

ANNEX I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Karvezide 150 mg/12.5 mg pilloli.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

Eċċipjent b'effett magħruf:

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

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola.

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

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kura għall-pressjoni għolja essenzjali.

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

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

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

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

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

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

Popolazzjonijiet Speċjali

Indeboliment renali

Minhabba li fih il-komponent ta' hydrochlorothiazide, Karvezide mhux irrikmandat għall-pazjenti b'disfunzjoni renali severa (tneħhija tal-kreatinina < 30 ml/min). F'din il-popolazzjoni, id-dijuretiċi

loop huma ppreferuti mit-thiazides. M'hemmx b'zonn ag'gustar tad-doza f'pazjenti b'indeboliment renali fejn il-tnehhija tal-krejinina renali hija ≥ 30 ml/min (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Indeboliment epatiku

Karvezide mhux indikat f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever. Thiazides ghandhom jigu uzati b'attenzjoni f'pazjenti b'indeboliment epatiku. M'hemmx b'zonn ag'gustar fid-doza ta' Karvezide f'pazjenti b'indeboliment epatiku minn hafif sa moderat (ara sezzjoni 4.3).

Persuni akbar fl-età

M'hemmx b'zonn ag'gustar fid-doza ta' Karvezide f'persuni akbar fl-età.

Popolazzjoni pedjatrika

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

Metodu ta' kif għandu jinghata

Għal użu orali.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

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

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

Indeboliment renali u trapjant tal-kliewi: meta Karvezide jintuza f'pazjenti b'indeboliment tal-funzjoni renali, hija rrikmandata osservazzjoni perijodika tal-livelli tal-potassium fis-serum, tal-krejinina u tal-uric acid. M'hemmx esperjenza meta Karvezide jinghata lill-pazjenti li riċentament kellhom trapjant tal-kliewi. Karvezide m'għandux jintuza f'pazjenti b'indeboliment renali sever (tnehhija tal-krejinina < 30 ml/min) (ara sezzjoni 4.3). Pazjenti b'indeboliment tal-funzjoni renali jista' jkollhom azotemija assoċjata mad-dijuretiku thiazide. M'hemmx b'zonn ag'gustar fid-doza f'pazjenti b'indeboliment renali jekk il-tnehhija tal-krejinina tkun ≥ 30 ml/min. Madankollu, f'pazjenti b'indeboliment renali minn

ħafif sa moderat (tneħħija tal-kreġatinina ≥ 30 ml/min iżda < 60 ml/min) din id-doża fissa kombinata għandha tiġi mogħtija b'attenzjoni.

Imblokk doppju tas-sistema tar-renin-angiotensin-aldosterone (RAAS - renin-angiotensin-aldosterone system): hemm evidenza li l-użu fl-istess 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-superviżjoni ta' speċjalista u tkun sugġetta għal monitoraġġ frekwenti mill-qrib tal-funzjoni tal-kliwi, elettroliti u pressjoni tad-demem.

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

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

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

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

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

Żidiet fil-livelli tal-kolesterol u tat-trigliceridi ġew assoċjati mat-terapija diġuretika thiazide; madankollu b'doża ta' 12.5 mg ta' Karvezide, l-effetti li ġew irrapportati kienu minimi jew xejn. Tista' sseħħ iperuricemija jew tihrax gotta ċara f'xi pazjenti li jirċievu it-terapija thiazide.

Żbilanċ ta' l-elettroliti: bħal f'kull pazjent li jirċievi terapija diġuretika, għandhom jiġu determinati perjodikament fi spazju ta' żmien xieraq l-elettroliti fis-serum. Thiazides, li jinkludu hydrochlorothiazide, jistgħu jikkaġunaw żbilanċ fil-fluwidu jew fl-elettroliti (ipokalimja, iponatremja u alkalozji ipokloremika). Sintomi ta' allarm li jindikaw żbilanċ fil-fluwidu jew fl-elettroliti huma nixfa fil-ħalq, għatx, debbulizza, letarġija, ħedla, irrekwitezza, uġiġħ fil-muskoli jew bugħawwieġ, għeja kbira muskolari, pressjoni baxxa, oligurja, takikardija, u disturbi gastrointestinali bħal dardir jew rimettar.

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

M'hemm l-ebda evidenza li turi li irbesartan inaqqs jew jimpedixxi l-iponatremija kkaġunata mid-dijuretiċi. Ġeneralment, in-nuqqas tal-chloride jkun hafif u hafna drabi ma jinhtieġx li tinghata kura.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Effużjoni korojdali, Mijopija Akuta u Glawkoma Akuta Sekondarja ta' Għeluq tal-Angolu: mediċini li fihom sulfonamide jew derivat ta' sulfonamide, jistgħu jikkawżaw reazzjoni idjosinkratika, u dan jista' jirriżulta f'effużjoni korojdali b'difett fil-kamp viżiv, mijopija temporanja u glawkoma akuta ta' għeluq tal-angolu. Filwaqt li hydrochlorothiazide huwa sulfonamide, każijiet iżolati biss ta' glawkoma akuta ta' għeluq tal-angolu ġew irrapportati s'issa b'hydrochlorothiazide. Is-sintomi jinkludu bidu akut ta' preċiżjoni viżiva mnaqqsa jew uġiġħ okulari u normalment dan issehħ wara ftit siegħat sa ġimgħat mill-bidu tat-tehid tal-mediċina. Glawkoma akuta ta' għeluq tal-angolu mhux ikkurata twassal għal telfien permanenti fil-vista. Il-kura primarja hija li t-tehid tal-mediċina jieqaf kemm jista' jkun malajr. Jista' jkun hemm bżonn li jiġu kkunsidrati kuri mediċi jew kirurġiċi fil-pront jekk il-pessjoni fl-għajn tibqa' mhux ikkontrollata. Fatturi ta' riskju għall-iżvilupp ta' glawkoma akuta tal-għeluq tal-angolu jistgħu jinkludu storja ta' allergija għal sulfonamide jew għall-penicillina (ara sezzjoni 4.8).

Eċċipjenti:

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

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

Kanċer tal-ġilda mhux melanoma

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

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

Tossicità Respiratorja Akuta

B'mod rari ħafna ġew irrapportati każijiet severi ta' tossicità respiratorja akuta, inkluż is-sindromu ta' diffikultà respiratorja akuta (ARDS *acute respiratory distress syndrome*) wara t-teħid ta' hydrochlorothiazide. Tipikament edema pulmonari tiżviluppa fi żmien minuti sa sigħat mit-teħid ta' hydrochlorothiazide. Mill-bidu, is-sintomi jinkludu dispnea, deni, deterjorazzjoni pulmonari u ipotensjoni. Jekk tiġi ssuspettata dijanjosi ta' ARDS, Karvezide għandu jitwaqqaf u jingħataw trattamenti xieraq. Hydrochlorothiazide m'għandux jingħataw lil pazjenti li precedentement kellhom ARDS wara li hadu hydrochlorothiazide.

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

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

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

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

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

Prodotti medicinali affettwati b'tibdil tal-potassium fis-serum: osservazzjoni perjodika tal-potassium fis-serum hija rrikmandata meta Karvezide jiġi mogħti flimkien ma' prodotti medicinali oħra affettwati b'disturbi tal-potassium fis-serum (p.e. digitalis glycosides, antiarritmici).

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

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

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

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

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

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

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

Cholestyramine u Colestipol resins: l-assorbiment ta' hydrochlorothiazide jiġi imfixkel fil-preżenza ta' anionic exchange resins. Karvezide għandu jittieħed mill-inqas siegħa qabel jew erba' sigħat wara dawn il-medicini;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Antagonisti ta' Reċetturi ta' Angiotensin II (AIIRAs)

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

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

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

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

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

Hydrochlorothiazide

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

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

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

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

Treddiġh

Antagonisti ta' Reċetturi ta' Angiotensin II (AIIRAs)

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

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

Hydrochlorothiazide

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

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

L-għoti ta' irbesartan/hydrochlorothiazide flimkien

Fost 898 pazjent bil-pressjoni għolja li ħadu diversi doži ta' irbesartan/hydrochlorothiazide (medda ta' 37.5 mg/6.25 mg għal 300 mg/25 mg) fi provi bil-plaċebo bħala kontroll, 29.5% tal-pazjenti esperjenzaw reazzjonijiet avversi. L-aktar reazzjonijiet avversi komuni rapportati kienu sturdament

(5.6%), gheja (4.9%), tqalligh/dardir (1.8%), u awrinazzjoni abnormali (1.4%). Barra minn hekk, židiet fin-nitroġenu tal-urea fid-demm (BUN) (2.3%), creatine kinase (1.7%), u kreatinina (1.1%) kienu osservati ta' spiss fil-provi.

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

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

Tabella 1: Reazzjonijiet Avversi fi Provi Kkontrollati bi Placebo u Rapporti Spontanji		
<i>Investigazzjonijiet:</i>	Komuni:	židiet fin-nitroġenu ta' l-urea tad-demm (BUN), kreatinina u creatine kinase
	Mhux komuni:	tnaqqs fil-potassium u fis-sodium tas-serum
<i>Disturbi fil-qalb:</i>	Mhux komuni:	sinkope, pressjoni baxxa, takikardija, edema
<i>Disturbi fis-sistema nervuża:</i>	Komuni:	sturdament
	Mhux komuni:	sturdament ortostatiku
	Mhux magħrufa:	uġigh ta' ras
<i>Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika:</i>	Mhux magħrufa:	tinnitus
<i>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali:</i>	Mhux magħrufa:	soghla
<i>Disturbi gastro-intestinali:</i>	Komuni:	dardir/rimettar
	Mhux komuni:	dijarea
	Mhux magħrufa:	dispepsija, disgwesja
<i>Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja:</i>	Komuni:	tneħhi l-awrina b'mod anormali
	Mhux magħrufa:	funzjoni renali indebolita inkluż każijiet iżolati ta' kollass renali f'pazjenti f'riskju (ara sezzjoni 4.4)
<i>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi:</i>	Mhux komuni:	nefha fl-estremitàjiet
	Mhux magħrufa:	artralġija, mijalġija
<i>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni:</i>	Mhux magħruf:	iperkalemja
<i>Disturbi vaskulari:</i>	Mhux komuni:	fwawar
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata:</i>	Komuni:	gheja kbira
<i>Disturbi fis-sistema immuni:</i>	Mhux magħrufa:	każijiet rari ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva bħal anġjoedema, raxx, urtikarja
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara:</i>	Mhux komuni:	suffejra
	Mhux magħrufa:	epatite, funzjoni anormali tal-fwied
<i>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider:</i>	Mhux komuni:	disfunzjoni sesswali, tibdil fil-libidu

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

Tabella 2: Reazzjonijiet avversi rrapportati ma' l-użu ta' irbesartan waħdu		
<i>Disturbi tad-demm u tas-</i>	Mhux magħrufa:	anemija, tromboċitopenija

<i>sistema limfatika</i>		
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata:</i>	Mhux komuni:	uġiġh fis-sider
<i>Disturbi fis-sistema immuni</i>	Mhux magħruf	Reazzjoni anafilattika inkluż xokk anafilattiku
<i>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</i>	Mhux magħruf	ipoglicemija

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

<i>Investigazzjonijiet:</i>	Mhux magħrufa:	żbilanċ fl-elettroliti (li tinkludi l-ipokalemija u l-iponatremja, ara sezzjoni 4.4), iperuricemija glikożurja, iperglicemija, żieda fil-kolesterol u trigliceridi
<i>Disturbi fil-qalb:</i>	Mhux magħrufa:	arritmji kardijaċi
<i>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika:</i>	Mhux magħrufa:	anemija aplastika, dipressjoni tal-mudullun tal-ġhadam, newtropsenja/agranuloċitożi, anemija emolitika, lewkopenja, tromboċitopenja
<i>Disturbi fis-sistema nervuża:</i>	Mhux magħrufa:	vertigo, parasteżija, sturdament, irrekwitezza
<i>Disturbi fl-ġhajnejn:</i>	Mhux magħrufa:	vista mċajpra li tgħaddi, xanthopsia, mijopija akuta u glawkoma akuta sekondarja ta' għeluq tal-angolu, effużjoni korojđali
<i>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali:</i>	Rari ħafna: Mhux magħrufa:	sindromu ta' diffikultà respiratorja akuta (ARDS) (ara sezzjoni 4.4) diffikultà respiratorja (inkluż pulmonite u edema pulmonari)
<i>Disturbi gastro-intestinali:</i>	Mhux magħrufa:	pankreatite, anoressja, dijarea, stitikezza, irritazzjoni fl-istonku, sijaladenite, nuqqas ta' aptit
<i>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja:</i>	Mhux magħrufa:	nefrite interstizjali, disfunzjoni renali
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda:</i>	Mhux magħrufa:	reazzjonijiet anafilattiċi, nekroliżi epidermali tossika, anġite nekrotizzanti (vaskulite, vaskulite kutanja), reazzjonijiet tal-ġilda bħal lupus eritematożi, riattivazzjoni tal-lupus eritematożi kutanja, reazzjonijiet fotosensittivi, raxx, urtikarja
<i>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi:</i>	Mhux magħrufa:	għeja, spażmu tal-muskoli
<i>Disturbi vaskulari:</i>	Mhux magħrufa:	pressjoni baxxa tal-qagħda
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata:</i>	Mhux magħrufa:	deni
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara:</i>	Mhux magħrufa:	suffeġra (suffeġra intraepatika kolestatika)
<i>Disturbi psikjatriċi:</i>	Mhux magħrufa:	dipressjoni, disturbi fl-irqad
<i>Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi):</i>	Mhux magħrufa:	kanċer tal-ġilda mhux melanoma (Karċinoma ta' ċellola bażali u Karċinoma ta' ċellola skwamuża)

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

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

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

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

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

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Effikaċja klinika u sigurtà

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

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

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

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

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

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

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

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

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) kien studju maħsub biex jittestja l-benefiċċju li 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 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.

Kanċer tal-ġilda mhux melanoma:

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

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

Assorbiment

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

Distribuzzjoni

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

Linearità/nuqqas ta' linearità

Irbesartan juri farmakokinetiċi linjari u proporzjonati mad-doża meta jingħata fuq il-firxa tad-doża ta' 10 sa 600 mg. Ġiet osservata zieda mhux proporzjonali, fl-assorbiment mill-halq meta tingħata doża iktar minn 600 mg; dan il-mekkaniżmu għadu mhux magħruf. It-tneħħija mill-ġisem kollu u renali hija 157-176 u 3.0-3.5 ml/min, rispettivament. Il-half-life ta' l-eliminazzjoni terminali ta' irbesartan hija 11-15-il siegħa. Il-konċentrazzjoni fissa fil-plażma tintlaħaq wara 3 ijiem minn meta tinbeda l-kura ta' darba kuljum. Kienet osservata akkumulazzjoni limitata ta' irbesartan ($< 20\%$) fil-plażma meta ngħatat doża darba kuljum repetuta. Fi studju ġew osservati konċentrazzjonijiet ta' irbesartan fil-plażma xi ftit ogħla fil-pazjenti nisa bi pressjoni għolja. Madankollu ma kienx hemm differenza fil-half-life u fl-akkumulazzjoni ta' irbesartan. M'hemmx bżonn aġġustar tad-doża f'pazjenti nisa. Il-valuri ta' irbesartan AUC u C_{max} kienu wkoll xi ftit iktar f'individwi akbar fl-età (≥ 65 senġha) milli fil-pazjenti żgħar (18-40 sena). Madankollu il-half-life terminali ma tiddlittx b'mod sinifikanti. M'hemmx bżonn aġġustar ta' doża f'individwi akbar fl-età. Il-medja tal-half life tal-plażma ta' hydrochlorothiazide ġiet irrapportata li tvarja minn 5-15-il siegħa.

Bijotrasformazzjoni

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

Eliminazzjoni

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

Indeboliment Renali

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

Indeboliment epatiku

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

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

Irbesartan/hydrochlorothiazide

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

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

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

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

ukoll osservati b' dozi aktar baxxi ta' dan l-antagonista iehor ta' l-angiotensin-II meta nghata flimkien ma' hydrochlorothiazide.

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

Irbesartan

Ma kienx hemm evidenza ta' anormalità sistemika jew tossicità li tattakka l-organu immirat b' dozi klinikament rilevanti. Fi studji mhux kliniċi ta' sigurtà, dozi għoljin ta' irbesartan (≥ 250 mg/kg/jum f' firien u ≥ 100 mg/kg/jum f' makakki) ikkawżaw tnaqqis fil-parametri taċ-ċelluli homor tad-demmm (eritrociti, emoglobina, ematokrit). B' dozi għoljin hafna (≥ 500 mg/kg/jum) tibdil diġenerattiv fil-kliewi (bħal nefrite interstizjali, nefħa tubulari, tubi bażofiliċi, żidiet fil-konċentrazzjonijiet ta' l-urea u tal-kreġatinina fil-plażma) ġew stimulati b' irbesartan f' firien u f' makakki u huma meqjusa bhala sekondarji għall-effetti ipotensivi tal-medicina li waslet għal tnaqqis fil-perfuzjoni renali. Iktar minn hekk irbesartan ikkaġuna iperplasja/ipertrofija taċ-ċelluli jukstaglomerulari (f' firien b' ≥ 90 mg/kg/jum, f' makakki b' ≥ 10 mg/kg/jum). Dan it-tibdil kollu kien ikkunsidrat li sehħ bl-azzjoni farmakoloġika ta' irbesartan. Għall-dozi terapewtiċi ta' irbesartan fil-bnedmin, ma jidherx li l-iperplasja/ipertrofija taċ-ċelluli renali jukstaglomerulari għandha xi rilevanza.

Ma kienx hemm evidenza ta' mutagenicità, klastoġenicità jew karċinoġenicità.

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 tossicità parentali (minn 50 sa 650 mg/kg/kuljum), inkluż mortalità fl-oġhla 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-annimali jindikaw li irbesartan radjotikkettjat jiġi rilevati f' feti tal-firien u tal-fniek. Irbesartan jiġi eliminat fil-halib ta' firien li jkunu qeġhdin iredgħu.

Studji fuq annimali b' irbesartan urew effetti tossiċi li jgħaddu (żieda fil-formazzjoni tal-hofor fil-pelvi renali, *hydroureter*, edema ta' taht il-ġilda) fil-feti tal-firien, li ġew risolvuti wara t-twelid. Fil-fniek, abort jew reassorbiment kmieni ta' l-embriju ġie nnotat b' dozi li kkaġunaw tossicità sinifikanti fl-omm, li nkludew mwiet. Ma ġewx osservati effetti teratoġeniċi fil-far jew fil-fenek.

Hydrochlorothiazide

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

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

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

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

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

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

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

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

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franza

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

EU/1/98/085/001-003
EU/1/98/085/007
EU/1/98/085/009

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 16 ta' Ottubru 1998
Data tal-aħħar tiġdid: 1 ta' Ottubru 2008

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Karvezide 300 mg/12.5 mg pilloli.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

Eċċipjent b'effett magħruf:

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

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola.

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

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kura għall-pressjoni għolja essenzjali.

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

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

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

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

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

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

Popolazzjonijiet Speċjali

Indeboliment renali

Minhabba li fih il-komponent ta' hydrochlorothiazide, Karvezide mhux irrikmandat għall-pazjenti b'disfunzjoni renali severa (tneħhija tal-kreatinina < 30 ml/min). F'din il-popolazzjoni, id-dijuretici

loop huma ppreferuti mit-thiazides. M'hemmx b'zonn ag'gustar tad-doza f'pazjenti b'indeboliment renali fejn il-tnehhija tal-krejinina renali hija ≥ 30 ml/min (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Indeboliment epatiku

Karvezide mhux indikat f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever. Thiazides ghandhom jigu uzati b'attenzjoni f'pazjenti b'indeboliment epatiku. M'hemmx b'zonn ag'gustar fid-doza ta' Karvezide f'pazjenti b'indeboliment epatiku minn hafif sa moderat (ara sezzjoni 4.3).

Persuni akbar fl-età

M'hemmx b'zonn ag'gustar fid-doza ta' Karvezide f'persuni akbar fl-età.

Popolazzjoni pedjatrika

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

Metodu ta' kif għandu jinghata

Għal użu orali.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu

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

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

Indeboliment renali u trapjant tal-kliwi: meta Karvezide jintuza f'pazjenti b'indeboliment tal-funzjoni renali, hija rrikmandata osservazzjoni perijodika tal-livelli tal-potassium fis-serum, tal-krejinina u tal-uric acid. M'hemmx esperjenza meta Karvezide jinghata lill-pazjenti li riċentament kellhom trapjant tal-kliwi. Karvezide m'għandux jintuza f'pazjenti b'indeboliment renali sever (tnehhija tal-krejinina < 30 ml/min) (ara sezzjoni 4.3). Pazjenti b'indeboliment tal-funzjoni renali jista' jkollhom azotemija assoċjata mad-dijuretiku thiazide. M'hemmx b'zonn ag'gustar fid-doza f'pazjenti b'indeboliment renali jekk il-tnehhija tal-krejinina tkun ≥ 30 ml/min. Madankollu, f'pazjenti b'indeboliment renali minn

ħafif sa moderat (tneħħija tal-kreġatinina ≥ 30 ml/min iżda < 60 ml/min) din id-doża fissa kombinata għandha tiġi mogħtija b'attenzjoni.

Imblokk doppju tas-sistema tar-renin-angiotensin-aldosterone (RAAS - renin-angiotensin-aldosterone system): hemm evidenza li l-użu fl-istess 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-superviżjoni ta' speċjalista u tkun sugġetta għal monitoraġġ frekwenti mill-qrib tal-funzjoni tal-kliwi, elettroliti u pressjoni tad-demm.

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

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

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

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

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

Żidiet fil-livelli tal-kolesterol u tat-trigliceridi ġew assoċjati mat-terapija diġuretika thiazide; madankollu b'doża ta' 12.5 mg ta' Karvezide, l-effetti li ġew irrapportati kienu minimi jew xejn. Tista' sseħħ iperuricemija jew tihrax gotta ċara f'xi pazjenti li jirċievu it-terapija thiazide.

Żbilanċ ta' l-elettroliti: bħal f'kull pazjent li jirċievi terapija diġuretika, għandhom jiġu determinati perjodikament fi spazju ta' żmien xieraq l-elettroliti fis-serum. Thiazides, li jinkludu hydrochlorothiazide, jistgħu jikkaġunaw żbilanċ fil-fluwidu jew fl-elettroliti (ipokalimja, iponatremja u alkalozji ipokloremika). Sintomi ta' allarm li jindikaw żbilanċ fil-fluwidu jew fl-elettroliti huma nixfa fil-ħalq, għatx, debbulizza, letarġija, ħedla, irrekwitezza, uġiġħ fil-muskoli jew bugħawwieġ, għeja kbira muskolari, pressjoni baxxa, oligurja, takikardija, u disturbi gastrointestinali bħal dardir jew rimettar.

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

M'hemm l-ebda evidenza li turi li irbesartan inaqqs jew jimpedixxi l-iponatremija kkaġunata mid-dijuretiċi. Ġeneralment, in-nuqqas tal-chloride jkun hafif u hafna drabi ma jinhtieġx li tinghata kura.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Effużjoni korojdali, Mijopija Akuta u Glawkoma Akuta Sekondarja ta' Għeluq tal-Angolu: mediċini li fihom sulfonamide jew derivat ta' sulfonamide, jistgħu jikkawżaw reazzjoni idjosinkratika, u dan jista' jirriżulta f'effużjoni korojdali b'difett fil-kamp viżiv, mijopija temporanja u glawkoma akuta ta' għeluq tal-angolu. Filwaqt li hydrochlorothiazide huwa sulfonamide, każijiet iżolati biss ta' glawkoma akuta ta' għeluq tal-angolu ġew irrapportati s'issa b'hydrochlorothiazide. Is-sintomi jinkludu bidu akut ta' preċiżjoni viżiva mnaqqsa jew uġiġħ okulari u normalment dan issehħ wara ftit siegħat sa ġimġhat mill-bidu tat-tehid tal-mediċina. Glawkoma akuta ta' għeluq tal-angolu mhux ikkurata twassal għal telfien permanenti fil-vista. Il-kura primarja hija li t-tehid tal-mediċina jieqaf kemm jista' jkun malajr. Jista' jkun hemm bżonn li jiġu kkunsidrati kuri mediċi jew kirurġiċi fil-pront jekk il-pessjoni fl-għajn tibqa' mhux ikkontrollata. Fatturi ta' riskju għall-iżvilupp ta' glawkoma akuta tal-għeluq tal-angolu jistgħu jinkludu storja ta' allergija għal sulfonamide jew għall-penicillina (ara sezzjoni 4.8).

