità mill-kawżi kollha. Madwar 33% tal-pazjenti fil-grupp t'irbesartan laħqu l-endpoint primarju renali kompost mqabbel ma' 39% u 41% fil-gruppi tal-placebo u amlodipine [20% tnaqqis relattiv tar-riskju kontra l-placebo ( $p = 0.024$ ) u 23% tnaqqis relattiv tar-riskju mqabbel ma' amlodipine ( $p = 0.006$ )]. Meta il-komponenti individwali tal-endpoint primarju ġew analizzati, l-ebda effett fil-mortalità mill-kawżi kollha ma ġie osservat, fil-waqt li tendenza positiva fit-tnaqqis f'ESRD u tnaqqis sinifikanti fil-kreatinina fis-serum milli tirdoppja ġew osservati.

Sotto gruppi ta' sess, razza, età, tul tad-dijabete, l-linja bażi tal-pressjoni, kreatinina fis-serum, u rata ta' tneħħija t'albumina ġew assessjati għall-effett tal-kura. Fis-sotto gruppi tan-nisa u ta' dawk ta' razza sewda li irrappreżentaw 32% u 26% rispettivament tal-popolazzjoni kollha li ħadet sehem fl-istudju, ma deherx benefiċċju renali, għalkemm l-intervalli ta' kunfidenza ma jeskluduhx. Għall-endpoint sekondarju ta' każijiet kardjovaskulari fatali u mhux fatali, ma kienx hemm differenza bejn it-tliet gruppi tal-pazjenti fil-popolazzjoni totali, għalkemm inċidenza akbar ta' MI mhux fatali giet murija f'nisa u inċidenza inqas ta' MI mhux fatali giet murija f'irġiel fil-grupp t'irbesartan kontra l-grupp ibbażat fuq il-placebo. Kien hemm zieda fl-inċidenza ta' MI mhux fatali u puplesija f'nisa fil-grupp bil-kura fuq l-irbesartan meta mqabbel mal-grupp bil-kura ibbażata fuq amlodipine, waqt li l-ammissjoni fl-isptar minhabba kollass tal-qalb naqset fil-popolazzjoni kollha. Madankollu, spjegazzjoni xierqa għal dawn is-sejbiet fin-nisa għadha ma gietx identifikata.

L-istudju ta' "L-effetti ta' Irbesartan fuq il-Mikroalbuminuria fil-Pazjenti bi Pressjoni Għolja b'Tip 2 ta' Diabete Mellitus (IRMA)" juri li irbesartan 300 mg jittardja il-progressjoni għal proteinuria li tidher f'pazjenti b'mikroalbuminuria. IRMA 2 kien studju double blind ikkontrollat bil-placebo ta' morbożità f'590 pazjenti b'tip 2 ta' dijabete, mikroalbuminuria (30-300 mg/jum) u funzjoni renali normali (kreatinina fis-serum  $\leq 1.5$  mg/dl fl-irġiel u  $< 1.1$  mg/dl fin-nisa). L-istudju eżamina l-effetti fit-tul (sentejn) ta' Karvea fuq il-progressjoni għal proteinuria klinika (li tidher) (ir-rata ta' tneħħija t'albumina 'mal-urina (UAER)  $> 300$  mg/jum, u żjieda f' UAER 'tal-inqas 30% mill-linja

baži). L-għan predefinit kien għall-pressjoni ta'  $\leq 135/85$  mmHg. Mediċini kontra l-pressjoni għolja addizzjonali (li jeskludu inibituri t'ACE, antagonisti tar-riċetturi angiotensin-II u dihydropyridine calcium blockers) ġew miżjuda skont il-htieġa biex iġihnu fl-ilhug ta' l-għan tal-pressjoni. Waqt li pressjoni simili ġiet milhuga fil-gruppi kollha tal-kura, inqas individwi fil-grupp t'irbesartan 300 mg (5.2%) minn dawk bil-plaċebo (14.9%) jew fil-grupp t'irbesartan 150 mg (9.7%) laħqu l-endpoint ta' proteinuria li tidher, li jfisser 70% ta' tnaqqis fir-risku relattiv meta mqabbel mal-plaċebo ( $p = 0.0004$ ) għal doża l-għolja. Titjib fl-istess hin fir-rata tal-filtrazzjoni glomerulari (GFR) ma ġiex osservat waqt l-ewwel tlett xhur tal-kura. Id-dewmien fil-progressjoni għal proteinuria klinika kien evidenti kmieni sa minn tlett xhur u baqa' għal iktar minn perjodu ta' 2 snin. Rigressjoni għal albuminuria normali ( $< 30$  mg/jum) kienet iktar frekwenti fil-grupp ta' Karvea 300 mg (34%) milli fil-grupp tal-plaċebo (21%).

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

Żewġ provi kbar, ikkontrollati, li fihom il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) u VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) eżaminaw l-użu tal-kombinazzjoni ta' inibitur ta' ACE flimkien ma' imblokkatur tar-riċetturi ta' angiotensin II.

ONTARGET kien studju li twettaq f'pazjenti bi storja medika ta' mard kardjovaskulari jew ċerebrovaskulari, jew dijabete mellitus tip 2 akkumpanjat minn evidenza ta' ħsara fl-organu aħhari. VA NEPHRON-D kien studju li twettaq f'pazjenti b'dijabete mellitus tip 2 u nefropatija dijabetika.

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

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

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

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

### Assorbiment

Wara li jingħata mill-ħalq, irbesartan jiġi assorbit sew: studji ta' bijodisponibilità assoluta urew valuri ta' madwar 60%-80%. It-teħid 'tal-ikel konkomitanti ma jaffettwax b'mod sinifikattiv il-bijodisponibilità t' irbesartan.

### Distribuzzjoni

L-irbit mal-proteini tal-plażma kien madwar 96%, b'irbit negligibbli ma' komponenti ċellulari tad-dem. Il-volum ta' distribuzzjoni huwa 53-93 litru.

### Bijotrasformazzjoni

Wara l-għoti ta'  $^{14}\text{C}$  irbesartan mill-ħalq jew ġol-vini, 80-85% tar-radjuattività li tiċċirkola fil-plażma hi attribwita għal irbesartan mhux mibdul. Irbesartan jiġi metabolizzat bil-fwied permezz tal-konjugazzjoni ma' glucoronide u ta' ossidazzjoni. Il-metabolit l-iktar importanti li jiċċirkola huwa

irbesartan glucuronide (madwar 6%). Studji *in vitro* indikaw li irbesartan huwa primarjament ossidat bl-enzima cytochrome P450 CYP2C9; l-isoenzima CYP3A4 għandha effett negligibbli.

#### Linearità/nuqqas ta' linearità

Irbesartan jesibixxi farmakokinetika lineari u proporzjonata tad-doża fuq il-firxa mad-doża ta' 10 sa 600 mg. Inqas minn zieda proporzjonali t'assorbiment orali b'doži 'il fuq minn 600 mg (id-doppju tad-doża massima rrikmandata) għie osservat; għalfejn jiġri dan għadu mhux magħruf. L-ogħla konċentrazzjonijiet fil-plażma jintleħqu wara 1.5-2 sigħat wara li jittiehed mill-ħalq. It-tneħħija mill-ġisem kollu u renali huma 157-176 u 3-3.5 ml/min, rispettivament. Il-half-life t'eliminazzjoni terminali t'irbesartan hija 11-15 sigħat. Il-konċentrazzjonijiet fissi tal-plażma jintleħqu wara 3 ijiem wara li tinbeda il-kura b'doża ta' darba kuljum. Akkumulazzjoni limitata t'irbesartan (< 20%) għiet osservata fil-plażma meta doża ta' darba kuljum kienet ripetuta. Fi studju, il-konċentrazzjoni tal-plażma t'irbesartan għiet osservata li kienet xi daqxejn ogħla f'pazjenti nisa bi pressjoni għolja. Madanakollu, ma kienx hemm differenza fil-half-life u l-akkumulazzjoni t'irbesartan. Mhemmx bżonn ta' aġġustar tad-doża f'pazjenti nisa. Il-valuri ta' irbesartan AUC u  $C_{max}$  kienu xi ftit ogħla f'individwi akbar fl-età ( $\geq 65$  sena) milli f'individwi żgħar (18-40 sena). Madankollu, il-half-life terminali ma tbiddlitx b'mod sinifikattiv. M'hemmx bżonn aġġustar ta' doża f'persuni akbar fl-età.

#### Eliminazzjoni

Irbesartan u il-metaboliti tiegħu jiġu eliminati permezz ta' sistemi biljari u renali. Wara l-għoti ta'  $^{14}C$  irbesartan jew mill-ħalq jew ġol-vini, madwar 20% tar-radjuattività toħroġ 'mal-awrina u l-kumplement 'mal-ippurgar. Inqas minn 2% tad-doża toħroġ fl-awrina bħala irbesartan mhux mibdul.

#### Popolazzjoni pedjatrika

Il-farmakokinetiċi ta' irbesartan kienu ikkalkulati fi 23 tifel u tifla bi pressjoni għolja wara l-għoti ta' doża waħda jew aktar kuljum ta' irbesartan (2 mg/kg) sa doża massima ta' kuljum ta' 150 mg għal erba' ġimgħat. Minn dawn it-23 tifel u tifla, 21 setgħu jiġu evalwati għal taqbil ta' farmakokinetiċi ma' adulti (t<sub>max</sub>-il tifel u tifla 'l fuq minn 12-il sena, disa' t-itfal ta' bejn 6 u 12-il sena). Ir-riżultati wrew li  $C_{max}$ , AUC u r-rati ta' tneħħija setgħu jitqabblu ma' dawk osservati f'pazjenti adulti li jiehdu 150 mg irbesartan kuljum. Kienet osservata akkumulazzjoni limitata ta' irbesartan (18%) fil-plażma meta kienet ripetuta doża waħda kuljum.

#### Indeboliment renali

F'pazjenti b'indeboliment renali jew li qed jagħmlu l-emodjalisi, il-parametri farmakokinetiċi ta' irbesartan ma tbiddlux b'mod sinifikanti. Irbesartan ma jitneħħiex b'emodjalisi.

#### Indeboliment epatiku

F'pazjenti b'cirrozi hafifa għal moderata, il-parametri farmakokinetiċi ta' irbesartan ma jitbidlux b'mod sinifikanti.

Ma sarux studji f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever.

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

Ma kienx hemm evidenza ta' tossiċità sistemika anormali jew tossiċità fl-organu affetwat b'doži klinikament rilevanti. Fi studji mhux kliniċi ta' sigurtà, doži għoljin ta' irbesartan ( $\geq 250$  mg/kg/jum f'firien u  $\geq 100$  mg/kg/jum f'makakki) ikkawżaw tnaqqis fil-parametri taċ-ċelluli ħomor tad-dem (eritrociti, emoglobina, ematokrit). B'doži għoljin hafna ( $\geq 500$  mg/kg/jum) tibdil diġenerattiv fil-kliwi (bħal nefrite interstizja, nefha tubulari, tubi basofiliċi, żidiet fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma 'tal-urea u kreatinina) ġew stimolati b'irbesartan f'firien u f'makakki u huma meqjusa bħala sekondarji għall-effetti ipotensivi tal-medicina li kkaġunat tnaqqis fil-perfużjoni renali. Barra minn hekk, irbesartan ikkaġuna iperplasja/ipertrofija taċ-ċelluli ġukstaglomerulari (f'firien  $\geq 90$  mg/kg/jum,



f'makakki  $\geq 10$  mg/kg/jum). Dan it-tibdil kollu kien ikkunsidrat li sehh bl-azzjoni farmakoloġika ta' irbesartan. Għal doži terapewtiċi ta' irbesartan fil-bnedmin, ma jidhirx li l-iperplasia/ipertrofija taċ-ċelluli renali għukstaglomerulari għandha rilevanza.

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

Il-fertilità u l-prestazzjoni riproduttiva ma ġewx affettwati fl-istudji ta' firien irġiel u nisa anki f'doži orali ta' irbesartan li jikkawżaw xi tossiċità parentali (minn 50 sa 650 mg/kg/kuljum), inkluż mortalità fl-ogħla doża. Ebda effett sinifikanti fuq in-numru ta' corpora lutea, impjanti, jew feti hajjin ma ġie osservat. Irbesartan ma affettwax is-sopravivenza, l-iżvilupp jew ir-riproduzzjoni tal-ferh. Studji fl-annimali jindikaw li irbesartan radjotikkettjat jiġi rilevati f'feti tal-firien u tal-fniek. Irbesartan jiġi eliminat fil-halib ta' firien li jkunu qegħdin iredgħu.

Studji fuq annimali b'irbesartan urew effetti tossiċi li jgħaddu (żieda fil-formazzjoni tal-ħofor fil-pelvi renali, hydroureter, jew edema ta' taħt il-ġilda) fil-feti tal-firien, li ġew riżolvuti wara it-twelid. Fil-fniek, abort jew reassorbiment kmieni 'tal-embriju kienu innotati b'doži li kkaġunaw tossiċità sinifikanti fl-omm, li nkludew mwiet. Ma ġewx osservati effetti teratoġeniċi fil-far u fil-fenek.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

Qalba tal-pillola:

Lactose monohydrate

Microcrystalline cellulose

Croscarmellose sodium

Hypromellose

Silicon dioxide

Magnesium stearate.

Kisja b'rita:

Lactose monohydrate

Hypromellose

Titanium dioxide

Macrogol 3000

Carnauba wax.

### **6.2 Inkompatibilitajiet**

Ma jgħoddx f'dan il-każ.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

3 snin.

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

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

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

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

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

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

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

Pakketti ta' 84 pillola miksija b'rita f'folji tal-PVC/PVDC/Aluminju.

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

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

## **6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema**

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

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

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie  
F-75008 Paris – Franza

## **8. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/97/049/021-025  
EU/1/97/049/032  
EU/1/97/049/035  
EU/1/97/049/038

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 27 t'Awissu 1997  
Data tal-aħħar tiġdid: 27 t'Awissu 2007

## **10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

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

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Karvea 300 mg pilloli miksijin b'rita.

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 300 mg irbesartan.

Eċċipjent b'effett magħruf: 102.00 mg ta' lactose monohydrate kull pillola.

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

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola.

Bajda għal offwajt, ibbuzzata fuq iż-żewġ naħat, ovali, b'qalb stampata fuq naħa waħda u n-numru 2873 imnaqqax fuq in-naħa l-oħra.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Karvea hu indikat għall-użu fl-adulti għall-kura għall-pressjoni għolja essenzjali.

Hu indikat ukoll għall-kura għall-mard renali f'pazjenti adulti li għandhom pressjoni għolja u dijabete mellitus ta' tip 2 bħala parti mill-kura kontra il-pressjoni għolja (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4, 4.5 u 5.1).

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

#### Pożoloġija

Id-doża li ġeneralment irrikmandata fil-bidu u ta' manteniment hija ta' 150 mg darba kuljum, 'mal-ikel jew mingħajru. Karvea b'doża ta' 150 mg darba kuljum ġeneralment jipprovdi kontroll aħjar matul l-24 siegħa għall-pressjoni tad-demm minn 75 mg. Madankollu, doża ta' 75 mg fil-bidu tal-kura tista' tiġi kkonsiderata, speċjalment f'pazjenti fuq emodjalisi u anzjani 'il fuq minn 75 sena.

F'pazjenti li mhumiex ikkontrollati biżżejjed b'150 mg darba kuljum, id-doża ta' Karvea tista' tiżdied għal 300 mg, jew jistgħu jiġu miżjudin mediċini oħrajn ta' kontra l-pressjoni għolja (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4, 4.5 u 5.1). B'mod partikolari, iż-żjeda ta' diuretiku bħal hydrochlorothiazide ntweri li jkollha effett ta' tishih ma' Karvea (ara sezzjoni 4.5).

F'pazjenti li għandhom dijabete ta' tip 2 u jbatu minn pressjoni għolja, il-kura mogħtija fil-bidu hija ta' 150 mg ta' irbesartan darba kuljum u tiġi titrata għal 300 mg darba kuljum bħala l-aħjar doża ta' manteniment ippreferuta għall-kura tal-mard renali.

Il-benefiċċju renali muri b'Karvea f'pazjenti b'dijabete ta' tip 2 li għandhom pressjoni għolja huwa bbażat fuq studji fejn irbesartan intuża flimkien ma' mediċini oħra ta' kontra l-pressjoni għolja kif meħtieġ, biex jintlaħaq il-livell mixtieq ta' pressjoni (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4, 4.5 u 5.1).

#### Popolazzjonijiet Speċjali

##### *Indeboliment renali*

M'hemmx bżonn ta' aġġustament tad-doża f'pazjenti b'indeboliment renali. Wiehed għandu jikkonsidra doża inqas fil-bidu (75 mg) f'pazjenti li qed jagħmlu l-emodjalisi (ara sezzjoni 4.4).

## *Indeboliment epatiku*

M'hemmx bżonn ta' aġġustament tad-doża f'pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif għal moderat. Għad m'hemmx esperjenza klinika f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever.

## *Persuni akbar fl-età*

Għalkemm għandha tiġi ikkonsidrata li tinbeda l-kura b'doża fil-bidu ta' 75 mg f'pazjenti 'il fuq minn 75 sena, ġeneralment m'hemmx bżonn ta' aġġustament tad-doża f'persuni akbar fl-età.

## *Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Karvea fit-tfal ta' bejn 0 sa 18-il sena ma ġewx determinati s'issa. Dejta disponibbli hi deskritta fis-sezzjonijiet 4.8, 5.1 u 5.2 imma l-ebda rakkomandazzjoni fuq il-pożoloġija ma tista' tinghata.

## Metodu ta' kif għandu jinghata

Għal użu orali

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva, jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

It-tieni u t-tielet trimestru tat-tqala (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.6).

L-użu fl-istess hin ta' Karvea ma' prodotti li jkun fihom aliskiren hu kontraindikat f'pazjenti b'dijabete mellitus jew indeboliment tal-kliwi (rata ta' filtrazzjoni mill-glomeruli (GFR) < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1).

