

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Aprovel 75 mg pilloli.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha 75 mg irbesartan.

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

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola.

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

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

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

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

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

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

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment renali

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

Indeboliment epatiku

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

Persuni akbar fl-età

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu orali

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

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

L-użu fl-istess hin ta' Aprovel ma' prodotti li jkun fihom aliskiren hu kontraindikat f'pazjenti b'dijabete mellitus jew indeboliment tal-kliwi (rata ta' filtrazzjoni mill-glomeruli (GFR) < 60 ml/min/1.73 m²) (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

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

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

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

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

Imblokk doppju tas-sistema tar-renin-angiotensin-aldosterone (RAAS - renin-angiotensin-aldosterone system): hemm evidenza li l-użu fl-istess hin ta' inibituri ta' ACE, imblokkaturi tar-riċetturi ta'

angiotensin II jew aliskiren iżid ir-riskju ta' pressjoni baxxa, iperkalimja u tnaqqis fil-funzjoni tal-kliwi (li jinkludi insuffiċjenza akuta tal-kliwi). Imblokk doppju ta' RAAS permezz tal-użu kombinat ta' inibituri ta' ACE, imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II jew aliskiren għalhekk mhuwiex rakkomandat (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1).

Jekk terapija b'imblokk doppju tkun ikkunsidrata li hi assolutament meħtieġa, din għandha ssir biss taħt is-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 hin f'pazjenti b'nefropatija dijabetika.

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

Ipoglicemija: Aprovel jista' jikkawża ipoglicemija, speċjalment f'pazjenti dijabetiċi. Wieħed għandu jikkunsidra monitoraġġ xieraq taz-zokkor fid-demm f'pazjenti ttrattati b'insulina jew antidijabetiċi; meta jkun indikat, jista' jkun hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża tal-insulina jew tal-antidijabetiċi (ara sezzjoni 4.5).

Angjoedima intestinali:

Ġiet irrapportata angjoedima intestinali f'pazjenti ttrattati b'antagonisti tar-riċettur ta' angiotensin II, inkluż Aprovel (ara sezzjoni 4.8). Dawn il-pazjenti ppreżentaw b'uġiġh addominali, dardir, rimettar, u dijarea. Is-sintomi għaddew wara li twaqqfu l-antagonisti tar-riċettur ta' angiotensin II. Jekk tiġi ddijanostikata angjoedima intestinali, Aprovel għandu jitwaqqaf u għandu jinbeda monitoraġġ xieraq sakemm is-sintomi jkunu għaddew kompletament.

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

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

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

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

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

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

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

Eċċipjenti:

Aprovel pillola ta' 75 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.

Aprovel pillola ta' 75 mg fiha s-sodium. Din il-medicina fiha inqas minn mmol 1 ta' sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri tista' tgħid essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

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

Dijuretiċi u mediċini oħra kontra l-pessjoni għolja: mediċini oħra kontra l-pessjoni għolja jistgħu jżidu l-effetti ta' tnaqqis fil-pessjoni ta' irbesartan; madankollu Aprovel ingħata mingħajr periklu ma' mediċini oħra ta' kontra l-pessjoni għolja, bħal beta-blockers, imblokkaturi tal-kanali ta' calcium li jaħdmu fit-tul, u dijuretiċi thiazides. Kura li ssir qabel b'dozi għoljin ta' dijuretiċi tista' tirriżulta f'nuqqas fil-volum u riskju ta' pessjoni baxxa meta tinbeda l-kura b'Aprovel (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 oghla ta' avvenimenti avversi bħal pessjoni baxxa, iperkalimja u tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi (li jinkludi insuffiċjenza akuta tal-kliewi) meta mqabbel mal-użu ta' sustanza waħda li taġixxi fuq RAAS (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.1).

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

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

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

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

Repaglinide: irbesartan għandu l-potenzjal li jinibixxi OATP1B1. F'studju kliniku, ġie rrapportat li irbesartan żied 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).