Eċċipjenti:

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

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

Kanċer tal-ġilda mhux melanoma

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

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

Tossicità Respiratorja Akuta

B'mod rari ħafna ġew irrapportati każijiet severi ta' tossicità respiratorja akuta, inkluż is-sindromu ta' diffikultà respiratorja akuta (ARDS *acute respiratory distress syndrome*) wara t-teħid ta' hydrochlorothiazide. Tipikament edema pulmonari tiżviluppa fi żmien minuti sa sigħat mit-teħid ta' hydrochlorothiazide. Mill-bidu, is-sintomi jinkludu dispnea, deni, deterjorazzjoni pulmonari u ipotensjoni. Jekk tiġi ssuspettata dijanjosi ta' ARDS, Karvezide għandu jitwaqqaf u jingħataw trattamenti xieraq. Hydrochlorothiazide m'għandux jingħataw lil pazjenti li precedentement kellhom ARDS wara li hadu hydrochlorothiazide.

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

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

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

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

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

Prodotti medicinali affettwati b'tibdil tal-potassium fis-serum: osservazzjoni perjodika tal-potassium fis-serum hija rrikmandata meta Karvezide jiġi mogħti flimkien ma' prodotti medicinali oħra affettwati b'disturbi tal-potassium fis-serum (p.e. digitalis glycosides, antiaritmici).

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

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

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

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

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

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

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

Cholestyramine u Colestipol resins: l-assorbiment ta' hydrochlorothiazide jiġi imfixkel fil-preżenza ta' anionic exchange resins. Karvezide għandu jittieħed mill-inqas siegħa qabel jew erba' sigħat wara dawn il-medicini;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Antagonisti ta' Reċetturi ta' Angiotensin II (AIIRAs)

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

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

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

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

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

Hydrochlorothiazide

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

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

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

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

Treddiġh

Antagonisti ta' Reċetturi ta' Angiotensin II (AIIRAs)

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

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

Hydrochlorothiazide

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

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

L-għoti ta' irbesartan/hydrochlorothiazide flimkien

Fost 898 pazjent bil-pressjoni għolja li ħadu diversi doži ta' irbesartan/hydrochlorothiazide (medda ta' 37.5 mg/6.25 mg għal 300 mg/25 mg) fi provi bil-plaċebo bħala kontroll, 29.5% tal-pazjenti esperjenzaw reazzjonijiet avversi. L-aktar reazzjonijiet avversi komuni rapportati kienu sturdament

(5.6%), gheja (4.9%), tqalligh/dardir (1.8%), u awrinazzjoni abnormali (1.4%). Barra minn hekk, židiet fin-nitroġenu tal-urea fid-dem (BUN) (2.3%), creatine kinase (1.7%), u kreatinina (1.1%) kienu osservati ta' spiss fil-provi.

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

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

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

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

Tabella 2: Reazzjonijiet avversi rrapportati ma' l-użu ta' irbesartan waħdu		
<i>Disturbi tad-dem u tas-</i>	Mhux magħrufa:	anemija, tromboċitopenija

<i>sistema limfatika</i>		
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata:</i>	Mhux komuni:	uġiġh fis-sider
<i>Disturbi fis-sistema immuni</i>	Mhux magħruf	Reazzjoni anafilattika inkluż xokk anafilattiku
<i>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</i>	Mhux magħruf	ipogliċemija

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

<i>Investigazzjonijiet:</i>	Mhux magħrufa:	żbilanċ fl-elettroliti (li tinkludi l-ipokalemija u l-iponatremja, ara sezzjoni 4.4), iperuriċemija glikożurja, ipergliċemija, żieda fil-kolesterol u trigliċeridi
<i>Disturbi fil-qalb:</i>	Mhux magħrufa:	arritmji kardijaċi
<i>Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika:</i>	Mhux magħrufa:	anemija aplastika, dipressjoni tal-mudullun ta' l-għadam, newtropsenja/agranuloċitozi, anemija emolitika, lewkopenja, tromboċitopenja
<i>Disturbi fis-sistema nervuża:</i>	Mhux magħrufa:	vertigo, parasteżija, sturdament, irrekwiżtezza
<i>Disturbi fl-għajnejn:</i>	Mhux magħrufa:	vista mċajpra li tgħaddi, xanthopsia, mijopija akuta u glawkoma akuta sekondarja ta' għeluq tal-angolu, effużjoni korjojda
<i>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali:</i>	Rari ħafna: Mhux magħrufa:	sindromu ta' diffikultà respiratorja akuta (ARDS) (ara sezzjoni 4.4) diffikultà respiratorja (inkluż pulmonite u edema pulmonari)
<i>Disturbi gastro-intestinali:</i>	Mhux magħrufa:	pankreatite, anoressja, dijarea, stitikezza, irritazzjoni fl-istonku, sijaladenite, nuqqas ta' aptit
<i>Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja:</i>	Mhux magħrufa:	nefrite interstizjali, disfunzjoni renali
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda:</i>	Mhux magħrufa:	reazzjonijiet anafilattiċi, nekroliżi epidermali tossika, anġite nekrotizzanti (vaskulite, vaskulite kutanja), reazzjonijiet tal-ġilda bħal lupus eritematożi, riattivazzjoni tal-lupus eritematożi kutanja, reazzjonijiet fotosensittivi, raxx, urtikarja
<i>Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi:</i>	Mhux magħrufa:	għeja, spażmu tal-muskoli
<i>Disturbi vaskulari:</i>	Mhux magħrufa:	pressjoni baxxa tal-qagħda
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata:</i>	Mhux magħrufa:	deni
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara:</i>	Mhux magħrufa:	suffeġra (suffeġra intraepatika kolestatika)
<i>Disturbi psikjatriċi:</i>	Mhux magħrufa:	dipressjoni, disturbi fl-irqad
<i>Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi):</i>	Mhux magħrufa:	kanċer tal-ġilda mhux melanoma (Karċinoma ta' ċellola bażali u Karċinoma ta' ċellola skwamuża)

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

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

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

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

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

Irbesartan ma jitneħħiex bl-embedjalizi. Ma ġiex stabbilit kemm jitneħħa hydrochlorothiazide bid-dijalizi tad-demem.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Mekkanizmu ta' azzjoni

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

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

Hydrochlorothiazide huwa dijuretiku thiazide. Għad mhux magħruf għal kollox il-mekkanizmu ta' l-effett anti-ipertensiv tad-dijuretiċi tat-tip thiazide. Thiazides jaffettwaw il-mekkanizmu tubulari

renali tar-riassorbiment ta' l-elettroliti u jżidu direttament l-eskrezżjoni tas-sodium u tal-chloride f'ammonti kważi ekwivalenti. L-azzjoni dijuretika ta' hydrochlorothiazide tnaqqas il-volum tal-plażma, iżżid l-attività tar-renin fil-plażma, u żżid it-tmexxija ta' l-aldosterone, bil-konsegwenza li żżid it-telf ta' potassium u bicarbonate fl-awrina u tnaqqas il-potassium fis-serum. Preżumibbilment minħabba l-inblukkar fis-sistema renin-angiotensin-aldosterone, meta hydrochlorothiazide jingħata flimkien ma' irbesartan jista' jinqaleb bil-kontra t-telf tal-potassium assoċjat ma' dawn id-dijuretiċi. Bil-hydrochlorothiazide, id-dijurezi tibda' fi żmien 2 sigħat, u l-ogħla effett ikun wara madwar 4 sigħat, waqt li l-azzjoni ddum madwar 6-12-il siegħa.

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

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

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

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

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

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

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

Effikaċja klinika u sigurtà

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

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

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

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

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

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

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) kien studju maħsub biex jittestja l-benefiċċju li jżied aliskiren ma' terapija standard ta' inibitur ta' ACE jew imblokkatur tar-riċetturi ta' angiotensin II f'pazjenti b'dijabete mellitus tip 2 u mard kroniku tal-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.

Kanċer tal-ġilda mhux melanoma:

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

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

Assorbiment

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

Distribuzzjoni

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

Linearità/nuqqas ta' linearità

Irbesartan juri farmakokinetiċi linjari u proporzjonati mad-doża meta jinghata fuq il-firxa tad-doża ta' 10 sa 600 mg. Giet osservata zieda mhux proporzjonali, fl-assorbiment mill-halq meta tinghata doża iktar minn 600 mg; dan il-mekkaniżmu għadu mhux magħruf. It-tneħhija mill-ġisem kollu u renali hija 157-176 u 3.0-3.5 ml/min, rispettivament. Il-half-life ta' l-eliminazzjoni terminali ta' irbesartan hija 11-15-il siegħa. Il-konċentrazzjoni fissa fil-plażma tintlaħaq wara 3 ijiem minn meta tinbeda l-kura ta' darba kuljum. Kienet osservata akkumulazzjoni limitata ta' irbesartan ($< 20\%$) fil-plażma meta ngħatat doża darba kuljum repetuta. Fi studju ġew osservati konċentrazzjonijiet ta' irbesartan fil-plażma xi ftit oghla fil-pazjenti nisa bi pressjoni għolja. Madankollu ma kienx hemm differenza fil-half-life u fl-akkumulazzjoni ta' irbesartan. M'hemmx bżonn aġġustar tad-doża f'pazjenti nisa. Il-valuri ta' irbesartan AUC u C_{max} kienu wkoll xi ftit iktar f'individwi akbar fl-età (≥ 65 senegħa) milli fil-pazjenti żgħar (18-40 sena). Madankollu il-half-life terminali ma tbiddlitx b'mod sinifikanti. M'hemmx bżonn aġġustar ta' doża f'individwi akbar fl-età. Il-medja tal-half life tal-plażma ta' hydrochlorothiazide giet irrapportata li tvarja minn 5-15-il siegħa.

Bijotrasformazzjoni

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

Eliminazzjoni

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

Indeboliment Renali

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

Indeboliment epatiku

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

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

Irbesartan/hydrochlorothiazide

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

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

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

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

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

Irbesartan

Ma kienx hemm evidenza ta' anormalità sistemika jew tossicità li tattakka l-organu immirat b'dozi klinikament rilevanti. Fi studji mhux kliniċi ta' sigurtà, dozi għoljin ta' irbesartan (≥ 250 mg/kg/jum f'firien u ≥ 100 mg/kg/jum f'makakki) ikkawżaw tnaqqis fil-parametri taċ-ċelluli homor tad-demem (eritrociti, emoglobina, ematokrit). B'dozi għoljin hafna (≥ 500 mg/kg/jum) tibdil diġenerattiv fil-kliwi (bħal nefrite interstizjali, nefħa tubulari, tubi bażofiliċi, židiet fil-konċentrazzjonijiet ta' l-urea u tal-kreatinina fil-plażma) ġew stimolati b'irbesartan f'firien u f'makakki u huma meqjusa bħala sekondarji għall-effetti ipotensivi tal-medicina li waslet għal tnaqqis fil-perfużjoni renali. Iktar minn hekk irbesartan ikkaġuna iperplasja/ipertrofija taċ-ċelluli jukstaglomerulari (f'firien b' ≥ 90 mg/kg/jum, f'makakki b' ≥ 10 mg/kg/jum). Dan it-tibdil kollu kien ikkonsidrat li sehħ bl-azzjoni farmakoloġika ta' irbesartan. Għall-dozi terapewtiċi ta' irbesartan fil-bnedmin, ma jidherx li l-iperplasja/ipertrofija taċ-ċelluli renali jukstaglomerulari għandha xi rilevanza.

Ma kienx hemm evidenza ta' mutagenicità, klastoġenicità jew karċinoġenicità.

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 tossicità parentali (minn 50 sa 650 mg/kg/kuljum), inkluż mortalità fl-oghla 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-annimali 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 annimali b'irbesartan urew effetti tossiċi li jgħaddu (żieda fil-formazzjoni tal-hofor fil-pelvi renali, *hydroureter*, edema ta' taħt il-ġilda) fil-feti tal-firien, li ġew risolvuti wara t-twelid. Fil-fniek, abort jew reassorbiment kmieni ta' l-embriju ġie nnotat b'dozi li kkaġunaw tossicità sinifikanti fl-omm, li nkludew mwiet. Ma ġewx osservati effetti teratoġeniċi fil-far jew fil-fenek.

Hydrochlorothiazide

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

6. TAGHRIF FARMACEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

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

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

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

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

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

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

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

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franza

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

EU/1/98/085/004-006
EU/1/98/085/008
EU/1/98/085/010

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 16 ta' Ottubru 1998
Data tal-aħħar tiġdid: 1 ta' Ottubru 2008

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

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

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

Eċċipjent b'effett magħruf:

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

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

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

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kura għall-pressjoni għolja essenzjali.

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

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

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

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

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

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

Popolazzjonijiet Speċjali

Indeboliment renali

Minhabba li fih il-komponent ta' hydrochlorothiazide, Karvezide mhux irrikmandat għall-pazjenti b'disfunzjoni renali severa (tneħhija tal-kreatinina < 30 ml/min). F'din il-popolazzjoni, id-dijuretiki

loop huma ppreferuti mit-thiazides. M'hemmx b'zonn ag'gustar tad-doza f'pazjenti b'indeboliment renali fejn il-tnehhija tal-krejinina renali hija ≥ 30 ml/min (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Indeboliment epatiku

Karvezide mhux indikat f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever. Thiazides ghandhom jigu uzati b'attenzjoni f'pazjenti b'indeboliment epatiku. M'hemmx b'zonn ag'gustar fid-doza ta' Karvezide f'pazjenti b'indeboliment epatiku minn hafif sa moderat (ara sezzjoni 4.3).

Persuni akbar fl-età

M'hemmx b'zonn ag'gustar fid-doza ta' Karvezide f'persuni akbar fl-età.

Popolazzjoni pedjatrika

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

Metodu ta' kif għandu jinghata

Għal użu orali.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

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

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

Indeboliment renali u trapjant tal-kliwi: meta Karvezide jintuza f'pazjenti b'indeboliment tal-funzjoni renali, hija rrikmandata osservazzjoni perijodika tal-livelli tal-potassium fis-serum, tal-krejinina u tal-uric acid. M'hemmx esperjenza meta Karvezide jinghata lill-pazjenti li riċentament kellhom trapjant tal-kliwi. Karvezide m'għandux jintuza f'pazjenti b'indeboliment renali sever (tnehhija tal-krejinina < 30 ml/min) (ara sezzjoni 4.3). Pazjenti b'indeboliment tal-funzjoni renali jista' jkollhom azotemija assoċjata mad-dijuretiku thiazide. M'hemmx b'zonn ag'gustar fid-doza f'pazjenti b'indeboliment renali jekk il-tnehhija tal-krejinina tkun ≥ 30 ml/min. Madankollu, f'pazjenti b'indeboliment renali minn

ħafif sa moderat (tneħħija tal-kreġatinina ≥ 30 ml/min iżda < 60 ml/min) din id-doża fissa kombinata għandha tiġi mogħtija b'attenzjoni.

Imblokk doppju tas-sistema tar-renin-angiotensin-aldosterone (RAAS - renin-angiotensin-aldosterone system): hemm evidenza li l-użu fl-istess 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-superviżjoni ta' speċjalista u tkun sugġetta għal monitoraġġ frekwenti mill-qrib tal-funzjoni tal-kliwi, elettroliti u pressjoni tad-demm.

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

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

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

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

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

Żidiet fil-livelli tal-kolesterol u tat-trigliceridi ġew assoċjati mat-terapija diġuretika thiazide; madankollu b'doża ta' 12.5 mg ta' Karvezide, l-effetti li ġew irrapportati kienu minimi jew xejn. Tista' sseħħ iperuricemija jew tihrax gotta ċara f'xi pazjenti li jirċievu it-terapija thiazide.

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

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

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

M'hemm l-ebda evidenza li turi li irbesartan inaqqs jew jimpedixxi l-iponatremija kkaġunata mid-dijuretiċi. Ġeneralment, in-nuqqas tal-chloride jkun hafif u hafna drabi ma jinhtieġx li tinghata kura.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Effużjoni korojdali, Mijopija Akuta u Glawkoma Akuta Sekondarja ta' Għeluq tal-Angolu: mediċini li fihom sulfonamide jew derivat ta' sulfonamide, jistgħu jikkawżaw reazzjoni idjosinkratika, u dan jista' jirriżulta f'effużjoni korojdali b'difett fil-kamp viżiv, mijopija temporanja u glawkoma akuta ta' għeluq tal-angolu. Filwaqt li hydrochlorothiazide huwa sulfonamide, każijiet iżolati biss ta' glawkoma akuta ta' għeluq tal-angolu ġew irrapportati s'issa b'hydrochlorothiazide. Is-sintomi jinkludu bidu akut ta' preċiżjoni viżiva mnaqqsa jew uġiġh okulari u normalment dan issehh wara ftit siegħat sa ġimġat mill-bidu tat-tehid tal-mediċina. Glawkoma akuta ta' għeluq tal-angolu mhux ikkurata twassal għal telfien permanenti fil-vista. Il-kura primarja hija li t-tehid tal-mediċina jieqaf kemm jista' jkun malajr. Jista' jkun hemm bżonn li jiġu kkunsidrati kuri mediċi jew kirurġiċi fil-pront jekk il-pessjoni fl-għajn tibqa' mhux ikkontrollata. Fatturi ta' riskju għall-iżvilupp ta' glawkoma akuta tal-għeluq tal-angolu jistgħu jinkludu storja ta' allergija għal sulfonamide jew għall-penicillina (ara sezzjoni 4.8).

Eċċipjenti:

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

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

Kanċer tal-ġilda mhux melanoma

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

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

Tossicità Respiratorja Akuta

B'mod rari ħafna ġew irrapportati każijiet severi ta' tossicità respiratorja akuta, inkluż is-sindromu ta' diffikultà respiratorja akuta (ARDS *acute respiratory distress syndrome*) wara t-teħid ta' hydrochlorothiazide. Tipikament edema pulmonari tiżviluppa fi żmien minuti sa sigħat mit-teħid ta' hydrochlorothiazide. Mill-bidu, is-sintomi jinkludu dispnea, deni, deterjorazzjoni pulmonari u ipotensjoni. Jekk tiġi ssuspettata dijanjosi ta' ARDS, Karvezide għandu jitwaqqaf u jingħataw trattamenti xieraq. Hydrochlorothiazide m'għandux jingħataw lil pazjenti li precedentement kellhom ARDS wara li hadu hydrochlorothiazide.

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

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

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

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

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

Prodotti medicinali affettwati b'tibdil tal-potassium fis-serum: osservazzjoni perjodika tal-potassium fis-serum hija rrikmandata meta Karvezide jiġi mogħti flimkien ma' prodotti medicinali oħra affettwati b'disturbi tal-potassium fis-serum (p.e. digitalis glycosides, antiaritmici).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Antagonisti ta' Reċetturi ta' Angiotensin II (AIIRAs)

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

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

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

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

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

Hydrochlorothiazide

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

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

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

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

Treddiġh

Antagonisti ta' Reċetturi ta' Angiotensin II (AIIRAs)

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

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

Hydrochlorothiazide

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

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

L-ġhoti ta' irbesartan/hydrochlorothiazide flimkien

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

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

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

Tabella 1: Reazzjonijiet Avversi fi Provi Kkontrollati bi Plaċebo u Rapportati Spontanji

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

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

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

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

Irbesartan ma jitneħħiex bl-omodjalizi. Ma ġiex stabbilit kemm jitneħħa hydrochlorothiazide bid-dijalizi tad-demmm.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

Irbesartan huwa antagonist qawwi, attiv mill-ħalq, antagonist selettiv tar-riċettur angiotensin-II (sub tip AT₁). Huwa mistenni li jimblokka l-azzjonijiet kollha ta' l-angiotensin-II medjati mir-riċettur AT₁, mingħajr m'għandu x'jaqsam ma' l-orijini jew rotta ta' sintezi ta' l-angiotensin-II. L-antagoniżmu

selettiv tar-riċetturi ta' l-angiotensin-II (AT₁), jirriżulta f'żidiet fil-livelli fil-plażma ta' renin u fil-livelli ta' angiotensin-II, u fi tnaqqis fil-konċentrazzjoni tal-plażma aldosterone. Il-livelli tal-potassium fis-serum mhumiex affettwati b'mod sinifikanti b'irbesartan waħdu f'dozi rrikmandati lill-pazjenti li m'għandhomx riskju ta' żbilanċ ta' l-elettroliti (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5). Irbesartan ma jinpedixx l-ACE (kinase-II), enzima li tiġġenera l-angiotensin-II u tiddiżintegra ukoll il-bradikininina f'metaboliti inattivi. Irbesartan m'għandux bżonn ta' attivazzjoni metabolika biex ikun attiv.

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

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

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

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

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

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

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

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

Effikaċja klinika u sigurtà

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

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

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

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

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

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

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

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

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) kien studju maħsub biex jittestja l-benefiċċju li jiddied 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 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.

Kanċer tal-ġilda mhux melanoma:

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

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

Assorbiment

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

Distribuzzjoni

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

Linearità/nuqqas ta' linearità

Irbesartan juri farmakokinetiċi linjari u proporzjonati mad-doża meta jingħata fuq il-firxa tad-doża ta' 10 sa 600 mg. Ġiet osservata zieda mhux proporzjonali, fl-assorbiment mill-halq meta tingħata doża iktar minn 600 mg; dan il-mekkaniżmu għadu mhux magħruf. It-tneħħija mill-ġisem kollu u renali hija 157-176 u 3.0-3.5 ml/min, rispettivament. Il-half-life ta' l-eliminazzjoni terminali ta' irbesartan hija 11-15-il siegħa. Il-konċentrazzjoni fissa fil-plażma tintlaħaq wara 3 ijiem minn meta tinbeda l-kura ta' darba kuljum. Kienet osservata akkumulazzjoni limitata ta' irbesartan (< 20%) fil-plażma meta ngħatat doża darba kuljum repetuta. Fi studju ġew osservati konċentrazzjonijiet ta' irbesartan fil-plażma xi ftit oghla fil-pazjenti nisa bi pressjoni għolja. Madankollu ma kienx hemm differenza fil-half-life u fl-akkumulazzjoni ta' irbesartan. M'hemmx bżonn aġġustar tad-doża f'pazjenti nisa. Il-valuri ta' irbesartan AUC u C_{max} kienu wkoll xi ftit iktar f'individwi akbar fl-età (≥ 65 senġha) milli fil-pazjenti żgħar (18-40 sena). Madankollu il-half-life terminali ma tbiddlitx b'mod sinifikanti. M'hemmx bżonn

aġġustar ta' doża f'individwi akbar fl-età. Il-medja tal-half life tal-plażma ta' hydrochlorothiazide għet irrapportata li tvarja minn 5-15-il siegħa.

Bijotrasformazzjoni

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

Eliminazzjoni

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

Indeboliment Renali

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

Indeboliment epatiku

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

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

Irbesartan/hydrochlorothiazide

It-tossicità potenzjali tal-kombinazzjoni ta' irbesartan/hydrochlorothiazide wara li tingħata mill-halq għet evalwata f'firien u f'makakki (*macaques*) waqt studji li damu sa 6 xhur. Ma għewx osservati sejbiet tossikologiċi, ta' relevanza, waqt l-użu terapewtiku fil-bniedem. It-tibdiliet li ġejjin, osservati f'firien u f'makakki li rċewew il-kombinazzjoni ta' irbesartan/hydrochlorothiazide f'dozi ta' 10/10 u 90/90 mg/kg/jum, dehru wkoll b'wieħed minn dawn iż-żewġ mediċini waħidhom u/jew kienu sekondarji għal tnaqqis tal-pessjoni (ma għewx osservati interazzjonijiet tossikologiċi sinifikanti):

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

Il-parti l-kbira mill-effetti msemmija hawn fuq jidhru li għaw minhabba l-attività farmakoloġika ta' irbesartan (imblokk ta' l-inibizzjoni stimolata minn angiotensin-II tal-helsien ta' renin, b'stimulazzjoni ta' ċelluli li jipproduċu renin) u jseħħu wkoll b'impedituri ta' enzimi li jikkonvertu angiotensin. Dawn

is-sejbiet jidhru li m'ghandhomx rilevanza għall-użu ta' doži terapewtiċi ta' irbesartan/hydrochlorothiazides fil-bnedmin.