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

Tnaqqis fil-volum intravaskulari: pressjoni baxxa sintomatika, speċjalment wara l-ewwel doża, tista' tinħass f'pazjenti li jbatu minn tnaqqis ta' volum u/jew ta' sodju minhabba terapija diuretika qawwija, dieta ristretta mill-melħ, dijarea jew rimettar. Dawn il-kondizzjonijiet għandhom jiġu kkoreġuti qabel tinbeda l-kura b'Karvea.

Pressjoni għolja renovaskulari: hemm riskju ikbar ta' pressjoni baxxa severa u ta' insuffiċjenza renali meta pazjenti li għandhom stenosi bilaterali 'tal-arterja renali jew stenosi 'tal-arterja b'kilwa waħda taħdem, jiġu kkurati bi prodotti mediċinali li jaffettwaw is-sistema renin-angiotensin-aldosterone. Għalkemm m'hemmx xejn dokumentat li dan isir b'Karvea, effetti simili għandhom ikunu antiċipati b'antagonisti tar-riċetturi angiotensin-II.

Indeboliment renali u trapjant tal-kliwi: meta Karvea jintuża f'pazjenti b'indeboliment renali, hija irrikmandata osservanza perjodika tal-livelli tal-potassju u tal-kreatinina fis-serum. M'hemmx esperjenza fuq l-għoti ta' Karvea lil pazjenti li reċentement kellhom trapjant tal-kliwi.

Pazjenti bi pressjoni għolja li għandhom dijabete ta' tip 2 u mard renali: l-effetti ta' irbesartan kemm fuq il-proċessi renali kif ukoll daww kardjovaskulari ma kinux l-istess fis-settijiet tal-gruppi kollha, waqt analiżi li saret fl-istudju ma' pazjenti b'mard renali avvanzat. B'mod partikolari, dawn deħru inqas favorevoli f'nisa u f'individwi mhux bojod (ara sezzjoni 5.1).

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

ta' inibituri ta' ACE, imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II jew aliskiren għalhekk mhuwiex rakkomandat (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1).

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

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

Iperkalimja: bħalma jiġri bi prodotti mediċinali oħra li jaffettwaw is-sistema ta' renin-angiotensin-aldosterone, iperkalimja tista' sseħħ waqt il-kura b'Karvea, speċjalment fil-preżenza ta' indeboliment renali, proteinuria ovvja minhabba mard renali dovut għad-dijabete, u/jew insuffiċjenza tal-qalb. Huwa rakkomandat monitoraġġ mill-qrib tal-potassju fis-serum f'pazjenti f'riskju (ara sezzjoni 4.5).

Lithium: it-taħlit ta' litju u Karvea mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

Stenosi tal-valv mitrali u aortiku, kardjomiopatia ipertrofika ostruttiva: bħal fil-każ ta' vasodilaturi oħra, attenzjoni speċjali hija indikata f'pazjenti li jbatu minn stenosi tal-valv mitrali u aortiku jew kardjomiopatia ipertrofika ostruttiva.

Aldosteroniżmu primarju: pazjenti b'aldosteroniżmu primarju ġeneralment ma jirrispondux għal prodotti mediċinali ta' kontra l-pressjoni għolja li jaħdmu billi jimpedixxu s-sistema renin-angiotensin. Għalhekk, l-użu ta' Karvea mhuwiex irrikmandat.

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

Kif osservat f'inibituri ta' enzimi li jikkonvertu angiotensin, irbesartan u l-antagonisti ta' angiotensin l-oħrajn huma apparentament inqas effettivi biex inizzju l-pressjoni f'nies suwed milli f'dawk li mhumiex suwed, possibilment minhabba li hemm prevelanza oghla ta' renin baxx f'popolazzjoni ta' razza sewda bi pressjoni għolja (ara sezzjoni 5.1).

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

Popolazzjoni pedjatrika: irbesartan ġie studjat f'popolazzjonijiet ta' tfal bejn is-6 snin u s-16-il sena imma it-tagħrif kurrenti mhuwiex biżżejjed biex jappoġġja estensjoni ta' l-użu fuq tfal sakemm ikun hemm aktar tagħrif disponibbli (ara sezzjonijiet 4.8, 5.1 u 5.2).

Lactose: Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, bid-defiċjenza totali ta' lactase jew bi problemi ta' assorbiment ta' glucose-galactose m'għandhomx jieħdu din il-mediċina.

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

Dijuretiċi u mediċini oħra kontra l-pressjoni għolja: mediċini oħra kontra l-pressjoni għolja jistgħu jżidu l-effetti ta' tnaqqis fil-pressjoni ta' irbesartan; madankollu Karvea inghata mingħajr periklu ma' mediċini oħra ta' kontra l-pressjoni għolja, bħal beta-blockers, imblokkaturi tal-kanali ta' calcium li

jaħdmu fit-tul, u dijuretici thiazides. Kura li ssir qabel b'dozi għoljin ta' dijuretici tista' tirriżulta f'nuqqas fil-volum u riskju ta' pressjoni baxxa meta tinbeda l-kura b'Karvea (ara sezzjoni 4.4).

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

Supplimenti tal-potassium u dijuretici potassium-sparing: ibbażat fuq l-esperjenza bl-użu ta' prodotti mediċinali oħra li jaffettwaw lis-sistema ta' renin-angiotensin, l-użu konkomitanti ta' dijuretici potassium-sparing, supplimenti tal-potassium, sostituti tal-melħ li fihom il-potassium jew prodotti mediċinali oħra li jżidu il-livelli tal-potassium fis-serum (eż. heparina) jistgħu jwasslu għal żidiet tal-potassium fis-serum u, għalhekk, mhumiex irrikmandati (ara sezzjoni 4.4).

Lithium: żjidiet riversibbli tal-koncentrazzjonijiet u tossiċità ta' lithium fis-serum ġew irrapportati waqt l-amministrazzjoni konkomitanti ta' lithium ma' inibituri ta' enzimi li jikkonvertu angiotensin. Effetti simili ġew irrapportati rarament hafna b'irbesartan s'issa. Għaldaqstant, din it-taħlita mhix rakkomandata (ara sezzjoni 4.4). Jekk tinħass il-ħtieġa ta' din il-kombinazzjoni, monitoraġġ b'attenzjoni tal-livelli tal-lithium fis-serum hija irrikmandata.

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

Bħalma jseħh bl-inibituri ACE, l-użu konkomitanti ta' antagonisti ta' angiotensin II u NSAIDs jista' jirriżulta f'żjieda fir-riskju li teħżien il-funzjoni renali, inkluża l-possibbiltà ta' insuffiċjenza renali akuta, u żjieda fil-potassium fis-serum, speċjalment f'pazjenti li diġà kellhom funzjoni renali baġħtuta. It-taħlita għandha tintuża b'attenzjoni speċjalment fl-anzjani. Il-pazjenti għandhom ikunu idrati biżżejjed u għandha tingħata kunsiderazzjoni għall-monitoraġġ tal-funzjoni renali wara li tinbeda kura konkomitanti, u kull ċertu żmien wara.

Aktar informazzjoni dwar l-interazzjonijiet ta' irbesartan: fi studji klinici, il-farmakokinetika ta' irbesartan mhix affettwata minn hydrochlorothiazide. Irbesartan jiġi metabolizzat prinċipalment b'CYP2C9 u b'mod inqas estensiv b'glukoronidazzjoni. Ma kinux osservati interazzjonijiet farmakokinetici jew farmakodinamici sinifikanti meta irbesartan ingħata flimkien ma' warfarina, prodott mediċinali metabolizzat minn CYP2C9. Ma ġewx evalwati l-effetti ta' indukturi ta' CYP2C9 bħal rifampicin fuq il-farmakokinetici t'irbesartan. Il-farmakokinetika ta' digoxin ma tbidlitx bit-teħid flimkien ma' irbesartan.

## 4.6 Fertilità, tqala u treddigh

### Tqala

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

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

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

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

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

### Treddiġh:

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

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

### Fertilità

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

## **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

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

## **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

Fi studji kliniċi kkontrollati bi placebo f'pazjenti bi pressjoni għolja, l-inċidenza totali ta' effetti avversi ma kinetx differenti bejn dawk li ħadu irbesartan (56.2%) u l-grupp li ħa l-placebo (56.5%). Twaqqif minħabba xi effetti avversi kliniċi jew tal-laboratorju kienu inqas frekwenti fil-pazjenti kkurati b'irbesartan (3.3%) milli fil-pazjenti kkurati bil-placebo (4.5%). L-inċidenza ta' effetti avversi ma kinetx relatata mad-doża (doża li ngħatat fil-firxa rrikmandata), sess, età, razza, jew mat-tul tal-kura.

F'pazjenti dijabetiċi bi pressjoni għolja b'mikroalbuminuria u funzjoni normali tal-kliewi, sturdament ortostatiku u pressjoni baxxa ortostatika ġew irrappurtati f'0.5% tal-pazjenti (jiġifieri mhux komuni) iżda iżjed milli fil-grupp tal-placebo.

It-tabella li ġejja tippreżenta r-reazzjonijiet avversi tal-medicina li ġew irrappurtati fi provi kliniċi kkontrollati bi placebo li fihom 1,965 pazjent bi pressjoni għolja rċewew irbesartan. It-termini mmarkati bi stilla (\*) jirreferu għar-reazzjonijiet avversi li ġew irrappurtati b'mod addizzjonali f' $> 2\%$  tal-pazjenti dijabetiċi bi pressjoni għolja b'insuffiċjenza renali kronika u proteinurja ċara u iżjed milli fil-grupp tal-placebo.

Il-frekwenza tal-effetti avversi msemmija hawn taht hija definita bl-użu ta' din il-konvenzjoni: komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ); komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ); mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ); rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ); rari ħafna ( $< 1/10,000$ ). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa għandhom jitniżżlu skont is-serjetà tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji għandhom jitniżżlu l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji.

Reazzjonijiet avversi rrapportati b' mod addizzjonali mill-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq huma wkoll elenkati. Dawn ir-reazzjonijiet avversi huma derivati minn rapporti spontanji.

#### Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika

Mhux maghrufa: tromboċitopenija

#### Disturbi tas-sistema immuni

Mhux maghrufa: reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva bhal anġjoedema, raxx, urtikarja, reazzjoni anafilattika, xokk anafilattiku

#### Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni

Mhux maghrufa: iperkalemija

#### Disturbi fis-sistema nervuża

Komuni: sturdament, sturdament ortostatiku\*  
Mhux maghrufa: mejt, uġiġh ta' ras

#### Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika

Mhux maghrufa: tinnite

#### Disturbi fil-qalb

Mhux komuni: takikardija

#### Disturbi vaskulari

Komuni: pressjoni baxxa ortostatika \*  
Mhux komuni: fwawar

#### Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali

Mhux komuni: sogħla

#### Disturbi gastro-intestinali

Komuni: dardir/rimettar  
Mhux komuni: dijarea, dispepsja/hruq fl-istonku  
Mhux maghrufa: indeboliment fis-sens tat-togħma

#### Disturbi fil-fwied u fil-marrara

Mhux komuni: suffejra  
Mhux maghruf: epatite, funzjoni anormali tal-fwied

#### Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda

Mhux maghrufa: vaskulite lewkoċitoklastika

#### Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi

Komuni: uġiġh muskolu-skeletriku\*



Mhux magħrufa: artralġja, mijalġja (f'xi każijiet assoċjata ma' zieda fil-livelli ta' creatine kinase fil-plażma), bugħawwieġ fil-muskoli

#### Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarka

Mhux magħrufa: funzjoni indebolita tal-kliewi li tinkludi każijiet ta' insuffiċjenza tal-kliewi f'pazjenti li jinsabu f'riskju (ara sezzjoni 4.4)

#### Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider

Mhux komuni: disfunzjoni sesswali

#### Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata

Komuni: għeja  
Mhux komuni: uġiġħ fis-sider

#### Investigazzjonijiet

Komuni ħafna: Iperkalimja\* ġrat iktar frekwenti f'pazjenti dijabetiċi ikkurati b'irbesartan milli bil-plaċebo. F'pazjenti dijabetiċi bi pressjoni għolja b'mikroalbuminurja u b'funzjoni renali normali, iperkalimja ( $\geq 5.5$  mEq/L) ġrat f'29.4% (jiġifieri komuni ħafna) tal-pazjenti fil-grupp li hađu 300 mg ta' irbesartan u fi 22% tal-pazjenti fil-grupp tal-plaċebo. F'pazjenti dijabetiċi bi pressjoni għolja b'insuffiċenzja renali kronika u bi proteinuria li tidher, iperkalimja ( $\geq 5.5$  mEq/L) ġrat f'46.3% tal-pazjenti fil-grupp ta' irbesartan u f'26.3% tal-pazjenti fil-grupp tal-plaċebo.

Komuni: židiet sinifikanti tal-kreatina kinazi fil-plażma ġew osservati frekwentement (1.7%) f'individwi li hađu l-kura b'irbesartan. L-ebda židiet minn dawn ma ġew assoċjati ma' episodji muskolu-skelettriċi li jistgħu jiġu identifikati klinikament. F'1.7% tal-pazjenti bi pressjoni għolja b'mard dijabetiku avanzat renali kkurati b'irbesartan, kien osservat tnaqqis fl-emoglobina\*, li ma kienx klinikament sinifikanti.

#### Popolazzjoni pedjatrika

Fi prova li fiha l-partecipanti ntaġħzlu b'mod każwali ta' 318-il tifel u tifla bi pressjoni għolja u adoloxxenti ta' bejn is-6 u s-16-il sena, dawn ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin ġraw fil-fażi double-blind mifruxa fuq tliet ġimgħat: uġiġħ ta' ras (7.9%), pressjoni baxxa (2.2%), sturdament (1.9%), sogħla (0.9%). Fil-perjodu ta' 26 ġimgħa ta' din il-prova open-label, l-aktar anomaliji frekwenti tal-laboratorju li ġew osservati kienu židiet fil-kreatina (6.5%) u valuri għoljin ta' CK fi 2% tat-tfal riċevituri.

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

#### **4.9 Doża eċċessiva**

Esperjenza f'adulti esposti għal doži sa 900 mg/jum għal 8 ġimgħat ma uriet ebda tossiċità. L-iktar manifestazzjonijiet probabbli ta' doża eċċessiva huma mistennija li jkunu pressjoni baxxa, u takikardija; bradikardija tista' wkoll tiġi ikkagunata minn doża eċċessiva. M'hemmx biżżejjed informazzjoni speċifika disponibbli fuq il-kura tad-doża eċċessiva b'Karvea. Il-pazjent għandu jkun

osservat mill-viċin u l-kura għandha tkun sintomatika u ta' għajjnuna. Mizuri issuggeriti jinkludu induzzjoni tar-rimettar u/ jew tal-ħasil gastriku. Il-faħam attivatt jista' jkun utli fi trattament ta' doża eċċessiva. Irbesartan ma jitneħhiex b'emodijlasi.

## 5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

### 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antagonisti ta' angiotensin-II, sempliċi.

Kodiċi ATC : C09C A04.

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Irbesartan huwa antagonista qawwi, attiv mill-ħalq, antagonista selettiv tar-riċettur angiotensin-II (tip AT<sub>1</sub>). Huwa mistenni li jimblokka l-azzjonijiet kollha ta' angiotensin-II medjati mir-riċettur AT<sub>1</sub>, mingħajr m'għandu x'jaqsam mal-origini jew rotta ta' sintesi tal-angiotensin-II. L-antagoniżmu selettiv tar-riċetturi ta' angiotensin-II (AT<sub>1</sub>) jirriżulta f'żidiet fil-livelli fil-plażma ta' renin u fil-livelli ta' angiotensin-II u fi tnaqqis fil-koncentrazzjoni tal-plażma aldosterone. Il-livelli tal-potassium fis-serum mhumiex affettwati b'mod sinifikanti minn irbesartan waħdu fid-doži rrikmandati. Irbesartan ma jimpedixxix ACE (kininase-II), enzima li tiġġenera angiotensin-II u tiddiżintegra ukoll il-bradikinina f'metaboliti inattivi. Irbesartan m'għandux bżonn ta' attivazzjoni metabolika biex ikun attiv.

#### Effikaċja klinika:

##### *Pressjoni għolja*

Irbesartan inizzel il-pressjoni b'tidbil minimali fir-rata tat-taħbit tal-qalb. It-tnaqqis fil-pressjoni huwa relatat mad-doża ta' darba kuljum fid-doża tal-gurnata b'tendenza li tilhaq plateau b'doži 'il fuq minn 300 mg. Doži ta' 150-300 mg darba kuljum inizzlu il-pressjoni meħudha meta pazjent ikun mindud jew bil-qieghda (i.e. 24 siegħa wara id-doża) b'medja ta' 8-13/5-8 mm Hg (sistolika/dijastolika) aktar milli minn daww bil-plaċebo.

L-ogħla tnaqqis fil-pressjoni jseħħ fi żmien 3-6 sigħat wara li jingħata u l-effett tat-tnaqqis tal-pressjoni jinżamm mill-inqas għal 24 siegħa. F'24 siegħa it-tnaqqis tal-pressjoni kien 60%-70% 'tal-ogħla rispons fid-diaistolika u sistolika bid-doži rrikmandati. Doża darba kuljum ta' 150 mg tat respons fl-inqas livell u dak medju ta' 24 siegħa simili għad-doża li tingħata darbtejn kuljum bl-istess total tad-doża.

L-effett li għandu Karvea li jbaxxi l-pressjoni jidher fi żmien 1-2 ġimgħat, bl-effett massimu jseħħ f'4-6 ġimgħat wara li tinbeda t-terapija. L-effetti kontra l-pressjoni għolja jibqgħu jinżammu waqt kura fit-tul. Wara li titwaqqaf it-terapija, il-pressjoni gradwalment tirritorna lejn il-linja bażi. Ma giet osservata ebda rebound ta' pressjoni għolja.