Aktar informazzjoni dwar l-interazzjonijiet ta' irbesartan: fi studji kliniċi, il-farmakokinetika ta' irbesartan mhix affettwata minn hydrochlorothiazide. Irbesartan jiġi metabolizzat prinċipalment b'CYP2C9 u b'mod inqas estensiv b'glukoronidazzjoni. Ma kinux osservati interazzjonijiet farmakokinetiċi jew farmakodinamiċi sinifikanti meta irbesartan inġhata flimkien ma' warfarina, prodott mediċinali metabolizzat minn CYP2C9. Ma ġewx evalwati l-effetti ta' indutturi ta' CYP2C9 bħal rifampicin fuq il-farmakokinetiċi ta' irbesartan. Il-farmakokinetika ta' digoxin ma tbidlitx bit-teħid flimkien ma' irbesartan.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

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

Evidenza epidemjoloġika dwar ir-riskju tat-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' AIIRAs għandu jitwaqqaf minnufih, u, jekk xieraq, għandha tinbeda terapija alternattiva.

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

Jekk 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).

Treddigh:

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

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

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

Fertilità

Irbesartan ma kellu ebda effett fuq il-fertilità ta' firien ikkurati u fuq il-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

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

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

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

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

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

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

Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika

Mhux magħrufa: anemija, tromboċitopenija

Disturbi tas-sistema immuni

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

Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni

Mhux magħrufa: iperkalemija, ipogliċemija

Disturbi fis-sistema nervuża

Komuni: sturdament, sturdament ortostatiku*

Mhux magħrufa: mejt, uġigh ta' ras

Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika

Mhux magħrufa: tinnite

Disturbi fil-qalb

Mhux komuni: takikardija

Disturbi vaskulari

Komuni: pressjoni baxxa ortostatika *

Mhux komuni: fwawar

Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali

Mhux komuni: sogħla

Disturbi gastro-intestinali

Komuni: dardir/rimettar

Mhux komuni: dijarea, dispepsja/hruq fl-istonku

Rari: anġjoedima intestinali

Mhux magħrufa: indeboliment fis-sens tat-togħma

Disturbi fil-fwied u fil-marrara

Mhux komuni: suffeġra

Mhux magħruf: epatite, funzjoni anormali tal-fwied

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

Mhux magħrufa: vaskulite lewkoċitoklastika

Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi

Komuni: uġiġh muskolu-skelettriku*

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

Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja

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

Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider

Mhux komuni: disfunzjoni sesswali

Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata

Komuni: għeja

Mhux komuni: uġiġh fis-sider

Investigazzjonijiet

Komuni ħafna:	Iperkalimja* ġrat iktar frekwenti f'pazjenti dijabetiċi ikkurati b'irbesartan milli bil-plaċebo. F'pazjenti dijabetiċi bi pressjoni għolja b'mikroalbuminurja u b'funzjoni renali normali, iperkalimja ($\geq 5.5\text{mEq/L}$) ġrat f'29.4% (jiġifieri komuni ħafna) tal-pazjenti fil-grupp li ħadu 300 mg ta' irbesartan u fi 22% tal-pazjenti fil-grupp tal-plaċebo. F'pazjenti dijabetiċi bi pressjoni għolja b'insuffiċenzja renali kronika u bi proteinuria li tidher, iperkalimja ($\geq 5.5\text{mEq/L}$) ġrat f'46.3% tal-pazjenti fil-grupp ta' irbesartan u f'26.3% tal-pazjenti fil-grupp tal-plaċebo.
Komuni:	żidiet sinifikanti tal-kreatina kinazi fil-plażma ġew osservati frekwentement (1.7%) f'individwi li ħadu l-kura b'irbesartan. L-ebda żidiet minn dawn ma ġew assoċjati ma' episodji muskolu-skelettriċi li jistgħu jiġu identifikati klinikament. F'1.7% tal-pazjenti bi pressjoni għolja b'mard dijabetiku avanzat renali kkurati b'irbesartan, kien osservat tnaqqis fl-emoglobina*, li ma kienx klinikament sinifikanti.

Popolazzjoni pedjatrika

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Kodiċi ATC : C09C A04.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Irbesartan huwa antagonista qawwi, attiv mill-halq, antagonista selettiv tar-riċettur angiotensin-II (tip AT₁). Huwa mistenni li jimblokka l-azzjonijiet kollha ta' angiotensin-II medjati mir-riċettur AT₁, minghajr m'għandu x'jaqsam mal-oriġini jew rotta ta' sintesi tal-angiotensin-II. L-antagonizmu selettiv tar-riċetturi ta' angiotensin-II (AT₁) jirriżulta f'żidiet fil-livelli fil-plażma ta' renin u fil-livelli ta' angiotensin-II u fi tnaqqis fil-konċentrazzjoni tal-plażma aldosterone. Il-livelli tal-potassium fis-serum mhumiex affettwati b'mod sinifikanti minn irbesartan waħdu fid-dożi rrikmandati. Irbesartan ma jimpedix ACE (kininase-II), enzima li tiġġenera angiotensin-II u tiddiżintegra ukoll il-bradikininu f' metaboliti inattivi. Irbesartan m'għandux bżonn ta' attivazzjoni metabolika biex ikun attiv.