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

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

Irbesartan

Ma kienx hemm evidenza ta' anormalità sistemika jew tossiċità li tattakka l-organu immirat b'doži klinikament rilevanti. Fi studji mhux kliniċi ta' sigurtà, doži għoljin ta' irbesartan (≥ 250 mg/kg/jum f'firien u ≥ 100 mg/kg/jum f'makakki) ikkawżaw tnaqqis fil-parametri taċ-ċelluli homor tad-demem (eritrociti, emoglobina, ematokrit). B'doži għoljin hafna (≥ 500 mg/kg/jum) tibdil digenerattiv fil-kliwi (bħal nefrite interstizjali, nefha tubulari, tubi bażofiliċi, żidiet fil-konċentrazjonijiet ta' l-urea u tal-kreatinina fil-plażma) ġew stimulat b'irbesartan f'firien u f'makakki u huma meqjusa bħala sekondarji għall-effetti ipotensivi tal-mediċina li waslet għal tnaqqis fil-perfużjoni renali. Iktar minn hekk irbesartan ikkaġuna iperplasja/ipertrofija taċ-ċelluli jukstaglomerulari (f'firien b' ≥ 90 mg/kg/jum, f'makakki b' ≥ 10 mg/kg/jum). Dan it-tibdil kollu kien ikkonsidrat li seħħ bl-azzjoni farmakoloġika ta' irbesartan. Għall-doži terapewtiċi ta' irbesartan fil-bnedmin, ma jidherx li l-iperplażja/ipertrofija taċ-ċelluli renali jukstaglomerulari għandha xi rilevanza.

Ma kienx hemm evidenza ta' mutaġeniċità, klastoġeniċità 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-oġġla 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-annimali jindikaw li irbesartan radjotikkettjat jġi rilevat f'feti tal-firien u tal-fniek. Irbesartan jġi 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*, edema ta' taħt il-ġilda) fil-feti tal-firien, li ġew risolvuti wara t-twelid. Fil-fniek, abort jew reassorbiment kmieni ta' l-embriju ġie nnotat b'doži li kkaġunaw tossiċità sinifikanti fl-omm, li nkludew mwiet. Ma ġewx osservati effetti teratoġeniċi fil-far jew fil-fenek.

Hydrochlorothiazide

Għalkemm instabet evidenza ekwivoka għall-effett genotossiku u karċinoġeniku f'xi mudelli sperimentali, l-esperjenza estensiva fil-bnedmin b'hydrochlorothiazide ma rnexxilhiex turi assoċjazzjoni bejn l-użu tagħha u żieda fin-neoplażmi.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola:

Lactose monohydrate

Microcrystalline cellulose
Croscarmellose sodium
Hypromellose
Silicon dioxide
Magnesium stearate

Kisja b'rita:
Lactose monohydrate
Hypromellose
Titanium dioxide
Macrogol 3000
Ferric oxides ħomor u sofor
Carnauba wax

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

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

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

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema

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

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

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franza

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

EU/1/98/085/011-015

EU/1/98/085/021

EU/1/98/085/029

EU/1/98/085/032

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 16 ta' Ottubru 1998

Data tal-aħħar tiġdid: 16 ta' Ottubru 2008

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

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

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

Eċċipjent b'effett magħruf:

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

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

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

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kura għall-pressjoni għolja essenzjali.

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

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

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

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

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

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

Popolazzjonijiet Speċjali

Indeboliment renali

Minhabba li fih il-komponent ta' hydrochlorothiazide, Karvezide mhux irrikmandat għall-pazjenti b'disfunzjoni renali severa (tneħhija tal-kreatinina < 30 ml/min). F'din il-popolazzjoni, id-dijuretici

loop huma ppreferuti mit-thiazides. M'hemmx b'zonn ag'gustar tad-doża f'pazjenti b'indeboliment renali fejn il-tnehhija tal-krejinina renali hija ≥ 30 ml/min (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Indeboliment epatiku

Karvezide mhux indikat f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever. Thiazides ghandhom jigu uzati b'attenzjoni f'pazjenti b'indeboliment epatiku. M'hemmx b'zonn ag'gustar fid-doża ta' Karvezide f'pazjenti b'indeboliment epatiku minn hafif sa moderat (ara sezzjoni 4.3).

Persuni akbar fl-età

M'hemmx b'zonn ag'gustar fid-doża ta' Karvezide f'persuni akbar fl-età.

Popolazzjoni pedjatrika

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

Metodu ta' kif għandu jinghata

Għal użu orali.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

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

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

Indeboliment renali u trapjant tal-kliwi: meta Karvezide jintuża f'pazjenti b'indeboliment tal-funzjoni renali, hija rrikmandata osservazzjoni perijodika tal-livelli tal-potassium fis-serum, tal-krejinina u tal-uric acid. M'hemmx esperjenza meta Karvezide jinghata lill-pazjenti li riċentament kellhom trapjant tal-kliwi. Karvezide m'għandux jintuża f'pazjenti b'indeboliment renali sever (tnehhija tal-krejinina < 30 ml/min) (ara sezzjoni 4.3). Pazjenti b'indeboliment tal-funzjoni renali jista' jkollhom azotemija assoċjata mad-dijuretiku thiazide. M'hemmx b'zonn ag'gustar fid-doża f'pazjenti b'indeboliment renali jekk il-tnehhija tal-krejinina tkun ≥ 30 ml/min. Madankollu, f'pazjenti b'indeboliment renali minn

ħafif sa moderat (tneħħija tal-kreġatinina ≥ 30 ml/min iżda < 60 ml/min) din id-doża fissa kombinata għandha tiġi mogħtija b'attenzjoni.

Imblokk doppju tas-sistema tar-renin-angiotensin-aldosterone (RAAS - renin-angiotensin-aldosterone system): hemm evidenza li l-użu fl-istess 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 mhux 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-superviżjoni ta' speċjalista u tkun sugġetta għal monitoraġġ frekwenti mill-qrib tal-funzjoni tal-kliwi, elettroliti u pressjoni tad-demm.

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

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

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

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

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

Żidiet fil-livelli tal-kolesterol u tat-trigliceridi ġew assoċjati mat-terapija diuretika thiazide; madankollu b'doża ta' 12.5 mg ta' Karvezide, l-effetti li ġew irrapportati kienu minimi jew xejn. Tista' sseħħ iperuricemija jew tħrax għat-tarax f'xi pazjenti li jirċievu it-terapija thiazide.

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

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

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

M'hemm l-ebda evidenza li turi li irbesartan inaqqs jew jimpedixxi l-iponatremija kkaġunata mid-dijuretiċi. Ġeneralment, in-nuqqas tal-chloride jkun hafif u hafna drabi ma jinhtieġ li tinghata kura.

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

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

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

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

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

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

L-użu ta' dijuretiċi thiazide ġie rrapportat li jaggrava jew jattiva lupus erythematosus sistemiku. Każijiet ta' reazzjonijiet ta' fotosensittività ġew irrapportati b'dijuretiċi ta' thiazides (ara sezzjoni 4.8). Jekk issehh reazzjoni ta' fotosensittività matul it-trattament, huwa rrakkomandat li t-trattament jitwaqqaf. Jekk jitqies li jkun hemm bżonn l-għoti mill-ġdid ta' dijuretiku, huwa rrakkomandat li jiġu protetti partijiet esposti għax-xemx jew għal UVA artifiċjali.

Tqala: antagonisti tar-riċettur ta' angiotensin II ma għandhomx jinbdew matul it-tqala. Sakemm terapija b'AIRA ma tkunx meqjusa essenzjali, il-pazjenti li jkun 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 ddiġanjostikata tqala, trattament b'AIRA għandu jitwaqqaf minnufih, u jekk xieraq, għandha tinbeda terapija alternattiva (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.6).

Effużjoni korojdali, Mijopija Akuta u Glawkoma Akuta Sekondarja ta' Għeluq tal-Angolu: mediċini li fihom sulfonamide jew derivat ta' sulfonamide, jistgħu jikkawżaw reazzjoni idjosinkratika, u dan jista' jirriżulta f'effużjoni korojdali b'difett fil-kamp viżiv, mijopija temporanja u glawkoma akuta ta' għeluq tal-angolu. Filwaqt li hydrochlorothiazide huwa sulfonamide, każijiet iżolati biss ta' glawkoma akuta ta' għeluq tal-angolu ġew irrapportati s'issa b'hydrochlorothiazide. Is-sintomi jinkludu bidu akut ta' preċiżjoni viżiva mnaqqsa jew uġiġh okulari u normalment dan issehh wara ftit siegħat sa ġimgħat mill-bidu tat-tehid tal-mediċina. Glawkoma akuta ta' għeluq tal-angolu mhux ikkurata twassal għal telfien permanenti fil-vista. Il-kura primarja hija li t-tehid tal-mediċina jieqaf kemm jista' jkun malajr. Jista' jkun hemm bżonn li jiġu kkunsidrati kuri mediċi jew kirurgiċi fil-pront jekk il-pessjoni fl-għajjn tibqa' mhux ikkontrollata. Fatturi ta' riskju għall-iżvilupp ta' glawkoma akuta tal-għeluq tal-angolu jistgħu jinkludu storja ta' allergija għal sulfonamide jew għall-penicillina (ara sezzjoni 4.8).

Eċċipjenti:

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

Karvezide 300 mg/12.5 mg pillola miksija b'rita fiha s-sodium. Din il-mediċina fiha inqas minn mmol 1 ta' sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri tista' tgħid essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

Kanċer tal-ġilda mhux melanoma

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

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

Tossicità Respiratorja Akuta

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

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

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

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

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

Prodotti mediċinali li jaffettwaw il-potassium: l-effett fit-tnaqqis ta' potassium ikkaġunat minn hydrochlorothiazide jonqos minħabba l-effett potassium-sparing ta' irbesartan. Madankollu, dan l-effett ta' hydrochlorothiazide fuq il-potassium fis-serum, huwa mistenni li jiżdied bi prodotti mediċinali oħra assoċjati ma' telf ta' potassium u ipokalimja (p.e. diuretici kalijuretici oħra, lassativi, amphotericin, carbenoxolone, penicillin G sodium). Minn naħa l-oħra, ibbażat fuq l-esperjenza bl-użu ta' prodotti mediċinali oħra li jostakolaw is-sistema ta' renin-angiotensin, użu konkomitanti ta' diuretici potassium-sparing, supplimenti tal-potassium, sostituti tal-melħ li fihom il-potassium u mediċini oħra

li jistgħu jżidu l-livelli tal-potassium fis-serum (p.e. heparin sodium) jistgħu jwasslu għal żidied tal-potassium fis-serum. Monitoraġġ adegwat tal-potassium fis-serum f'pazjenti f'riskju huwa rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Antagonisti ta' Reċetturi ta' Angiotensin II (AIIRAs)

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

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

Espożizzjoni għal terapija AIIRA matul it-tieni u t-tielet trimestri hija magħrufa li twassal għal tossiċità tal-fetu uman (tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi, oligohydramnios, tnaqqis fl-ossifikazzjoni tal-ghadam 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 ommijietom hađu AIIRAs għandhom jiġu osservati mill-qrib għal pressjoni baxxa (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Hydrochlorothiazide

Ftit hemm esperjenza b'hydrochlorothiazide waqt tqala, b' mod speċjali matul l-ewwel trimestru. Studji f'annali mhux biżżejjed. Hydrochlorothiazide jaqsam il-plaċenta. Fuq il-baži tal-mekkanizmu ta' azzjoni farmakoloġika ta' hydrochlorothiazide, l-użu tiegħu matul it-tieni u t-tielet trimestru jista'

jikkomprometti l-perfużjoni fetu-placentali u jista' jikkawża effetti fuq il-fetu u effetti neonatali bħal ikterus, disturb fil-bilanċ tal-elettroliti u tromboċitopenja.

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

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

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

Treddiġh

Antagonisti ta' Reċetturi ta' Angiotensin II (AIIARs)

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

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

Hydrochlorothiazide

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

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

L-għoti ta' irbesartan/hydrochlorothiazide flimkien

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

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

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

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

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

Tabella 2: Reazzjonijiet avversi rrapportati ma' l-użu ta' irbesartan wahdu		
<i>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</i>	Mhux magħrufa:	anemija, tromboċitopenija
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata:</i>	Mhux komuni:	uġiġh fis-sider
<i>Disturbi fis-sistema immuni</i>	Mhux magħruf	Reazzjoni anafilattika inkluż xokk anafilattiku

<i>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</i>	Mhux magħruf	ipoglicemija
---	--------------	--------------

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

<i>Investigazzjonijiet:</i>	Mhux magħrufa:	żbilanċ fl-elettroliti (li tinkludi l-ipokalemija u l-iponatremja, ara sezzjoni 4.4), iperuricemija glikożurja, iperglicemija, żieda fil-kolesterol u trigliċeridi
<i>Disturbi fil-qalb:</i>	Mhux magħrufa:	arritmji kardijaċi
<i>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika:</i>	Mhux magħrufa:	anemija aplastika, dipressjoni tal-mudullun ta' l-għadam, newtropsenja/agranuloċitożi, anemija emolitika, lewkopenja, tromboċitopenja
<i>Disturbi fis-sistema nervuża:</i>	Mhux magħrufa:	vertigo, parasteżija, sturdament, irrekweitezza
<i>Disturbi fl-għajnejn:</i>	Mhux magħrufa:	vista mċajpra li tgħaddi, xanthopsia, mijopija akuta u glawkoma akuta sekondarja ta' għeluq tal-angolu, effużjoni korjojali
<i>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali:</i>	Rari ħafna: Mhux magħrufa:	sindromu ta' diffikultà respiratorja akuta (ARDS) (ara sezzjoni 4.4) diffikultà respiratorja (inkluż pulmonite u edema pulmonari)
<i>Disturbi gastro-intestinali:</i>	Mhux magħrufa:	pankreatite, anoressja, dijarea, stitikezza, irritazzjoni fl-istonku, sijaladenite, nuqqas ta' aptit
<i>Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja:</i>	Mhux magħrufa:	nefrite interstizjali, disfunzjoni renali
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda:</i>	Mhux magħrufa:	reazzjonijiet anafilattiċi, nekroliżi epidermali tossika, anġite nekrotizzanti (vaskulite, vaskulite kutanja), reazzjonijiet tal-ġilda bħal lupus eritematożi, riattivazzjoni tal-lupus eritematożi kutanja, reazzjonijiet fotosensittivi, raxx, urtikarja
<i>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi:</i>	Mhux magħrufa:	għeja, spażmu tal-muskoli
<i>Disturbi vaskulari:</i>	Mhux magħrufa:	pressjoni baxxa tal-qagħda
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata:</i>	Mhux magħrufa:	deni
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara:</i>	Mhux magħrufa:	suffeġra (suffeġra intraepatika kolestatika)
<i>Disturbi psikjatriċi:</i>	Mhux magħrufa:	dipressjoni, disturbi fl-irgad
<i>Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi):</i>	Mhux magħrufa:	kanċer tal-ġilda mhux melanoma (Karċinoma ta' ċellola bażali u Karċinoma ta' ċellola skwamuża)

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

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

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

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

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

Irbesartan ma jitneħħiex bl-embedjalizi. Ma ġiex stabbilit kemm jitneħħa hydrochlorothiazide bid-dijalizi tad-demmm.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprietajiet farmakodinamiċi

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

Mekkanizmu ta' azzjoni

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

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

Hydrochlorothiazide huwa diġuretiku thiazide. Għad mhux magħruf għal kollox il-mekkanizmu ta' l-effett anti-ipertensiv tad-diġuretiċi tat-tip thiazide. Thiazides jaffettwaw il-mekkanizmu tubulari renali tar-riassorbiment ta' l-elettroliti u jżidu direttament l-eskrezzjoni tas-sodium u tal-chloride f'ammonti kważi ekwivalenti. L-azzjoni diġuretika ta' hydrochlorothiazide tnaqqas il-volum tal-plażma, iżżid l-attività tar-renin fil-plażma, u iżżid it-tmexxija ta' l-aldosterone, bil-konsegwenza li iżżid it-telf ta' potassium u bicarbonate fl-awrina u tnaqqas il-potassium fis-serum. Preżumibbilment minħabba l-inblukkar fis-sistema renin-angiotensin-aldosterone, meta hydrochlorothiazide jingħata

flimkien ma' irbesartan jista' jinqaleb bil-kontra t-telf tal-potassium assoċjat ma' dawn id-dijuretiċi. Bil-hydrochlorothiazide, id-dijurezi tibda' fi żmien 2 sigħat, u l-ogħla effett ikun wara madwar 4 sigħat, waqt li l-azzjoni ddum madwar 6-12-il siegħa.

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

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

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

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

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

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

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

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja u s-sigurtà ta' Karvezide bħala terapija inizjali għal pressjoni għolja severa (definita bħala SeDBP \geq 110 mmHg) ġew evalwati fi studju b'aktar minn ċentru wieħed, b'mod każwali, *double-blind*, ikkontrollat b'mod attiv ta' 8 ġimgħat, *parallel-arm*. B'kollox 697 pazjent intagħżlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 2:1 jew għal irbesartan/hydrochlorothiazide 150 mg/12.5 mg jew għal

irbesartan 150 mg u ġew titrati bil-forza b'mod sistematiku (qabel ma r-rispons tagħhom għal doża iktar baxxa ġie vvalutat) wara ġimgħa għal irbesartan/hydrochlorothiazide 300 mg/25 mg jew irbesartan 300 mg, rispettivament.

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

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

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

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

Żewġ provi kbar, ikkontrollati, li fihom il-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' 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 giet 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 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' 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-placebo, u avvenimenti avversi u avvenimenti avversi serji ta' interess (iperkalimja, pressjoni baxxa u disfunzjoni tal-kliwi) ġew irrappurtati b'mod iktar frekwenti fil-grupp ta' aliskiren milli fil-grupp tal-placebo.

Kanċer tal-ġilda mhux melanoma:

Skont data disponibbli minn studji epidemjoloġiċi, giet osservata assoċjazzjoni kumulattiva dipendenti mid-doża bejn HCTZ u NMSC. Studju wiehed kien jinkludi popolazzjoni li kienet tikkonsisti minn 71,533 każ ta' BCC u 8,629 każ ta' SCC imqabbla ma' 14,430,833 u għal 172,462 kontroll tal-popolazzjoni rispettivament. Użu kbir ta' HCTZ (≥50,000 mg kumulattiva) ġie assoċjat ma' OR aġġustata ta' 1.29 (95 % CI: 1.23-1.35) għal BCC u 3.98 (95 % CI: 3.68-4.31) għal SCC. Giet

osservata relazzjoni għar-rispons tad-doża kumulattiva kemm għall-BCC kif ukoll għall-SCC. Studju ieħor wera assoċjazzjoni possibbli bejn il-kanċer tax-xoffa (SCC) u l-esponiment għal HCTZ: 633 każ ta' kanċer tax-xoffa tqabblu ma' 63,067 kontroll tal-popolazzjoni, bl-użu ta' strategija ta' teħid ta' kampjuni b'riskju ssettjat Intweriet relazzjoni għar-rispons tad-doża kumulattiva b'OR aġġustata ta' 2.1 (95 % CI: 1.7-2.6) li tiżdied għal OR 3.9 (3.0-4.9) għal użu kbir (~25,000 mg) u OR 7.7 (5.7-10.5) għall-oghla doża kumulattiva (~100,000 mg) (ara wkoll is-sezzjoni 4.4).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

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

Assorbiment

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

Distribuzzjoni

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

Linearità/nuqqas ta' linearità

Irbesartan juri farmakokinetiċi linjari u proporzjonati mad-doża meta jingħata fuq il-firxa tad-doża ta' 10 sa 600 mg. Ġiet osservata zieda mhux proporzjonali, fl-assorbiment mill-ħalq meta tingħata doża iktar minn 600 mg; dan il-mekkanizmu għadu mhux magħruf. It-tneħħija mill-ġisem kollu u renali hija 157-176 u 3.0-3.5 ml/min, rispettivament. Il-half-life ta' l-eliminazzjoni terminali ta' irbesartan hija 11-15-il siegħa. Il-konċentrazzjoni fissa fil-plażma tintlaħaq wara 3 ijiem minn meta tinbeda l-kura ta' darba kuljum. Kienet osservata akkumulazzjoni limitata ta' irbesartan (< 20%) fil-plażma meta ngħatat doża darba kuljum repetuta. Fi studju ġew osservati konċentrazzjonijiet ta' irbesartan fil-plażma xi ftit oġhla fil-pazjenti nisa bi pressjoni għolja. Madankollu ma kienx hemm differenza fil-half-life u fl-akkumulazzjoni ta' irbesartan. M'hemmx bżonn aġġustar tad-doża f'pazjenti nisa. Il-valuri ta' irbesartan AUC u C_{max} kienu wkoll xi ftit iktar f'individwi akbar fl-età (≥ 65 sengħa) milli fil-pazjenti żgħar (18-40 sena). Madankollu il-half-life terminali ma tiddltx b'mod sinifikanti. M'hemmx bżonn aġġustar ta' doża f'individwi akbar fl-età. Il-medja tal-half life tal-plażma ta' hydrochlorothiazide ġiet irrapportata li tvarja minn 5-15-il siegħa.

Bijotrasformazzjoni

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

Eliminazzjoni

Irbesartan u l-metaboliti tiegħu huma eliminati kemm permezz tas-sistema biljari kif ukoll permezz ta' dik renali. Wara li ^{14}C irbesartan jingħata jew mill-ħalq jew ġol-vini, madwar 20% tar-radjuattività tiġi rkuprata fl-awrina, u l-kumplament fl-ippurgar. Inqas minn 2% tad-doża toħroġ fl-awrina bħala irbesartan mhux mibdul. Hydrochlorothiazide ma jiġix metabolizzat iżda jiġi eliminat malajr permezz

tal-kliwi. Għall-inqas 61% tad-doża meħuda mill-halq tiġi eliminata mingħajr tibdil wara 24 siegħa. Hydrochlorothiazide jgħaddi mill-placenta iżda mhux mill-barriera bejn il-moħħ u d-demm, u jitneħħha fil-halib tas-sider.

Indeboliment Renali

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

Indeboliment epatiku

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

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

Irbesartan/hydrochlorothiazide

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

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

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

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

Ma kienx hemm evidenza ta' mutaġeniċità jew klasroġeniċità bil-kombinazzjoni ta' irbesartan/hydrochlorothiazide. Il-potenzjal karċinoġeniku tal-kombinazzjoni ta' irbesartan u hydrochlorothiazide għadu ma g'ewx evalwat bi studji fuq l-annimali.

Irbesartan

Ma kienx hemm evidenza ta' anormalità sistemika jew tossiċità li tattakka l-organu immirat b'dożi klinikament rilevanti. Fi studji mhux kliniċi ta' sigurtà, dożi għoljin ta' irbesartan (≥ 250 mg/kg/jum f'firien u ≥ 100 mg/kg/jum f'makakki) ikkawżaw tnaqqis fil-parametri taċ-ċelluli homor tad-demem (eritrociti, emoglobina, ematokrit). B'dożi għoljin hafna (≥ 500 mg/kg/jum) tibdil diġenerattiv fil-kliewi (bħal nefrite interstizjali, nefħa tubulari, tubi bażofiliċi, żidiet fil-konċentrazzjonijiet ta' l-urea u tal-krejatinina fil-plażma) ġew stimulat b'irbesartan f'firien u f'makakki u huma meqjusa bhala sekondarji għall-effetti ipotensivi tal-mediċina li waslet għal tnaqqis fil-perfużjoni renali. Iktar minn hekk irbesartan ikkaġuna iperplasja/ipertrofija taċ-ċelluli jukstaglomerulari (f'firien b' ≥ 90 mg/kg/jum, f'makakki b' ≥ 10 mg/kg/jum). Dan it-tibdil kollu kien ikkonsidrat li seħħ bl-azzjoni farmakoloġika ta' irbesartan. Għall-dożi terapewtiċi ta' irbesartan fil-bnedmin, ma jidherx li l-iperplasja/ipertrofija taċ-ċelluli renali jukstaglomerulari għandha xi rilevanza.

Ma kienx hemm evidenza ta' mutaġeniċità, klastoġeniċità jew karċinoġeniċità.

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-annimali jindikaw li irbesartan radjotikkettjat jiġi rilevat f'feti tal-firien u tal-fniek. Irbesartan jiġi eliminat fil-halib ta' firien li jkunu qegħdin ireddghu.

Studji fuq annimali b'irbesartan urew effetti tossiċi li jgħaddu (żieda fil-formazzjoni tal-ħofor fil-pelvi renali, *hydroureter*, edema ta' taħt il-ġilda) fil-feti tal-firien, li ġew risolvuti wara t-twelid. Fil-fniek, abort jew reassorbiment kmieni ta' l-embriju ġie nnotat b'dożi li kkaġunaw tossiċità sinifikanti fl-omm, li nkludew mwiet. Ma ġewx osservati effetti teratoġeniċi fil-far jew fil-fenek.