L-effetti ta' irbesartan u dijuretiki tat-tip thiazide li jnizzlu il-pressjoni huma addittivi. F'pazjenti li mhux ikkontrollati sew b'irbesartan waħdu, iż-żieda ta' doża baxxa ta' hydrochlorothiazide (12.5 mg) ma' irbesartan darba kuljum tirriżulta fi tnaqqis aktar tal-pressjoni fl-inqas livell ta' 7-10/3-6 mm/Hg (sistolika/dijastolika) aġġustata għall-plaċebo.

L-effikaċja ta' Karvea ma hijiex influwenzata bl-età jew sess. Bħal fil-każi ta' prodotti mediċinali oħra li jaffettwaw is-sistema renin-angiotensin, pazjenti suwed bi pressjoni għolja wrew ferm inqas respons għal monoterapija b'irbesartan. Meta irbesartan ingħata flimkien ma' doża baxxa ta' hydrochlorothiazide (p.e. 12.5 mg kuljum), ir-respons anti-ipertensiv f'pazjenti suwed jilhaq lil dak f'pazjenti bojod.

M'hemmx effett ta' importanza klinika fil-livelli tal-uric acid fis-serum jew fil-ħruġ tal-uric acid 'mal-awrina.

### *Popolazzjoni pedjatrika*

Tnaqqis tal-pressjoni tad-demmm b'0.5 mg/kg (baxx), 1.5 mg/kg (medju) u 4.5 mg/kg (għoli) livelli mixtieqa ddożati ta' irbesartan kienu evalwati fi 318-il tifel u tifla u adoloxxenti ta' bejn is-6 u s-16-il sena bi pressjoni għolja jew f'riskju (dijabetiċi, passat ta' pressjoni għolja fil-familja) fuq perjodu ta' tliet ġimgħat. Fl-aħħar tat-tliet ġimgħat it-tnaqqis medju mill-linja bażi fil-varjabbli primarju ta' effikaċja, il-pessjoni tad-demmm sistolika meħuda meta pazjent ikun bil-qiegħda (SeSBP) kienet 11.7 mmHg (doża baxxa), 9.3 mmHg (doża medja), 13.2 mmHg (doża għolja). L-ebda differenza sinifikanti ma kienet tidher bejn dawn id-dożi. Il-bidla medja aġġustata fil-pessjoni tad-demmm diastolika meħuda meta pazjent ikun bil-qiegħda (SeDBP) kienet kif ġej: 3.8 mmHg (doża baxxa), 3.2 mmHg (doża medja), 5.6 mmHg (doża għolja). Fuq il-perjodu tal-ġimgħatejn ta' wara fejn il-pazjenti ġew re-randomised jew għal prodott mediċinali attiv jew għal plaċebo, il-pazjenti fuq plaċebo kellhom żidiet ta' 2.4 u 2.0 mmHg fis-SeSBP u SeDBP meta mqabbla ma' bidliet rispettivi ta' +0.1 u -0.3 mmHg f'dawk fuq id-dożi kollha ta' irbesartan (ara sezzjoni 4.2).

### *Pressjoni għolja u dijabete tip 2 b'mard renali*

L-istudju "Irbesartan u n-Nefropatija bid-Diabete (IDNT)" juri li irbesartan inaqqas il-progressjoni tal-mard renali fil-pazjenti b'insuffiċjenza renali kronika u b'proteinuria li tidher. IDNT kienet prova double blind, ikkontrollata, ta' morbożità u mortalità li qabblet Karvea, amlodipine u plaċebo. F'1,715-il pazjent bi pressjoni għolja u b'dijabete tip 2, proteinuria  $\geq 900$  mg/jum u kreatinina fis-serum li tvarja minn 1.0-3.0 mg/dl, ġew eżaminati l-effetti fit-tul (medja ta' 2.6 sena) ta' Karvea fuq l-avvanz ta' mard renali u l-kawżi kollha ta' mortalità. Il-pazjenti ngħataw doża aġġustata minn 75 mg għal doża ta' manteniment ta' 300 mg ta' Karvea, minn 2.5 mg għal 10 mg ta' amlodipine, jew plaċebo skont kemm felhu. Il-pazjenti fil-gruppi ta' kura kollha tipikament irċevew bejn 2 u 4 mediċini kontra l-pessjoni għolja (p.e. dijuretici, beta blockers, alpha blockers) biex laħqu il-livell imfassal minn qabel ta' pressjoni ta'  $\leq 135/85$  mmHg jew tnaqqis ta' 10 mmHg fil-pessjoni sistolika jekk il-linja bażi kienet  $> 160$  mmHg. Sittin fil-mija (60%) ta' pazjenti fil-grupp tal-plaċebo leħqu dan it-targit tal-pessjoni filwaqt li din il-figura kienet 76% u 78% fil-gruppi t'irbesartan u amlodipine rispettivament. Irbesartan b'mod sinifikattiv naqqas ir-riskju relattiv fl-endpoint primarju kombinat fejn il-kreatinina fis-serum tirdoppja, mard renali fl-aħħar stadju (ESRD) jew mortalità mill-kawżi kollha. Madwar 33% tal-pazjenti fil-grupp t'irbesartan laħqu l-endpoint primarju renali kompost mqabbel ma' 39% u 41% fil-gruppi tal-plaċebo u amlodipine [20% tnaqqis relattiv tar-riskju kontra l-plaċebo ( $p = 0.024$ ) u 23% tnaqqis relattiv tar-riskju mqabbel ma' amlodipine ( $p = 0.006$ )]. Meta il-komponenti individwali 'tal-endpoint primarju ġew analizzati, l-ebda effett fil-mortalità mill-kawżi kollha ma ġie osservat, fil-waqt li tendenza possittiva fit-tnaqqis f'ESRD u tnaqqis sinifikanti fil-kreatinina fis-serum milli tirdoppja ġew osservati.

Sotto gruppi ta' sess, razza, età, tul tad-dijabete, l-linja bażi tal-pessjoni, kreatinina fis-serum, u rata ta' tneħħija t'albumina ġew assessjati għall-effett tal-kura. Fis-sotto gruppi tan-nisa u ta' dawk ta' razza sewda li irrappreżentaw 32% u 26% rispettivament tal-popolazzjoni kollha li ħadet sehem fl-istudju, ma deherx benefiċċju renali, għalkemm l-intervalli ta' kunfidenza ma jeskluduhx. Għall-endpoint sekondarju ta' każijiet kardjovaskulari fatali u mhux fatali, ma kienx hemm differenza bejn it-tlett gruppi tal-pazjenti fil-popolazzjoni totali, għalkemm incidenza akbar ta' MI mhux fatali ġiet murija f'nisa u incidenza inqas ta' MI mhux fatali ġiet murija f'irġiel fil-grupp t'irbesartan kontra l-grupp ibbażat fuq il-plaċebo. Kien hemm zieda fl-incidenza ta' MI mhux fatali u puplesija f'nisa fil-grupp bil-kura fuq l-irbesartan meta mqabbel mal-grupp bil-kura ibbażata fuq amlodipine, waqt li l-ammissjoni fl-isptar minħabba kollass tal-qalb naqset fil-popolazzjoni kollha. Madankollu, spjegazzjoni xierqa għal dawn is-sejbiet fin-nisa għadha ma ġietx identifikata.

L-istudju ta' "L-effetti ta' Irbesartan fuq il-Mikroalbuminuria fil-Pazjenti bi Pressjoni Għolja b'Tip 2 ta' Diabete Mellitus (IRMA)" juri li irbesartan 300 mg jittardja il-progressjoni għal proteinuria li tidher f'pazjenti b'mikroalbuminuria. IRMA 2 kien studju double blind ikkontrollat bil-plaċebo ta' morbożità f'590 pazjenti b'tip 2 ta' dijabete, mikroalbuminuria (30-300 mg/jum) u funzjoni renali

normali (kreatinina fis-serum  $\leq 1.5$  mg/dl fl-irġiel u  $< 1.1$  mg/dl fin-nisa). L-istudju eżamina l-effetti fit-tul (sentejn) ta' Karvea fuq il-progressjoni għal proteinuria klinikali (li tidher) (ir-rata ta' tneħħija t'albumina 'mal-urina (UAER)  $> 300$  mg/jum, u żjieda f' UAER 'tal-inqas 30% mill-linja bażi). L-għan predefinit kien għall-pressjoni ta'  $\leq 135/85$  mmHg. Mediċini kontra l-pressjoni għolja addizzjonali (li jeskludu inibituri t'ACE, antagonisti tar-riċetturi angiotensin-II u dihydropyridine calcium blockers) ġew miżjuda skont il-hteġa biex iġhinu fl-ilħuq ta' l-għan tal-pressjoni. Waqt li pressjoni simili ġiet milħuqa fil-gruppi kollha tal-kura, inqas individwi fil-grupp t'irbesartan 300 mg (5.2%) minn dawk bil-plaċebo (14.9%) jew fil-grupp t'irbesartan 150 mg (9.7%) laħqu l-endpoint ta' proteinuria li tidher, li jfisser 70% ta' tnaqqis fir-risku relattiv meta mqabbel mal-plaċebo ( $p = 0.0004$ ) għal doża l-għolja. Titjib fl-istess hin fir-rata tal-filtrazzjoni glomerulari (GFR) ma ġiex osservat waqt l-ewwel tlett xhur tal-kura. Id-dewmien fil-progressjoni għal proteinuria klinika kien evidenti kmieni sa minn tlett xhur u baqa' għal iktar minn perjodu ta' 2 snin. Rigressjoni għal albuminuria normali ( $< 30$  mg/jum) kienet iktar frekwenti fil-grupp ta' Karvea 300 mg (34%) milli fil-grupp tal-plaċebo (21%).

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

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

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

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

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

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

### Assorbiment

Wara li jingħata mill-ħalq, irbesartan jiġi assorbit sew: studji ta' bijodisponibilità assoluta urew valuri ta' madwar 60%-80%. It-teħid 'tal-ikel konkomitanti ma jaffettwax b'mod sinifikattiv il-bijodisponibilità t' irbesartan.

### Distribuzzjoni

L-irbit mal-proteini tal-plażma kien madwar 96%, b'irbit negligibbli ma' komponenti ċellulari tad-dem. Il-volum ta' distribuzzjoni huwa 53-93 litru.

## Bijotrasformazzjoni

Wara l-ghoti ta'  $^{14}\text{C}$  irbesartan mill-halq jew ġol-vini, 80-85% tar-radjuattività li tiċċirkola fil-plażma hi attribwita għal irbesartan mhux mibdul. Irbesartan jiġi metabolizzat bil-fwied permezz tal-konjugazzjoni ma' glucoronide u ta' ossidazzjoni. Il-metabolit l-iktar importanti li jiċċirkola huwa irbesartan glucuronide (madwar 6%). Studji *in vitro* indikaw li irbesartan huwa primarjament ossidat bl-enzima cytochrome P450 CYP2C9; l-isoenzima CYP3A4 għandha effett negligibbli.

## Linearità/nuqqas ta' linearità

Irbesartan jesibixxi farmakokinetika lineari u proporzjonata tad-doża fuq il-firxa mad-doża ta' 10 sa 600 mg. Inqas minn żieda proporzjonali t'assorbiment orali b'doži 'il fuq minn 600 mg (id-doppju tad-doża massima rrikmandata) ġie osservat; għalfejn jiġri dan għadu mhux magħruf. L-ogħla konċentrazzjonijiet fil-plażma jintleħqu wara 1.5-2 sigħat wara li jittiehed mill-halq. It-tneħħija mill-ġisem kollu u renali huma 157-176 u 3-3.5 ml/min, rispettivament. Il-half-life t'eliminazzjoni terminali t'irbesartan hija 11-15 sigħat. Il-konċentrazzjonijiet fissi tal-plażma jintleħqu wara 3 ijiem wara li tinbeda il-kura b'doża ta' darba kuljum. Akkumulazzjoni limitata t'irbesartan (< 20%) giet osservata fil-plażma meta doża ta' darba kuljum kienet ripetuta. Fi studju, il-konċentrazzjoni tal-plażma t'irbesartan giet osservata li kienet xi daqxejn ogħla f'pazjenti nisa bi pressjoni għolja. Madanakollu, ma kienx hemm differenza fil-half-life u l-akkumulazzjoni t'irbesartan. Mhemmx bżonn ta' aġġustar tad-doża f'pazjenti nisa. Il-valuri ta' irbesartan AUC u  $C_{\text{max}}$  kienu xi ftit ogħla f'individwi akbar fl-età ( $\geq 65$  sena) milli f'individwi żgħar (18-40 sena). Madankollu, il-half-life terminali ma tbiddlitx b'mod sinifikattiv. M'hemmx bżonn aġġustar ta' doża f'persuni akbar fl-età.

## Eliminazzjoni

Irbesartan u il-metaboliti tiegħu jiġu eliminati permezz ta' sistemi biljari u renali. Wara l-ghoti ta'  $^{14}\text{C}$  irbesartan jew mill-halq jew ġol-vini, madwar 20% tar-radjuattività toħroġ 'mal-awrina u l-kumplement 'mal-ippurgar. Inqas minn 2% tad-doża toħroġ fl-awrina bħala irbesartan mhux mibdul.

## Popolazzjoni pedjatrika

Il-farmakokinetiċi ta' irbesartan kienu ikkalkulati fi 23 tifel u tifla bi pressjoni għolja wara l-ghoti ta' doża waħda jew aktar kuljum ta' irbesartan (2 mg/kg) sa doża massima ta' kuljum ta' 150 mg għal erba' ġimgħat. Minn dawn it-23 tifel u tifla, 21 setgħu jiġu evalwati għal taqbil ta' farmakokinetiċi ma' adulti (t<sub>max</sub>-il tifel u tifla '1 fuq minn 12-il sena, disa' t-itfal ta' bejn 6 u 12-il sena). Ir-riżultati wrew li  $C_{\text{max}}$ , AUC u r-rati ta' tneħħija setgħu jitqabblu ma' dawk osservati f'pazjenti adulti li jiehdu 150 mg irbesartan kuljum. Kienet osservata akkumulazzjoni limitata ta' irbesartan (18%) fil-plażma meta kienet ripetuta doża waħda kuljum.

## Indeboliment renali

F'pazjenti b'indeboliment renali jew li qed jagħmlu l-emodijalisi, il-parametri farmakokinetiċi ta' irbesartan ma tbiddlux b'mod sinifikanti. Irbesartan ma jitneħħiex b'emodijalisi.

## Indeboliment epatiku

F'pazjenti b'cirrozi hafifa għal moderata, il-parametri farmakokinetiċi ta' irbesartan ma jibiddux b'mod sinifikanti.

Ma sarux studji f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever.

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

Ma kienx hemm evidenza ta' tossiċità sistemika anormali jew tossiċità fl-organu affetwat b'doži klinikament rilevanti. Fi studji mhux kliniċi ta' sigurtà, doži għoljin ta' irbesartan ( $\geq 250$  mg/kg/jum f'firien u  $\geq 100$  mg/kg/jum f'makakki) ikkawżaw tnaqqis fil-parametri taċ-ċelluli ħomor tad-dem

(eritroċiti, emoglobina, ematokrit). B'dożi għoljin hafna ( $\geq 500$  mg/kg/jum) tibdil diġenerattiv fil-kliwiewi (bħal nefrite interstizja, nefħa tubulari, tubi basofiliċi, żidiet fil-konċentrazjonijiet fil-plażma 'tal-urea u kreatinina) ġew stimolati b'irbesartan f'firien u f'makakki u huma meqjusa bħala sekondarji għall-effetti ipotensivi tal-mediċina li kkaġunat tnaqqis fil-perfużjoni renali. Barra minn hekk, irbesartan ikkaġuna iperplasja/ipertrofija taċ-ċelluli ġukstaglomerulari (f'firien  $\geq 90$  mg/kg/jum, f'makakki  $\geq 10$  mg/kg/jum). Dan it-tibdil kollu kien ikkunsidrat li seħħ bl-azzjoni farmakoloġika ta' irbesartan. Għal dożi terapewtiċi ta' irbesartan fil-bnedmin, ma jidhirx li l-iperplasja/ipertrofija taċ-ċelluli renali ġukstaglomerulari għandha rilevanza.

Ma kienx hemm evidenza ta' mutageniċità, klastoġeniċità jew karcinogeniċità.

Il-fertilità u l-prestazzjoni riproduttiva ma ġewx affettwati fl-istudji ta' firien irġiel u nisa anki f'dożi orali ta' irbesartan li jikkawżaw xi tossiċità parentali (minn 50 sa 650 mg/kg/kuljum), inkluż mortalità fl-ogħla doża. Ebda effett sinifikanti fuq in-numru ta' corpora lutea, impjanti, jew feti hajjin ma ġie osservat. Irbesartan ma affettwax is-sopravivenza, l-iżvilupp jew ir-riproduzzjoni tal-ferħ. Studji fl-animali jindikaw li irbesartan radjotikkettjat jiġi rilevat f'feti tal-firien u tal-fniek. Irbesartan jiġi eliminat fil-halib ta' firien li jkunu qegħdin iredgħu.

Studji fuq animali b'irbesartan urew effetti tossiċi li jgħaddu (zieda fil-formazzjoni tal-hofor fil-pelvi renali, hydroureter, jew edema ta' taħt il-ġilda) fil-feti tal-firien, li ġew riżolvuti wara it-twelid. Fil-fniek, abort jew reassorbiment kmieni 'tal-embriju kienu innotati b'dożi li kkaġunaw tossiċità sinifikanti fl-omm, li nkludew mwiet. Ma ġewx osservati effetti teratoġeniċi fil-far u fil-fenek.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

Qalba tal-pillola:

Lactose monohydrate

Microcrystalline cellulose

Croscarmellose sodium

Hypromellose

Silicon dioxide

Magnesium stearate.

Kisja b'rita:

Lactose monohydrate

Hypromellose

Titanium dioxide

Macrogol 3000

Carnauba wax.

### **6.2 Inkompatibilitajiet**

Ma jgħoddx f'dan il-każ.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

3 snin.