Effikaċja klinika:

Pressjoni għolja

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

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

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

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

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

kellhom żidiet ta' 2.4 u 2.0 mmHg fis-SeSBP u SeDBP meta mqabbla ma' bidliet rispettivi ta' +0.1 u -0.3 mmHg f'dawk fuq id-dożi kollha ta' irbesartan (ara sezzjoni 4.2).

Pressjoni għolja u dijabete tip 2 b'mard renali

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

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

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

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

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

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

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. Minhabba l-kwalitajiet farmakodinamiċi simili tagħhom, dawn ir-riżultati huma rilevanti wkoll għal inibituri ta' ACE u imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II oħrajn.

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

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

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

Distribuzzjoni

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

Bijotrasformazzjoni

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

Linearità/nuqqas ta' linearità

Irbesartan jesibixxi farmakokinetika lineari u proporzjonata tad-doża fuq il-firxa mad-doża ta' 10 sa 600 mg. Inqas minn żieda proporzjonali t'assorbiment orali b'dozi 'il fuq minn 600 mg (id-doppju tad-doża massima rrikmandata) ġie osservat; għalfejn jiġri dan għadu mhux magħruf. L-ogħla konċentrazzjonijiet fil-plażma jintleħqu wara 1.5-2 sigħat wara li jittiehed mill-halq. It-tnehhija mill-ġisem kollu u renali huma 157-176 u 3-3.5 ml/min, rispettivament. Il-half-life t'eliminazzjoni terminali t'irbesartan hija 11-15 sigħat. Il-konċentrazzjonijiet fissi tal-plażma jintleħqu wara 3 ijiem wara li tinbeda il-kura b'doża ta' darba kuljum. Akkumulazzjoni limitata t'irbesartan (< 20%) giet

osservata fil-plażma meta doża ta' darba kuljum kienet ripetuta. Fi studju, il-konċentrazzjoni tal-plażma t'irbesartan giet osservata li kienet xi daqxejn oghla f'pazjenti nisa bi pressjoni għolja. Madanakollu, ma kienx hemm differenza fil-half-life u l-akkumulazzjoni t'irbesartan. Mhemmx bżonn ta' aġġustar tad-doża f'pazjenti nisa. Il-valuri ta' irbesartan AUC u C_{max} kienu xi ftit oghla f'individwi akbar fl-età (≥ 65 sena) milli f'individwi żgħar (18-40 sena). Madankollu, il-half-life terminali ma tbiddlitx b'mod sinifikattiv. M'hemmx bżonn aġġustar ta' doża f'persuni akbar fl-età.

Eliminazzjoni

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

Indeboliment renali

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

Indeboliment epatiku

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

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

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

Ma kienx hemm evidenza ta' tossiċità sistemika anormali jew tossiċità fl-organu affettwat 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-dem (eritroċiti, emoglobina, ematokrit). B'dożi għoljin hafna (≥ 500 mg/kg/jum) tibdil diġenerattiv fil-kliwi (bħal nefrite interstizja, nefħa tubulari, tubi basofiliċi, żidiet fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma 'tal-urea u kreatinina) ġew stimulat b'irbesartan f'firien u f'makakki u huma meqjusa bħala sekondarji għall-effetti ipotensivi tal-medicina li kkaġunat tnaqqis fil-perfużjoni renali. Barra minn hekk, irbesartan ikkaġuna iperplasja/ipertrofija taċ-ċelluli ġukstaklomerulari (f'firien ≥ 90 mg/kg/jum, f'makakki ≥ 10 mg/kg/jum). Dan it-tibdil kollu kien ikkunsidrat li seħħ bl-ażzjoni farmakoloġika ta' irbesartan. Għal dożi terapewtiċi ta' irbesartan fil-bnedmin, ma jidhirx li l-iperplasja/ipertrofija taċ-ċelluli renali ġukstaklomerulari għandha rilevanza.