Hydrochlorothiazide

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola:

Lactose monohydrate
Microcrystalline cellulose
Croscarmellose sodium
Hypromellose
Silicon dioxide
Magnesium stearate

Kisja b'rita:

Lactose monohydrate
Hypromellose
Titanium dioxide
Macrogol 3000
Ferric oxides homor u sofor
Carnauba wax

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

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

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

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

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

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

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franza

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

EU/1/98/085/016-020
EU/1/98/085/022
EU/1/98/085/030
EU/1/98/085/033

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 16 ta' Ottubru 1998
Data tal-aħħar tiġdid: 16 ta' Ottubru 2008

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

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

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

Eċċipjent b'effett magħruf:

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

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

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

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kura għall-pressjoni għolja essenzjali.

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

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

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

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

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

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

Popolazzjonijiet Speċjali

Indeboliment renali

Minhabba li fih il-komponent ta' hydrochlorothiazide, Karvezide mhux irrikmandat għall-pazjenti b'disfunzjoni renali severa (tnehhija tal-kreatinina < 30 ml/min). F'din il-popolazzjoni, id-dijuretiki

loop huma ppreferuti mit-thiazides. M'hemmx b'zonn ag'gustar tad-doża f'pazjenti b'indeboliment renali fejn il-tnehhija tal-krejinina renali hija ≥ 30 ml/min (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Indeboliment epatiku

Karvezide mhux indikat f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever. Thiazides ghandhom jigu uzati b'attenzjoni f'pazjenti b'indeboliment epatiku. M'hemmx b'zonn ag'gustar fid-doża ta' Karvezide f'pazjenti b'indeboliment epatiku minn hafif sa moderat (ara sezzjoni 4.3).

Persuni akbar fl-età

M'hemmx b'zonn ag'gustar fid-doża ta' Karvezide f'persuni akbar fl-età.

Popolazzjoni pedjatrika

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

Metodu ta' kif għandu jinghata

Għal użu orali.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu

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

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

Indeboliment renali u trapjant tal-kliwi: meta Karvezide jintuża f'pazjenti b'indeboliment tal-funzjoni renali, hija rrikmandata osservazzjoni perijodika tal-livelli tal-potassium fis-serum, tal-krejinina u tal-uric acid. M'hemmx esperjenza meta Karvezide jinghata lill-pazjenti li riċentament kellhom trapjant tal-kliwi. Karvezide m'għandux jintuża f'pazjenti b'indeboliment renali sever (tnehhija tal-krejinina < 30 ml/min) (ara sezzjoni 4.3). Pazjenti b'indeboliment tal-funzjoni renali jista' jkollhom azotemija assoċjata mad-dijuretiku thiazide. M'hemmx b'zonn ag'gustar fid-doża f'pazjenti b'indeboliment renali jekk il-tnehhija tal-krejinina tkun ≥ 30 ml/min. Madankollu, f'pazjenti b'indeboliment renali minn

ħafif sa moderat (tneħħija tal-kreġatinina ≥ 30 ml/min iżda < 60 ml/min) din id-doża fissa kombinata għandha tiġi mogħtija b'attenzjoni.

Imblokk doppju tas-sistema tar-renin-angiotensin-aldosterone (RAAS - renin-angiotensin-aldosterone system): hemm evidenza li l-użu fl-istess 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-superviżjoni ta' speċjalista u tkun sugġetta għal monitoraġġ frekwenti mill-qrib tal-funzjoni tal-kliwi, elettroliti u pressjoni tad-demm.

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

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

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

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

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

Żidiet fil-livelli tal-kolesterol u tat-trigliceridi ġew assoċjati mat-terapija diġuretika thiazide; madankollu b'doża ta' 12.5 mg ta' Karvezide, l-effetti li ġew irrapportati kienu minimi jew xejn. Tista' sseħħ iperuricemija jew tiħrax gotta ċara f'xi pazjenti li jirċievu it-terapija thiazide.

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

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

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

M'hemm l-ebda evidenza li turi li irbesartan inaqqs jew jimpedixxi l-iponatremija kkaġunata mid-dijuretiċi. Ġeneralment, in-nuqqas tal-chloride jkun hafif u hafna drabi ma jinhtieġ li tinghata kura.

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

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

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

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

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

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

L-użu ta' dijuretiċi thiazide ġie rrapportat li jaggrava jew jattiva lupus erythematosus sistemiku. Każijiet ta' reazzjonijiet ta' fotosensittività ġew irrapportati b'dijuretiċi ta' thiazides (ara sezzjoni 4.8). Jekk issehh reazzjoni ta' fotosensittività matul it-trattament, huwa rrakkomandat li t-trattament jitwaqqaf. Jekk jitqies li jkun hemm bżonn l-għoti mill-ġdid ta' dijuretiku, huwa rrakkomandat li jiġu protetti partijiet esposti għax-xemx jew għal UVA artifiċjali.

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

Effużjoni korojdali, Mijopija Akuta u Glawkoma Akuta Sekondarja ta' Għeluq tal-Angolu: mediċini li fihom sulfonamide jew derivat ta' sulfonamide, jistgħu jikkawżaw reazzjoni idjosinkratika, u dan jista' jirriżulta f'effużjoni korojdali b'difett fil-kamp viżiv, mijopija temporanja u glawkoma akuta ta' għeluq tal-angolu. Filwaqt li hydrochlorothiazide huwa sulfonamide, każijiet iżolati biss ta' glawkoma akuta ta' għeluq tal-angolu ġew irrapportati s'issa b'hydrochlorothiazide. Is-sintomi jinkludu bidu akut ta' preċiżjoni viżiva mnaqqsa jew uġiġħ okulari u normalment dan issehh wara ftit siegħat sa ġimgħat mill-bidu tat-tehid tal-mediċina. Glawkoma akuta ta' għeluq tal-angolu mhux ikkurata twassal għal telfien permanenti fil-vista. Il-kura primarja hija li t-tehid tal-mediċina jieqaf kemm jista' jkun malajr. Jista' jkun hemm bżonn li jiġu kkunsidrati kuri mediċi jew kirurgiċi fil-pront jekk il-pessjoni fl-għajjn tibqa' mhux ikkontrollata. Fatturi ta' riskju għall-iżvilupp ta' glawkoma akuta tal-għeluq tal-angolu jistgħu jinkludu storja ta' allergija għal sulfonamide jew għall-penicillina (ara sezzjoni 4.8).

Eċċipjenti:

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

Karvezide pillola miksija b'rita ta' 300 mg/12.5 mg fiha s-sodium. Din il-mediċina fiha inqas minn mmol 1 ta' sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri tista' tgħid essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

Kanċer tal-ġilda mhux melanoma

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

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

Tossicità Respiratorja Akuta

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

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

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

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

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

Prodotti mediċinali li jaffettwaw il-potassium: l-effett fit-tnaqqis ta' potassium ikkaġunat minn hydrochlorothiazide jonqos minħabba l-effett potassium-sparing ta' irbesartan. Madankollu, dan l-effett ta' hydrochlorothiazide fuq il-potassium fis-serum, huwa mistenni li jiżdied bi prodotti mediċinali oħra assoċjati ma' telf ta' potassium u ipokalimja (p.e. diuretici kalijuretici oħra, lassativi, amphotericin, carbenoxolone, penicillin G sodium). Minn naħa l-oħra, ibbażat fuq l-esperjenza bl-użu ta' prodotti mediċinali oħra li jostakolaw is-sistema ta' renin-angiotensin, użu konkomitanti ta' diuretici potassium-sparing, supplimenti tal-potassium, sostituti tal-melħ li fihom il-potassium u mediċini oħra

li jistgħu jżidu l-livelli tal-potassium fis-serum (p.e. heparin sodium) jistgħu jwasslu għal żidied tal-potassium fis-serum. Monitoraġġ adegwat tal-potassium fis-serum f'pazjenti f'riskju huwa rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Antagonisti ta' Reċetturi ta' Angiotensin II (AIIRAs)

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

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

Espożizzjoni għal terapija AIIRA matul it-tieni u t-tielet trimestri hija magħrufa li twassal għal tossiċità tal-fetu uman (tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi, oligohydramnios, tnaqqis fl-ossifikazzjoni tal-ghadam 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 ommijietom hađu AIIRAs għandhom jiġu osservati mill-qrib għal pressjoni baxxa (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Hydrochlorothiazide

Ftit hemm esperjenza b'hydrochlorothiazide waqt tqala, b' mod speċjali matul l-ewwel trimestru. Studji f'annali mhux biżżejjed. Hydrochlorothiazide jaqsam il-plaċenta. Fuq il-baži tal-mekkanizmu ta' azzjoni farmakoloġika ta' hydrochlorothiazide, l-użu tiegħu matul it-tieni u t-tielet trimestru jista'

jikkomprometti l-perfużjoni fetu-placentali u jista' jikkawża effetti fuq il-fetu u effetti neonatali bħal ikterus, disturb fil-bilanċ tal-elettroliti u tromboċitopenja.

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

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

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

Treddiġh

Antagonisti ta' Reċetturi ta' Angiotensin II (AIIAs)

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

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

Hydrochlorothiazide

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

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

L-għoti ta' irbesartan/hydrochlorothiazide flimkien

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

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

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

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

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

Tabella 2: Reazzjonijiet avversi rrapportati ma' l-użu ta' irbesartan wahdu		
<i>Disturbi tad-demmm u tas-sistema limfatika</i>	Mhux magħrufa:	anemija, tromboċitopenija
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata:</i>	Mhux komuni:	uġiġh fis-sider
<i>Disturbi fis-sistema immuni</i>	Mhux magħruf	Reazzjoni anafilattika inkluż xokk anafilattiku

<i>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</i>	Mhux magħruf	ipoglicemija
---	--------------	--------------

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

<i>Investigazzjonijiet:</i>	Mhux magħrufa:	żbilanċ fl-elettroliti (li tinkludi l-ipokalemija u l-iponatremja, ara sezzjoni 4.4), iperuricemija glikożurja, iperglicemija, żieda fil-kolesterol u trigliċeridi
<i>Disturbi fil-qalb:</i>	Mhux magħrufa:	arritmji kardijaċi
<i>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika:</i>	Mhux magħrufa:	anemija aplastika, dipressjoni tal-mudullun ta' l-għadam, newtropenja/agranuloċitożi, anemija emolitika, lewkopenja, tromboċitopenja
<i>Disturbi fis-sistema nervuża:</i>	Mhux magħrufa:	vertigo, parasteżija, sturdament, irrekweitezza
<i>Disturbi fl-għajnejn:</i>	Mhux magħrufa:	vista mċajpra li tgħaddi, xanthopsia, mijopija akuta u glawkoma akuta sekondarja ta' għeluq tal-angolu, effużjoni korjojali
<i>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali:</i>	Rari ħafna: Mhux magħrufa:	sindromu ta' diffikultà respiratorja akuta (ARDS) (ara sezzjoni 4.4) diffikultà respiratorja (inkluz pulmonite u edema pulmonari)
<i>Disturbi gastro-intestinali:</i>	Mhux magħrufa:	pankreatite, anoressja, dijarea, stitikezza, irritazzjoni fl-istonku, sijaladenite, nuqqas ta' aptit
<i>Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja:</i>	Mhux magħrufa:	nefrite interstizjali, disfunzjoni renali
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda:</i>	Mhux magħrufa:	reazzjonijiet anafilattiċi, nekroliżi epidermali tossika, anġite nekrotizzanti (vaskulite, vaskulite kutanja), reazzjonijiet tal-ġilda bħal lupus eritematożi, riattivazzjoni tal-lupus eritematożi kutanja, reazzjonijiet fotosensittivi, raxx, urtikarja
<i>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi:</i>	Mhux magħrufa:	għeja, spażmu tal-muskoli
<i>Disturbi vaskulari:</i>	Mhux magħrufa:	pressjoni baxxa tal-qagħda
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata:</i>	Mhux magħrufa:	deni
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara:</i>	Mhux magħrufa:	suffeġra (suffeġra intraepatika kolestatika)
<i>Disturbi psikjatriċi:</i>	Mhux magħrufa:	dipressjoni, disturbi fl-irqad
<i>Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inkluzi ċesti u polipi):</i>	Mhux magħrufa:	kanċer tal-ġilda mhux melanoma (Karċinoma ta' ċellola bażali u Karċinoma ta' ċellola skwamuża)

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

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

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

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

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

Irbesartan ma jitneħħiex bl-embedjalizi. Ma ġiex stabbilit kemm jitneħħa hydrochlorothiazide bid-dijalizi tad-demmm.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprietajiet farmakodinamiċi

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

Mekkanizmu ta' azzjoni

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

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

Hydrochlorothiazide huwa dijuretiku thiazide. Għad mhux magħruf għal kollox il-mekkanizmu ta' l-effett anti-ipertensiv tad-dijuretiċi tat-tip thiazide. Thiazides jaffettwaw il-mekkanizmu tubulari renali tar-riassorbiment ta' l-elettroliti u jżidu direttament l-eskrezzjoni tas-sodium u tal-chloride f'ammonti kważi ekwivalenti. L-azzjoni dijuretika ta' hydrochlorothiazide tnaqqas il-volum tal-plażma, iżżid l-attività tar-renin fil-plażma, u żżid it-tmexxija ta' l-aldosterone, bil-konsegwenza li żżid it-telf ta' potassium u bicarbonate fl-awrina u tnaqqas il-potassium fis-serum. Preżumibbilment minħabba l-inblukkar fis-sistema renin-angiotensin-aldosterone, meta hydrochlorothiazide jingħata

flimkien ma' irbesartan jista' jinqaleb bil-kontra t-telf tal-potassium assoċjat ma' dawn id-dijuretiċi. Bil-hydrochlorothiazide, id-dijurezi tibda' fi żmien 2 sigħat, u l-ogħla effett ikun wara madwar 4 sigħat, waqt li l-azzjoni ddum madwar 6-12-il siegħa.

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

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

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

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

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

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

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

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja u s-sigurtà ta' Karvezide b'hal terapija inizjali għal pressjoni għolja severa (definita b'hal SeDBP \geq 110 mmHg) ġew evalwati fi studju b'aktar minn ċentru wieħed, b'mod każwali, *double-blind*, ikkontrollat b'mod attiv ta' 8 ġimgħat, *parallel-arm*. B'kollox 697 pazjent intagħżlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 2:1 jew għal irbesartan/hydrochlorothiazide 150 mg/12.5 mg jew għal

irbesartan 150 mg u ġew titrati bil-forza b'mod sistematiku (qabel ma r-rispons tagħhom għal doża iktar baxxa ġie vvalutat) wara ġimgha għal irbesartan/hydrochlorothiazide 300 mg/25 mg jew irbesartan 300 mg, rispettivament.

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

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

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

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

Żewġ provi kbar, ikkontrollati, li fihom il-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' 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 giet 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 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' 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-placebo, u avvenimenti avversi u avvenimenti avversi serji ta' interess (iperkalimja, pressjoni baxxa u disfunzjoni tal-kliwi) ġew irrappurtati b'mod iktar frekwenti fil-grupp ta' aliskiren milli fil-grupp tal-placebo.

Kanċer tal-ġilda mhux melanoma:

Skont data disponibbli minn studji epidemjoloġiċi, giet osservata assoċjazzjoni kumulattiva dipendenti mid-doża bejn HCTZ u NMSC. Studju wiehed kien jinkludi popolazzjoni li kienet tikkonsisti minn 71,533 każ ta' BCC u 8,629 każ ta' SCC imqabbla ma' 14,430,833 u għal 172,462 kontroll tal-popolazzjoni rispettivament. Użu kbir ta' HCTZ (≥50,000 mg kumulattiva) ġie assoċjat ma' OR aġġustata ta' 1.29 (95 % CI: 1.23-1.35) għal BCC u 3.98 (95 % CI: 3.68-4.31) għal SCC. Giet

osservata relazzjoni għar-rispons tad-doża kumulattiva kemm għall-BCC kif ukoll għall-SCC. Studju ieħor wera assoċjazzjoni possibbli bejn il-kanċer tax-xoffa (SCC) u l-esponiment għal HCTZ: 633 każ ta' kanċer tax-xoffa tqabblu ma' 63,067 kontroll tal-popolazzjoni, bl-użu ta' strateġija ta' teħid ta' kampjuni b'riskju ssettjat Intweriet relazzjoni għar-rispons tad-doża kumulattiva b'OR aġġustata ta' 2.1 (95 % CI: 1.7-2.6) li tiżdied għal OR 3.9 (3.0-4.9) għal użu kbir (~25,000 mg) u OR 7.7 (5.7-10.5) għall-ogħla doża kumulattiva (~100,000 mg) (ara wkoll is-sezzjoni 4.4).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

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

Assorbiment

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

Distribuzzjoni

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

Linearità/nuqqas ta' linearità

Irbesartan juri farmakokinetiċi linjari u proporzjonati mad-doża meta jingħata fuq il-firxa tad-doża ta' 10 sa 600 mg. Ġiet osservata zieda mhux proporzjonali, fl-assorbiment mill-ħalq meta tingħata doża iktar minn 600 mg; dan il-mekkanizmu għadu mhux magħruf. It-tneħħija mill-ġisem kollu u renali hija 157-176 u 3.0-3.5 ml/min, rispettivament. Il-half-life ta' l-eliminazzjoni terminali ta' irbesartan hija 11-15-il siegħa. Il-konċentrazzjoni fissa fil-plażma tintlaħaq wara 3 ijiem minn meta tinbeda l-kura ta' darba kuljum. Kienet osservata akkumulazzjoni limitata ta' irbesartan (< 20%) fil-plażma meta ngħatat doża darba kuljum repetuta. Fi studju ġew osservati konċentrazzjonijiet ta' irbesartan fil-plażma xi ftit ogħla fil-pazjenti nisa bi pressjoni għolja. Madankollu ma kienx hemm differenza fil-half-life u fl-akkumulazzjoni ta' irbesartan. M'hemmx bżonn aġġustar tad-doża f'pazjenti nisa. Il-valuri ta' irbesartan AUC u C_{max} kienu wkoll xi ftit iktar f'individwi akbar fl-età (≥ 65 sengħa) milli fil-pazjenti żgħar (18-40 sena). Madankollu il-half-life terminali ma tbiddlitx b'mod sinifikanti. M'hemmx bżonn aġġustar ta' doża f'individwi akbar fl-età. Il-medja tal-half life tal-plażma ta' hydrochlorothiazide ġiet irrapportata li tvarja minn 5-15-il siegħa.

Bijotrasformazzjoni

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

Eliminazzjoni

Irbesartan u l-metaboliti tiegħu huma eliminati kemm permezz tas-sistema biljari kif ukoll permezz ta' dik renali. Wara li ^{14}C irbesartan jingħata jew mill-ħalq jew ġol-vini, madwar 20% tar-radjuattività tiġi rkuprata fl-awrina, u l-kumpliment fl-ippurgar. Inqas minn 2% tad-doża toħroġ fl-awrina bħala irbesartan mhux mibdul. Hydrochlorothiazide ma jiġix metabolizzat iżda jiġi eliminat malajr permezz

tal-kliewi. Għall-inqas 61% tad-doża meħuda mill-halq tiġi eliminata mingħajr tibdil wara 24 siegħa. Hydrochlorothiazide jgħaddi mill-placenta iżda mhux mill-barriera bejn il-moħħ u d-demm, u jitneħħa fil-halib tas-sider.

Indeboliment Renali

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

Indeboliment epatiku

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

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

Irbesartan/hydrochlorothiazide

It-tossicità potenzjali tal-kombinazzjoni ta' irbesartan/hydrochlorothiazide wara li tingħata mill-halq giet evalwata f'firien u f'makakki (*macaques*) waqt studji li damu sa 6 xhur. Ma g'ewx osservati sejbiet tossikologiċi, ta' rilevanza, waqt l-użu terapewtiku fil-bnedem. It-tibdiliet li g'ejjin, osservati f'firien u f'makakki li rċewew il-kombinazzjoni ta' irbesartan/hydrochlorothiazide f'doži ta' 10/10 u 90/90 mg/kg/jum, deheru wkoll b'wieħed minn dawn iż-żewġ mediċini waħidhom u/jew kienu sekondarji għal tnaqqis tal-pressjoni (ma g'ewx osservati interazzjonijiet tossikologiċi sinifikanti):

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

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

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

Ma kienx hemm evidenza ta' mutaġenicità jew klasroġenicità bil-kombinazzjoni ta' irbesartan/hydrochlorothiazide. Il-potenzjal karċinoġeniku tal-kombinazzjoni ta' irbesartan u hydrochlorothiazide għadu ma g'ewx evalwat bi studji fuq l-annimali.

Irbesartan

Ma kienx hemm evidenza ta' anormalità sistemika jew tossiċità li tattakka l-organu immirat b'dożi klinikament rilevanti. Fi studji mhux kliniċi ta' sigurtà, dożi għoljin ta' irbesartan (≥ 250 mg/kg/jum f'firien u ≥ 100 mg/kg/jum f'makakki) ikkawżaw tnaqqis fil-parametri taċ-ċelluli ħomor tad-demem (eritrociti, emoglobina, ematokrit). B'dożi għoljin ħafna (≥ 500 mg/kg/jum) tibdil diġenerattiv fil-kliwi (bħal nefrite interstizjali, nefħa tubulari, tubi bażofiliċi, żidiet fil-konċentrazzjonijiet ta' l-urea u tal-kreġatinina fil-plażma) ġew stimolati b'irbesartan f'firien u f'makakki u huma meqjusa bħala sekondarji għall-effetti ipotensivi tal-mediċina li waslet għal tnaqqis fil-perfużjoni renali. Iktar minn hekk irbesartan ikkaġuna iperplasja/ipertrofija taċ-ċelluli jukstaglomerulari (f'firien b' ≥ 90 mg/kg/jum, f'makakki b' ≥ 10 mg/kg/jum). Dan it-tibdil kollu kien ikkonsidrat li seħħ bl-azzjoni farmakoloġika ta' irbesartan. Għall-dożi terapewtiċi ta' irbesartan fil-bnedmin, ma jidherx li l-iperplasja/ipertrofija taċ-ċelluli renali jukstaglomerulari għandha xi rilevanza.

Ma kienx hemm evidenza ta' mutaġeniċità, klastoġeniċità jew karċinoġeniċità.

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 ħajjin 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 ireddghu.

Studji fuq animali b'irbesartan urew effetti tossiċi li jgħaddu (żieda fil-formazzjoni tal-ħofor fil-pelvi renali, *hydroureter*, edema ta' taħt il-ġilda) fil-feti tal-firien, li ġew risolvuti wara t-twelid. Fil-fniek, abort jew reassorbiment kmieni ta' l-embriju ġie nnotat b'dożi li kkaġunaw tossiċità sinifikanti fl-omm, li nkludew mwiet. Ma ġewx osservati effetti teratoġeniċi fil-far jew fil-fenek.

Hydrochlorothiazide

Għalkemm instabet evidenza ekwivoka għall-effett ġenotossiku u karċinoġeniku f'xi mudelli sperimentali, l-esperjenza estensiva fil-bnedmin b'hydrochlorothiazide ma rnexxilhiex turi assoċjazzjoni bejn l-użu tagħha u żieda fin-neoplażmi.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola:

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

Kisja b'rita:

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

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

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

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

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

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

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

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

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

Pakketti ta' 90 pillola miksija b'rita f'folji tal-PCV/PVDC/Aluminju.

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

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

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

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

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

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franza

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

EU/1/98/085/023-028
EU/1/98/085/031
EU/1/98/085/034

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 16 ta' Ottubru 1998

Data tal-aħħar tiġdid: 16 ta' Ottubru 2008

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

ANNEX II

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

A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

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

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

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

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

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

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

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

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

- **Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà (PSURs)**

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

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

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Mhux applikabbli.