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna**

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

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

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

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

## **6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema**

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

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

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie  
F-75008 Paris – Franza

## **8. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/97/049/026-030  
EU/1/97/049/033  
EU/1/97/049/036  
EU/1/97/049/039

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 27 t'Awissu 1997  
Data tal-aħhar tiġdid: 27 t'Awissu 2007

## **10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST**

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

## **ANNEX II**

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



## **A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

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

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

Sanofi Winthrop Industrie  
30-36 Avenue Gustave Eiffel, BP 7166  
F-37071 Tours Cedex 2  
Franza

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

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

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

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

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

## **Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

- **Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għandu jippreżenta rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott f'konformità mar-rekwiżiti mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

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

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Mhux applikabbli.

**ANNES III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**PAKKETT TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Karvea 75 mg pilloli  
irbesartan

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola fiha: irbesartan 75 mg

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

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

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

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

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

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

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

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

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie  
F-75008 Paris - Franza

**12. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/97/049/010 - 14-il pillola  
EU/1/97/049/001 - 28 pillola  
EU/1/97/049/002 - 56 pillola  
EU/1/97/049/013 - 56 x 1 pillola  
EU/1/97/049/003 - 98 pillola

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Karvea 75 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC:  
SN:  
NN:

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

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Karvea 75 mg pilloli  
irbesartan

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

sanofi-aventis groupe

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. OHRAJN**

14 - 28 - 56 - 98 pilloli:

It-Tnejn

It-Tlieta

L-Erbgħa

Il-Ħamis

Il-Ġimgħa

Is-Sibt

Il-Ħadd

56 x 1 pillola.

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**PAKKETT TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Karvea 150 mg pilloli  
irbesartan

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola fiha: irbesartan 150 mg

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

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

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

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

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

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

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

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

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie  
F-75008 Paris - Franza

**12. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/97/049/011 - 14-il pillola  
EU/1/97/049/004 - 28 pillola  
EU/1/97/049/005 - 56 pillola  
EU/1/97/049/014 - 56 x 1 pillola  
EU/1/97/049/006 - 98 pillola

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Karvea 150 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC:  
SN:  
NN:



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

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Karvea 150 mg pilloli  
irbesartan

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

sanofi-aventis groupe

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. OHRAJN**

14 - 28 - 56 - 98 pilloli:

It-Tnejn

It-Tlieta

L-Erbgħa

Il-Ħamis

Il-Ġimgħa

Is-Sibt

Il-Ħadd

56 x 1 pillola.

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**PAKKETT TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Karvea 300 mg pilloli  
irbesartan

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola fiha: irbesartan 300 mg

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

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

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

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

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

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

**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**

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie  
F-75008 Paris - Franza

**12. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/97/049/012 - 14-il pillola  
EU/1/97/049/007 - 28 pillola  
EU/1/97/049/008 - 56 pillola  
EU/1/97/049/015 - 56 x 1 pillola  
EU/1/97/049/009 - 98 pillola

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Karvea 300 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC:  
SN:  
NN:

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

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Karvea 300 mg pilloli  
irbesartan

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

sanofi-aventis groupe

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. OHRAJN**

14 - 28 - 56 - 98 pilloli:

It-Tnejn

It-Tlieta

L-Erbgħa

Il-Ħamis

Il-Ġimgħa

Is-Sibt

Il-Ħadd

56 x 1 pillola.

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**PAKKETT TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Karvea 75 mg pilloli miksijin b'rita  
irbesartan

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA**

Kull pillola fiha: irbesartan 75 mg

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

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

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

14-il pillola  
28 pillola  
30 pillola  
56 pillola  
56 X 1 pilloli  
84 pillola  
90 pillola  
98 pillola

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

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

**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**

sanofi-aventis groupe  
54 rue La Boétie  
75008 Paris - Franza

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

EU/1/97/049/016 - 14-il pillola  
EU/1/97/049/017 - 28 pillola  
EU/1/97/049/034 - 30 pillola  
EU/1/97/049/018 - 56 pillola  
EU/1/97/049/019 - 56 x 1 pillola  
EU/1/97/049/031 - 84 pillola  
EU/1/97/049/037 - 90 pillola  
EU/1/97/049/020 - 98 pillola

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA**

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Karvea 75 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC:  
SN:  
NN:

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

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Karvea 75 mg pilloli  
irbesartan

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

sanofi-aventis groupe

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. OHRAJN**

14 - 28 - 56 - 84 - 98 pillola:

It-Tnejn

It-Tlieta

L-Erbgħa

Il-Ħamis

Il-Ġimgħa

Is-Sibt

Il-Ħadd

30 - 56 x 1 - 90 pillola:

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**PAKKETT TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Karvea 150 mg pilloli miksijin b'rita  
irbesartan

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA**

Kull pillola fiha: irbesartan 150 mg

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

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

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

14-il pillola  
28 pillola  
30 pillola  
56 pillola  
56 X 1 pilloli  
84 pillola  
90 pillola  
98 pillola

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS



**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

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

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

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

sanofi-aventis groupe  
54 rue La Boétie  
75008 Paris - Franza

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

EU/1/97/049/021 - 14-il pillola  
EU/1/97/049/022 - 28 pillola  
EU/1/97/049/035 - 30 pillola  
EU/1/97/049/023 - 56 pillola  
EU/1/97/049/024 - 56 x 1 pillola  
EU/1/97/049/032 - 84 pillola  
EU/1/97/049/038 - 90 pillola  
EU/1/97/049/025 - 98 pillola

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Karvea 150 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC:  
SN:  
NN:

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

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Karvea 150 mg pilloli  
irbesartan

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

sanofi-aventis groupe

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. OHRAJN**

14 - 28 - 56 - 84 - 98 pillola:

It-Tnejn

It-Tlieta

L-Erbgħa

Il-Ħamis

Il-Ġimgħa

Is-Sibt

Il-Ħadd

30 - 56 x 1 - 90 pillola:

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**PAKKETT TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Karvea 300 mg pilloli miksijin b'rita  
irbesartan

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA**

Kull pillola fiha: irbesartan 300 mg

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

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

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

14-il pillola  
28 pillola  
30 pillola  
56 pillola  
56 X 1 pilloli  
84 pillola  
90 pillola  
98 pillola

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

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

**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**

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie  
F-75008 Paris - Franza

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

EU/1/97/049/026 - 14-il pillola  
EU/1/97/049/027 - 28 pillola  
EU/1/97/049/036 - 30 pillola  
EU/1/97/049/028 - 56 pillola  
EU/1/97/049/029 - 56 x 1 pillola  
EU/1/97/049/033 - 84 pillola  
EU/1/97/049/039 - 90 pillola  
EU/1/97/049/030 - 98 pillola

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA**

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Karvea 300 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC:  
SN:  
NN:

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

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Karvea 300 mg pilloli  
irbesartan

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

sanofi-aventis groupe

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. OHRAJN**

14 - 28 - 56 - 84 - 98 pillola:

It-Tnejn

It-Tlieta

L-Erbgħa

Il-Ħamis

Il-Ġimgħa

Is-Sibt

Il-Ħadd

30 - 56 x 1 - 90 pillola:

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

**Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent**  
**Karvea 75 mg pilloli**  
irbesartan

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

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għiet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

**F'dan il-fuljett:**

1. X'inhu Karvea u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Karvea
3. Kif għandek tiehu Karvea
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Karvea
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

**1. X'inhu Karvea u għalxiex jintuża**

Karvea jappartjeni għall-grupp ta' medicini magħrufa bħala antagonisti tar-riċetturi angiotensin-II. Angiotensin-II hija sustanza maħduma fil-gisem li tagħqad mar-riċetturi fil-vini u għieghelhom jibbiesu. B'hekk ikun hemm żieda fil-pessjoni. Karvea jipprevjeni li angiotensin-II tingħaqad ma' dawn ir-riċetturi, u jwassal il-vini tad-demmm biex jirrilassaw u b'hekk il-pessjoni tinzel. Karvea inaqqas ir-rata tat-tnaqqis tal-funzjoni tal-kliewi f'pazjenti bi pressjoni għolja u b'dijabete ta' tip 2.

Karvea jintuża f'pazjenti adulti

- biex jikkura pressjoni għolja tad-demmm (*pressjoni għolja*)
- biex jipprotegi lill-kliewi f'pazjenti bi pressjoni għolja ħafna, b'dijabete ta' tip 2 u b'evidenza mit-testijiet tal-laboratorju ta' indeboliment fil-funzjoni tal-kliewi.

**2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Karvea**

**Tihux Karvea**

- jekk inti **allergiku/a** (tbat minn sensitività eċċessiva) għal irbesartan jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6)
- jekk inti **iktar minn 3 xhur tqila**. (Ikun ahjar ukoll li tevita Karvea kmieni fit-tqala – ara s-sezzjoni dwar it-tqala)
- **jekk għandek d-dijabete jew funzjoni indebolita tal-kliewi** u inti kkurat b'medicina li tbaxxi l-pessjoni tad-demmm li fiha aliskiren.

**Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu Karvea u **jekk xi waħda minn dawn tapplika għalik:**

- jekk ikollok **rimettar jew dijarea eċċessiva**
- jekk tbat minn **problemi fil-kliewi**
- jekk tbat minn **problemi tal-qalb**
- jekk tirċievi Karvea għal **mard tal-kliewi dijabetiku**. F'dan il-każ, it-tabib tiegħek jista' jagħmel testijiet regolari tad-demmm, speċjalment biex ikejjel il-livelli tal-potassium fid-demmm f'każ li il-funzjoni tal-kliewi tkun bagħtuta
- jekk **tkun se tagħmel xi operazzjoni (kirurgija)** jew **tkun se tingħata xi loppju**
  - jekk inti qed tiehu xi waħda minn dawn il-medicini li għejjin li jintużaw għal kura ta' pressjoni tad-demmm għolja.

- inibitur ta' ACE (pereżempju enalapril, lisinopril, ramipril), b'mod partikulari jekk għandek problemi tal-kliewi relatati mad-dijabete.
- aliskiren

It-tabib tiegħek jista' jiċċekkja l-funzjoni tal-kliewi tiegħek, il-pressjoni tad-demem, u l-ammont ta' elettroliti (eż. potassium) fid-demem tiegħek f'intervalli regolari.

Ara wkoll l-informazzjoni taht l-intestatura "Tihux Karvea"

Għandek tavża lit-tabib tiegħek jekk taħseb li inti tqila (jew li tista' tingqabad tqila). Karvea mhuwiex rakkomandat kmieni matul it-tqala, u m'għandux jittiehed jekk int iktar minn 3 xhur tqila, għax jista' jikkawża ħsara serja lit-tarbija tiegħek jekk jintuża f'dak l-istadju tat-tqala (ara s-sezzjoni dwar it-tqala).

### **Tfal u adolexxenti**

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jintuża fi tfal u adolexxenti peress li s-sigurtà u l-effikaċja għadhom ma ġewx stabbiliti b'mod sħiħ.

### **Mediċini oħra u Karvea**

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qieghed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċina oħra:

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

It-tabib jista' jkollu bżonn jibdillek id-doża u/jew jieħu prekawzjonijiet oħra jekk inti qed tieħu aliskiren.

### **Jista' jkollok bżonn tagħmel kontrolli tad-demem jekk int qed tieħu:**

- supplimenti tal-potassium,
- sostituti tal-melħ li fihom il-potassium,
- mediċini potassium-sparing (bħal ċerti dijuretiċi)
- mediċini li fihom il-lithium.

Jekk tieħu ċerti taffejja ta' l-uġiġħ, imsejhin mediċini ta' kontra l-infjammazzjoni mhux steroidi, l-effett ta' irbesartan jista' jitnaqqas.

### **Karvea ma ikel u xorb**

Karvea jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojta.

### **Tqala u treddiġh**

#### **Tqala**

Għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk taħseb li inti (jew jekk tista' toħroġ) tqila. Normalment, it-tabib tiegħek ser jagħtik parir biex tieqaf tieħu Karvea qabel ma toħroġ tqila jew hekk kif issir taf li inti tqila, u ser jagħtik parir biex tieħu mediċina oħra minflok Karvea. Karvea mhuwiex rakkomandat kmieni fit-tqala, u m'għandux jittiehed meta mara tkun iktar minn 3 xhur tqila, għax jista' jikkawża ħsara serja lit-tarbija tiegħek jekk jintuża wara t-tielet xahar tat-tqala.

#### **Treddiġh**

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

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Mhux mistenni li Karvea itellfek milli issuq jew thaddem magni. Madanakollu, xi kultant sturdament u għejja jinħassu waqt il-kura ta' kontra il-pressjoni għolja. Jekk tesperjenza dawn, kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tipprova ssuq jew thaddem magni.



**Karvea fih lactose.** Jekk it-tabib tiegħek qallek li inti ma tittollerax xi zokkor (eż. lactose), għid lit-tabib qabel tieħu dan il-prodott mediċinali.

### 3. Kif għandek tieħu Karvea

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

#### Metodu ta' għoti

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

- **Pazjenti bi pressjoni tad-demmm għolja hafna**  
Id-doża normali hija 150 mg darba kuljum (żewġ pilloli kuljum). Iktar tard, id-doża tista' tiżdied għal 300 mg (erba' pilloli kuljum) darba kuljum jiddependi fuq l-effett fuq il-pressjoni.
- **Pazjenti bi pressjoni tad-demmm għolja u b'dijabete ta' tip 2 b'mard tal-kliewi**  
F'pazjenti bi pressjoni tad-demmm għolja u b'dijabete ta' tip 2, 300 mg (erba' pilloli kuljum) hija id-doża ta' manteniment ippreferuta għall-kura assoċjata ma' mard tal-kliewi.

It-tabib jista' jirrikmanda doża inqas, speċjalment meta tinbeda il-kura f'ċertu pazjenti bħal dawk **fuq l-emodjalisi**, u dawk 'il fuq minn **75 sena**.

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

#### Użu fit-tfal u fl-adolesxenti

Karvea ma għandux jingħata lil tfal ta' taħt it-18-il sena. Jekk tifel/tifla jibla'/tibla' xi pilloli, ikkuntattja mill-ewwel lit-tabib tiegħek.

#### Jekk tieħu Karvea aktar milli suppost

Jekk aċċidentalment tieħu hafna pilloli, ikkuntattja mill-ewwel lit-tabib tiegħek.

#### Jekk tinsa tieħu Karvea

Jekk aċċidentalment taqbeż id-doża tal-ġurnata, hu id-doża li jmiss bħas-soltu. M'għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tieħu.

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

### 4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Xi whud minn dawn l-effetti jistgħu jkunu serji u jista' jkollhom bżonn ta' attenzjoni medika.

Bħal b'mediċini simili, każijiet rari ta' reazzjonijiet allergiċi għall-ġilda (raxx, utrikarja), kif ukoll nefha lokalizzata tal-wiċċ, xofftejn u/jew ilsien ġew irrapportati f'pazjenti li jiehdu irbesartan. Jekk ikollok kwalunkwe sintomu minn dawn li ġejjin jew inkella ssofri minn qtugh ta' nifs, **tihux aktar Karvea u kkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih**.

Il-frekwenza ta' l-effetti sekondarji elenkati hawn isfel hija definita bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja: Komuni hafna: jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10

Komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10  
Mhux komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100

L-effetti sekondarji rrapportati fl-istudji kliniċi għall-pazjenti kkurati b'Karvea kienu:

- Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10): jekk issofri minn pressjoni għolja tad-demm u minn dijabete ta' tip 2 b'mard tal-kliewi, testijiet tad-demm jistgħu juru livell oġhla ta' potassju.
- Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10): sturdament, dardir/rimettar u għeja u testijiet tad-demm jistgħu juru livelli oġhla ta' enzim li jkejjel il-funzjoni tal-muskolu u tal-qalb (enzim ta' creatine kinase). F'pazjenti bi pressjoni għolja tad-demm u b'dijabete ta' tip 2 b'mard tal-kliewi, kienu rrapportati wkoll sturdament speċjalment meta tqum minn pożizzjoni mimduda jew bil-qiegħda, pressjoni baxxa tad-demm meta tqum minn pożizzjoni mimduda jew bil-qiegħda u uġiġh fil-ġogi jew fil-muskoli u livelli mnaqqsin ta' proteina fiċ-ċelloli tad-demm ħomor (emoglobina).
- Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100): taħbit tal-qalb aktar mgħaġġel, fwawar, sogħla, dijarea, indigestjoni/qrusa fl-istonku, disfunzjoni sesswali (problemi fl-attività sesswali), uġiġh fis-sider.

Xi effetti sekondarji ġew irrappurtati minn mindu Karvea tqiegħed fis-suq. Effetti mhux mixtieqa, fejn il-frekwenza mhijiex magħrufa huma: thoss rasek iddur bik, uġiġh ta' ras, disturbi fit-togħma, żarżir fil-widnejn, bughawwieġ, uġiġh fil-ġogi u fil-muskoli, tnaqqis fin-numru tal-plejtlits, funzjoni tal-fwied anormali, livelli għoljin ta' potassium fid-demm, funzjoni tal-kliewi indebolita, infjammazzjoni tal-vini ż-żgħar li taffettwa l-ġilda (kundizzjoni magħrufa bħala leukocytoclastic vasculitis) u reazzjonijiet allergiċi severi (xokk anafilattiku). Każijiet mhux komuni ta' suffeġra (sfurija tal-ġilda u/jew tal-abjad tal-għajnejn) ġew irrappurtati wkoll.

#### Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħzen Karvea**

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u fuq il-folja wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

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

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

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra**

### **X'fih Karvea**

- Is-sustanza attiva hi irbesartan. Kull pillola ta' Karvea 75 mg fiha 75 mg ta' irbesartan.
- Is-sustanzi l-ohra huma microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, lactose monohydrate, magnesium stearate, colloidal hydrated silica, pregelatinised maize starch, u poloxamer 188. Jekk jogħġbok ara sezzjoni 2 "Karvea fih lactose".

**Kif jidher Karvea u l-kontenut tal-pakkett**

Il-pilloli Karvea 75 mg huma bojod għal offwajt, ibbuzzati fuq iż-żewġ naħat, ovali, b'qalb stampata fuq naħa waħda u n-numru 2771 imnaqqax fuq in-naħa l-oħra.