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

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

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

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

6.2 Inkompatibbiltajiet

Ma jghoddx f'dan il-każ.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

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

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

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha 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. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/97/046/001-003

EU/1/97/046/010

EU/1/97/046/013

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 27 t'Awissu 1997

Data tal-aħħar tiġdid: 27 t'Awissu 2007

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Aprovel 150 mg pilloli.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha 150 mg irbesartan.

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

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola.

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

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

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

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

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

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

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment renali

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

Indeboliment epatiku

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

Persuni akbar fl-età

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu orali

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

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

L-użu fl-istess hin ta' Aprovel ma' prodotti li jkun fihom aliskiren hu kontraindikata 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

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

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

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

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

Imblokk doppju tas-sistema tar-renin-angiotensin-aldosterone (RAAS - *renin-angiotensin-aldosterone system*): hemm evidenza li l-użu fl-istess hin ta' inibituri ta' ACE, imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II jew aliskiren iżid ir-riskju ta' pressjoni baxxa, iperkalimja u tnaqqis fil-funzjoni tal-kliwi (li jinkludi insuffiċjenza akuta tal-kliwi). Imblokk doppju ta' RAAS permezz tal-użu kombinat ta' inibituri ta' ACE, imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II jew aliskiren għalhekk mhuwiex rakkomandat (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1).

Jekk terapija b'imblokk doppju tkun ikkunsidrata li hi assolutament meħtieġa, din għandha ssir biss taħt is-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 hin f'pazjenti b'nefropatija dijabetika.

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

Ipoglicemija: Aprovel jista' jikkawża ipoglicemija, speċjalment f'pazjenti dijabetiċi. Wieħed għandu jikkunsidra monitoraġġ xieraq taz-zokkor fid-demm f'pazjenti ttrattati b'insulina jew antidijabetiċi; meta jkun indikat, jista' jkun hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża tal-insulina jew tal-antidijabetiċi (ara sezzjoni 4.5).

Anġjoedima intestinali:

Ġiet irrapportata anġjoedima intestinali f'pazjenti ttrattati b'antagonisti tar-riċettur ta' angiotensin II, inkluż Aprovel (ara sezzjoni 4.8). Dawn il-pazjenti ppreżentaw b'uġiġh addominali, dardir, rimettar, u dijarea. Is-sintomi għaddew wara li twaqqfu l-antagonisti tar-riċettur ta' angiotensin II. Jekk tiġi ddijanjożtikata anġjoedima intestinali, Aprovel għandu jitwaqqaf u għandu jinbeda monitoraġġ xieraq sakemm is-sintomi jkunu għaddew kompletament.

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

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

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

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

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

Tqala: antagonisti tar-riċettur ta' angiotensin II ma għandhomx jinbdew matul it-tqala. Sakemm terapija b'AIIRA ma tkunx meqjusa essenzjali, il-pazjenti li jkunu qegħdin jippjanaw li joħorġu tqal għandhom jinqalbu għal trattamenti ta' kontra pressjoni għolja alternattivi li għandhom profil ta' sigurtà stabbilit sabiex jintużaw waqt it-tqala. Meta tiġi ddijanjożtikata tqala, trattament b'AIIRAs

għandu jitwaqqaf minnufih, u jekk xieraq, għandha tinbeda terapija alternattiva (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.6).

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

Eċċipjenti:

Aprovel pillola ta' 150 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.

Aprovel pillola ta' 150 mg fiha s-sodium. Din il-medicina fiha inqas minn mmol 1 ta' sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri tista' tgħid essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

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 dan il-prodott medicinali.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti medicinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Dijuretiċi u medicini ohra kontra l-pressjoni għolja: medicini ohra kontra l-pressjoni għolja jistgħu jżidu l-effetti ta' tnaqqis fil-pressjoni ta' irbesartan; madankollu Aprovel ingħata minghajr periklu ma' medicini ohra ta' kontra l-pressjoni għolja, bħal beta-blockers, imblokkaturi tal-kanali ta' calcium li jahdmu fit-tul, u dijuretiċi thiazides. Kura li ssir qabel b'dożi għoljin ta' dijuretiċi tista' tirriżulta f'nuqqas fil-volum u riskju ta' pressjoni baxxa meta tinbeda l-kura b'Aprovel (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 ogħla 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).

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

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

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

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

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

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

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

Evidenza epidemjoloġika dwar ir-riskju tat-teragenoċità wara espożizzjoni għal inibituri ACE matul l-ewwel tliet xhur tat-tqala ma 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' AIIRAs għandu jitwaqqaf minnufih, u, jekk xieraq, għandha tinbeda terapija alternattiva.