ANNEX III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

PAKKETT TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Pilloli Karvezide 150 mg/12.5 mg
irbesartan/hydrochlorothiazide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZI ATTIVI

Kull pillola fiha: irbesartan 150 mg u hydrochlorothiazide 12.5 mg

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali
Aqra l-fuljett ta' 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.
Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

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

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

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franza

12. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/98/085/007 - 14-il pillola
EU/1/98/085/001 - 28 pillola
EU/1/98/085/002 - 56 pillola
EU/1/98/085/009 - 56 x 1 pillola
EU/1/98/085/003 - 98 pillola

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Karvezide 150 mg/12.5 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Karvezide 150 mg/12.5 mg pilloli
irbesartan/hydrochlorothiazide

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

Sanofi Winthrop Industrie

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

14 - 28 - 56 – 98-il pillola:

It-Tnejn
It-Tlieta
L-Erbgħa
Il-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 MEDICINALI

Pilloli Karvezide 300 mg/12.5 mg
irbesartan/hydrochlorothiazide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZI ATTIVI

Kull pillola fiha: irbesartan 300 mg u hydrochlorothiazide 12.5 mg

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDICINALI 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

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

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

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

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franza

12. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/98/085/008 - 14-il pillola
EU/1/98/085/004 - 28 pillola
EU/1/98/085/005 - 56 pillola
EU/1/98/085/010 - 56 x 1 pillola
EU/1/98/085/006 - 98 pillola

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Karvezide 300 mg/12.5 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Karvezide 300 mg/12.5 mg pilloli
irbesartan/hydrochlorothiazide

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

Sanofi Winthrop Industrie

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

14 - 28 - 56 – 98-il pillola:

It-Tnejn
It-Tlieta
L-Erbgħa
Il-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

Karvezide 150 mg/12.5 mg pilloli miksijin b'rita
irbesartan/hydrochlorothiazide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZI ATTIVI

Kull pillola fiha: irbesartan 150 mg u hydrochlorothiazide 12.5 mg

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franza

12. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/98/085/011 - 14-il pillola
EU/1/98/085/012 - 28 pillola
EU/1/98/085/029 - 30 pillola
EU/1/98/085/013 - 56 pillola
EU/1/98/085/014 - 56 x 1 pillola
EU/1/98/085/021 - 84 pillola
EU/1/98/085/032 - 90 pillola
EU/1/98/085/015 - 98 pillola

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Karvezide 150 mg/12.5 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:

NN:

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Karvezide 150 mg/12.5 mg pilloli
irbesartan/hydrochlorothiazide

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

Sanofi Winthrop Industrie

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

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

It-Tnejn
It-Tlieta
L-Erbgħa
Il-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

Karvezide 300 mg/12.5 mg pilloli miksijin b'rita
irbesartan/hydrochlorothiazide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZI ATTIVI

Kull pillola fiha: irbesartan 300 mg u hydrochlorothiazide 12.5 mg

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma 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.
Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdiċa'.

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 Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franza

12. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/98/085/016 - 14-il pillola
EU/1/98/085/017 - 28 pillola
EU/1/98/085/030 - 30 pillola
EU/1/98/085/018 - 56 pillola
EU/1/98/085/019 - 56 x 1 pillola
EU/1/98/085/022 - 84 pillola
EU/1/98/085/033 - 90 pillola
EU/1/98/085/020 - 98 pillola

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Karvezide 300 mg/12.5 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:

SN:

NN:

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Karvezide 300 mg/12.5 mg pilloli
irbesartan/hydrochlorothiazide

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

Sanofi Winthrop Industrie

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

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

It-Tnejn
It-Tlieta
L-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

Karvezide 300 mg/25 mg pilloli miksijin b'rita
irbesartan/hydrochlorothiazide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZI ATTIVI

Kull pillola fiha: irbesartan 300 mg u hydrochlorothiazide 25 mg

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma 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.
Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdiċa'.

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 Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franza

12. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/98/085/023 - 14-il pillola
EU/1/98/085/024 - 28 pillola
EU/1/98/085/031 - 30 pillola
EU/1/98/085/025 - 56 pillola
EU/1/98/085/028 - 56 x 1 pillola
EU/1/98/085/026 - 84 pillola
EU/1/98/085/034 - 90 pillola
EU/1/98/085/027 - 98 pillola

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Karvezide 300 mg/25 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:

SN:

NN:

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Karvezide 300 mg/25 mg pilloli
irbesartan/hydrochlorothiazide

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

Sanofi Winthrop Industrie

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

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

It-Tnejn
It-Tlieta
L-Erbgħa
Il-Ħamis
Il-Ġimgħa
Is-Sibt
Il-Ħadd

30 - 56 x 1 - 90 pillola

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' tagħrif: informazzjoni għall-utent
Karvezide Pilloli 150 mg/12.5 mg
irbesartan/hydrochlorothiazide

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

- 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-hsara, 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 m'huwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Karvezide u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Karvezide
3. Kif għandek tiehu Karvezide
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Karvezide
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Karvezide u għalxiex jintuża

Karvezide hu kombinazzjoni ta' żewġ sustanzi attivi, irbesartan u hydrochlorothiazide. Irbesartan jappartjeni għall-grupp ta' medicini magħrufin bħala antagonisti tar-riċetturi angiotensin-II. Angiotensin-II hija sustanza li jagħmel il-ġisem li tingħaqad mar-riċetturi fil-vini u ġġegħelhom jissikkaw. B'hekk tirriżulta zieda fil-pressjoni. Irbesartan ma jhallix angiotensin-II jingħaqad ma dawn ir-riċetturi, b'hekk il-vini tad-demmm jirrilassaw u l-pressjoni tinżel. Hydrochlorothiazide hija waħda mill-grupp ta' medicini (jissejhu dijuretici thiazide) li jikkagunaw zieda fil-hruġ ta' l-awrina u b'hekk tinżel il-pressjoni. Iż-żewġ sustanzi attivi f'Karvezide jahdmu flimkien biex inaqqsu l-pressjoni iktar milli kieku jingħataw waħidhom.

Karvezide jintuża biex jikkura pressjoni tad-demmm għolja, meta l-kura b'irbesartan jew hydrochlorothiazide waħedhom ma tipprovdix kontroll adattat għall-pressjoni tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Karvezide

Tihux Karvezide

- jekk inti **allergiku/a** għal irbesartan jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6)
- jekk inti **allergiku/a** għal hydrochlorothiazide jew medicini oħra derivati minn sulfonamide
- jekk inti **iktar minn 3 xhur tqila**. (Ikun aħjar ukoll li tevita Karvezide kmieni fit-tqala – ara sezzjoni dwar it-tqala)
- jekk inti għandek **problemi severi tal-fwied** jew **tal-kliewi**
- jekk inti għandek **diffikultà biex tagħmel l-awrina**
- jekk it-tabib tiegħek jistabbilixxi li għandek livelli **persistenti ta' calcium għoli jew potassium baxx fid-demmm tiegħek**
- **jekk għandek 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 tieghek qabel tiehu Karvezide u jekk xi waħda minn dawn tapplika għalik:

- jekk ikollok **rimettar jew dijarea eċċessiva**
- jekk inti tbatu minn **problemi tal-kliewi**, jew għandek **trapjant tal-kliewi**
- jekk inti tbatu minn **problemi tal-qalb**
- jekk inti tbatu minn **problemi tal-fwied**
- jekk inti tbatu mid-**dijabete**
- jekk tiżviluppa **livelli baxxi ta' zokkor fid-demm** (is-sintomi jistgħu jinkludu għaraq, debbulizza, ġuħ, sturdament, roghda, uġiġħ ta' ras, wiċċ ahmar jew pallidu, tirziħ, il-qalb li tħabbat bil-qawwa u b'mod mgħaġġel), speċjalment jekk qed/a tiġi ttrattat/a għad-dijabete
- jekk inti tbatu minn **lupus erythematosus** (magħruf ukoll bħala lupus jew SLE)
- jekk issofri minn **aldosteroniżmu primarju** (kundizzjoni relatata ma' produzzjoni għolja ta' l-ormon aldosterone, li jikkawża retenzjoni ta' sodium u, li min-naha tiegħu, iżid il-pressjoni fid-demm)
- jekk inti qed tiehu xi waħda minn dawn il-medicini li ġejjin li jintużaw għal kura ta' pressjoni tad-demm għolja.
 - inibitur ta' ACE (perezempju enalapril, lisinopril, ramipril), b'mod partikulari jekk għandek problemi tal-kliewi relatati mad-dijabete.
 - aliskiren
- jekk kellek **kanċer tal-ġilda jew jekk tiżviluppa leżjoni fil-ġilda mhux mistennija** matul it-trattament. It-trattament b'hydrochlorothiazide, b'mod partikulari l-użu fit-tul b'dożi għoljin, jista' jżid ir-riskju ta' xi tipi ta' kanċer tal-ġilda u tax-xoffa (kanċer tal-ġilda mhux melanoma). Ipproteġi l-ġilda tiegħek mill-esponiment għax-xemx u għar-raġġi UV waqt li tiehu Karvezide.
- jekk kellek problemi biex tiehu n-nifs jew problemi fil-pulmun (inkluż infjammazzjoni jew fluwidu fil-pulmuni) wara li fil-passat kont hadt hydrochlorothiazide. Jekk tiżviluppa kwalunkwe qtugħ ta' nifs sever jew diffikultà biex tiehu n-nifs wara li tiehu Karvezide, fittex għajnuna medika minnufih.

It-tabib tiegħek jista' jiċċekkja l-funzjoni tal-kliewi tiegħek, il-pressjoni tad-demm, u l-ammont ta' elettroliti (eż. potassium) fid-demm tiegħek f'intervalli regolari.

Ara wkoll l-informazzjoni taħt l-intestatura "Tihux Karvezide"

Għandek tavża lit-tabib tiegħek jekk taħseb li inti tqila (jew li tista' tinqabad tqila). Karvezide mhuwiex rakkomandat kmieni matul it-tqala, u m'għandux jittiehed jekk int iktar minn 3 xhur tqila, għax jista' jikkawża ħsara serja lit-tarbija tiegħek jekk jintuża f'dak l-istadju tat-tqala (ara s-sezzjoni dwar it-tqala).

Int għandek tgħid ukoll lit-tabib tiegħek:

- jekk int qiegħed/qiegħda fuq **dieta nieqsa mill-melħ**
- jekk int qed turi sinjali bħal **għatx mhux tas-soltu, halq xott, ghejja ġenerali, ngħas, uġiġħ fil-muskoli jew bughawwieġ, dardir, rimettar jew tahbit tal-qalb mgħaġġel** mhux normali li jistgħu jseħħu minhabba effett eċċessiv ta' hydrochlorothiazide (li hemm fi Karvezide)
- jekk tesperjenza żieda fis-**sensittività tal-ġilda għax-xemx** b'sintomi ta' ħruq (bħal ħmura, ħakk, nefħa, bżiezaq) li jseħħu aktar frekwenti min-normal
- jekk **tkun se tagħmel xi operazzjoni** (kirurgija) jew tkun se **tirċievi anestetiku**
- jekk ikollok **tibdil fil-viżta jew uġiġħ f'waħda mill-ghajnejn jew fiż-żewġ ghajnejn** meta tkun qed tiehu Karvezide. Dawn jistgħu jkunu sintomi t'akkumulazzjoni ta' fluwidu fl-istrat vaskulari tal-ghajn (effużjoni korojdali) jew ta' żieda fil-pressjoni f'ghajnejk u tista' sseħħ f'temp ta' sigħat jew ġimgħa minn meta tiehu Karvezide. Jekk ma tiġix ittrattata, tista' twassal għal telf permanenti fil-viżta. Jekk qabel kellek xi allergija għal penicillin jew sulfonamide, tista' tkun f'riskju oġġla li tiżviluppa dawn is-sintomi. Għandek tieqaf tiehu kura bi Karvezide u għandek fittex parir mediku minnufih.

Il-hydrochlorothiazide li jinstab f'din il-medicina jista' jirriżulta' f'test positiv tal-anti-doping.

Tfal u adolexxenti

Karvezide m'ghandux jinghata lit-tfal u lill-adoloxxenti (inqas minn 18-il sena).

Mediċini oħra u Karvezide

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tieħu jew hadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċina oħra:

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

Dijuretiċi bħal hydrochlorothiazide li jinstab f' Karvezide jista' jkollhom effett fuq mediċini oħra. Preparazzjonijiet li fihom lithium m'ghandhomx jittieħdu ma' Karvezide jekk ma tkunx taħt is-superviżjoni mill-viċin tat-tabib tiegħek.

It-tabib jista' jkollu bżonn jibdillek id-doża u/jew jieħu prekawzjonijiet oħra jekk inti qed tieħu aliskiren.

Jista' jkollok bżonn tagħmel xi kontroll tad-demem jekk tieħu:

- supplimenti tal-potassium
- sostituti tal-melħ li fihom il-potassium
- mediċini li fihom il-potassium, dijuretiċi oħra (pilloli ta' l-ilma)
- xi lassattivi
- mediċini għall-kura tal-gotta
- supplimenti terapewtiċi tal-vitamina D
- mediċini biex jikkontrollaw ir-ritmu tal-qalb
- mediċini għad-dijabete (mediċini li jittieħdu mill-ħalq bħal repaglinide jew insulini)
- carbamazepine (mediċina għall-kura tal-epilessija).

Huwa importanti wkoll li tgħid lit-tabib tiegħek jekk tkun qed tieħu mediċini oħra biex tniżżel il-pressjoni tad-demem, steroidi, mediċini biex tikkura il-kanċer, mediċini li jtaffu l-uġiġħ, mediċini għall-artrite, jew colestyramine u reżini ta' colestipol biex tbaħxi l-kolesterol fid-demem.

Karvezide ma' ikel u xorb

Karvezide jista' jittieħed bi jew mingħajr ikel.

Minħabba l-hydrochlorothiazide li hemm fi Karvezide, jekk tixrob l-alkoħol meta tkun qed tieħu l-kura b'din il-mediċina, jista' jkollok sensazzjoni miżjudta ta' sturdament meta tqum bil-wieqfa, b'mod speċjali meta tqum minn pożizzjoni bil-qiegħda.

Tqala, treddiġ u fertilità

Tqala

Għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk taħseb li inti (jew jekk tista' toħrog) tqila. Normalment, it-tabib tiegħek ser jagħtik parir biex tieqaf tieħu Karvezide qabel ma toħrog tqila jew hekk kif issir taf li inti tqila, u ser jagħtik parir biex tieħu mediċina oħra minflok Karvezide. Karvezide mhuwiex rakkomandat fil-bidu tat-tqala, u m'ghandux jittieħed meta mara tkun iktar minn 3 xhur tqila, għax jista' jikkawża ħsara serja lit-tarbija tiegħek jekk jintuża wara t-tielet xahar tat-tqala.

Treddiġ

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

Sewqan u thaddim ta' magni

Karvezide mhux suppost li jtelfek milli ssuq jew thaddem magni. Madankollu, xi kultant sturdament jew gheja jinħassu waqt il-kura ta' kontra l-pressjoni għolja. Jekk thoss xi haġa minn dawn, kellem lit-tabib tiegħek qabel ma ttipprova ssuq jew thaddem magni.

Karvezide fih il-lactose. Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal xi zokkor (ngħidu aħna lactose), ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tieħu dan il-prodott mediċinali.

Karvezide fih is-sodium. Din il-medicina fiha inqas minn mmol 1 ta' sodium (23 mg) f'kull pillola, jgħifieri tista' tghid essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

3. Kif għandek tiehu Karvezide

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

Dożaġġ

Id-doża rakkomandata ta' Karvezide hija pillola waħda jew tnejn kuljum. Karvezide ġeneralment jiġi preskritt mit-tabib tiegħek meta l-kura li kont tiehu qabel ma tnaqqasx il-persjoni tad-demem biżżejjed. It-tabib tiegħek iġhidlek kif għandek tagħmel biex taqleb mill-kura li kont qed tiehu qabel għal Karvezide.

Kif għandek tiehu l-medicina

Karvezide huwa għal **użu orali**. Ibla' l-pilloli b'ammont sufficjenti ta' fluwidu (eż. tazza ilma). Tista' tiehu Karvezide bi jew minghajr ikel. Ipprova hu d-doża ta' kuljum tiegħek bejn wiehed u ieħor fl-istess hin tal-ġurnata kuljum. Huwa importanti li tkompli tiehu Karvezide sakemm it-tabib tiegħek ma jgħidlekx mod ieħor.

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

Jekk tiehu Karvezide aktar milli suppost

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

It-tfal ma għandhomx jiehdu Karvezide

Karvezide ma għandux jingħata lil tfal iżgħar minn 18-il sena. Jekk tifel/tifla jibla'/tibla' xi pilloli, għid lit-tabib tiegħek minnufih.

Jekk tinsa tiehu Karvezide

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

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-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 jistgħu jirrikjedu attenzjoni medika.

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

Jekk ikollok xi sintomu minn dawn t'hawn fuq jew tesperjenza qtugħ ta' nifs, waqqaf Karvezide u għid lit-tabib tiegħek minnufih.

Il-frekwenza tal-effetti sekondarji elenkati hawn taħt hija definita bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja:

Komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10

Mhux komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100

L-effetti sekondarji rrapportati fi studji kliniċi għal pazjenti kkurati b'Karvezide kienu:

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

- dardir/rimettar
- tagħmel l-awrina mhux normali

- gheja
- sturdament (anki meta tqum minn mimdud jew minn bil-qieghda)
- testijiet tad-demmm jistgħu juru livelli oghla ta' enzim li jkejjel il-funzjoni tal-muskoli u tal-qalb (creatine kinase) jew livelli għoljin ta' sustanzi li jkejlu l-funzjoni tal-kliewi (nitroġenu fl-urea tad-demmm, creatinine).

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

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

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

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

Effetti sekondarji rrapportati minn meta Karvezide tqieghed fis-suq

Xi effetti mhux mixtieqa ġew irrapportati minn meta Karvezide tpoġġa fis-suq. Effetti mhux mixtieqa, fejn il-frekwenza mhijiex magħrufa huma: uġiġh ta' ras, żarżir fil-widnejn, sogħla, disturbi fit-togħma, indigestjoni, uġiġh fil-ġogi u fil-muskoli, funzjoni tal-fwied anormali u indeboliment fil-funzjoni tal-kliewi, livell oghla ta' potassium f'demmek u reazzjonijiet allergiċi bħal raxx, horriqija, nefha fil-wiċċ, fix-xufftejn, fil-halq, fl-ilsien jew fil-gerżuma. Każijiet mhux komuni ta' suffeġra (sfurija tal-ġilda u/jew abjad tal-ġhajnejn) ġew irrapportati wkoll.

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

Effetti sekondarji assoċjati ma' irbesartan wahdu

Flimkien mal-effetti sekondarji rrapportati hawn fuq, ġew irrapportati wkoll uġiġh fis-sider, reazzjonijiet allergiċi severi (xokk anafilattiku), tnaqqis fin-numru taċ-ċelluli ħomor tad-demmm (anemija- is-sintomi jistgħu jinkludu gheja, uġiġh ta' ras, taqta' nifsek waqt l-eżerċizzju, sturdament u dehra pallida), u tnaqqis fin-numru ta' plejtlits (ċellula tad-demmm importanti ħafna sabiex id-demmm jgħaqqad) u livelli baxxi ta' zokkor fid-demmm.

Effetti sekondarji assoċjati ma' hydrochlorothiazide wahdu

Nuqqas ta' aptit; irritazzjoni ta' l-istonku; bugħawwiġ fl-istonku; stitikezza, suffeġra (sfurija tal-ġilda u/jew ta' l-abjad ta' l-ġhajnejn); infjammazzjoni tal-frixa kkaratterizzata b'uġiġh sever fil-parti ta' fuq ta' l-istonku, spiss b'dardir u rimettar; disturbi fl-irqad; dipressjoni; vista mċajpra; nuqqas ta' ċelloli bojod tad-demmm, li jistgħu jirriżultaw f'infjezzjonijiet frekwenti, deni; tnaqqis fin-numru ta' plejtlits (ċellola tad-demmm essenzjali għall-għaqid tad-demmm), numru mnaqqas taċ-ċelloli tad-demmm ħomor (anemija) ikkaratterizzata minn ghejja, uġiġh ta' ras, qtugħ ta' nifs waqt eżerċizzju, sturdament u dehra pallida; mard fil-kliewi; problemi fil-pulmun inkluż pulmonite jew akkumulazzjoni ta' fluwidu fil-pulmun; sensitività miżjuda tal-ġilda fix-xemx; infjammazzjoni tal-važi tad-demmm; marda tal-ġilda kkaratterizzata mit-tqaxxir tal-ġilda fuq il-ġisem kollu; lupus erythematosus tal-ġilda, li hija identifikata minn raxx li jista' jidher fuq il-wiċċ, għonq u qorrija; reazzjonijiet allergiċi; dgħjufija u spażmu tal-muskoli; rata tat-taħbit tal-qalb mibdula; tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm wara bidla fil-qagħda tal-ġisem; nefha tal-glandoli tal-bżieq; livelli ta' zokkor għoljin fid-demmm; zokkor fl-awrina; židiet f'xi tipi ta' xaħam fid-demmm; livelli ta' aċidu uriku fid-demmm għoljin, li jista' jikkawża gotta.

Effetti sekondarji rari ħafna (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn 10,000): Diffikultà respiratorja akuta (is-sinjali jinkludu qtugħ ta' nifs sever, deni, debbulizza, u konfużjoni).

Mhux magħrufa (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mit-tagħrif disponibbli): kanċer tal-ġilda u tax-xoffa (kanċer tal-ġilda mhux melanoma), tnaqqis fil-viżta jew uġiġh f'għajnejk minħabba pressjoni għolja (jistgħu jkunu sinjali ta' akkumulazzjoni ta' fluwidu fl-istrat vaskulari tal-ġhajn (effużjoni koroidali) jew glawkoma akuta ta' għeluq tal-angolu).

Huwa magħruf li l-effetti sekondarji assoċjati ma' hydrochlorothiazide jistgħu jiżdiedu ma' doži aktar għoljin ta' hydrochlorothiazide.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar 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 Karvezide

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kaxxa jew fuq il-folja wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

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

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

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Karvezide

- Is-sustanzi attivi huma irbesartan u hydrochlorothiazide. Kull pillola ta' Karvezide 150 mg/12.5 mg fiha 150 mg irbesartan u 12.5 mg hydrochlorothiazide.
- Is-sustanzi l-ohra huma microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, lactose monohydrate, magnesium stearate, colloidal hydrated silica, pregelatinised maize starch, ferric oxide ahmar u isfar (E172). Jekk jogħġbok ara sezzjoni 2 "Karvezide fih lactose".

Kif jidher Karvezide u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli Karvezide 150 mg/12.5 mg huma lewn il-hawħa, ibbuzzati fuq iż-żewġ naħat, ovali, b'qalb ibbuzzata fuq naħa waħda u n-numru 2775 fuq in-naħa l-ohra.

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

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franza

Manifattur

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

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

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

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország

sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel.: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Nederland

Sanofi B.V.
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

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>.

Fuljett ta' tagħrif: informazzjoni għall-utent
Karvezide Pilloli 300 mg/12.5 mg
irbesartan/hydrochlorothiazide

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

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'żonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li m'hux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Karvezide u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Karvezide
3. Kif għandek tiehu Karvezide
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen Karvezide
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Karvezide u għalxiex jintuza

Karvezide hu kombinazzjoni ta' żewġ sustanzi attivi, irbesartan u hydrochlorothiazide. Irbesartan jappartjeni għall-grupp ta' medicini magħrufin bħala antagonisti tar-riċetturi angiotensin-II. Angiotensin-II hija sustanza li jagħmel il-ġisem li tingħaqad mar-riċetturi fil-vini u għegħelhom jissikkaw. B'hekk tirriżulta zieda fil-pressjoni. Irbesartan ma jhallix angiotensin-II jingħaqad ma dawn ir-riċetturi, b'hekk il-vini tad-demmm jirrilassaw u l-pressjoni tinżel. Hydrochlorothiazide hija waħda mill-grupp ta' medicini (jissejhu dijuretici thiazide) li jikkagunaw zieda fil-ħruġ ta' l-awrina u b'hekk tinżel il-pressjoni. Iż-żewġ sustanzi attivi f'Karvezide jahdmu flimkien biex inaqqsu l-pressjoni iktar milli kieku jingħataw waħidhom.