Karvea 75 mg jinstabu f'pakketti f'folji ta' 14, 28, 56 jew 98 pillola. Pakketti ta' folji ta' 56 x 1 pilloli ta' doża waħda huma disponibbli wkoll għall-użu fl-isptarijiet.

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

**Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis- Suq:**

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie  
F-75008 Paris - Franza

**Manifattur:**

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

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE  
30-36 Avenue Gustave Eiffel, BP 7166  
F-37071 Tours Cedex 2 - Franza

Għal kull tagħrif dwar dan il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq.

**België/Belgique/Belgien**

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

**Lietuva**

UAB sanofi-aventis Lietuva  
Tel: +370 5 2755224

**България**

Sanofi Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

**Luxembourg/Luxemburg**

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

**Česká republika**

sanofi-aventis, s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

**Magyarország**

SANOFI-AVENTIS Zrt.  
Tel.: +36 1 505 0050

**Danmark**

Sanofi A/STlf: +45 45 16 70 00

**Malta**

Sanofi S.p.A.  
Tel: +39 02 39394275

**Deutschland**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Tel: 0800 52 52 010  
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

**Nederland**

sanofi-aventis Netherlands B.V.  
Tel: Tel: +31 20 245 4000

**Eesti**

sanofi-aventis Estonia OÜ  
Tel: +372 627 34 88

**Norge**

sanofi-aventis Norge AS  
Tlf: +47 67 10 71 00

**Ελλάδα**

sanofi-aventis AEBE  
Τηλ: +30 210 900 16 00

**Österreich**

sanofi-aventis GmbH  
Tel: +43 1 80 185 – 0

**España**

sanofi-aventis, S.A.  
Tel: +34 93 485 94 00

**France**

sanofi-aventis France  
Tél: 0 800 222 555  
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

**Hrvatska**

sanofi-aventis Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 600 34 00

**Ireland**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Sanofi S.p.A.  
Tel: 800.536389

**Κύπρος**

sanofi-aventis Cyprus Ltd.  
Τηλ: +357 22 871600

**Latvija**

sanofi-aventis Latvia SIA  
Tel: +371 67 33 24 51

**Polska**

sanofi-aventis Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 280 00 00

**Portugal**

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda  
Tel: +351 21 35 89 400

**România**

Sanofi Romania SRL  
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

**Slovenija**

sanofi-aventis d.o.o.  
Tel: +386 1 560 48 00

**Slovenská republika**

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 33 100 100

**Suomi/Finland**

Sanofi Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

**Sverige**

Sanofi AB  
Tel: +46 (0)8 634 50 00

**United Kingdom**

Sanofi  
Tel: +44 (0) 845 372 7101

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahħar f'**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>

**Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent**  
**Karvea 150 mg pilloli**  
irbesartan

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

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għiet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

**F'dan il-fuljett:**

1. X'inhu Karvea u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Karvea
3. Kif għandek tiehu Karvea
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Karvea
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

**1. X'inhu Karvea u għalxiex jintuza**

Karvea jappartjeni għall-grupp ta' medicini magħrufa bħala antagonisti tar-riċetturi angiotensin-II. Angiotensin-II hija sustanza maħduma fil-gisem li tagħqad mar-riċetturi fil-vini u għieghelhom jibbiesu. B'hekk ikun hemm żieda fil-pressjoni. Karvea jipprevjeni li angiotensin-II tingħaqad ma' dawn ir-riċetturi, u jwassal il-vini tad-demmm biex jirrilassaw u b'hekk il-pressjoni tinzel. Karvea inaqqas ir-rata tat-tnaqqis tal-funzjoni tal-kliewi f'pazjenti bi pressjoni għolja u b'dijabete ta' tip 2.

Karvea jintuza f'pazjenti adulti

- biex jikkura pressjoni għolja tad-demmm (*pressjoni għolja*)
- biex jipprotegi lill-kliewi f'pazjenti bi pressjoni għolja ħafna, b'dijabete ta' tip 2 u b'evidenza mit-testijiet tal-laboratorju ta' indeboliment fil-funzjoni tal-kliewi.

**2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Karvea**

**Tihux Karvea**

- jekk inti **allergiku/a** (tbatu minn sensitività eċċessiva) għal irbesartan jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6)
- jekk inti **iktar minn 3 xhur tqila**. (Ikun ahjar ukoll li tevita Karvea kmieni fit-tqala – ara sezzjoni dwar it-tqala)
- **jekk għandek d-dijabete jew funzjoni indebolita tal-kliewi** u inti kkurat b'medicina li tbaxxi l-pressjoni tad-demmm li fiha aliskiren.

**Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu Karvea u **jekk xi waħda minn dawn tapplika għalik:**

- jekk ikollok **rimettar jew dijarea eċċessiva**
- jekk tbatu minn **problemi fil-kliewi**
- jekk tbatu minn **problemi tal-qalb**
- jekk tirċievi Karvea għal **mard tal-kliewi dijabetiku**. F'dan il-każ, it-tabib tiegħek jista' jagħmel testijiet regolari tad-demmm, speċjalment biex ikejjel il-livelli tal-potassium fid-demmm f'każ li il-funzjoni tal-kliewi tkun bagħtuta
- jekk **tkun se tagħmel xi operazzjoni (kirurgija)** jew **tkun se tingħata xi loppju**
- jekk inti qed tiehu xi waħda minn dawn il-medicini li ġejjin li jintużaw għal kura ta' pressjoni tad-demmm għolja.

- inibitur ta' ACE (pereżempju enalapril, lisinopril, ramipril), b'mod partikulari jekk għandek problemi tal-kliewi relatati mad-dijabete.
- aliskiren

It-tabib tiegħek jista' jiċċekkja l-funzjoni tal-kliewi tiegħek, il-pressjoni tad-demem, u l-ammont ta' elettroliti (eż. potassium) fid-demem tiegħek f'intervalli regolari.

Ara wkoll l-informazzjoni taht l-intestatura "Tihux Karvea"

Għandek tavża lit-tabib tiegħek jekk taħseb li inti tqila (jew li tista' tingqabad tqila). Karvea mhuwiex rakkomandat kmieni matul it-tqala, u m'għandux jittiehed jekk int iktar minn 3 xhur tqila, għax jista' jikkawża ħsara serja lit-tarbija tiegħek jekk jintuża f'dak l-istadju tat-tqala (ara s-sezzjoni dwar it-tqala).

### **Tfal u adolexxenti**

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jintuża fi tfal u adolexxenti peress li s-sigurtà u l-effikaċja għadhom ma ġewx stabbiliti b'mod sħiħ.

### **Mediċini oħra u Karvea**

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qieghed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċina oħra:

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

It-tabib jista' jkollu bżonn jibdillek id-doża u/jew jieħu prekawzjonijiet oħra jekk inti qed tieħu aliskiren.

### **Jista' jkollok bżonn tagħmel kontrolli tad-demem jekk int qed tieħu:**

- supplimenti tal-potassium,
- sostituti tal-melħ li fihom il-potassium,
- mediċini potassium-sparing (bħal ċerti dijuretiċi)
- mediċini li fihom il-lithium.

Jekk tieħu ċerti taffejja ta' l-uġiġħ, imsejhin mediċini ta' kontra l-infjammazzjoni mhux steroidi, l-effett ta' irbesartan jista' jitnaqqas.

### **Karvea ma ikel u xorb**

Karvea jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojta.

### **Tqala u treddiġh**

#### **Tqala**

Għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk taħseb li inti (jew jekk tista' toħroġ) tqila. Normalment, it-tabib tiegħek ser jagħtik parir biex tieqaf tieħu Karvea qabel ma toħroġ tqila jew hekk kif issir taf li inti tqila, u ser jagħtik parir biex tieħu mediċina oħra minflok Karvea. Karvea mhuwiex rakkomandat kmieni fit-tqala, u m'għandux jittiehed meta mara tkun iktar minn 3 xhur tqila, għax jista' jikkawża ħsara serja lit-tarbija tiegħek jekk jintuża wara t-tielet xahar tat-tqala.

#### **Treddiġh**

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

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Mhux mistenni li Karvea itellfek milli issuq jew thaddem magni. Madanakollu, xi kultant sturdament u għejja jinħassu waqt il-kura ta' kontra il-pressjoni għolja. Jekk tesperjenza dawn, kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tipprova ssuq jew thaddem magni.

**Karvea fih lactose.** Jekk it-tabib tiegħek qallek li inti ma tittollerax xi zokkor (eż. lactose), għid lit-tabib qabel tieħu dan il-prodott mediċinali.

### 3. Kif għandek tieħu Karvea

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

#### Metodu ta' għoti

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

- **Pazjenti bi pressjoni tad-demem għolja hafna**

Id-doża normali hija 150 mg darba kuljum. Iktar tard, id-doża tista' tiżdied għal 300 mg (żewġ pilloli kuljum) darba kuljum jiddependi fuq l-effett fuq il-pressjoni.

- **Pazjenti bi pressjoni tad-demem għolja u b'dijabete ta' tip 2 b'mard tal-kliewi**

F'pazjenti bi pressjoni tad-demem għolja u b'dijabete ta' tip 2, 300 mg (żewġ pilloli kuljum) hija id-doża ta' manteniment ippreferuta għall-kura assoċjata ma' mard tal-kliewi.

It-tabib jista' jirrikmanda doża inqas, speċjalment meta tinbeda il-kura f'ċertu pazjenti bħal dawk **fuq l-emodjalisi**, u dawk 'il fuq minn **75 sena**.

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

#### Użu fit-tfal u fl-adolesxenti

Karvea ma għandux jingħata lil tfal ta' taħt it-18-il sena. Jekk tifel/tifla jibla'/tibla' xi pilloli, ikkuntattja mill-ewwel lit-tabib tiegħek.

#### Jekk tieħu Karvea aktar milli suppost

Jekk aċċidentalment tieħu hafna pilloli, ikkuntattja mill-ewwel lit-tabib tiegħek.

#### Jekk tinsa tieħu Karvea

Jekk aċċidentalment taqbeż id-doża tal-ġurnata, hu id-doża li jmiss bħas-soltu. M'għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tieħu.

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

### 4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Xi whud minn dawn l-effetti jistgħu jkunu serji u jista' jkollhom bżonn ta' attenzjoni medika.

Bħal b'mediċini simili, każijiet rari ta' reazzjonijiet allergiċi għall-ġilda (raxx, utrikarja), kif ukoll nefha lokalizzata tal-wiċċ, xofftejn u/jew ilsien ġew irrapportati f'pazjenti li jiehdu irbesartan. Jekk ikollok kwalunkwe sintomu minn dawn li ġejjin jew inkella ssofri minn qtugh ta' nifs, **tihux aktar Karvea u kkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih**.

Il-frekwenza ta' l-effetti sekondarji elenkati hawn isfel hija definita bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja: Komuni hafna: jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10

Komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10  
Mhux komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100

L-effetti sekondarji rrapportati fl-istudji kliniċi għall-pazjenti kkurati b'Karvea kienu:

- Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10): jekk issofri minn pressjoni għolja tad-demm u minn dijabete ta' tip 2 b'mard tal-kliewi, testijiet tad-demm jistgħu juru livell oġhla ta' potassju.
- Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10): sturdament, dardir/rimettar u għeja u testijiet tad-demm jistgħu juru livelli oġhla ta' enzim li jkejjel il-funzjoni tal-muskolu u tal-qalb (enzim ta' creatine kinase). F'pazjenti bi pressjoni għolja tad-demm u b'dijabete ta' tip 2 b'mard tal-kliewi, kienu rrapportati wkoll sturdament speċjalment meta tqum minn pożizzjoni mimduda jew bil-qiegħda, pressjoni baxxa tad-demm meta tqum minn pożizzjoni mimduda jew bil-qiegħda u uġiġh fil-ġogi jew fil-muskoli u livelli mnaqqsin ta' proteina fiċ-ċelloli tad-demm ħomor (emoglobina).
- Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100): taħbit tal-qalb aktar mgħaġġel, fwawar, sogħla, dijarea, indigestjoni/qrusa fl-istonku, disfunzjoni sesswali (problemi fl-attività sesswali), uġiġh fis-sider.

Xi effetti sekondarji ġew irrappurtati minn mindu Karvea tqiegħed fis-suq. Effetti mhux mixtieqa, fejn il-frekwenza mhijiex magħrufa huma: thoss rasek iddur bik, uġiġh ta' ras, disturbi fit-togħma, żarżir fil-widnejn, bughawwieġ, uġiġh fil-ġogi u fil-muskoli, tnaqqis fin-numru tal-plejtlits, funzjoni tal-fwied anormali, livelli għoljin ta' potassium fid-demm, funzjoni tal-kliewi indebolita, infjammazzjoni tal-vini ż-żgħar li taffettwa l-ġilda (kundizzjoni magħrufa bħala leukocytoclastic vasculitis) u reazzjonijiet allergiċi severi (xokk anafilattiku). Każijiet mhux komuni ta' suffeja (sfurija tal-ġilda u/jew tal-abjad tal-għajnejn) ġew irrappurtati wkoll.

#### Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħzen Karvea**

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u fuq il-folja wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

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

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

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra**

### **X'fih Karvea**

- Is-sustanza attiva hi irbesartan. Kull pillola ta' Karvea 150 mg fiha 150 mg ta' irbesartan.
- Is-sustanzi l-oħra huma microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, lactose monohydrate, magnesium stearate, colloidal hydrated silica, pregelatinised maize starch, u poloxamer 188. Jekk jogħġbok ara sezzjoni 2 "Karvea fih lactose".



**Kif jidher Karvea u l-kontenut tal-pakkett**

Il-pilloli Karvea 150 mg huma bojod għal offwajt, ibbuzzati fuq iż-żewġ naħat, ovali, b'qalb stampata fuq naħa waħda u n-numru 2772 imnaqqax fuq in-naħa l-oħra.

Karvea 150 mg jinstabu f'pakketti f'folji ta' 14, 28, 56 jew 98 pillola. Pakketti ta' folji ta' 56 x 1 pilloli ta' doża waħda huma disponibbli wkoll għall-użu fl-isptarijiet.

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

**Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis- Suq:**

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie  
F-75008 Paris - Franza

**Manifattur:**

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

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE  
30-36 Avenue Gustave Eiffel, BP 7166  
F-37071 Tours Cedex 2 - Franza

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

Għal kull tagħrif dwar dan il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq.

**België/Belgique/Belgien**

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

**Lietuva**

UAB sanofi-aventis Lietuva  
Tel: +370 5 2755224

**България**

Sanofi Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

**Luxembourg/Luxemburg**

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

**Česká republika**

sanofi-aventis, s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

**Magyarország**

SANOFI-AVENTIS Zrt.  
Tel.: +36 1 505 0050

**Danmark**

Sanofi A/S  
Tlf: +45 45 16 70 00

**Malta**

Sanofi S.p.A.  
Tel: +39 02 39394275

**Deutschland**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Tel: 0800 52 52 010  
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

**Nederland**

sanofi-aventis Netherlands B.V.  
Tel: Tel: +31 20 245 4000

**Eesti**

sanofi-aventis Estonia OÜ  
Tel: +372 627 34 88

**Norge**

sanofi-aventis Norge AS  
Tlf: +47 67 10 71 00

**Ελλάδα**

sanofi-aventis AEBE  
Τηλ: +30 210 900 16 00

**España**

sanofi-aventis, S.A.  
Tel: +34 93 485 94 00

**France**

sanofi-aventis France  
Tél: 0 800 222 555  
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

**Hrvatska**

sanofi-aventis Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 600 34 00

**Ireland**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Sanofi S.p.A.  
Tel: 800.536389

**Κύπρος**

sanofi-aventis Cyprus Ltd.  
Τηλ: +357 22 871600

**Latvija**

sanofi-aventis Latvia SIA  
Tel: +371 67 33 24 51

**Österreich**

sanofi-aventis GmbH  
Tel: +43 1 80 185 – 0

**Polska**

sanofi-aventis Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 280 00 00

**Portugal**

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda  
Tel: +351 21 35 89 400

**România**

Sanofi Romania SRL  
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

**Slovenija**

sanofi-aventis d.o.o.  
Tel: +386 1 560 48 00

**Slovenská republika**

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 33 100 100

**Suomi/Finland**

Sanofi Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

**Sverige**

Sanofi AB  
Tel: +46 (0)8 634 50 00

**United Kingdom**

Sanofi  
Tel: +44 (0) 845 372 7101

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>

**Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent**  
**Karvea 300 mg pilloli**  
irbesartan

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

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għiet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

**F'dan il-fuljett:**

1. X'inhu Karvea u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Karvea
3. Kif għandek tiehu Karvea
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Karvea
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

**1. X'inhu Karvea u għalxiex jintuża**

Karvea jappartjeni għall-grupp ta' medicini magħrufa bħala antagonisti tar-riċetturi angiotensin-II. Angiotensin-II hija sustanza maħduma fil-gisem li tagħqad mar-riċetturi fil-vini u għieghelhom jibbiesu. B'hekk ikun hemm żieda fil-pressjoni. Karvea jipprevjeni li angiotensin-II tingħaqad ma' dawn ir-riċetturi, u jwassal il-vini tad-demmm biex jirrilassaw u b'hekk il-pressjoni tinzel. Karvea inaqqas ir-rata tat-tnaqqis tal-funzjoni tal-kliewi f'pazjenti bi pressjoni għolja u b'dijabete ta' tip 2.

Karvea jintuża f'pazjenti adulti

- biex jikkura pressjoni għolja tad-demmm (*pressjoni għolja*)
- biex jipprotegi lill-kliewi f'pazjenti bi pressjoni għolja ħafna, b'dijabete ta' tip 2 u b'evidenza mit-testijiet tal-laboratorju ta' indeboliment fil-funzjoni tal-kliewi.

**2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Karvea**

**Tihux Karvea**

- jekk inti **allergiku/a** (tbat minn sensitività eċċessiva) għal irbesartan jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6)
- jekk inti **iktar minn 3 xhur tqila**. (Ikun ahjar ukoll li tevita Karvea kmieni fit-tqala – ara sezzjoni dwar it-tqala)
- **jekk għandek d-dijabete jew funzjoni indebolita tal-kliewi** u inti kkurat b'medicina li tbaxxi l-pressjoni tad-demmm li fiha aliskiren.

**Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu Karvea u **jekk xi waħda minn dawn tapplika għalik:**

- jekk ikollok **rimettar jew dijarea eċċessiva**
- jekk tbat minn **problemi fil-kliewi**
- jekk tbat minn **problemi tal-qalb**
- jekk tirċievi Karvea għal **mard tal-kliewi dijabetiku**. F'dan il-każ, it-tabib tiegħek jista' jagħmel testijiet regolari tad-demmm, speċjalment biex ikejjel il-livelli tal-potassium fid-demmm f'każ li il-funzjoni tal-kliewi tkun bagħtuta
- jekk **tkun se tagħmel xi operazzjoni (kirurgija)** jew **tkun se tingħata xi loppju**
- jekk inti qed tiehu xi waħda minn dawn il-medicini li ġejjin li jintużaw għal kura ta' pressjoni tad-demmm għolja.

- inibitur ta' ACE (pereżempju enalapril, lisinopril, ramipril), b'mod partikulari jekk għandek problemi tal-kliewi relatati mad-dijabete.
- aliskiren

It-tabib tiegħek jista' jiċċekkja l-funzjoni tal-kliewi tiegħek, il-pressjoni tad-demem, u l-ammont ta' elettroliti (eż. potassium) fid-demem tiegħek f'intervalli regolari.

Ara wkoll l-informazzjoni taht l-intestatura "Tihux Karvea"

Għandek tavża lit-tabib tiegħek jekk taħseb li inti tqila (jew li tista' tingqabad tqila). Karvea mhuwiex rakkomandat kmieni matul it-tqala, u m'għandux jittiehed jekk int iktar minn 3 xhur tqila, għax jista' jikkawża ħsara serja lit-tarbija tiegħek jekk jintuża f'dak l-istadju tat-tqala (ara s-sezzjoni dwar it-tqala).

### **Tfal u adolexxenti**

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jintuża fi tfal u adolexxenti peress li s-sigurtà u l-effikaċja għadhom ma ġewx stabbiliti b'mod sħiħ.

### **Mediċini oħra u Karvea**

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qieghed tiegħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiegħu xi mediċina oħra:

- Jekk qed tiegħu inibitur ta' ACE jew aliskiren (ara wkoll l-informazzjoni taht l-intestaturi "Tihux Karvea" u "Twissijiet u prekawzjonijiet").

It-tabib jista' jkollu bżonn jibdillek id-doża u/jew jieħu prekawzjonijiet oħra jekk inti qed tiegħu aliskiren.

### **Jista' jkollok bżonn tagħmel kontrolli tad-demem jekk int qed tiegħu:**

- supplimenti tal-potassium,
- sostituti tal-melħ li fihom il-potassium,
- mediċini potassium-sparing (bħal ċerti dijuretiċi)
- mediċini li fihom il-lithium.

Jekk tiegħu ċerti taffejja ta' l-uġiġħ, imsejhin mediċini ta' kontra l-infjammazzjoni mhux steroidi, l-effett ta' irbesartan jista' jitnaqqas.

### **Karvea ma ikel u xorb**

Karvea jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojta.

### **Tqala u treddiġh**

#### **Tqala**

Għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk taħseb li inti (jew jekk tista' toħroġ) tqila. Normalment, it-tabib tiegħek ser jagħtik parir biex tiegħu Karvea qabel ma toħroġ tqila jew hekk kif issir taf li inti tqila, u ser jagħtik parir biex tiegħu mediċina oħra minflok Karvea. Karvea mhuwiex rakkomandat kmieni fit-tqala, u m'għandux jittiehed meta mara tkun iktar minn 3 xhur tqila, għax jista' jikkawża ħsara serja lit-tarbija tiegħek jekk jintuża wara t-tielet xahar tat-tqala.

#### **Treddiġh**

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

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Mhux mistenni li Karvea itellfek milli issuq jew thaddem magni. Madanakollu, xi kultant sturdament u għejja jinħassu waqt il-kura ta' kontra il-pressjoni għolja. Jekk tesperjenza dawn, kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tipprova ssuq jew thaddem magni.

**Karvea fih lactose.** Jekk it-tabib tiegħek qallek li inti ma tittollerax xi zokkor (eż. lactose), għid lit-tabib qabel tieħu dan il-prodott mediċinali.

### 3. Kif għandek tieħu Karvea

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

#### Metodu ta' għoti

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

- **Pazjenti bi pressjoni tad-demem għolja hafna**  
Id-doża normali hija 150 mg darba kuljum. Iktar tard, id-doża tista' tiżdied għal 300 mg darba kuljum jiddependi fuq l-effett fuq il-pressjoni.
- **Pazjenti bi pressjoni tad-demem għolja u b'dijabete ta' tip 2 b'mard tal-kliewi**  
F'pazjenti bi pressjoni tad-demem għolja u b'dijabete ta' tip 2, 300 mg hija id-doża ta' manteniment ippreferuta għall-kura assoċjata ma' mard tal-kliewi.

It-tabib jista' jirrikmanda doża inqas, speċjalment meta tinbeda il-kura f'ċertu pazjenti bħal dawk **fuq l-emodijalisi**, u dawk 'il fuq minn **75 sena**.

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

#### Użu fit-tfal u fl-adolexxenti

Karvea ma għandux jingħata lil tfal ta' taħt it-18-il sena. Jekk tifel/tifla jibla'/tibla' xi pilloli, ikkuntattja mill-ewwel lit-tabib tiegħek.

#### Jekk tieħu Karvea aktar milli suppost

Jekk aċċidentalment tieħu hafna pilloli, ikkuntattja mill-ewwel lit-tabib tiegħek.

#### Jekk tinsa tieħu Karvea

Jekk aċċidentalment taqbeż id-doża tal-ġurnata, hu id-doża li jmiss bħas-soltu. M'għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tieħu.

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

### 4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Xi whud minn dawn l-effetti jistgħu jkunu serji u jista' jkollhom bżonn ta' attenzjoni medika.

Bħal b'mediċini simili, każijiet rari ta' reazzjonijiet allergiċi għall-ġilda (raxx, utrikarja), kif ukoll nefha lokalizzata tal-wiċċ, xofftejn u/jew ilsien ġew irrapportati f'pazjenti li jiehdu irbesartan. Jekk ikollok kwalunkwe sintomu minn dawn li ġejjin jew inkella ssofri minn qtugh ta' nifs, **tihux aktar Karvea u kkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih**.

Il-frekwenza tal-effetti sekondarji elenkati taħt hija ddefinita bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja: Komuni hafna: jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10

Komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10  
Mhux komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100

L-effetti sekondarji rrapportati fl-istudji kliniċi għall-pazjenti kkurati b'Karvea kienu:

- Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10): jekk issofri minn pressjoni għolja tad-demm u minn dijabete ta' tip 2 b'mard tal-kliewi, testijiet tad-demm jistgħu juru livell oġhla ta' potassju.
- Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10): sturdament, dardir/rimettar u għeja u testijiet tad-demm jistgħu juru livelli oġhla ta' enzim li jkejje il-funzjoni tal-muskolu u tal-qalb (enzim ta' creatine kinase). F'pazjenti bi pressjoni għolja tad-demm u b'dijabete ta' tip 2 b'mard tal-kliewi, kienu rrapportati wkoll sturdament speċjalment meta tqum minn pożizzjoni mimduda jew bil-qiegħda, pressjoni baxxa tad-demm meta tqum minn pożizzjoni mimduda jew bil-qiegħda u uġiġh fil-ġogi jew fil-muskoli u livelli mnaqqsin ta' proteina fiċ-ċelloli tad-demm ħomor (emoglobina).
- Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100): taħbit tal-qalb aktar mgħaġġel, fwawar, sogħla, dijarea, indigestjoni/qrusa fl-istonku, disfunzjoni sesswali (problemi fl-attività sesswali), uġiġh fis-sider.

Xi effetti sekondarji ġew irrappurtati minn mindu Karvea tqiegħed fis-suq. Effetti mhux mixtieqa, fejn il-frekwenza mhijiex magħrufa huma: thoss rasek iddur bik, uġiġh ta' ras, disturbi fit-togħma, żarżir fil-widnejn, bughawwieġ, uġiġh fil-ġogi u fil-muskoli, tnaqqis fin-numru tal-plejtlits, funzjoni tal-fwied anormali, livelli għoljin ta' potassium fid-demm, funzjoni tal-kliewi indebolita, infjammazzjoni tal-vini ż-żgħar li taffettwa l-ġilda (kundizzjoni magħrufa bħala leukocytoclastic vasculitis) u reazzjonijiet allergiċi severi (xokk anafilattiku). Każijiet mhux komuni ta' suffeġra (sfurija tal-ġilda u/jew tal-abjad tal-ġhajnejn) ġew irrappurtati wkoll.

#### Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħzen Karvea**

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u fuq il-folja wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

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

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

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra**

### **X'fih Karvea**

- Is-sustanza attiva hi irbesartan. Kull pillola ta' Karvea 300 mg fiha 300 mg ta' irbesartan.
- Is-sustanzi l-ohra huma microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, lactose monohydrate, magnesium stearate, colloidal hydrated silica, pregelatinised maize starch, u poloxamer 188. Jekk jogħġbok ara sezzjoni 2 "Karvea fih lactose".

**Kif jidher Karvea u l-kontenut tal-pakkett**

Il-pilloli Karvea 300 mg huma bojod għal offwajt, ibbuzzati fuq iż-żewġ naħat, ovali, b'qalb stampata fuq naħa waħda u n-numru 2773 imnaqqax fuq in-naħa l-oħra.

Karvea 300 mg jinstabu f'pakketti f'folji ta' 14, 28, 56 jew 98 pillola. Pakketti ta' folji ta' 56 x 1 pilloli ta' doża waħda huma disponibbli wkoll għall-użu fl-isptarijiet.

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

**Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:**

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie  
F-75008 Paris - Franza

**Manifattur:**

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

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE  
30-36 Avenue Gustave Eiffel, BP 7166  
F-37071 Tours Cedex 2 - Franza

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

Għal kull tagħrif dwar dan il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq.

**België/Belgique/Belgien**

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

**Lietuva**

UAB sanofi-aventis Lietuva  
Tel: +370 5 2755224

**България**

Sanofi Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

**Luxembourg/Luxemburg**

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

**Česká republika**

sanofi-aventis, s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

**Magyarország**

SANOFI-AVENTIS Zrt.  
Tel.: +36 1 505 0050

**Danmark**

Sanofi A/STlf: +45 45 16 70 00

**Malta**

Sanofi S.p.A.  
Tel: +39 02 39394275

**Deutschland**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Tel: 0800 52 52 010  
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

**Nederland**

sanofi-aventis Netherlands B.V.  
Tel: Tel: +31 20 245 4000

**Eesti**

sanofi-aventis Estonia OÜ  
Tel: +372 627 34 88

**Norge**

sanofi-aventis Norge AS  
Tlf: +47 67 10 71 00

**Ελλάδα**

sanofi-aventis AEBE  
Τηλ: +30 210 900 16 00

**España**

sanofi-aventis, S.A.  
Tel: +34 93 485 94 00

**France**

sanofi-aventis France  
Tél: 0 800 222 555  
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

**Hrvatska**

sanofi-aventis Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 600 34 00

**Ireland**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Sanofi S.p.A.  
Tel: 800.536389

**Κύπρος**

sanofi-aventis Cyprus Ltd.  
Τηλ: +357 22 871600

**Latvija**

sanofi-aventis Latvia SIA  
Tel: +371 67 33 24 51

**Österreich**

sanofi-aventis GmbH  
Tel: +43 1 80 185 – 0

**Polska**

sanofi-aventis Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 280 00 00

**Portugal**

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda  
Tel: +351 21 35 89 400

**România**

Sanofi Romania SRL  
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

**Slovenija**

sanofi-aventis d.o.o.  
Tel: +386 1 560 48 00

**Slovenská republika**

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 33 100 100

**Suomi/Finland**

Sanofi Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

**Sverige**

Sanofi AB  
Tel: +46 (0)8 634 50 00

**United Kingdom**

Sanofi  
Tel: +44 (0) 845 372 7101

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropeja dwar il-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>



**Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent**  
**Karvea 75 mg pilloli miksjin b'rita**  
irbesartan

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

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

**F'dan il-fuljett:**

1. X'inhu Karvea u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Karvea
3. Kif għandek tiehu Karvea
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Karvea
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

**1. X'inhu Karvea u għalxiex jintuża**

Karvea jappartjeni għall-grupp ta' medicini magħrufa bħala antagonisti tar-riċetturi angiotensin-II. Angiotensin-II hija sustanza maħduma fil-ġisem li tagħqad mar-riċetturi fil-vini u għieghelhom jibbiesu. B'hekk ikun hemm żieda fil-pressjoni. Karvea jipprevjeni li angiotensin-II tingħaqad ma' dawn ir-riċetturi, u jwassal il-vini tad-demmm biex jirrilassaw u b'hekk il-pressjoni tinzel. Karvea inaqqas ir-rata tat-tnaqqis tal-funzjoni tal-kliewi f'pazjenti bi pressjoni għolja u b'dijabete ta' tip 2.

Karvea jintuża f'pazjenti adulti

- biex jikkura pressjoni għolja tad-demmm (*pressjoni għolja*)
- biex jipprotegi lill-kliewi f'pazjenti bi pressjoni għolja ħafna, b'dijabete ta' tip 2 u b'evidenza mit-testijiet tal-laboratorju ta' indeboliment fil-funzjoni tal-kliewi.

**2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Karvea**

**Tihux Karvea**

- jekk inti **allergiku/a** (tbat minn sensitività eċċessiva) għal irbesartan jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6)
- jekk inti **iktar minn 3 xhur tqila**. (Ikun ahjar ukoll li tevita Karvea kmieni fit-tqala – ara s-sezzjoni dwar it-tqala)
- **jekk għandek d-dijabete jew funzjoni indebolita tal-kliewi** u inti kkurat b'medicina li tbaxxi l-pressjoni tad-demmm li fiha aliskiren.

**Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu Karvea u **jekk xi waħda minn dawn tapplika għalik:**

- jekk ikollok **rimettar jew dijarea eċċessiva**
- jekk tbat minn **problemi fil-kliewi**
- jekk tbat minn **problemi tal-qalb**
- jekk tirċievi Karvea għal **mard tal-kliewi dijabetiku**. F'dan il-każ, it-tabib tiegħek jista' jagħmel testijiet regolari tad-demmm, speċjalment biex ikejjel il-livelli tal-potassium fid-demmm f'każ li il-funzjoni tal-kliewi tkun bagħtuta
- jekk **tkun se tagħmel xi operazzjoni (kirurgija)** jew **tkun se tingħata xi loppju**
- jekk inti qed tiehu xi waħda minn dawn il-medicini li ġejjin li jintużaw għal kura ta' pressjoni tad-demmm għolja.

- inibitur ta' ACE (pereżempju enalapril, lisinopril, ramipril), b'mod partikulari jekk għandek problemi tal-kliewi relatati mad-dijabete.
- aliskiren

It-tabib tiegħek jista' jiċċekkja l-funzjoni tal-kliewi tiegħek, il-pressjoni tad-demmi, u l-ammont ta' elettroliti (eż. potassium) fid-demmi tiegħek f'intervalli regolari.

Ara wkoll l-informazzjoni taht l-intestatura "Tihux Karvea"

Għandek tavża lit-tabib tiegħek jekk taħseb li inti tqila (jew li tista' tinqabad tqila). Karvea mhuwiex rakkomandat kmieni matul it-tqala, u m'għandux jittiehed jekk int iktar minn 3 xhur tqila, għax jista' jikkawża ħsara serja lit-tarbija tiegħek jekk jintuża f'dak l-istadju tat-tqala (ara s-sezzjoni dwar it-tqala).

### **Tfal u adolexxenti**

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jintuża fi tfal u adolexxenti peress li s-sigurtà u l-effikaċja għadhom ma għewx stabbiliti b'mod sħiħ.

### **Mediċini oħra u Karvea**

Għid lit-tabib jew lill-ispjazzar tiegħek jekk qieghed tiegħu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiegħu xi mediċina oħra:

- Jekk qed tiegħu inibitur ta' ACE jew aliskiren (ara wkoll l-informazzjoni taht l-intestaturi "Tihux Karvea" u "Twissijiet u prekawzjonijiet").

It-tabib jista' jkollu bżonn jibdillek id-doża u/jew jiehu prekawzjonijiet oħra jekk inti qed tiegħu aliskiren.

### **Jista' jkollok bżonn tagħmel kontrolli tad-demmi jekk int qed tiegħu:**

- supplimenti tal-potassium,
- sostituti tal-melħ li fihom il-potassium,
- mediċini potassium-sparing (bħal ċerti dijuretiċi)
- mediċini li fihom il-lithium.

Jekk tiegħu ċerti taffejja ta' l-uġiġħ, imsejhin mediċini ta' kontra l-infjammazzjoni mhux steroidi, l-effett ta' irbesartan jista' jitnaqqas.

### **Karvea ma ikel u xorb**

Karvea jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojta.

### **Tqala u treddiġh**

#### **Tqala**

Għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk taħseb li inti (jew jekk tista' toħroġ) tqila. Normalment, it-tabib tiegħek ser jagħtik parir biex tiegħu Karvea qabel ma toħroġ tqila jew hekk kif issir taf li inti tqila, u ser jagħtik parir biex tiegħu mediċina oħra minflok Karvea. Karvea mhuwiex rakkomandat kmieni fit-tqala, u m'għandux jittiehed meta mara tkun iktar minn 3 xhur tqila, għax jista' jikkawża ħsara serja lit-tarbija tiegħek jekk jintuża wara t-tielet xahar tat-tqala.