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

Jekk sehhet espożizzjoni għall-AIIRAs mit-tieni trimestru tat-tqala, huwa rrakkomandat 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).

Treddigh:

Minhabba li m'hemm l-ebda informazzjoni disponibbli dwar l-użu ta' Aprovel waqt il-perjodu ta' treddigh, Aprovel mhuwiex rakkomandat u kuri alternattivi li għandhom profili tas-sigurtà stabbiliti ahjar waqt it-treddigh 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 jgħux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Dejta farmakodinamika / tossikoloġika fil-firien uriet li kien hemm eliminazzjoni ta' irbesartan jew il-metaboliti tiegħu fil-ħalib tas-sider (għad-dettalji ara 5.3).

Fertilità

Irbesartan ma kellu ebda effett fuq il-fertilità ta' firien ikkurati u fuq il-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

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

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

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

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

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

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

Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika

Mhux magħrufa: anemija, tromboċitopenija

Disturbi tas-sistema immuni

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

Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni

Mhux magħrufa: iperkalemija, ipoglicemija

Disturbi fis-sistema nervuża

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

Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika

Mhux magħrufa: tinnite

Disturbi fil-qalb

Mhux komuni: takikardija

Disturbi vaskulari

Komuni: pressjoni baxxa ortostatika *

Mhux komuni: fwawar

Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali

Mhux komuni: sogħla

Disturbi gastro-intestinali

Komuni: dardir/rimettar

Mhux komuni: dijarea, dispepsja/ħruq fl-istonku

Rari: anġjoedima intestinali

Mhux magħrufa: indeboliment fis-sens tat-togħma

Disturbi fil-fwied u fil-marrara

Mhux komuni: suffeġra

Mhux magħruf: epatite, funzjoni anormali tal-fwied

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

Mhux magħrufa: vaskulite lewkoċitoklastika

Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi

Komuni: uġiġħ muskolu-skelettriku*

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

Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja

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

Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider

Mhux komuni: disfunzjoni sesswali

Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata

Komuni: għeja

Mhux komuni: uġiġħ fis-sider

Investigazzjonijiet

Komuni hafna:	Iperkalimja* ġrat iktar frekwenti f'pazjenti dijabetiċi ikkurati b'irbesartan milli bil-placebo. F'pazjenti dijabetiċi bi pressjoni għolja b'mikroalbuminurja u b'funzjoni renali normali, iperkalimja ($\geq 5.5\text{mEq/L}$) ġrat f'29.4% (jiġifieri komuni hafna) tal-pazjenti fil-grupp li ħadu 300 mg ta' irbesartan u fi 22% tal-pazjenti fil-grupp tal-placebo. F'pazjenti dijabetiċi bi pressjoni għolja b'insuffiċenzja renali kronika u bi proteinuria li tidher, iperkalimja ($\geq 5.5\text{mEq/L}$) ġrat f'46.3% tal-pazjenti fil-grupp ta' irbesartan u f'26.3% tal-pazjenti fil-grupp tal-placebo.
Komuni:	żidiet sinifikanti tal-kreatina kinazi fil-plażma ġew osservati frekwentement (1.7%) f'individwi li ħadu l-kura b'irbesartan. L-ebda żidiet minn dawn ma ġew assoċjati ma' episodji muskolu-skelettriċi li jistgħu jiġu identifikati klinikament. F'1.7% tal-pazjenti bi pressjoni għolja b'mard dijabetiku avanzat renali kkurati b'irbesartan, kien osservat tnaqqis fl-emoglobina*, li ma kienx klinikament sinifikanti.

Popolazzjoni pedjatrika

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Kodiċi ATC : C09C A04.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Irbesartan huwa antagonista qawwi, attiv mill-ħalq, antagonista selettiv tar-riċettur angiotensin-II (tip AT₁). Huwa mistenni li jimblokka l-azzjonijiet kollha ta' angiotensin-II medjati mir-riċettur AT₁,

mingħajr m'għandu x'jaqsam mal-origini jew rotta ta' sintesi tal-angiotensin-II. L-antagoniżmu selettiv tar-riċetturi ta' angiotensin-II (AT₁) jirriżulta f'żidiet fil-livelli fil-plażma ta' renin u fil-livelli ta' angiotensin-II u fi tnaqqis fil-konċentrazzjoni tal-plażma aldosterone. Il-livelli tal-potassium fis-serum mhumiex affettwati b'mod sinifikanti minn irbesartan waħdu fid-dożi rrikmandati. Irbesartan ma jimpedix ACE (kininase-II), enzima li tiġġenera angiotensin-II u tiddiżintegra ukoll il-bradikinina f'metaboliti inattivi. Irbesartan m'għandux bżonn ta' attivazzjoni metabolika biex ikun attiv.