Karvezide jintuza biex jikkura pressjoni tad-demmm għolja, meta l-kura b'irbesartan jew hydrochlorothiazide waħidhom ma tipprovdix kontroll adattat għall-pressjoni tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Karvezide

Tihux Karvezide

- jekk inti **allergiku/a** għal irbesartan jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6)
- jekk inti **allergiku/a** għal hydrochlorothiazide jew medicini oħra derivati minn sulfonamide
- jekk inti **iktar minn 3 xhur tqila**. (Ikun aħjar ukoll li tevita Karvezide kmieni fit-tqala – ara sezzjoni dwar it-tqala)
- jekk inti għandek **problemi severi tal-fwied** jew **tal-kliewi**
- jekk inti għandek **diffikultà biex tagħmel l-awrina**
- jekk it-tabib tiegħek jistabbilixxi li għandek livelli **persistenti ta' calcium għoli jew potassium baxx fid-demmm tiegħek**
- **jekk għandek dijabete jew funzjoni indebolita tal-kliewi** u inti kkurat b'edicina li tbaxxi l-pressjoni tad-demmm li fiha aliskiren.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tieghek qabel tiehu Karvezide u jekk xi waħda minn dawn tapplika għalik:

- jekk ikollok **rimettar jew dijarea eċċessiva**
- jekk inti tbat minn **problemi tal-kliewi**, jew għandek **trapjant tal-kliewi**
- jekk inti tbat minn **problemi tal-qalb**
- jekk inti tbat minn **problemi tal-fwied**
- jekk inti tbat mid-**dijabete**
- jekk tiżviluppa **livelli baxxi ta' zokkor fid-demm** (is-sintomi jistgħu jinkludu għaraq, debbulizza, ġuħ, sturdament, roghda, uġiġħ ta' ras, wiċċ ahmar jew pallidu, tirziħ, il-qalb li tħabbat bil-qawwa u b'mod mgħaġġel), speċjalment jekk qed/a tiġi ttrattat/a għad-dijabete
- jekk inti tbat minn **lupus erythematosus** (magħruf ukoll bħala lupus jew SLE)
- jekk issofri minn **aldosteroniżmu primarju** (kundizzjoni relatata ma' produzzjoni għolja ta' l-ormon aldosterone, li jikkawża retenzjoni ta' sodium u, li min-naha tiegħu, iżid il-pressjoni fid-demm)
- jekk inti qed tiehu xi waħda minn dawn il-mediċini li ġejjin li jintużaw għal kura ta' pressjoni tad-demm għolja.
 - inibitur ta' ACE (perezempju enalapril, lisinopril, ramipril), b'mod partikulari jekk għandek problemi tal-kliewi relatati mad-dijabete.
 - aliskiren
- jekk kellek **kanċer tal-ġilda jew jekk tiżviluppa leżjoni fil-ġilda mhux mistennija** matul it-trattament. It-trattament b'hydrochlorothiazide, b'mod partikulari l-użu fit-tul b'dożi għoljin, jista' jżid ir-riskju ta' xi tipi ta' kanċer tal-ġilda u tax-xoffa (kanċer tal-ġilda mhux melanoma). Ipproteġi l-ġilda tieghek mill-esponiment għax-xemx u għar-raġġi UV waqt li tiehu Karvezide.
- jekk kellek problemi biex tiehu n-nifs jew problemi fil-pulmun (inkluż infjammazzjoni jew fluwidu fil-pulmuni) wara li fil-passat kont hadt hydrochlorothiazide. Jekk tiżviluppa kwalunkwe qtugħ ta' nifs sever jew diffikultà biex tiehu n-nifs wara li tiehu Karvezide, fittex għajnuna medika minnufih.

It-tabib tieghek jista' jiċċekkja l-funzjoni tal-kliewi tieghek, il-pressjoni tad-demm, u l-ammont ta' elettroliti (eż. potassium) fid-demm tieghek f'intervalli regolari.

Ara wkoll l-informazzjoni taħt l-intestatura "Tihux Karvezide"

Għandek tavża lit-tabib tieghek jekk taħseb li inti tqila (jew li tista' tinqabad tqila). Karvezide mhuwiex rakkomandat kmieni matul it-tqala, u m'għandux jittiehed jekk int iktar minn 3 xhur tqila, għax jista' jikkawża ħsara serja lit-tarbija tieghek jekk jintuża f'dak l-istadju tat-tqala (ara s-sezzjoni dwar it-tqala).

Int għandek tgħid ukoll lit-tabib tieghek:

- jekk int qiegħed/qiegħda fuq **dieta nieqsa mill-melħ**
- jekk int qed turi sinjali bħal **għatx mhux tas-soltu, halq xott, ghejja ġenerali, ngħas, uġiġħ fil-muskoli jew bughawwieġ, dardir, rimettar jew tahbit tal-qalb mgħaġġel** mhux normali li jistgħu jseħhu minhabba effett eċċessiv ta' hydrochlorothiazide (li hemm fi Karvezide)
- jekk tesperjenza żieda fis-**sensittività tal-ġilda għax-xemx** b'sintomi ta' ħruq (bħal ħmura, ħakk, nefħa, bżiezaq) li jseħhu aktar frekwenti min-normal
- jekk **tkun se tagħmel xi operazzjoni** (kirurgija) jew tkun se **tirċievi anestetiku**
- jekk ikollok **tibdil fil-viżta jew uġiġħ f'waħda mill-ghajnejn jew fiż-żewġ ghajnejn** meta tkun qed tiehu Karvezide. Dawn jistgħu jkunu sintomi t'akkumulazzjoni ta' fluwidu fl-istrat vaskulari tal-ghajn (effużjoni korojdali) jew ta' żieda fil-pressjoni f'ghajnejk u tista' sseħħ f'temp ta' sigħat jew ġimgħa minn meta tiehu Karvezide. Jekk ma tiġix ittrattata, tista' twassal għal telf permanenti fil-viżta. Jekk qabel kellek xi allergija għal penicillin jew sulfonamide, tista' tkun f'riskju oġġla li tiżviluppa dawn is-sintomi. Għandek tieqaf tiehu kura bi Karvezide u għandek fittex parir mediku minnufih.

Il-hydrochlorothiazide li jinstab f'din il-mediċina jista' jirriżulta' f'test posittiv tal-anti-doping.

Tfal u adolexxenti

Karvezide m'ghandux jinghata lit-tfal u lill-adoloxxenti (inqas minn 18-il sena).

Mediċini oħra u Karvezide

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tieħu jew hadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċina oħra:

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

Dijuretiċi bħal hydrochlorothiazide li jinstab f'Karvezide jista' jkollhom effett fuq mediċini oħra. Preparazzjonijiet li fihom lithium m'ghandhomx jittieħdu ma' Karvezide jekk ma tkunx taħt is-superviżjoni mill-viċin tat-tabib tiegħek.

It-tabib jista' jkollu bżonn jibdillek id-doża u/jew jieħu prekawzjonijiet oħra jekk inti qed tieħu aliskiren.

Jista' jkollok bżonn tagħmel xi kontroll tad-demem jekk tieħu:

- supplimenti tal-potassium
- sostituti tal-melħ li fihom il-potassium
- mediċini li fihom il-potassium, dijuretiċi oħra (pilloli ta' l-ilma)
- xi lassattivi
- mediċini għall-kura tal-gotta
- supplimenti terapewtiċi tal-vitamina D
- mediċini biex jikkontrollaw ir-ritmu tal-qalb
- mediċini għad-dijabete (mediċini li jittieħdu mill-ħalq bħal repaglinide jew insulini)
- carbamazepine (mediċina għall-kura tal-epilessija).

Huwa importanti wkoll li tgħid lit-tabib tiegħek jekk tkun qed tieħu mediċini oħra biex tniżżel il-pessjoni tad-demem, steroidi, mediċini biex tikkura il-kanċer, mediċini li jtaffu l-uġiġħ, mediċini għall-artrite, jew colestyramine u reżini ta' colestipol biex tbaxxi l-kolesterol fid-demem.

Karvezide ma' ikel u xorb

Karvezide jista' jittieħed bi jew mingħajr ikel.

Minħabba l-hydrochlorothiazide li hemm fi Karvezide, jekk tixrob l-alkoħol meta tkun qed tieħu l-kura b'din il-mediċina, jista' jkollok sensazzjoni miżjuda ta' sturdament meta tqum bil-wieqfa, b'mod speċjali meta tqum minn pożizzjoni bil-qiegħda.

Tqala, treddiġ u fertilità

Tqala

Għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk taħseb li inti (jew jekk tista' toħroġ) tqila. Normalment, it-tabib tiegħek ser jagħtik parir biex tieqaf tieħu Karvezide qabel ma toħroġ tqila jew hekk kif issir taf li inti tqila, u ser jagħtik parir biex tieħu mediċina oħra minflok Karvezide. Karvezide mhuwiex rakkomandat fil-bidu tat-tqala, u m'ghandux jittieħed meta mara tkun iktar minn 3 xhur tqila, għax jista' jikkawża ħsara serja lit-tarbija tiegħek jekk jintuża wara t-tielet xahar tat-tqala.

Treddiġ

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tredda' jew jekk ser tibda tredda'. Karvezide 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

Karvezide mhux suppost li jtelfek milli ssuq jew thaddem magni. Madankollu, xi kultant sturdament jew għeja jinħassu waqt il-kura ta' kontra l-pessjoni għolja. Jekk thoss xi haġa minn dawn, kellew lit-tabib tiegħek qabel ma tipprowa ssuq jew thaddem magni.

Karvezide fih il-lactose. Jekk it-tabib tieghek qallek li ghandek intolleranza għal xi zokkor (ngħidu ahna lactose), ikkuntattja lit-tabib tieghek qabel tiehu dan il-prodott mediċinali.

Karvezide fih is-sodium. Din il-mediċina fiha inqas minn mmol 1 ta' sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri tista' tgħid essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

3. Kif ghandek tiehu Karvezide

Dejjem ghandek tiehu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tieghek. Dejjem ghandek taċċerta ruhek mat-tabib jew mal-ispizjar tieghek jekk ikollok xi dubju.

Dożaġġ

Id-doża rakkomandata ta' Karvezide hija pillola waħda kuljum. Karvezide ġeneralment jiġi preskritt mit-tabib tieghek meta l-kura li kont tiehu qabel ma tnaqqasx il-pressjoni tad-demm biżżejjed. It-tabib tieghek iġhidlek kif ghandek tagħmel biex taqleb mill-kura li kont qed tiehu qabel għal Karvezide.

Kif ghandek tiehu l-mediċina

Karvezide huwa għal **użu orali**. Ibla' l-pilloli b'ammont suffiċjenti ta' fluwidu (eż. tazza ilma). Tista' tiehu Karvezide bi jew minghajr ikel. Ipprova hu d-doża ta' kuljum tieghek bejn wiehed u iehor fl-istess hin tal-gurnata kuljum. Huwa importanti li tkompli tiehu Karvezide sakemm it-tabib tieghek ma jghidlekx mod iehor.

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

Jekk tiehu Karvezide aktar milli suppost

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

It-tfal ma ghandhomx jiehdu Karvezide

Karvezide ma ghandux jingħata lil tfal iżgħar minn 18-il sena. Jekk tifel/tifla jibla'/tibra' xi pilloli, għid lit-tabib tieghek minnufih.

Jekk tinsa tiehu Karvezide

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

Jekk ghandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

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 jistgħu jirrikjedu attenzjoni medika.

Każijiet rari ta' reazzjonijiet allergiċi tal-ġilda (raxx, urtikarja), kif ukoll nefha lokalizzata tal-wieċ, xofftejn u/jew ilsien ġew irrapportati f'pazjenti li jieħdu irbesartan.

Jekk ikollok xi sintomu minn dawn t'hawn fuq jew tesperjenza qtugh ta' nifs, waqqaf Karvezide u għid lit-tabib tieghek minnufih.

Il-frekwenza tal-effetti sekondarji elenkati hawn taħt hija definita bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja:

Komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10

Mhux komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100

L-effetti sekondarji rrapportati fi studji kliniċi għal pazjenti kkurati b'Karvezide kienu:

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

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

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

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

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

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

Effetti sekondarji rrapportati minn meta Karvezide tqieghed fis-suq

Xi effetti mhux mixtieqa ġew irrapportati minn meta Karvezide tpoġġa fis-suq. Effetti mhux mixtieqa, fejn il-frekwenza mhijiex magħrufa huma: uġiġh ta' ras, żarżir fil-widnejn, sogħla, disturbi fit-togħma, indigestjoni, uġiġh fil-ġogi u fil-muskoli, funzjoni tal-fwied anormali u indeboliment fil-funzjoni tal-kliewi, livell oghla ta' potassium f'demmek u reazzjonijiet allergiċi bħal raxx, horriqija, nefha fil-wieċ, fix-xufftejn, fil-halq, fl-ilsien jew fil-gerżuma. Każijiet mhux komuni ta' suffeġra (sfurija tal-ġilda u/jew abjad tal-ġhajnejn) ġew irrapportati wkoll.

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

Effetti sekondarji assoċjati ma' irbesartan wahdu

Flimkien mal-effetti sekondarji rrapportati hawn fuq, ġew irrapportati wkoll uġiġh fis-sider, reazzjonijiet allergiċi severi (xokk anafilattiku), tnaqqis fin-numru taċ-ċelluli ħomor tad-demmm (anemija- is-sintomi jistgħu jinkludu gheja, uġiġh ta' ras, taqta' nifsek waqt l-eżerċizzju, sturdament u dehra pallida), u tnaqqis fin-numru ta' plejtlits (ċellula tad-demmm importanti ħafna sabiex id-demmm jgħaqqad) u livelli baxxi ta' zokkor fid-demmm.

Effetti sekondarji assoċjati ma' hydrochlorothiazide wahdu

Nuqqas ta' aptit; irritazzjoni ta' l-istonku; bugħawwiġ fl-istonku; stitikezza, suffeġra (sfurija tal-ġilda u/jew ta' l-abjad ta' l-ġhajnejn); infjammazzjoni tal-frixa kkaratterizzata b'uġiġh sever fil-parti ta' fuq ta' l-istonku, spiss b'dardir u rimettar; disturbi fl-irqad; dipressjoni; vista mċajpra; nuqqas ta' ċelloli bojod tad-demmm, li jistgħu jirriżultaw f'infjezzjonijiet frekwenti, deni; tnaqqis fin-numru ta' plejtlits (ċellola tad-demmm essenzjali għall-għaqid tad-demmm), numru mnaqqas taċ-ċelloli tad-demmm ħomor (anemija) ikkaratterizzata minn ghejja, uġiġh ta' ras, qtugħ ta' nifs waqt eżerċizzju, sturdament u dehra pallida; mard fil-kliewi; problemi fil-pulmun inkluż pulmonite jew akkumulazzjoni ta' fluwidu fil-pulmun; sensittività miżjuda tal-ġilda fix-xemx; infjammazzjoni tal-važi tad-demmm; marda tal-ġilda kkaratterizzata mit-tqaxxir tal-ġilda fuq il-ġisem kollu; lupus erythematosus tal-ġilda, li hija identifikata minn raxx li jista' jidher fuq il-wieċ, għonq u qorrija; reazzjonijiet allergiċi; dgħjufija u spażmu tal-muskoli; rata tat-taħbit tal-qalb mibdula; tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm wara bidla fil-qagħda tal-ġisem; nefha tal-glandoli tal-bzieq; livelli ta' zokkor għoljin fid-demmm; zokkor fl-awrina; židiet f'xi tipi ta' xaħam fid-demmm; livelli ta' aċidu uriku fid-demmm għoljin, li jista' jikkawża gotta.

Effetti sekondarji rari ħafna (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn 10,000): Diffikultà respiratorja akuta (is-sinjali jinkludu qtugħ ta' nifs sever, deni, debbulizza, u konfużjoni).

Mhux magħrufa (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mit-tagħrif disponibbli): kanċer tal-ġilda u tax-xoffa (kanċer tal-ġilda mhux melanoma), tnaqqis fil-żiżta jew uġiġh f'għajnejk minħabba pressjoni

għolja (jistgħu jkunu sinjali ta' akkumulazzjoni ta' fluwidu fl-istrat vaskulari tal-għajn (effużjoni korojdali) jew glawkoma akuta ta' għeluq tal-angolu).

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar 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 Karvezide

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kaxxa jew fuq il-folja wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

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

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

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-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 Karvezide

- Is-sustanzi attivi huma irbesartan u hydrochlorothiazide. Kull pillola ta' Karvezide 300 mg/12.5 mg fiha 300 mg irbesartan u 12.5 mg hydrochlorothiazide.
- Is-sustanzi l-ohra huma microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, lactose monohydrate, magnesium stearate, colloidal hydrated silica, pregelatinised maize starch, ferric oxide aħmar u isfar (E172). Jekk jogħġbok ara sezzjoni 2 "Karvezide fih lactose".

Kif jidher Karvezide u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli Karvezide 300 mg/12.5 mg huma lewn il-hawħa, ibbuzzati fuq iż-żewġ naħat, ovali, b'qalb ibbuzzata fuq naħa waħda u n-numru 2776 fuq in-naħa l-ohra.

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

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franza

Manifattur

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

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

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

België/Belgique/Belgien
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika
sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark
Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España
sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France
Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország
sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel.: +36 1 505 0050

Malta
Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Nederland
Sanofi B.V.
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
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħhar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>.

Fuljett ta' tagħrif: informazzjoni għall-utent
Karvezide 150 mg/12.5 mg pilloli miksijin b'rita.
irbesartan/hydrochlorothiazide

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

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-hsara, 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 m'huwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Karvezide u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Karvezide
3. Kif għandek tiehu Karvezide
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Karvezide
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Karvezide u għalxiex jintuża

Karvezide hu kombinazzjoni ta' żewġ sustanzi attivi, irbesartan u hydrochlorothiazide. Irbesartan jappartjeni għall-grupp ta' medicini magħrufin bħala antagonisti tar-riċetturi angiotensin-II. Angiotensin-II hija sustanza li jagħmel il-ġisem li tingħaqad mar-riċetturi fil-vini u ġġegħelhom jissikkaw. B'hekk tirriżulta zieda fil-pressjoni. Irbesartan ma jhallix angiotensin-II jingħaqad ma dawn ir-riċetturi, b'hekk il-vini tad-demmm jirrilassaw u l-pressjoni tinżel. Hydrochlorothiazide hija waħda mill-grupp ta' medicini (jissejhu dijuretici thiazide) li jikkagunaw zieda fil-hruġ ta' l-awrina u b'hekk tinżel il-pressjoni. Iż-żewġ sustanzi attivi f'Karvezide jahdmu flimkien biex inaqqsu l-pressjoni iktar milli kieku jingħataw wahidhom.

Karvezide jintuża biex jikkura pressjoni tad-demmm għolja, meta l-kura b'irbesartan jew hydrochlorothiazide wahidhom ma tipprovdix kontroll adattat għall-pressjoni tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Karvezide

Tihux Karvezide

- jekk inti **allergiku/a** għal irbesartan jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6)
- jekk inti **allergiku/a** għal hydrochlorothiazide jew medicini oħra derivati minn sulfonamide
- jekk inti **iktar minn 3 xhur tqila**. (Ikun ahjar ukoll li tevita Karvezide kmieni fit-tqala – ara sezzjoni dwar it-tqala)
- jekk inti għandek **problemi severi tal-fwied** jew **tal-kliewi**
- jekk inti għandek **diffikultà biex tagħmel l-awrina**
- jekk it-tabib tiegħek jistabbilixxi li għandek livelli **persistenti ta' calcium għoli jew potassium baxx fid-demmm tiegħek**
- **jekk għandek 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 Karvezide u jekk xi waħda minn dawn tapplika għalik:

- jekk ikollok **rimettar jew dijarea eċċessiva**
- jekk inti tbatu minn **problemi tal-kliewi**, jew għandek **trapjant tal-kliewi**

- jekk inti tbat minn **problemi tal-qalb**
- jekk inti tbat minn **problemi tal-fwied**
- jekk inti tbat mid-**dijabete**
- jekk tiżviluppa **livelli baxxi ta' zokkor fid-demm** (is-sintomi jistgħu jinkludu għaraq, debbulizza, ġuħ, sturdament, roġha, uġiġħ ta' ras, wiċċ ahmar jew pallidu, tirziħ, il-qalb li tħabbat bil-qawwa u b'mod mgħaġġel), speċjalment jekk qed/a tiġi ttrattat/a għad-dijabete
- jekk inti tbat minn **lupus erythematosus** (magħruf ukoll bħala lupus jew SLE)
- jekk issofri minn **aldosteroniżmu primarju** (kundizzjoni relatata ma' produzzjoni għolja ta' l-ormon aldosterone, li jikkawża retenzjoni ta' sodium u, li min-naħa tiegħu, iżid il-pressjoni fid-demm)
- jekk inti qed tieħu xi waħda minn dawn il-mediċini li ġejjin li jintużaw għal kura ta' pressjoni tad-demm għolja.
 - inibitur ta' ACE (pereżempju enalapril, lisinopril, ramipril), b'mod partikulari jekk għandek problemi tal-kliewi relatati mad-dijabete.
 - aliskiren
- jekk kellek **kanċer tal-ġilda jew jekk tiżviluppa leżjoni fil-ġilda mhux mistennija** matul it-trattament. It-trattament b'hydrochlorothiazide, b'mod partikulari l-użu fit-tul b'dozi għoljin, jista' jżid ir-riskju ta' xi tipi ta' kanċer tal-ġilda u tax-xoffa (kanċer tal-ġilda mhux melanoma). Ipproteġi l-ġilda tiegħek mill-esponiment għax-xemx u għar-raġġi UV waqt li tieħu Karvezide.
- jekk kellek problemi biex tieħu n-nifs jew problemi fil-pulmun (inkluż infjammazzjoni jew fluwidu fil-pulmuni) wara li fil-passat kont hadt hydrochlorothiazide. Jekk tiżviluppa kwalunkwe qtugħ ta' nifs sever jew diffikultà biex tieħu n-nifs wara li tieħu Karvezide, fittex għajnuna medika minnufih.

It-tabib tiegħek jista' jiċċekkja l-funzjoni tal-kliewi tiegħek, il-pressjoni tad-demm, u l-ammont ta' elettroliti (eż. potassium) fid-demm tiegħek f'intervalli regolari.

Ara wkoll l-informazzjoni taħt l-intestatura "Tihux Karvezide"

Għandek tavża lit-tabib tiegħek jekk taħseb li inti tqila (jew li tista' tinqabad tqila). Karvezide mhuwiex rakkomandat kmieni matul it-tqala, u m'għandux jittiehed jekk int iktar minn 3 xhur tqila, għax jista' jikkawża ħsara serja lit-tarbija tiegħek jekk jintuża f'dak l-istadju tat-tqala (ara s-sezzjoni dwar it-tqala).

Int għandek tghid ukoll lit-tabib tiegħek:

- jekk int qiegħed/qiegħda fuq **dieta nieqsa mill-melħ**
- jekk int qed turi sinjali bħal **għatx mhux tas-soltu, halq xott, ghejja ġenerali, nġhas, uġiġħ fil-muskoli jew bughawwieġ, dardir, rimettar jew tahbit tal-qalb mgħaġġel** mhux normali li jistgħu jseħhu minhabba effett eċċessiv ta' hydrochlorothiazide (li hemm fi Karvezide)
- jekk tesperjenza żieda fis-**sensittività tal-ġilda għax-xemx** b'sintomi ta' ħruq (bħal hmura, ħakk, nefħa, bzieżaq) li jseħhu aktar frekwenti min-normal
- jekk **tkun se tagħmel xi operazzjoni** (kirurgija) jew tkun se **tirċievi anestetiku**
- jekk ikollok **tibdil fil-viżta jew uġiġħ f'waħda mill-għajnejn jew fiż-żewġ għajnejn** meta tkun qed tieħu Karvezide. Dawn jistgħu jkunu sintomi t'akkumulazzjoni ta' fluwidu fl-istrat vaskulari tal-għajn (effużjoni korojdali) jew ta' żieda fil-pressjoni f'għajnejk u tista' sseħħ f'temp ta' sigħat jew ġimgħa minn meta tieħu Karvezide. Jekk ma tiġix ittrattata, tista' twassal għal telf permanenti fil-viżta. Jekk qabel kellek xi allergija għal penicillin jew sulfonamide, tista' tkun f'riskju oġhla li tiżviluppa dawn is-sintomi. Għandek tieqaf tieħu kura bi Karvezide u għandek tfittex parir mediku minnufih.

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

Tfal u adolexxenti

Karvezide m'għandux jingħata lit-tfal u lill-adolexxenti (inqas minn 18-il sena).

Mediċini oħra u Karvezide

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tieħu jew hađt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċina oħra:

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

Dijuretiċi bħal hydrochlorothiazide li jinstab f' Karvezide jista' jkollhom effett fuq mediċini oħra. Preparazzjonijiet li fihom lithium m'għandhomx jittieħdu ma' Karvezide jekk ma tkunx taħt is-superviżjoni mill-viċin tat-tabib tiegħek.

It-tabib jista' jkollu bżonn jibdiliek id-doża u/jew jieħu prekawzjonijiet oħra jekk inti qed tieħu aliskiren.

Jista' jkollok bżonn tagħmel xi kontroll tad-demem jekk tieħu:

- supplimenti tal-potassium
- sostituti tal-melħ li fihom il-potassium
- mediċini li fihom il-potassium, dijuretiċi oħra (pilloli ta' l-ilma)
- xi lassattivi
- mediċini għall-kura tal-gotta
- supplimenti terapewtiċi tal-vitamina D
- mediċini biex jikkontrollaw ir-ritmu tal-qalb
- mediċini għad-dijabete (mediċini li jittieħdu mill-ħalq bħal repaglinide jew insulini)
- carbamazepine (mediċina għall-kura tal-epilessija).