#### **Treddiġh**

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

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Mhux mistenni li Karvea itellfek milli issuq jew thaddem magni. Madanakollu, xi kultant sturdament u għejja jinħassu waqt il-kura ta' kontra il-pressjoni għolja. Jekk tesperjenza dawn, kellem lit-tabib tiegħek qabel ma ttipprova ssuq jew thaddem magni.

**Karvea fih lactose.** Jekk it-tabib tiegħek qallek li inti ma tittollerax xi zokkor (eż. lactose), għid lit-tabib qabel tieħu dan il-prodott mediċinali.

### 3. Kif għandek tieħu Karvea

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

#### Metodu ta' għoti

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

#### ▪ Pazjenti bi pressjoni tad-demm għolja hafna

Id-doża normali hija 150 mg darba kuljum (żewġ pilloli kuljum). Iktar tard, id-doża tista' tiżdied għal 300 mg (erba' pilloli kuljum) darba kuljum jiddependi fuq l-effett fuq il-pressjoni.

#### ▪ Pazjenti bi pressjoni tad-demm għolja u b'dijabete ta' tip 2 b'mard tal-kliewi

F'pazjenti bi pressjoni tad-demm għolja u b'dijabete ta' tip 2, 300 mg (erba' pilloli kuljum) hija id-doża ta' manteniment ippreferuta għall-kura assoċjata ma' mard tal-kliewi.

It-tabib jista' jirrikmanda doża inqas, speċjalment meta tinbeda il-kura f'ċertu pazjenti bħal dawk **fuq l-emodjalisi**, u dawk 'il fuq minn **75 sena**.

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

#### Użu fit-tfal u fl-adolesxenti

Karvea ma għandux jingħata lil tfal ta' taħt it-18-il sena. Jekk tifel/tifla jibla'/tibla' xi pilloli, ikkuntattja mill-ewwel lit-tabib tiegħek.

#### Jekk tieħu Karvea aktar milli suppost

Jekk aċċidentalment tieħu hafna pilloli, ikkuntattja mill-ewwel lit-tabib tiegħek.

#### Jekk tinsa tieħu Karvea

Jekk aċċidentalment taqbeż id-doża tal-ġurnata, hu id-doża li jmiss bħas-soltu. M'għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tieħu.

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

### 4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Xi whud minn dawn l-effetti jistgħu jkunu serji u jista' jkollhom bżonn ta' attenzjoni medika.

Bħal b'mediċini simili, każijiet rari ta' reazzjonijiet allergiċi għall-ġilda (raxx, utrikarja), kif ukoll nefha lokalizzata tal-wiċċ, xofftejn u/jew ilsien ġew irrapportati f'pazjenti li jiehdu irbesartan. Jekk ikollok kwalunkwe sintomu minn dawn li ġejjin jew inkella ssofri minn qtugh ta' nifs, **tihux aktar Karvea u kkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih**.

Il-frekwenza ta' l-effetti sekondarji elenkati hawn isfel hija definita bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja: Komuni hafna: jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10

Komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10  
Mhux komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100

L-effetti sekondarji rrapportati fl-istudji kliniċi għall-pazjenti kkurati b'Karvea kienu:

- Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10): jekk issofri minn pressjoni għolja tad-demm u minn dijabete ta' tip 2 b'mard tal-kliewi, testijiet tad-demm jistgħu juru livell oġhla ta' potassju.
- Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10): sturdament, dardir/rimettar u għeja u testijiet tad-demm jistgħu juru livelli oġhla ta' enzim li jkejje il-funzjoni tal-muskolu u tal-qalb (enzim ta' creatine kinase). F'pazjenti bi pressjoni għolja tad-demm u b'dijabete ta' tip 2 b'mard tal-kliewi, kienu rrapportati wkoll sturdament speċjalment meta tqum minn pożizzjoni mimduda jew bil-qiegħda, pressjoni baxxa tad-demm meta tqum minn pożizzjoni mimduda jew bil-qiegħda u uġiġh fil-ġogi jew fil-muskoli u livelli mnaqqsin ta' proteina fiċ-ċelloli tad-demm ħomor (emoglobina).
- Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100): taħbit tal-qalb aktar mgħaġġel, fwawar, sogħla, dijarea, indigestjoni/qrusa fl-istonku, disfunzjoni sesswali (problemi fl-attività sesswali), uġiġh fis-sider.

Xi effetti sekondarji ġew irrappurtati minn mindu Karvea tqiegħed fis-suq. Effetti mhux mixtieqa, fejn il-frekwenza mhijiex magħrufa huma: thoss rasek iddur bik, uġiġh ta' ras, disturbi fit-togħma, żarżir fil-widnejn, bughawwieġ, uġiġh fil-ġogi u fil-muskoli, tnaqqis fin-numru tal-plejtlits, funzjoni tal-fwied anormali, livelli għoljin ta' potassium fid-demm, funzjoni tal-kliewi indebolita, infjammazzjoni tal-vini ż-żgħar li taffettwa l-ġilda (kundizzjoni magħrufa bħala leukocytoclastic vasculitis) u reazzjonijiet allergiċi severi (xokk anafilattiku). Każijiet mhux komuni ta' suffeja (sfurija tal-ġilda u/jew tal-abjad tal-għajnejn) ġew irrappurtati wkoll.

#### Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħzen Karvea**

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u fuq il-folja wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

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

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

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra**

### **X'fih Karvea**

- Is-sustanza attiva hi irbesartan. Kull pillola ta' Karvea 75 mg fiha 75 mg ta' irbesartan.
- Is-sustanzi l-ohra huma lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, hypromellose, silicon dioxide, magnesium stearate, titanium dioxide, macrogol 3000, carnauba wax. Jekk jogħġbok ara sezzjoni 2 "Karvea fih lactose".

**Kif jidher Karvea u l-kontenuti tal-pakkett**

Il-pilloli Karvea 75 mg huma bojod għal offwajt, ibbuzzati fuq iż-żewġ naħat, ovali, b'qalb stampata fuq naħa waħda u n-numru 2871 imnaqqax fuq in-naħa l-oħra.

Karvea 75 mg miksijin b'rita jinstabu f'pakketti f'folji ta' 14, 28, 30, 56, 84, 90 jew 98 pillola miksija b'rita. Pakketti ta' folji ta' 56 x 1 pilloli ta' doża waħda huma disponibbli wkoll għall-użu fl-isptarijiet.

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

**Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq**

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie  
F-75008 Paris - Franza

**Manifattur:**

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

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE  
30-36 Avenue Gustave Eiffel, BP 7166  
F-37071 Tours Cedex 2 – Franza

Għal kull tagħrif dwar dan il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq.

**België/Belgique/Belgien**

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

**Lietuva**

UAB sanofi-aventis Lietuva  
Tel: +370 5 2755224

**България**

Sanofi Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

**Luxembourg/Luxemburg**

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

**Česká republika**

sanofi-aventis, s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

**Magyarország**

SANOFI-AVENTIS Zrt.  
Tel.: +36 1 505 0050

**Danmark**

Sanofi A/STlf: +45 45 16 70 00

**Malta**

Sanofi S.p.A.  
Tel: +39 02 39394275

**Deutschland**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Tel: 0800 52 52 010  
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

**Nederland**

sanofi-aventis Netherlands B.V.  
Tel: Tel: +31 20 245 4000

**Eesti**

sanofi-aventis Estonia OÜ  
Tel: +372 627 34 88

**Norge**

sanofi-aventis Norge AS  
Tlf: +47 67 10 71 00

**Ελλάδα**

sanofi-aventis AEBE  
Τηλ: +30 210 900 16 00

**Österreich**

sanofi-aventis GmbH  
Tel: +43 1 80 185 – 0

**España**

sanofi-aventis, S.A.  
Tel: +34 93 485 94 00

**France**

sanofi-aventis France  
Tél: 0 800 222 555  
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

**Hrvatska**

sanofi-aventis Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 600 34 00

**Ireland**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Sanofi S.p.A.  
Tel: 800.536389

**Κύπρος**

sanofi-aventis Cyprus Ltd.  
Τηλ: +357 22 871600

**Latvija**

sanofi-aventis Latvia SIA  
Tel: +371 67 33 24 51

**Polska**

sanofi-aventis Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 280 00 00

**Portugal**

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda  
Tel: +351 21 35 89 400

**România**

Sanofi Romania SRL  
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

**Slovenija**

sanofi-aventis d.o.o.  
Tel: +386 1 560 48 00

**Slovenská republika**

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 33 100 100

**Suomi/Finland**

Sanofi Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

**Sverige**

Sanofi AB  
Tel: +46 (0)8 634 50 00

**United Kingdom**

Sanofi  
Tel: +44 (0) 845 372 7101

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahħar f'**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>

**Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent**  
**Karvea 150 mg pilloli miksijin b'rita**  
irbesartan

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

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

**F'dan il-fuljett:**

1. X'inhu Karvea u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Karvea
3. Kif għandek tiehu Karvea
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Karvea
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

**1. X'inhu Karvea u għalxiex jintuża**

Karvea jappartjeni għall-grupp ta' medicini magħrufa bħala antagonisti tar-riċetturi angiotensin-II. Angiotensin-II hija sustanza maħduma fil-ġisem li tagħqad mar-riċetturi fil-vini u għieghelhom jibbiesu. B'hekk ikun hemm żieda fil-pressjoni. Karvea jipprevjeni li angiotensin-II tingħaqad ma' dawn ir-riċetturi, u jwassal il-vini tad-demmm biex jirrilassaw u b'hekk il-pressjoni tinzel. Karvea inaqqas ir-rata tat-tnaqqis tal-funzjoni tal-kliewi f'pazjenti bi pressjoni għolja u b'dijabete ta' tip 2.

Karvea jintuża f'pazjenti adulti

- biex jikkura pressjoni għolja tad-demmm (*pressjoni għolja*)
- biex jipprotegi lill-kliewi f'pazjenti bi pressjoni għolja ħafna, b'dijabete ta' tip 2 u b'evidenza mit-testijiet tal-laboratorju ta' indeboliment fil-funzjoni tal-kliewi.

**2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Karvea**

**Tihux Karvea**

- jekk inti **allergiku/a** (tbat minn sensitività eċċessiva) għal irbesartan jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6)
- jekk inti **iktar minn 3 xhur tqila**. (Ikun ahjar ukoll li tevita Karvea kmieni fit-tqala – ara sezzjoni dwar it-tqala)
- **jekk għandek d-dijabete jew funzjoni indebolita tal-kliewi** u inti kkurat b'medicina li tbaxxi l-pressjoni tad-demmm li fiha aliskiren.

**Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu Karvea u **jekk xi waħda minn dawn tapplika għalik:**

- jekk ikollok **rimettar jew dijarea eċċessiva**
- jekk tbat minn **problemi fil-kliewi**
- jekk tbat minn **problemi tal-qalb**
- jekk tirċievi Karvea għal **mard tal-kliewi dijabetiku**. F'dan il-każ, it-tabib tiegħek jista' jagħmel testijiet regolari tad-demmm, speċjalment biex ikejjel il-livelli tal-potassium fid-demmm f'każ li il-funzjoni tal-kliewi tkun bagħtuta
- jekk **tkun se tagħmel xi operazzjoni (kirurgija)** jew **tkun se tingħata xi loppju**
- jekk inti qed tiehu xi waħda minn dawn il-medicini li ġejjin li jintużaw għal kura ta' pressjoni tad-demmm għolja.

- inibitur ta' ACE (pereżempju enalapril, lisinopril, ramipril), b' mod partikulari jekk għandek problemi tal-kliewi relatati mad-dijabete.
- aliskiren

It-tabib tiegħek jista' jiċċekkja l-funzjoni tal-kliewi tiegħek, il-pressjoni tad-demem, u l-ammont ta' elettroliti (eż. potassium) fid-demem tiegħek f' intervalli regolari.

Ara wkoll l-informazzjoni taht l-intestatura "Tihux Karvea".

Għandek tavża lit-tabib tiegħek jekk taħseb li inti tqila (jew li tista' tinqabad tqila). Karvea mhuwiex rakkomandat kmieni matul it-tqala, u m'għandux jittiehed jekk int iktar minn 3 xhur tqila, għax jista' jikkawża ħsara serja lit-tarbija tiegħek jekk jintuża f' dak l-istadju tat-tqala (ara s-sezzjoni dwar it-tqala).

### **Tfal u adolexxenti**

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jintuża fi tfal u adolexxenti peress li s-sigurtà u l-effikaċja għadhom ma għewx stabbiliti b' mod sħiħ.

### **Mediċini oħra u Karvea**

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qieghed tiegħu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiegħu xi mediċina oħra.

It-tabib jista' jkollu bżonn jibdillek id-doża u/jew jiehu prekawzjonijiet oħra jekk inti qed tiegħu aliskiren.

### **Jista' jkollok bżonn tagħmel kontrolli tad-demem jekk int qed tiegħu:**

- supplimenti tal-potassium,
- sostituti tal-melħ li fihom il-potassium,
- mediċini potassium-sparing (bħal ċerti diuretici)
- mediċini li fihom il-lithium.

Jekk tiegħu ċerti taffejja ta' l-uġiġħ, imsejhin mediċini ta' kontra l-infjammazzjoni mhux steroidi, l-effett ta' irbesartan jista' jitnaqqas.

### **Karvea ma ikel u xorb**

Karvea jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojta.

### **Tqala u treddiġħ**

#### **Tqala**

Għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk taħseb li inti (jew jekk tista' toħroġ) tqila. Normalment, it-tabib tiegħek ser jagħtik parir biex tieqaf tiegħu Karvea qabel ma toħroġ tqila jew hekk kif issir taf li inti tqila, u ser jagħtik parir biex tiegħu mediċina oħra minflok Karvea. Karvea mhuwiex rakkomandat kmieni fit-tqala, u m'għandux jittiehed meta mara tkun iktar minn 3 xhur tqila, għax jista' jikkawża ħsara serja lit-tarbija tiegħek jekk jintuża wara t-tielet xahar tat-tqala.

#### **Treddiġħ**

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

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Mhux mistenni li Karvea itellfek milli issuq jew thaddem magni. Madanakollu, xi kultant sturdament u ghejja jinħassu waqt il-kura ta' kontra il-pressjoni għolja. Jekk tesperjenza dawn, kellem lit-tabib tiegħek qabel ma ttipprova ssuq jew thaddem magni.

**Karvea fih lactose.** Jekk it-tabib tiegħek qallek li inti ma tittollerax xi zokkor (eż. lactose), għid lit-tabib qabel tiegħu dan il-prodott mediċinali.



### 3. Kif għandek tiehu Karvea

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

#### Metodu ta' għoti

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

- **Pazjenti bi pressjoni tad-demem għolja hafna**  
Id-doża normali hija 150 mg darba kuljum. Iktar tard, id-doża tista' tiżdied għal 300 mg (żewġ pilloli kuljum) darba kuljum jiddependi fuq l-effett fuq il-pressjoni.
- **Pazjenti bi pressjoni tad-demem għolja u b'dijabete ta' tip 2 b'mard tal-kliewi**  
F'pazjenti bi pressjoni tad-demem għolja u b'dijabete ta' tip 2, 300 mg (żewġ pilloli kuljum) hija id-doża ta' manteniment ippreferuta għall-kura assoċjata ma' mard tal-kliewi.

It-tabib jista' jirrikmanda doża inqas, speċjalment meta tinbeda il-kura f'ċertu pazjenti bħal dawk **fuq l-emodijalisi**, u dawk 'il fuq minn **75 sena**.

L-effett massimu biex tinżel il-pressjoni tad-demem għandu jintlaħaq 4-6 gimgħat wara li tinbeda l-kura.

#### Użu fit-tfal u fl-adolexxenti

Karvea ma għandux jingħata lil tfal ta' taħt it-18-il sena. Jekk tifel/tifla jibla'/tibla' xi pilloli, ikkuntattja mill-ewwel lit-tabib tiegħek.

#### Jekk tiehu Karvea aktar milli suppost

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

#### Jekk tinsa tiehu Karvea

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

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

### 4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Xi wħud minn dawn l-effetti jistgħu jkunu serji u jista' jkollhom bżonn ta' attenzjoni medika.

Bħal b'medicini simili, każijiet rari ta' reazzjonijiet allergiċi għall-gilda (raxx, utrikarja), kif ukoll nefha lokalizzata tal-wiċċ, xofftejn u/jew ilsien ġew irrapportati f'pazjenti li jieħdu irbesartan. Jekk ikollok kwalunkwe sintomu minn dawn li ġejjin jew inkella ssofri minn qtugħ ta' nifs, **tiħux aktar Karvea u kkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih**.

Il-frekwenza ta' l-effetti sekondarji elenkati hawn isfel hija definita bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja:

Komuni hafna: jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10

Komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10

Mhux komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100

L-effetti sekondarji rrapportati fl-istudji kliniċi għall-pazjenti kkurati b'Karvea kienu:

- Komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10): jekk issofri minn pressjoni għolja tad-demm u minn dijabete ta' tip 2 b'mard tal-kliewi, testijiet tad-demm jistgħu juru livell oġħla ta' potassju.
- Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10): sturdament, dardir/rimettar u għeja u testijiet tad-demm jistgħu juru livelli oġħla ta' enzim li jkejjel il-funzjoni tal-muskolu u tal-qalb (enzim ta' creatine kinase). F'pazjenti bi pressjoni għolja tad-demm u b'dijabete ta' tip 2 b'mard tal-kliewi, kienu rrapportati wkoll sturdament speċjalment meta tqum minn pożizzjoni mimduda jew bil-qiegħda, pressjoni baxxa tad-demm meta tqum minn pożizzjoni mimduda jew bil-qiegħda u wġiġh fil-ġogi jew fil-muskoli u livelli mnaqqsin ta' proteina fiċ-ċelloli tad-demm homor (emoglobina).
- Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100): taħbit tal-qalb aktar mgħaġġel, fwawar, sogħla, dijarea, indigestjoni/qrusa fl-istonku, disfunzjoni sesswali (problemi fl-attività sesswali), uġiġh fis-sider.