Effikaċja klinika:

Pressjoni għolja

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

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

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

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

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

Pressjoni għolja u dijabete tip 2 b' mard renali

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

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

Distribuzzjoni

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

Bijotrasformazzjoni

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

Linearità/nuqqas ta' linearità

Irbesartan jesibixxi farmakokinetika lineari u proporzjonata tad-doża fuq il-firxa mad-doża ta' 10 sa 600 mg. Inqas minn żieda proporzjonali t'assorbiment orali b'doži 'il fuq minn 600 mg (id-doppju tad-doża massima rrikmandata) ġie osservat; għalfejn jiġri dan għadu mhux magħruf. L-ogħla konċentrazzjonijiet fil-plażma jintleħqu wara 1.5-2 sigħat wara li jittiehed mill-ħalq. It-tneħħija mill-ġisem kollu u renali huma 157-176 u 3-3.5 ml/min, rispettivament. Il-half-life t'eliminazzjoni terminali t'irbesartan hija 11-15 sigħat. Il-konċentrazzjonijiet fissi tal-plażma jintleħqu wara 3 ijiem wara li tinbeda il-kura b'doża ta' darba kuljum. Akkumulazzjoni limitata t'irbesartan (< 20%) għet osservata fil-plażma meta doża ta' darba kuljum kienet ripetuta. Fi studju, il-konċentrazzjoni tal-plażma t'irbesartan għet osservata li kienet xi daqxejn ogħla f'pazjenti nisa bi pressjoni għolja.

Madankollu, ma kienx hemm differenza fil-half-life u l-akkumulazzjoni ta' irbesartan. Mhemmx b'zonn ta' ag'gustar tad-doża f'pazjenti nisa. Il-valuri ta' irbesartan AUC u C_{max} kienu xi ftit oghla f'individwi akbar fl-età (≥ 65 sena) milli f'individwi żgħar (18-40 sena). Madankollu, il-half-life terminali ma tbiddlitx b'mod sinifikattiv. M'hemmx b'zonn ag'gustar ta' doża f'persuni akbar fl-età.

Eliminazzjoni

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

Indeboliment renali

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

Indeboliment epatiku

F'pazjenti b'ċirrozi ħafifa għal moderata, il-parametri farmakokinetiċi ta' irbesartan ma jibiddlux b'mod sinifikanti.

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

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

Ma kienx hemm evidenza ta' tossiċità sistemika anormali jew tossiċità fl-organu affettwat 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-dem (eritrociti, emoglobina, ematokrit). B'dożi għoljin ħafna (≥ 500 mg/kg/jum) tibdil diġenerattiv fil-kliwi (bħal nefrite interstizja, nefra tubulari, tubi basofiliċi, żidiet fil-koncentrazzjonijiet fil-plażma 'tal-urea u kreatinina) ġew stimolati b'irbesartan f'firien u f'makakki u huma meqjusa bħala sekondarji għall-effetti ipotensivi tal-medicina li kkaġunat tnaqqis fil-perfużjoni renali. Barra minn hekk, irbesartan ikkaġuna iperplasja/ipertrofija taċ-ċelluli ġukstaglomerulari (f'firien ≥ 90 mg/kg/jum, f'makakki ≥ 10 mg/kg/jum). Dan it-tibdil kollu kien ikkunsidrat li seħħ bl-ażżjoni farmakoloġika ta' irbesartan. Għal dożi terapewtiċi ta' irbesartan fil-bnedmin, ma jidhirx li l-iperplasja/ipertrofija taċ-ċelluli renali ġukstaglomerulari għandha rilevanza.

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

Il-fertilità u l-prestazzjoni riproduttiva ma ġew 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 rilevati f'feti tal-firien u tal-fniek. Irbesartan jiġi eliminat fil-ħalib ta' firien li jkun qegħdin iredgħu.