Huwa importanti wkoll li tgħid lit-tabib tiegħek jekk tkun qed tieħu mediċini oħra biex tniżżel il-pessjoni tad-demem, steroidi, mediċini biex tikkura il-kanċer, mediċini li jtaffu l-uġiġħ, mediċini għall-artrite, jew colestyramine u reżini ta' colestipol biex tbaħxi l-kolesterol fid-demem.

Karvezide ma' ikel u xorb

Karvezide jista' jittieħed bi jew mingħajr ikel.

Minħabba l-hydrochlorothiazide li hemm fi Karvezide, jekk tixrob l-alkoħol meta tkun qed tieħu l-kura b'din il-mediċina, jista' jkollok sensazzjoni miżjuda ta' sturdament meta tqum bil-wieqfa, b'mod speċjali meta tqum minn pożizzjoni bil-qiegħda.

Tqala, treddiġ u fertilità

Tqala

Għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk taħseb li inti (jew jekk tista' toħroġ) tqila. Normalment, it-tabib tiegħek ser jagħtik parir biex tieqaf tieħu Karvezide qabel ma toħroġ tqila jew hekk kif issir taf li inti tqila, u ser jagħtik parir biex tieħu mediċina oħra minflok Karvezide. Karvezide mhuwiex rakkomandat fil-bidu tat-tqala, u m'għandux jittieħed meta mara tkun iktar minn 3 xhur tqila, għax jista' jikkawża ħsara serja lit-tarbija tiegħek jekk jintuża wara t-tielet xahar tat-tqala.

Treddiġ

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tredda' jew jekk ser tibda tredda'. Karvezide mhuwiex rakkomandat għal ommijiet li jkunu qed 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

Karvezide mhux suppost li jtellfek milli ssuq jew thaddem magni. Madankollu, xi kultant sturdament jew għeja jinħassu waqt il-kura ta' kontra l-pessjoni għolja. Jekk thoss xi haġa minn dawn, kellek lit-tabib tiegħek qabel ma ttipprova ssuq jew thaddem magni.

Karvezide fih il-lactose. Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal xi zokkor (ngħidu ahna lactose), ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tieħu dan il-prodott mediċinali.

Karvezide fih is-sodium. Din il-medicina fiha inqas minn mmol 1 ta' sodium (23 mg) f'kull pillola, jigifieri tista' tghid essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

3. Kif ghandek tiehu Karvezide

Dejjem ghandek tiehu din il-medicina skont il-parir ezatt tat-tabib tieghek. Dejjem ghandek ta'ccerta ruhek mat-tabib jew mal-ispizjar tieghek jekk ikollok xi dubju.

Dozaġġ

Id-doza rakkomandata ta' Karvezide hija pillola waħda jew tnejn kuljum. Karvezide ġeneralment jiġi preskritt mit-tabib tieghek meta l-kura li kont tiehu qabel ma tnaqqasx il-pessjoni tad-demem biżżejjed. It-tabib tieghek igħidlek kif ghandek tagħmel biex taqleb mill-kura li kont qed tiehu qabel għal Karvezide.

Kif ghandek tiehu l-medicina

Karvezide huwa għal **użu orali**. Ibla' l-pilloli b'ammont sufficjenti ta' fluwidu (eż. tazza ilma). Tista' tiehu Karvezide bi jew minghajr ikel. Ipprova hu d-doza ta' kuljum tieghek bejn wiehed u ieħor fl-istess hin tal-ġurnata kuljum. Huwa importanti li tkompli tiehu Karvezide sakemm it-tabib tieghek ma jgħidlekx mod ieħor.

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

Jekk tiehu Karvezide aktar milli suppost

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

It-tfal ma ghandhomx jiehdu Karvezide

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

Jekk tinsa tiehu Karvezide

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

Jekk ghandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

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 jistgħu jirrikjedu attenzjoni medika.

Każijiet rari ta' reazzjonijiet allergiċi tal-ġilda (raxx, urtikarja), kif ukoll nefha lokalizzata tal-wieċ, xofftejn u/jew ilsien ġew irrapportati f'pazjenti li jieħdu irbesartan.

Jekk ikollok xi sintomu minn dawn t'hawn fuq jew tesperjenza qtugħ ta' nifs, waqqaf Karvezide u għid lit-tabib tieghek minnufih.

Il-frekwenza tal-effetti sekondarji elenkati hawn taħt hija definita bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja:

Komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10

Mhux komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100

L-effetti sekondarji rrapportati fi studji kliniċi għal pazjenti kkurati b'Karvezide kienu:

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

- dardir/rimettar
- tagħmel l-awrina mhux normali

- gheja
- sturdament (anki meta tqum minn mimdud jew minn bil-qieghda)
- testijiet tad-demmm jistgħu juru livelli oghla ta' enzim li jkejjel il-funzjoni tal-muskoli u tal-qalb (creatine kinase) jew livelli għoljin ta' sustanzi li jkejlu l-funzjoni tal-kliewi (nitroġenu fl-urea tad-demmm, creatinine).

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

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

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

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

Effetti sekondarji rrapportati minn meta Karvezide tqieghed fis-suq

Xi effetti mhux mixtieqa ġew irrapportati minn meta Karvezide tpoġġa fis-suq. Effetti mhux mixtieqa, fejn il-frekwenza mhijiex magħrufa huma: uġigh ta' ras, żarżir fil-widnejn, sogħla, disturbi fit-togħma, indigestjoni, uġigh fil-ġogi u fil-muskoli, funzjoni tal-fwied anormali u indeboliment fil-funzjoni tal-kliewi, livell oghla ta' potassium f'demmek u reazzjonijiet allergiċi bħal raxx, horriqija, nefha fil-wieċ, fix-xufftejn, fil-ħalq, fl-ilsien jew fil-gerżuma. Każijiet mhux komuni ta' suffejra (sfurija tal-ġilda u/jew abjad tal-ġhajnejn) ġew irrapportati wkoll.

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

Effetti sekondarji assoċjati ma' irbesartan waħdu

Flimkien mal-effetti sekondarji rrapportati hawn fuq, ġew irrapportati wkoll uġigh fis-sider, reazzjonijiet allergiċi severi (xokk anafilattiku), tnaqqis fin-numru taċ-ċelluli ħomor tad-demmm (anemija- is-sintomi jistgħu jinkludu gheja, uġigh ta' ras, taqta' nifsek waqt l-eżerċizzju, sturdament u dehra pallida), u tnaqqis fin-numru ta' plejtlits (ċellula tad-demmm importanti ħafna sabiex id-demmm jgħaqqad) u livelli baxxi ta' zokkor fid-demmm.

Effetti sekondarji assoċjati ma' hydrochlorothiazide waħdu

Nuqqas ta' aptit; irritazzjoni ta' l-istonku; buġhawwiġ fl-istonku; stitikezza, suffejra (sfurija tal-ġilda u/jew ta' l-abjad ta' l-ġhajnejn); infjammazzjoni tal-frixa kkaratterizzata b'uġigh sever fil-parti ta' fuq ta' l-istonku, spiss b'dardir u rimettar; disturbi fl-irqad; dipressjoni; vista mċajpra; nuqqas ta' ċelloli bojod tad-demmm, li jistgħu jirriżultaw f'infjezzjonijiet frekwenti, deni; tnaqqis fin-numru ta' plejtlits (ċellola tad-demmm essenzjali għall-għaqid tad-demmm), numru mnaqqas taċ-ċelloli tad-demmm ħomor (anemija) ikkaratterizzata minn ghejja, uġigh ta' ras, qtugh ta' nifs waqt eżerċizzju, sturdament u dehra pallida; mard fil-kliewi; problemi fil-pulmun inkluż pulmonite jew akkumulazzjoni ta' fluwidu fil-pulmun; sensitività miżjuda tal-ġilda fix-xemx; infjammazzjoni tal-važi tad-demmm; marda tal-ġilda kkaratterizzata mit-tqaxxir tal-ġilda fuq il-ġisem kollu; lupus erythematosus tal-ġilda, li hija identifikata minn raxx li jista' jidher fuq il-wieċ, għonq u qorrija; reazzjonijiet allergiċi; dgħjufija u spażmu tal-muskoli; rata tat-taħbit tal-qalb mibdula; tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm wara bidla fil-qagħda tal-ġisem; nefha tal-glandoli tal-bżieq; livelli ta' zokkor għoljin fid-demmm; zokkor fl-awrina; židiet f'xi tipi ta' xaħam fid-demmm; livelli ta' aċidu uriku fid-demmm għoljin, li jista' jikkawża gotta.

Effetti sekondarji rari ħafna (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn 10,000): Diffikultà respiratorja akuta (is-sinjali jinkludu qtugh ta' nifs sever, deni, debbulizza, u konfużjoni).

Mhux magħrufa (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mit-tagħrif disponibbli): kanċer tal-ġilda u tax-xoffa (kanċer tal-ġilda mhux melanoma), tnaqqis fil-viżta jew uġigh f'għajnejk minħabba pressjoni għolja (jistgħu jkunu sinjali ta' akkumulazzjoni ta' fluwidu fl-istrat vaskulari tal-ġhajn (effużjoni koroidali) jew glawkoma akuta ta' għeluq tal-angolu).

Huwa magħruf li l-effetti sekondarji assoċjati ma' hydrochlorothiazide jistgħu jiżdiedu ma' doži aktar għoljin ta' hydrochlorothiazide.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhux 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 Karvezide

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kaxxa jew fuq il-folja wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

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

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

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Karvezide

- Is-sustanzi attivi huma irbesartan u hydrochlorothiazide. Kull pillola miksija b'rita ta' Karvezide 150 mg/12.5 mg fiha 150 mg irbesartan u 12.5 mg hydrochlorothiazide.

Is-sustanzi l-oħra huma lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, hypromellose, silicon dioxide, magnesium stearate, titanium dioxide, macrogol 3000, ferric oxides homor u sofor, carnauba wax. Jekk jogħġbok ara sezzjoni 2 "Karvezide fih lactose".

Kif jidher Karvezide u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli miksijin b'rita Karvezide 150 mg/12.5 mg huma lewn il-hawħa, ibbuzzati fuq iż-żewġ naħat, ovali, b'qalb ibbuzzata fuq naħa waħda u n-numru 2875 fuq in-naħa l-oħra.

Il-pilloli miksijin b'rita Karvezide 150 mg/12.5 mg huma fornuti fi strixxi ta' 14, 28, 30, 56, 84, 90 jew 98 pillola miksija b'rita. Pakketti ta' folji ta' doża waħda ta' 56 x 1 pillola miksija b'rita sabiex jitqassmu fl-isptarijiet huma wkoll disponibbli.

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franza

Manifattur

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

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

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

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

België/Belgique/Belgien
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika
sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark
Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España
sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France
Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország
sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel.: +36 1 505 0050

Malta
Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Nederland
Sanofi B.V.
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
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħhar 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
Karvezide 300 mg/12.5 mg pilloli miksijin b'rita.
irbesartan/hydrochlorothiazide

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

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li m'hux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Karvezide u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Karvezide
3. Kif għandek tiehu Karvezide
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen Karvezide
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Karvezide u għalxiex jintuza

Karvezide hu kombinazzjoni ta' żewġ sustanzi attivi, irbesartan u hydrochlorothiazide. Irbesartan jappartjeni għall-grupp ta' medicini magħrufin bħala antagonisti tar-riċetturi angiotensin-II. Angiotensin-II hija sustanza li jagħmel il-ġisem li tingħaqad mar-riċetturi fil-vini u għegħelhom jissikkaw. B'hekk tirriżulta zieda fil-pressjoni. Irbesartan ma jhallix angiotensin-II jingħaqad ma dawn ir-riċetturi, b'hekk il-vini tad-demmm jirrilassaw u l-pressjoni tinżel. Hydrochlorothiazide hija waħda mill-grupp ta' medicini (jissejhu dijuretici thiazide) li jikkagunaw zieda fil-ħruġ ta' l-awrina u b'hekk tinżel il-pressjoni. Iż-żewġ sustanzi attivi f'Karvezide jaħdmu flimkien biex inaqqsu l-pressjoni iktar milli kieku jingħataw waħidhom.

Karvezide jintuza biex jikkura pressjoni tad-demmm għolja, meta l-kura b'irbesartan jew hydrochlorothiazide waħedhom ma tipprovdix kontroll adattat għall-pressjoni tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Karvezide

Tihux Karvezide

- jekk inti **allergiku/a** għal irbesartan jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6)
- jekk inti **allergiku/a** għal hydrochlorothiazide jew medicini oħra derivati minn sulfonamide
- jekk inti **iktar minn 3 xhur tqila**. (Ikun aħjar ukoll li tevita Karvezide kmieni fit-tqala – ara sezzjoni dwar it-tqala)
- jekk inti għandek **problemi severi tal-fwied** jew **tal-kliewi**
- jekk inti għandek **diffikultà biex tagħmel l-awrina**
- jekk it-tabib tiegħek jistabbilixxi li għandek livelli **persistenti ta' calcium għoli jew potassium baxx fid-demmm tiegħek**
- **jekk għandek 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 tieghek qabel tiehu Karvezide u jekk xi waħda minn dawn tapplika għalik:

- jekk ikollok **rimettar jew dijarea eċċessiva**
- jekk inti tbat minn **problemi tal-kliewi**, jew għandek **trapjant tal-kliewi**
- jekk inti tbat minn **problemi tal-qalb**
- jekk inti tbat minn **problemi tal-fwied**
- jekk inti tbat mid-**dijabete**
- jekk tiżviluppa **livelli baxxi ta' zokkor fid-demm** (is-sintomi jistgħu jinkludu għaraq, debbulizza, ġuħ, sturdament, roġħda, uġiġħ ta' ras, wiċċ ahmar jew pallidu, tirziħ, il-qalb li tħabbat bil-qawwa u b' mod mgħaġġel), speċjalment jekk qed/a tiġi ttrattat/a għad-dijabete
- jekk inti tbat minn **lupus erythematosus** (magħruf ukoll bħala lupus jew SLE)
- jekk issofri minn **aldosteroniżmu primarju** (kundizzjoni relatata ma' produzzjoni għolja ta' l-ormon aldosterone, li jikkawża retenzjoni ta' sodium u, li min-naha tiegħu, iżid il-pressjoni fid-demm)
- jekk inti qed tiehu xi waħda minn dawn il-mediċini li ġejjin li jintużaw għal kura ta' pressjoni tad-demm għolja.
 - inibitur ta' ACE (perezempju enalapril, lisinopril, ramipril), b' mod partikulari jekk għandek problemi tal-kliewi relatati mad-dijabete.
 - aliskiren
- jekk kellek **kanċer tal-ġilda jew jekk tiżviluppa leżjoni fil-ġilda mhux mistennija** matul it-trattament. It-trattament b' hydrochlorothiazide, b' mod partikulari l-użu fit-tul b' dozi għoljin, jista' jżid ir-riskju ta' xi tipi ta' kanċer tal-ġilda u tax-xoffa (kanċer tal-ġilda mhux melanoma). Ipproteġi l-ġilda tiegħek mill-esponiment għax-xemx u għar-raġġi UV waqt li tiehu Karvezide.
- jekk kellek problemi biex tiehu n-nifs jew problemi fil-pulmun (inkluż infjammazzjoni jew fluwidu fil-pulmuni) wara li fil-passat kont hadt hydrochlorothiazide. Jekk tiżviluppa kwalunkwe qtugħ ta' nifs sever jew diffikultà biex tiehu n-nifs wara li tiehu Karvezide, fittex għajnuna medika minnufih.

It-tabib tiegħek jista' jiċċekkja l-funzjoni tal-kliewi tiegħek, il-pressjoni tad-demm, u l-ammont ta' elettroliti (eż. potassium) fid-demm tiegħek f' intervalli regolari.

Ara wkoll l-informazzjoni taht l-intestatura "Tihux Karvezide"

Għandek tavża lit-tabib tiegħek jekk taħseb li inti tqila (jew li tista' tinqabad tqila). Karvezide mhuwiex rakkomandat kmieni matul it-tqala, u m' għandux jittiehed jekk int iktar minn 3 xhur tqila, għax jista' jikkawża ħsara serja lit-tarbija tiegħek jekk jintuża f' dak l-istadju tat-tqala (ara s-sezzjoni dwar it-tqala).

Int għandek tgħid ukoll lit-tabib tiegħek:

- jekk int qiegħed/qiegħda fuq **dieta nieqsa mill-melħ**
- jekk int qed turi sinjali bħal **għatx mhux tas-soltu, halq xott, ghejja ġenerali, nġhas, uġiġħ fil-muskoli jew bughawwieġ, dardir, rimettar jew taħbit tal-qalb mgħaġġel** mhux normali li jistgħu jseħħu minhabba effett eċċessiv ta' hydrochlorothiazide (li hemm fi Karvezide)
- jekk tesperjenza żieda fis-**sensittività tal-ġilda għax-xemx** b' sintomi ta' ħruq (bħal ħmura, ħakk, nefħa, bziezaq) li jseħħu aktar frekwenti min-normal
- jekk **tkun se tagħmel xi operazzjoni** (kirurgija) jew tkun se **tirċievi anestetiku**
- jekk ikollok **tibdil fil-viżta jew uġiġħ f' waħda mill-għajnejn jew fiż-żewġ għajnejn** meta tkun qed tiehu Karvezide. Dawn jistgħu jkunu sintomi t'akkumulazzjoni ta' fluwidu fl-istratt vaskulari tal-għajn (effużjoni korojdali) jew ta' żieda fil-pressjoni f' għajnejk u tista' sseħħ f' temp ta' sigħat jew ġimgħa minn meta tiehu Karvezide. Jekk ma tiġix ittrattata, tista' twassal għal telf permanenti fil-viżta. Jekk qabel kellek xi allergija għal penicillin jew sulfonamide, tista' tkun f' riskju oġġla li tiżviluppa dawn is-sintomi. Għandek tieqaf tiehu kura bi Karvezide u għandek fittex parir mediku minnufih.

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

Tfal u adolexxenti

Karvezide m'ghandux jinghata lit-tfal u lill-adoloxxenti (inqas minn 18-il sena).

Mediċini oħra u Karvezide

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tieħu jew hadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċina oħra:

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

Dijuretiċi bħal hydrochlorothiazide li jinstab f' Karvezide jista' jkollhom effett fuq mediċini oħra. Preparazzjonijiet li fihom lithium m'ghandhomx jittieħdu ma' Karvezide jekk ma tkunx taħt is-supervizjoni mill-viċin tat-tabib tiegħek.

It-tabib jista' jkollu bżonn jibdillek id-doża u/jew jieħu prekawzjonijiet oħra jekk inti qed tieħu aliskiren.

Jista' jkollok bżonn tagħmel xi kontroll tad-demmi jekk tieħu:

- supplimenti tal-potassium
- sostituti tal-melħ li fihom il-potassium
- mediċini li fihom il-potassium, dijuretiċi oħra (pilloli ta' l-ilma)
- xi lassattivi
- mediċini għall-kura tal-gotta
- supplimenti terapewtiċi tal-vitamina D
- mediċini biex jikkontrollaw ir-ritmu tal-qalb
- mediċini għad-dijabete (mediċini li jittieħdu mill-ħalq bħal repaglinide jew insulini)
- carbamazepine (mediċina għall-kura tal-epilessija).

Huwa importanti wkoll li tgħid lit-tabib tiegħek jekk tkun qed tieħu mediċini oħra biex tniżżel il-pessjoni tad-demmi, steroidi, mediċini biex tikkura il-kanċer, mediċini li jtaffu l-uġiġħ, mediċini għall-artrite, jew colestyramine u reżini ta' colestipol biex tbaxxi l-kolesterol fid-demmi.

Karvezide ma' ikel u xorb

Karvezide jista' jittieħed bi jew mingħajr ikel.

Minħabba l-hydrochlorothiazide li hemm fi Karvezide, jekk tixrob l-alkoħol meta tkun qed tieħu l-kura b'din il-mediċina, jista' jkollok sensazzjoni miżjuda ta' sturdament meta tqum bil-wieqfa, b'mod speċjali meta tqum minn pożizzjoni bil-qiegħda.

Tqala, treddiġ u fertilità

Tqala

Għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk taħseb li inti (jew jekk tista' toħrog) tqila. Normalment, it-tabib tiegħek ser jagħtik parir biex tieqaf tieħu Karvezide qabel ma toħrog tqila jew hekk kif issir taf li inti tqila, u ser jagħtik parir biex tieħu mediċina oħra minflok Karvezide. Karvezide mhuwiex rakkomandat fil-bidu tat-tqala, u m'ghandux jittieħed meta mara tkun iktar minn 3 xhur tqila, għax jista' jikkawża ħsara serja lit-tarbija tiegħek jekk jintuża wara t-tielet xahar tat-tqala.

Treddiġ

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

Sewqan u thaddim ta' magni

Karvezide mhux suppost li jtelfek milli ssuq jew thaddem magni. Madankollu, xi kultant sturdament jew gheja jinħassu waqt il-kura ta' kontra l-pessjoni għolja. Jekk thoss xi haġa minn dawn, kellek lit-tabib tiegħek qabel ma tipprowa ssuq jew thaddem magni.

Karvezide fih il-lactose. Jekk it-tabib tieghek qallek li ghandek intolleranza għal xi zokkor (ngħidu ahna lactose), ikkuntattja lit-tabib tieghek qabel tiehu dan il-prodott mediċinali.

Karvezide fih is-sodium. Din il-mediċina fiha inqas minn mmol 1 ta' sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri tista' tgħid essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

3. Kif ghandek tiehu Karvezide

Dejjem ghandek tiehu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tieghek. Dejjem ghandek taċċerta ruhek mat-tabib jew mal-ispizjar tieghek jekk ikollok xi dubju.

Dożaġġ

Id-doża rakkomandata ta' Karvezide hija pillola waħda kuljum. Karvezide ġeneralment jiġi preskritt mit-tabib tieghek meta l-kura li kont tiehu qabel ma tnaqqasx il-pressjoni tad-demm biżżejjed. It-tabib tieghek iġhidlek kif ghandek tagħmel biex taqleb mill-kura li kont qed tiehu qabel għal Karvezide.

Kif ghandek tiehu l-mediċina

Karvezide huwa għal **użu orali**. Ibla' l-pilloli b'ammont suffiċjenti ta' fluwidu (eż. tazza ilma). Tista' tiehu Karvezide bi jew minghajr ikel. Ipprova hu d-doża ta' kuljum tieghek bejn wiehed u ieħor fl-istess hin tal-gurnata kuljum. Huwa importanti li tkompli tiehu Karvezide sakemm it-tabib tieghek ma jghidlekx mod ieħor.

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

Jekk tiehu Karvezide aktar milli suppost

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

It-tfal ma ghandhomx jiehdu Karvezide

Karvezide ma ghandux jingħata lil tfal iżgħar minn 18-il sena. Jekk tifel/tifla jibla'/tibra' xi pilloli, għid lit-tabib tieghek minnufih.

Jekk tinsa tiehu Karvezide

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

Jekk ghandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

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 jistgħu jirrikjedu attenzjoni medika.

Każijiet rari ta' reazzjonijiet allergiċi tal-gilda (raxx, urtikarja), kif ukoll nefha lokalizzata tal-wieċ, xofftejn u/jew ilsien ġew irrapportati f'pazjenti li jiehdu irbesartan.

Jekk ikollok xi sintomu minn dawn t'hawn fuq jew tesperjenza qtugh ta' nifs, waqqaf Karvezide u għid lit-tabib tieghek minnufih.

Il-frekwenza tal-effetti sekondarji elenkati hawn taht hija definita bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja:

Komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10

Mhux komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100

L-effetti sekondarji rrapportati fi studji kliniċi għal pazjenti kkurati b'Karvezide kienu:

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

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

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

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

- dijarea
- pressjoni baxxa
- ħass ħażin
- taħbit mgħaġġel tal-qalb
- fwawar
- nefħa
- disturb sesswali (problemi fl-attività sesswali)
- testijiet tad-demmm jistgħu juru livelli aktar baxxi ta' potassium u sodium fid-demmm tiegħek.

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

Effetti sekondarji rrapportati minn meta Karvezide tqiegħed fis-suq

Xi effetti mhux mixtieqa ġew irrapportati minn meta Karvezide tpoġġa fis-suq. Effetti mhux mixtieqa, fejn il-frekwenza mhijiex magħrufa huma: uġiġħ ta' ras, żarżir fil-widnejn, sogħla, disturbi fit-togħma, indiġestjoni, uġiġħ fil-ġogi u fil-muskoli, funzjoni tal-fwied anormali u indeboliment fil-funzjoni tal-kliwi, livell oghla ta' potassium f' demmek u reazzjonijiet allergiċi bħal raxx, horriqija, nefħa fil-wieċ, fix-xufftejn, fil-halq, fl-ilsien jew fil-gerżuma. Kazijiet mhux komuni ta' suffejra (sfurija tal-ġilda u/jew abjad tal-ġhajnejn) ġew irrapportati wkoll.