Xi effetti sekondarji ġew irrappurtati minn mindu Karvea tqiegħed fis-suq. Effetti mhux mixtieqa, fejn il-frekwenza mhijiex magħrufa huma: thoss rasek iddur bik, uġiġh ta' ras, disturbi fit-togħma, żarżir fil-widnejn, bughawwieġ, uġiġh fil-ġogi u fil-muskoli, tnaqqis fin-numru tal-plejtlits, funzjoni tal-fwied anormali, livelli għoljin ta' potassium fid-demm, funzjoni tal-kliewi indebolita, infjammazzjoni tal-vini ż-żgħar li taffettwa l-ġilda (kundizzjoni magħrufa bħala leukocytoclastic vasculitis) u reazzjonijiet allergiċi severi (xokk anafilattiku). Każijiet mhux komuni ta' suffeġra (sfurija tal-ġilda u/jew tal-abjad tal-ghajnejn) ġew irrappurtati wkoll.

#### Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħzen Karvea**

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u fuq il-folja wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

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

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

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

### **X'fih Karvea**

- Is-sustanza attiva hi irbesartan. Kull pillola ta' Karvea 150 mg fiha 150 mg ta' irbesartan.
- Is-sustanzi l-oħra huma lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, hypromellose, silicon dioxide, magnesium stearate, titanium dioxide, macrogol 3000, carnauba wax. Jekk jogħġbok ara sezzjoni 2 "Karvea fih lactose".

### **Kif jidher Karvea u l-kontenut tal-pakkett**

Il-pilloli Karvea 150 mg huma bojod għal offwajjt, ibbuzzati fuq iż-żewġ naħat, ovali, b'qalb stampata fuq naħa waħda u n-numru 2872 imnaqqax fuq in-naħa l-oħra.

Karvea 150 mg miksijin b'rita jinstabu f'pakketti f'folji ta' 14, 28, 30, 56, 84, 90 jew 98 pillola miksija b'rita. Pakketti ta' folji ta' 56 x 1 pillola ta' doża waħda huma disponibbli wkoll għall-użu fl-isptarijiet.

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

**Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:**

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie  
F-75008 Paris - Franza

**Manifattur:**

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

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE  
30-36 Avenue Gustave Eiffel, BP 7166  
F-37071 Tours Cedex 2 - Franza

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

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

Għal kull tagħrif dwar dan il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq.

**België/Belgique/Belgien**

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

**Lietuva**

UAB sanofi-aventis Lietuva  
Tel: +370 5 2755224

**България**

Sanofi Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

**Luxembourg/Luxemburg**

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

**Česká republika**

sanofi-aventis, s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

**Magyarország**

SANOFI-AVENTIS Zrt.  
Tel.: +36 1 505 0050

**Danmark**

Sanofi A/S  
Tlf: +45 45 16 70 00

**Malta**

Sanofi S.p.A.  
Tel: +39 02 39394275

**Deutschland**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Tel: 0800 52 52 010  
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

**Nederland**

sanofi-aventis Netherlands B.V.  
Tel: Tel: +31 20 245 4000

**Eesti**

sanofi-aventis Estonia OÜ  
Tel: +372 627 34 88

**Ελλάδα**

sanofi-aventis AEBE  
Τηλ: +30 210 900 16 00

**España**

sanofi-aventis, S.A.  
Tel: +34 93 485 94 00

**France**

sanofi-aventis France  
Tél: 0 800 222 555  
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

**Hrvatska**

sanofi-aventis Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 600 34 00

**Ireland**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Sanofi S.p.A.  
Tel: 800.536389

**Κύπρος**

sanofi-aventis Cyprus Ltd.  
Τηλ: +357 22 871600

**Latvija**

sanofi-aventis Latvia SIA  
Tel: +371 67 33 24 51

**Norge**

sanofi-aventis Norge AS  
Tlf: +47 67 10 71 00

**Österreich**

sanofi-aventis GmbH  
Tel: +43 1 80 185 – 0

**Polska**

sanofi-aventis Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 280 00 00

**Portugal**

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda  
Tel: +351 21 35 89 400

**România**

Sanofi Romania SRL  
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

**Slovenija**

sanofi-aventis d.o.o.  
Tel: +386 1 560 48 00

**Slovenská republika**

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 33 100 100

**Suomi/Finland**

Sanofi Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

**Sverige**

Sanofi AB  
Tel: +46 (0)8 634 50 00

**United Kingdom**

Sanofi  
Tel: +44 (0) 845 372 7101

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku ta' l-Aġenzija Ewropeja għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>

**Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent**  
**Karvea 300 mg pilloli miksijin b'rita**  
irbesartan

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

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

**F'dan il-fuljett:**

1. X'inhu Karvea u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Karvea
3. Kif għandek tiehu Karvea
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Karvea
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

**1. X'inhu Karvea u għalxiex jintuża**

Karvea jappartjeni għall-grupp ta' mediċini magħrufa bħala antagonisti tar-riċetturi angiotensin-II. Angiotensin-II hija sustanza maħduma fil-ġisem li tagħqad mar-riċetturi fil-vini u għieghelhom jibbiesu. B'hekk ikun hemm żieda fil-pressjoni. Karvea jipprevjeni li angiotensin-II tingħaqad ma' dawn ir-riċetturi, u jwassal il-vini tad-demmm biex jirrilassaw u b'hekk il-pressjoni tinżel. Karvea inaqqas ir-rata tat-tnaqqis tal-funzjoni tal-kliewi f'pazjenti bi pressjoni għolja u b'dijabete ta' tip 2.

Karvea jintuża f'pazjenti adulti

- biex jikkura pressjoni għolja tad-demmm (*pressjoni għolja*)
- biex jipprotegi lill-kliewi f'pazjenti bi pressjoni għolja ħafna, b'dijabete ta' tip 2 u b'evidenza mit-testijiet tal-laboratorju ta' indeboliment fil-funzjoni tal-kliewi.

**2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Karvea**

**Tihux Karvea**

- jekk inti **allergiku/a** (tbat minn sensitività eċċessiva) għal irbesartan jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (elenkati fis-sezzjoni 6)
- jekk inti **iktar minn 3 xhur tqila**. (Ikun ahjar ukoll li tevita Karvea kmieni fit-tqala – ara sezzjoni dwar it-tqala)
- **jekk għandek d-dijabete jew funzjoni indebolita tal-kliewi** u inti kkurat b'mediċina li tbaxxi l-pressjoni tad-demmm li fiha aliskiren.

**Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu Karvea u **jekk xi waħda minn dawn tapplika għalik:**

- jekk ikollok **rimettar jew dijarea eċċessiva**
- jekk tbat minn **problemi fil-kliewi**
- jekk tbat minn **problemi tal-qalb**
- jekk tirċievi Karvea għal **mard tal-kliewi dijabetiku**. F'dan il-każ, it-tabib tiegħek jista' jagħmel testijiet regolari tad-demmm, speċjalment biex ikejjel il-livelli tal-potassium fid-demmm f'każ li il-funzjoni tal-kliewi tkun bagħtuta
- jekk **tkun se tagħmel xi operazzjoni (kirurgija)** jew **tkun se tingħata xi loppju**
- jekk inti qed tiehu xi waħda minn dawn il-mediċini li ġejjin li jintużaw għal kura ta' pressjoni tad-demmm għolja.

- inibitur ta' ACE (pereżempju enalapril, lisinopril, ramipril), b' mod partikulari jekk għandek problemi tal-kliewi relatati mad-dijabete.
- aliskiren

It-tabib tiegħek jista' jiċċekkja l-funzjoni tal-kliewi tiegħek, il-pessjoni tad-demm, u l-ammont ta' elettroliti (eż. potassium) fid-demm tiegħek f' intervalli regolari.

Ara wkoll l-informazzjoni taht l-intestatura "Tihux Karvea".

Għandek tavża lit-tabib tiegħek jekk taħseb li inti tqila (jew li tista' tinqabad tqila). Karvea mhuwiex rakkomandat kmieni matul it-tqala, u m'għandux jittiehed jekk int iktar minn 3 xhur tqila, għax jista' jikkawża ħsara serja lit-tarbija tiegħek jekk jintuża f' dak l-istadju tat-tqala (ara s-sezzjoni dwar it-tqala).

### **Tfal u adolexxenti**

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jintuża fi tfal u adolexxenti peress li s-sigurtà u l-effikaċja għadhom ma għewx stabbiliti b' mod sħiħ.

### **Mediċini oħra u Karvea**

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qieghed tieħu, haadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċina oħra;

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

It-tabib jista' jkollu bżonn jibdillek id-doża u/jew jieħu prekawzjonijiet oħra jekk inti qed tieħu aliskiren.

### **Jista' jkollok bżonn tagħmel kontrolli tad-demm jekk int qed tieħu:**

- supplimenti tal-potassium,
- sostituti tal-melħ li fihom il-potassium,
- mediċini potassium-sparing (bħal ċerti diuretici)
- mediċini li fihom il-lithium.

Jekk tieħu ċerti taffejja ta' l-uġiġħ, imsejhin mediċini ta' kontra l-infjammazzjoni mhux steroidi, l-effett ta' irbesartan jista' jitnaqqas.

### **Karvea ma ikel u xorb**

Karvea jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojta.

### **Tqala u treddiġħ**

#### **Tqala**

Għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk taħseb li inti (jew jekk tista' toħroġ) tqila. Normalment, it-tabib tiegħek ser jagħtik parir biex tieqaf tieħu Karvea qabel ma toħroġ tqila jew hekk kif issir taf li inti tqila, u ser jagħtik parir biex tieħu mediċina oħra minflok Karvea. Karvea mhuwiex rakkomandat kmieni fit-tqala, u m'għandux jittiehed meta mara tkun iktar minn 3 xhur tqila, għax jista' jikkawża ħsara serja lit-tarbija tiegħek jekk jintuża wara t-tielet xahar tat-tqala.

#### **Treddiġħ**

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

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Mhux mistenni li Karvea itellfek milli issuq jew thaddem magni. Madanakollu, xi kultant sturdament u għejja jinħassu waqt il-kura ta' kontra il-pessjoni għolja. Jekk tesperjenza dawn, kellem lit-tabib tiegħek qabel ma ttipprova ssuq jew thaddem magni.

**Karvea fih lactose.** Jekk it-tabib tiegħek qallek li inti ma tittollerax xi zokkor (eż. lactose), għid lit-tabib qabel tieħu dan il-prodott mediċinali.

### 3. Kif għandek tieħu Karvea

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

#### Metodu ta' għoti

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

- **Pazjenti bi pressjoni tad-demm għolja hafna**  
Id-doża normali hija 150 mg darba kuljum. Iktar tard, id-doża tista' tiżdied għal 300 mg darba kuljum jiddependi fuq l-effett fuq il-pressjoni.
- **Pazjenti bi pressjoni tad-demm għolja u b'dijabete ta' tip 2 b'mard tal-kliewi**  
F'pazjenti bi pressjoni tad-demm għolja u b'dijabete ta' tip 2, 300 mg hija id-doża ta' manteniment ippreferuta għall-kura assoċjata ma' mard tal-kliewi.

It-tabib jista' jirrikmanda doża inqas, speċjalment meta tinbeda il-kura f'ċertu pazjenti bħal dawk **fuq l-emodijalisi**, u dawk 'il fuq minn **75 sena**.

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

#### Użu fit-tfal u fl-adolesxenti

Karvea ma għandux jingħata lil tfal ta' taħt it-18-il sena. Jekk tifel/tifla jibla'/tibla' xi pilloli, ikkuntattja mill-ewwel lit-tabib tiegħek.

#### Jekk tieħu Karvea aktar milli suppost

Jekk aċċidentalment tieħu hafna pilloli, ikkuntattja mill-ewwel lit-tabib tiegħek.

#### Jekk tinsa tieħu Karvea

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

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

### 4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Xi wħud minn dawn l-effetti jistgħu jkunu serji u jista' jkollhom bżonn ta' attenzjoni medika.

Bħal b'mediċini simili, każijiet rari ta' reazzjonijiet allergiċi għall-ġilda (raxx, utrikarja), kif ukoll nefha lokalizzata tal-wiċċ, xofftejn u/jew ilsien ġew irrapportati f'pazjenti li jiehdu irbesartan. Jekk ikollok kwalunkwe sintomu minn dawn li ġejjin jew inkella ssofri minn qtuġh ta' nifs, **tiħux aktar Karvea u kkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih**.

Il-frekwenza ta' l-effetti sekondarji elenkati hawn isfel hija definita bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja:  
Komuni hafna: jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10  
Komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10

Mhux komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100

L-effetti sekondarji rrapportati fl-istudji kliniċi għall-pazjenti kkurati b'Karvea kienu:

- Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10): jekk issofri minn pressjoni għolja tad-demm u minn dijabete ta' tip 2 b'mard tal-kliewi, testijiet tad-demm jistgħu juru livell oghla ta' potassju.
- Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10): sturdament, dardir/rimettar u għeja u testijiet tad-demm jistgħu juru livelli oghla ta' enzim li jkejjel il-funzjoni tal-muskolu u tal-qalb (enzim ta' creatine kinase). F'pazjenti bi pressjoni għolja tad-demm u b'dijabete ta' tip 2 b'mard tal-kliewi, kienu rrapportati wkoll sturdament speċjalment meta tqum minn pożizzjoni mimduda jew bil-qiegħda, pressjoni baxxa tad-demm meta tqum minn pożizzjoni mimduda jew bil-qiegħda u wġiġh fil-ġogi jew fil-muskoli u livelli mnaqqsin ta' proteina fiċ-ċelloli tad-demm homor (emoglobina).
- Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100): taħbit tal-qalb aktar mgħaġġel, fwawar, sogħla, dijarea, indigestjoni/qrusa fl-istonku, disfunzjoni sesswali (problemi fl-attività sesswali), uġiġh fis-sider.

Xi effetti sekondarji ġew irrappurtati minn mindu Karvea tqiegħed fis-suq. Effetti mhux mixtieqa, fejn il-frekwenza mhijiex magħrufa huma: thoss rasek iddur bik, uġiġh ta' ras, disturbi fit-togħma, żarżir fil-widnejn, bughawwieġ, uġiġh fil-ġogi u fil-muskoli, tnaqqis fin-numru tal-plejtlits, funzjoni tal-fwied anormali, livelli għoljin ta' potassium fid-demm, funzjoni tal-kliewi indebolita, infjammazzjoni tal-vini ż-żgħar li taffettwa l-ġilda (kundizzjoni magħrufa bħala leukocytoclastic vasculitis) u reazzjonijiet allergiċi severi (xokk anafilattiku). Każijiet mhux komuni ta' suffeġra (sfurija tal-ġilda u/jew tal-abjad tal-ġhajnejn) ġew irrappurtati wkoll.

#### Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħzen Karvea**

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u fuq il-folja wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

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

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

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

### **X'fih Karvea**

- Is-sustanza attiva hi irbesartan. Kull pillola ta' Karvea 300 mg fiha 300 mg ta' irbesartan.
- Is-sustanzi l-oħra huma lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, hypromellose, silicon dioxide, magnesium stearate, titanium dioxide, macrogol 3000, carnauba wax. Jekk jogħġbok ara sezzjoni 2 "Karvea fih lactose".



**Kif jidher Karvea u l-kontenut tal-pakkett**

Il-pilloli Karvea 300 mg huma bojod għal offwajt, ibbuzzati fuq iż-żewġ naħat, ovali, b'qalb stampata fuq naħa waħda u n-numru 2873 imnaqqax fuq in-naħa l-oħra.

Karvea 300 mg miksijin b'rita jinstabu f'pakketti f'folji ta' 14, 28, 30, 56, 84, 90 jew 98 pillola miksija b'rita. Pakketti ta' folji ta' 56 x 1 pilloli ta' doża waħda huma disponibbli wkoll għall-użu fl-isptarijiet.

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

**Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq::**

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie  
F-75008 Paris - Franza

**Manifattur:**

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

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE  
30-36 Avenue Gustave Eiffel, BP 7166  
F-37071 Tours Cedex 2 - Franza

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

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

Għal kull tagħrif dwar dan il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq.

**België/Belgique/Belgien**

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

**Lietuva**

UAB sanofi-aventis Lietuva  
Tel: +370 5 2755224

**България**

Sanofi Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

**Luxembourg/Luxemburg**

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

**Česká republika**

sanofi-aventis, s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

**Magyarország**

SANOFI-AVENTIS Zrt.  
Tel.: +36 1 505 0050

**Danmark**

Sanofi A/STlf: +45 45 16 70 00

**Malta**

Sanofi S.p.A.  
Tel: +39 02 39394275

**Deutschland**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Tel: 0800 52 52 010  
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

**Eesti**

sanofi-aventis Estonia OÜ  
Tel: +372 627 34 88

**Ελλάδα**

sanofi-aventis AEBE  
Τηλ: +30 210 900 16 00

**España**

sanofi-aventis, S.A.  
Tel: +34 93 485 94 00

**France**

sanofi-aventis France  
Tél: 0 800 222 555  
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

**Hrvatska**

sanofi-aventis Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 600 34 00

**Ireland**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Sanofi S.p.A.  
Tel: 800.536389

**Κύπρος**

sanofi-aventis Cyprus Ltd.  
Τηλ: +357 22 871600

**Latvija**

sanofi-aventis Latvia SIA  
Tel: +371 67 33 24 51

**Nederland**

sanofi-aventis Netherlands B.V.  
Tel: Tel: +31 20 245 4000

**Norge**

sanofi-aventis Norge AS  
Tlf: +47 67 10 71 00

**Österreich**

sanofi-aventis GmbH  
Tel: +43 1 80 185 – 0

**Polska**

sanofi-aventis Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 280 00 00

**Portugal**

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda  
Tel: +351 21 35 89 400

**România**

Sanofi Romania SRL  
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

**Slovenija**

sanofi-aventis d.o.o.  
Tel: +386 1 560 48 00

**Slovenská republika**

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 33 100 100

**Suomi/Finland**

Sanofi Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

**Sverige**

Sanofi AB  
Tel: +46 (0)8 634 50 00

**United Kingdom**

Sanofi  
Tel: +44 (0) 845 372 7101

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>