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

Effetti sekondarji assoċjati ma' irbesartan waħdu

Flimkien mal-effetti sekondarji rrapportati hawn fuq, ġew irrapportati wkoll uġiġħ fis-sider, reazzjonijiet allergiċi severi (xokk anafilattiku), tnaqqis fin-numru taċ-ċelluli ħomor tad-demmm (anemija- is-sintomi jistgħu jinkludu gheja, uġiġħ ta' ras, taqta' nifsek waqt l-eżerċizzju, sturdament u dehra pallida), u tnaqqis fin-numru ta' plejtlits (ċellula tad-demmm importanti ħafna sabiex id-demmm jgħaqqad) u livelli baxxi ta' zokkor fid-demmm.

Effetti sekondarji assoċjati ma' hydrochlorothiazide waħdu

Nuqqas ta' aptit; irritazzjoni ta' l-istonku; bugħawwiġ fl-istonku; stitikezza, suffejra (sfurija tal-ġilda u/jew ta' l-abjad ta' l-ġhajnejn); infjammazzjoni tal-frixa kkaratterizzata b'uġiġħ sever fil-parti ta' fuq ta' l-istonku, spiss b'dardir u rimettar; disturbi fl-irqad; dipressjoni; vista mċajpra; nuqqas ta' ċelloli bojod tad-demmm, li jistgħu jirriżultaw f'infjezzjonijiet frekwenti, deni; tnaqqis fin-numru ta' plejtlits (ċellola tad-demmm essenzjali għall-għaqid tad-demmm), numru mnaqqas taċ-ċelloli tad-demmm ħomor (anemija) ikkaratterizzat minn ghejja, uġiġħ ta' ras, qtugħ ta' nifs waqt eżerċizzju, sturdament u dehra pallida; mard fil-kliwi; problemi fil-pulmun inkluż pulmonite jew akkumulazzjoni ta' fluwidu fil-pulmun; sensittività miżjuda tal-ġilda fix-xemx; infjammazzjoni tal-važi tad-demmm; marda tal-ġilda kkaratterizzata mit-tqaxxir tal-ġilda fuq il-ġisem kollu; lupus erythematosus tal-ġilda, li hija identifikata minn raxx li jista' jidher fuq il-wieċ, għonq u qorrija; reazzjonijiet allergiċi; dgħjufija u spażmu tal-muskoli; rata tat-taħbit tal-qalb mibdula; tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm wara bidla fil-qagħda tal-ġisem; nefħa tal-glandoli tal-bżieq; livelli ta' zokkor għoljin fid-demmm; zokkor fl-awrina; żidiet f'xi tipi ta' xaħam fid-demmm; livelli ta' aċidu uriku fid-demmm għoljin, li jista' jikkawża gotta.

Effetti sekondarji rari ħafna (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn 10,000): Diffikultà respiratorja akuta (is-sinjali jinkludu qtugħ ta' nifs sever, deni, debbulizza, u konfużjoni).

Mhux magħrufa (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mit-tagħrif disponibbli): kanċer tal-ġilda u tax-xoffa (kanċer tal-ġilda mhux melanoma), tnaqqis fil-viżta jew uġiġħ f'għajnejk minħabba pressjoni

għolja (jistgħu jkunu sinjali ta' akkumulazzjoni ta' fluwidu fl-istrat vaskulari tal-għajn (effużjoni koroidali) jew glawkoma akuta ta' għeluq tal-angolu).

Huwa magħruf li l-effetti sekondarji assoċjati ma' hydrochlorothiazide jistgħu jiżdedu ma' doži aktar għoljin ta' hydrochlorothiazide.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti 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 Karvezide

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kaxxa jew fuq il-folja wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

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

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

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Karvezide

- Is-sustanzi attivi huma irbesartan u hydrochlorothiazide. Kull pillola miksija b'rita ta' Karvezide 300 mg/12.5 mg fiha 300 mg irbesartan u 12.5 mg hydrochlorothiazide.
- Is-sustanzi l-oħra huma lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, hypromellose, silicon dioxide, magnesium stearate, titanium dioxide, macrogol 3000, ferric oxides ħomor u sofor, carnauba wax. Jekk jogħġbok ara sezzjoni 2 "Karvezide fih lactose".
-

Kif jidher Karvezide u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli miksijin b'rita Karvezide 300 mg/12.5 mg huma lewn il-ħawħa, ibbuzzati fuq iż-żewġ naħat, ovali, b'qalb ibbuzzata fuq naħa waħda u n-numru 2876 fuq in-naħa l-oħra.

Il-pilloli miksijin b'rita Karvezide 300 mg/12.5 mg huma fornuti fi strixxi ta' 14, 28, 30, 56, 84, 90 jew 98 pillola miksija b'rita. Pakketti ta' folji ta' doża waħda ta' 56 x 1 pillola miksija b'rita sabiex jitqassmu fl-isptarijiet huma wkoll disponibbli.

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franza

Manifattur

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

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

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

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

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország

sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel.: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Nederland

Sanofi B.V.
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

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>.

Fuljett ta' tagħrif: informazzjoni għall-utent
Karvezide 300 mg/25 mg pilloli miksijin b'rita.
irbesartan/hydrochlorothiazide

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

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li m'hux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Karvezide u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Karvezide
3. Kif għandek tiehu Karvezide
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen Karvezide
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Karvezide u għalxiex jintuza

Karvezide hu kombinazzjoni ta' żewġ sustanzi attivi, irbesartan u hydrochlorothiazide. Irbesartan jappartjeni għall-grupp ta' medicini magħrufin bħala antagonisti tar-riċetturi angiotensin-II. Angiotensin-II hija sustanza li jagħmel il-ġisem li tingħaqad mar-riċetturi fil-vini u għegħelhom jissikkaw. B'hekk tirriżulta zieda fil-pressjoni. Irbesartan ma jhallix angiotensin-II jingħaqad ma dawn ir-riċetturi, b'hekk il-vini tad-demmm jirrilassaw u l-pressjoni tinżel. Hydrochlorothiazide hija waħda mill-grupp ta' medicini (jissejhu dijuretici thiazide) li jikkagunaw zieda fil-ħruġ ta' l-awrina u b'hekk tinżel il-pressjoni. Iż-żewġ sustanzi attivi f'Karvezide jaħdmu flimkien biex inaqqsu l-pressjoni iktar milli kieku jingħataw waħidhom.

Karvezide jintuza biex jikkura pressjoni tad-demmm għolja, meta l-kura b'irbesartan jew hydrochlorothiazide waħedhom ma tipprovdix kontroll adattat għall-pressjoni tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Karvezide

Tihux Karvezide

- jekk inti **allergiku/a** għal irbesartan jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6)
- jekk inti **allergiku/a** għal hydrochlorothiazide jew medicini oħra derivati minn sulfonamide
- jekk inti **iktar minn 3 xhur tqila**. (Ikun aħjar ukoll li tevita Karvezide kmieni fit-tqala – ara sezzjoni dwar it-tqala)
- jekk inti għandek **problemi severi tal-fwied** jew **tal-kliewi**
- jekk inti għandek **diffikultà biex tagħmel l-awrina**
- jekk it-tabib tiegħek jistabbilixxi li għandek livelli **persistenti ta' calcium għoli jew potassium baxx fid-demmm tiegħek**
- **jekk għandek 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 Karvezide u jekk xi waħda minn dawn tapplika għalik:

- jekk ikollok **rimettar jew dijarea eċċessiva**

- jekk inti tbat minn **problemi tal-kliewi**, jew għandek **trapjant tal-kliewi**
- jekk inti tbat minn **problemi tal-qalb**
- jekk inti tbat minn **problemi tal-fwied**
- jekk inti tbat mid-**dijabete**
- jekk tiżviluppa **livelli baxxi ta' zokkor fid-demm** (is-sintomi jistgħu jinkludu għaraq, debbulizza, ġuħ, sturdament, roġha, uġiġħ ta' ras, wiċċ ahmar jew pallidu, tirziħ, il-qalb li tħabbat bil-qawwa u b'mod mgħaġġel), speċjalment jekk qed/a tiġi ttrattat/a għad-dijabete
- jekk inti tbat minn **lupus erythematosus** (magħruf ukoll bħala lupus jew SLE)
- jekk issofri minn **aldosteroniżmu primarju** (kundizzjoni relatata ma' produzzjoni għolja ta' l-ormon aldosterone, li jikkawża retenzjoni ta' sodium u, li min-naha tiegħu, iżid il-pressjoni fid-demm)
- jekk inti qed tieħu xi waħda minn dawn il-mediċini li ġejjin li jintużaw għal kura ta' pressjoni tad-demm għolja.
 - inibitur ta' ACE (pereżempju enalapril, lisinopril, ramipril), b'mod partikulari jekk għandek problemi tal-kliewi relatati mad-dijabete.
 - aliskiren
- jekk kellek **kanċer tal-ġilda jew jekk tiżviluppa leżjoni fil-ġilda mhux mistennija** matul it-trattament. It-trattament b'hydrochlorothiazide, b'mod partikulari l-użu fit-tul b'dozi għoljin, jista' jżid ir-riskju ta' xi tipi ta' kanċer tal-ġilda u tax-xoffa (kanċer tal-ġilda mhux melanoma). Ipproteġi l-ġilda tiegħek mill-esponiment għax-xemx u għar-raġġi UV waqt li tieħu Karvezide.
- jekk kellek problemi biex tieħu n-nifs jew problemi fil-pulmun (inkluż infjammazzjoni jew fluwidu fil-pulmuni) wara li fil-passat kont hadt hydrochlorothiazide. Jekk tiżviluppa kwalunkwe qtuġħ ta' nifs sever diffikultà biex tieħu n-nifs wara li tieħu Karvezide, fittex għajnuma medika minnufih.

It-tabib tiegħek jista' jiċċekkja l-funzjoni tal-kliewi tiegħek, il-pressjoni tad-demm, u l-ammont ta' elettroliti (eż. potassium) fid-demm tiegħek f'intervalli regolari.

Ara wkoll l-informazzjoni taħt l-intestatura "Tieħu Karvezide".

Għandek tavża lit-tabib tiegħek jekk taħseb li inti tqila (jew li tista' tinqabad tqila). Karvezide mhuwiex rakkomandat kmieni matul it-tqala, u m'għandux jittiehed jekk int iktar minn 3 xhur tqila, għax jista' jikkawża ħsara serja lit-tarbija tiegħek jekk jintuża f'dak l-istadju tat-tqala (ara s-sezzjoni dwar it-tqala).

Int għandek tghid ukoll lit-tabib tiegħek:

- jekk int qiegħed/qiegħda fuq **dieta nieqsa mill-melħ**
- jekk int qed turi sinjali bħal **għatx mhux tas-soltu, halq xott, ghejja ġenerali, nġhas, uġiġħ fil-muskoli jew bughawwieġ, dardir, rimettar jew taħbit tal-qalb mgħaġġel** mhux normali li jistgħu jseħħu minhabba effett eċċessiv ta' hydrochlorothiazide (li hemm fi Karvezide)
- jekk tesperjenza żieda fis-**sensittività tal-ġilda għax-xemx** b'sintomi ta' ħruq (bħal ħmura, ħakk, neġħa, bżiezaq) li jseħħu aktar frekwenti min-normal
- jekk **tkun se tagħmel xi operazzjoni** (kirurgija) jew tkun se **tirċievi anestetiku**
- jekk ikollok **tibdil fil-viżta jew uġiġħ f'waħda mill-għajnejn jew fiż-żewġ għajnejn** meta tkun qed tieħu Karvezide. Dawn jistgħu jkunu sintomi ta' akkumulazzjoni ta' fluwidu fl-istrat vaskulari tal-għajn (effużjoni korojdali) jew ta' żieda fil-pressjoni f'għajnejk u tista' sseħħ f'temp ta' sigħat jew ġimgħa minn meta tieħu Karvezide. Jekk ma tiġix ittrattata, tista' twassal għal telf permanenti fil-viżta. Jekk qabel kellek xi allergija għal penicillin jew sulfonamide, tista' tkun f'riskju oġġla li tiżviluppa dawn is-sintomi. Għandek tieqaf tieħu kura bi Karvezide u għandek fittex parir mediku minnufih.

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

Tfal u adolexxenti

Karvezide m'għandux jingħata lit-ftal u lill-adolexxenti (inqas minn 18-il sena).

Mediċini oħra u Karvezide

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tieħu jew haċt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċina oħra:

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

Dijuretiċi bħal hydrochlorothiazide li jinstab f' Karvezide jista' jkollhom effett fuq mediċini oħra. Preparazzjonijiet li fihom lithium m'għandhomx jittieħdu ma' Karvezide jekk ma tkunx taħt is-superviżjoni mill-viċin tat-tabib tiegħek.

It-tabib jista' jkollu bżonn jibdiliek id-doża u/jew jieħu prekawzjonijiet oħra jekk inti qed tieħu aliskiren.

Jista' jkollok bżonn tagħmel xi kontroll tad-demem jekk tieħu:

- supplimenti tal-potassium
- sostituti tal-melħ li fihom il-potassium
- mediċini li fihom il-potassium, dijuretiċi oħra (pilloli ta' l-ilma)
- xi lassattivi
- mediċini għall-kura tal-gotta
- supplimenti terapewtiċi tal-vitamina D
- mediċini biex jikkontrollaw ir-ritmu tal-qalb
- mediċini għad-dijabete (mediċini li jittieħdu mill-ħalq bħal repaglinide jew insulini)
- carbamazepine (mediċina għall-kura tal-epilessija).

Huwa importanti wkoll li tgħid lit-tabib tiegħek jekk tkun qed tieħu mediċini oħra biex tniżżel il-pessjoni tad-demem, steroidi, mediċini biex tikkura il-kanċer, mediċini li jtaffu l-uġiġħ, mediċini għall-artrite, jew colestyramine u reżini ta' colestipol biex tbaħxi l-kolesterol fid-demem.

Karvezide ma' ikel u xorb

Karvezide jista' jittieħed bi jew mingħajr ikel.

Minhabba l-hydrochlorothiazide li hemm fi Karvezide, jekk tixrob l-alkoħol meta tkun qed tieħu l-kura b'din il-mediċina, jista' jkollok sensazzjoni miżjuda ta' sturdament meta tqum bil-wieqfa, b'mod speċjali meta tqum minn pożizzjoni bil-qiegħda.

Tqala, treddiġ u fertilità

Tqala

Għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk taħseb li inti (jew jekk tista' toħroġ) tqila. Normalment, it-tabib tiegħek ser jagħtik parir biex tieqaf tieħu Karvezide qabel ma toħroġ tqila jew hekk kif issir taf li inti tqila, u ser jagħtik parir biex tieħu mediċina oħra minflok Karvezide. Karvezide mhuwiex rakkomandat fil-bidu tat-tqala, u m'għandux jittieħed meta mara tkun iktar minn 3 xhur tqila, għax jista' jikkawża ħsara serja lit-tarbija tiegħek jekk jintuża wara t-tielet xahar tat-tqala.

Treddiġ

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tredda' jew jekk ser tibda tredda'. Karvezide mhuwiex rakkomandat għal ommijiet li jkunu qed ireddgħu, 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

Karvezide mhux suppost li jtellfek milli ssuq jew thaddem magni. Madankollu, xi kultant sturdament jew għeja jinħassu waqt il-kura ta' kontra l-pessjoni għolja. Jekk thoss xi haġa minn dawn, kellek lit-tabib tiegħek qabel ma ttipprova ssuq jew thaddem magni.

Karvezide fih il-lactose. Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal xi zokkor (ngħidu ahna lactose), ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tieħu dan il-prodott mediċinali.

Karvezide fih is-sodium. Din il-medicina fiha inqas minn mmol 1 ta' sodium (23 mg) f'kull pillola, jigiifieri tista' tghid essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

3. Kif ghandek tiehu Karvezide

Dejjem ghandek tiehu din il-medicina skont il-parir ezatt tat-tabib tieghek. Dejjem ghandek ta'ccerta ruhek mat-tabib jew mal-ispizjar tieghek jekk ikollok xi dubju.

Dozaġġ

Id-doza rakkomandata ta' Karvezide hija pillola waħda kuljum. Karvezide ġeneralment jiġi preskritt mit-tabib tieghek meta l-kura li kont tiehu qabel ma tnaqqasx il-pressjoni tad-demem biżżejjed. It-tabib tieghek iġhidlek kif ghandek tagħmel biex taqleb mill-kura li kont qed tiehu qabel għal Karvezide.

Kif ghandek tiehu l-medicina

Karvezide huwa għal **użu orali**. Ibla' l-pilloli b'ammont sufficjenti ta' fluwidu (eż. tazza ilma). Tista' tiehu Karvezide bi jew minghajr ikel. Ipprova hu d-doza ta' kuljum tieghek bejn wiehed u iehor fl-istess hin tal-gurnata kuljum. Huwa importanti li tkompli tiehu Karvezide sakemm it-tabib tieghek ma jghidlekx mod iehor.

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

Jekk tiehu Karvezide aktar milli suppost

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

It-tfal ma ghandhomx jiehdu Karvezide

Karvezide ma ghandux jinghata lil tfal iżgħar minn 18-il sena. Jekk tifel/tifla jibla'/tibla' xi pilloli, għid lit-tabib tieghek minnufih.

Jekk tinsa tiehu Karvezide

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

Jekk ghandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina ohra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Xi wħud minn dawn l-effetti jistgħu jkunu serji u jistgħu jirrikjedu attenzjoni medika.

Każijiet rari ta' reazzjonijiet allergiċi tal-ġilda (raxx, urtikarja), kif ukoll nefħa lokalizzata tal-wieċ, xofftejn u/jew ilsien ġew irrapportati f'pazjenti li jiehdu irbesartan.

Jekk ikollok xi sintomu minn dawn t'hawn fuq jew tesperjenza qtugh ta' nifs, waqqaf Karvezide u għid lit-tabib tieghek minnufih.

Il-frekwenza tal-effetti sekondarji elenkati hawn taħt hija definita bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja:

Komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10

Mhux komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100

L-effetti sekondarji rrapportati fi studji kliniċi għal pazjenti kkurati b'Karvezide kienu:

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

- dardir/rimettar
- tagħmel l-awrina mhux normali
- għeja

- sturdament (anki meta tqum minn mimdud jew minn bil-qieghda)
- testijiet tad-demmm jistghu juru livelli oghla ta' enzim li jkejjel il-funzjoni tal-muskoli u tal-qalb (creatine kinase) jew livelli għoljin ta' sustanzi li jkejlu l-funzjoni tal-kliewi (nitroġenu fl-urea tad-demmm, creatinine).

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

Effetti sekondarji mhux komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 100)

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

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

Effetti sekondarji rrapportati minn meta Karvezide tqieghed fis-suq

Xi effetti mhux mixtieqa ġew irrapportati minn meta Karvezide tpoġġa fis-suq. Effetti mhux mixtieqa, fejn il-frekwenza mhijex magħrufa huma: uġiġh ta' ras, żarżir fil-widnejn, sogħla, disturbi fit-togħma, indigestjoni, uġiġh fil-ġogi u fil-muskoli, funzjoni tal-fwied anormali u indeboliment fil-funzjoni tal-kliewi, livell oghla ta' potassium f'demmek u reazzjonijiet allergiċi bħal raxx, horriqija, nefha fil-wieċ, fix-xufftejn, fil-halq, fl-ilsien jew fil-gerżuma. Każijiet mhux komuni ta' suffejra (sfurija tal-ġilda u/jew abjad tal-ġhajnejn) ġew irrapportati wkoll.

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

Effetti sekondarji assoċjati ma' irbesartan wahdu

Flimkien mal-effetti sekondarji rrapportati hawn fuq, ġew irrapportati wkoll uġiġh fis-sider, reazzjonijiet allergiċi severi (xokk anafilattiku), tnaqqis fin-numru taċ-ċelluli ħomor tad-demmm (anemija- is-sintomi jistghu jinkludu għeja, uġiġh ta' ras, taqta' nifsek waqt l-eżerċizzju, sturdament u dehra pallida), u tnaqqis fin-numru ta' plejtlits (ċellula tad-demmm importanti ħafna sabiex id-demmm jgħaqqad) u livelli baxxi ta' zokkor fid-demmm.

Effetti sekondarji assoċjati ma' hydrochlorothiazide wahdu

Nuqqas ta' aptit; irritazzjoni ta' l-istonku; bugħawwiġ fl-istonku; stitikezza, suffejra (sfurija tal-ġilda u/jew ta' l-abjad ta' l-ġhajnejn); infjammazzjoni tal-frixa kkaratterizzata b'uġiġh sever fil-parti ta' fuq ta' l-istonku, spiss b'dardir u rimettar; disturbi fl-irqad; dipressjoni; vista mċajpra; nuqqas ta' ċelloli bojod tad-demmm, li jistghu jirriżultaw f'infjezzjonijiet frekwenti, deni; tnaqqis fin-numru ta' plejtlits (ċellola tad-demmm essenzjali għall-għaqid tad-demmm), numru mnaqqas taċ-ċelloli tad-demmm ħomor (anemija) ikkaratterizzata minn għeja, uġiġh ta' ras, qtugħ ta' nifs waqt eżerċizzju, sturdament u dehra pallida; mard fil-kliewi; problemi fil-pulmun inkluż pulmonite jew akkumulazzjoni ta' fluwidu fil-pulmun; sensitività miżjuda tal-ġilda fix-xemx; infjammazzjoni tal-važi tad-demmm; marda tal-ġilda kkaratterizzata mit-tqaxxir tal-ġilda fuq il-ġisem kollu; lupus erythematosus tal-ġilda, li hija identifikata minn raxx li jista' jidher fuq il-wieċ, għonq u qorrija; reazzjonijiet allergiċi; dgħjufija u spażmu tal-muskoli; rata tat-taħbit tal-qalb mibdula; tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm wara bidla fil-qagħda tal-ġisem; nefha tal-glandoli tal-bżieq; livelli ta' zokkor għoljin fid-demmm; zokkor fl-awrina; židiet f'xi tipi ta' xaħam fid-demmm; livelli ta' aċidu uriku fid-demmm għoljin, li jista' jikkawża gotta.

Effetti sekondarji rari ħafna (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn 10,000): Diffikultà respiratorja akuta (is-sinjali jinkludu qtugħ ta' nifs sever, deni, debbulizza, u konfużjoni).

Mhux magħrufa (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mit-tagħrif disponibbli): kanċer tal-ġilda u tax-xoffa (kanċer tal-ġilda mhux melanoma), tnaqqis fil-viżta jew uġiġh f'għajnejk minħabba pressjoni għolja (jistghu jkunu sinjali ta' akkumulazzjoni ta' fluwidu fl-istrat vaskulari tal-ġhajn (effużjoni koroidali) jew glawkoma akuta ta' għeluq tal-angolu).

Huwa magħruf li l-effetti sekondarji assoċjati ma' hydrochlorothiazide jistgħu jiżdiedu ma' doži aktar għoljin ta' hydrochlorothiazide.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar 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 Karvezide

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kaxxa jew fuq il-folja wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

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

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

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Karvezide

- Is-sustanzi attivi huma irbesartan u hydrochlorothiazide. Kull pillola miksija b'rita ta' Karvezide 300 mg/25 mg fiha 300 mg irbesartan u 25 mg hydrochlorothiazide.
- Is-sustanzi l-oħra huma lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, hypromellose, silicon dioxide, magnesium stearate, titanium dioxide, macrogol 3350, ferric oxides homor, sofor u suwed, lamtu preġelatinizzat, carnauba wax. Jekk jogħġbok ara sezzjoni 2 "Karvezide fih lactose".
-
-

Kif jidher Karvezide u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli miksijin b'rita Karvezide 300 mg/25 mg huma roża, ibbuzzati fuq iż-żewġ naħat, ovali, b'qalb ibbuzzata fuq naħa waħda u n-numru 2788 fuq in-naħa l-oħra.

Il-pilloli miksijin b'rita Karvezide 300 mg/25 mg huma fornuti fi strixxi ta' 14, 28, 30, 56, 84, 90 jew 98 pillola miksija b'rita. Pakketti ta' folji ta' doża waħda ta' 56 x 1 pillola miksija b'rita sabiex jitqassmu fl-isptarijiet huma wkoll disponibbli.

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franza

Manifattur

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

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

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

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország

sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel.: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Nederland

Sanofi B.V.
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

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>.