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

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

6.2 Inkompatibbiltajiet

Ma jghoddx f'dan il-każ.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

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

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

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha 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. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/97/046/004-006

EU/1/97/046/011

EU/1/97/046/014

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 27 t'Awissu 1997

Data tal-aħħar tiġdid: 27 t'Awissu 2007

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Aprovel 300 mg pilloli.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha 300 mg irbesartan.

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

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola.

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

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

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

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

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

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

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment renali

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

Indeboliment epatiku

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

Persuni akbar fl-età

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu orali

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

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

L-użu fl-istess hin ta' Aprovel ma' prodotti li jkun fihom aliskiren hu kontraindikat f'pazjenti b'dijabete mellitus jew indeboliment tal-kliwi (rata ta' filtrazzjoni mill-glomeruli (GFR) < 60 ml/min/1.73 m²) (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

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

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

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

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

Imblokk doppju tas-sistema tar-renin-angiotensin-aldosterone (RAAS - *renin-angiotensin-aldosterone system*): hemm evidenza li l-użu fl-istess hin ta' inibituri ta' ACE, imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II jew aliskiren iżid ir-riskju ta' pressjoni baxxa, iperkalimja u tnaqqis fil-funzjoni tal-kliwi (li jinkludi insuffiċjenza akuta tal-kliwi). Imblokk doppju ta' RAAS permezz tal-użu kombinat ta' inibituri ta' ACE, imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II jew aliskiren għalhekk mhuwiex rakkomandat (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1).

Jekk terapija b'imblokk doppju tkun ikkunsidrata li hi assolutament meħtieġa, din għandha ssir biss taħt is-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 hin f'pazjenti b'nefropatija dijabetika.

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

Ipoglicemija: Aprovel jista' jikkawża ipoglicemija, speċjalment f'pazjenti dijabetiċi. Wieħed għandu jikkunsidra monitoraġġ xieraq taz-zokkor fid-demm f'pazjenti ttrattati b'insulina jew antidijabetiċi; meta jkun indikat, jista' jkun hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża tal-insulina jew tal-antidijabetiċi (ara sezzjoni 4.5).

Anġjoedima intestinali:

Ġiet irrapportata anġjoedima intestinali f'pazjenti ttrattati b'antagonisti tar-riċettur ta' angiotensin II, inkluż Aprovel (ara sezzjoni 4.8). Dawn il-pazjenti ppreżentaw b'uġiġh addominali, dardir, rimettar, u dijarea. Is-sintomi għaddew wara li twaqqfu l-antagonisti tar-riċettur ta' angiotensin II. Jekk tiġi ddijanjożtikata anġjoedima intestinali, Aprovel għandu jitwaqqaf u għandu jinbeda monitoraġġ xieraq sakemm is-sintomi jkunu għaddew kompletament.

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

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

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

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

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

Tqala: antagonisti tar-riċettur ta' angiotensin II ma għandhomx jinbdew matul it-tqala. Sakemm terapija b'AIIRA ma tkunx meqjusa essenzjali, il-pazjenti li jkunu qegħdin jippjanaw li joħorġu tqal għandhom jinqalbu għal trattamenti ta' kontra pressjoni għolja alternattivi li għandhom profil ta' sigurtà stabbilit sabiex jintużaw waqt it-tqala. Meta tiġi ddijanjożtikata tqala, trattament b'AIIRAs

għandu jitwaqqaf minnufih, u jekk xieraq, għandha tinbeda terapija alternattiva (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.6).

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

Eċċipjenti:

Aprovel pillola ta' 300 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.

Aprovel pillola ta' 300 mg fiha s-sodium. Din il-medicina fiha inqas minn mmol 1 ta' sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri tista' tgħid essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

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 dan il-prodott medicinali.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti medicinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Dijuretiċi u medicini ohra kontra l-pressjoni għolja: medicini ohra kontra l-pressjoni għolja jistgħu jżidu l-effetti ta' tnaqqis fil-pressjoni ta' irbesartan; madankollu Aprovel ingħata minghajr periklu ma' medicini ohra ta' kontra l-pressjoni għolja, bħal beta-blockers, imblokkaturi tal-kanali ta' calcium li jahdmu fit-tul, u dijuretiċi thiazides. Kura li ssir qabel b'dożi għoljin ta' dijuretiċi tista' tirriżulta f'nuqqas fil-volum u riskju ta' pressjoni baxxa meta tinbeda l-kura b'Aprovel (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).

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

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

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

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

Repaglinide: irbesartan għandu l-potenzjal li jinibixxi OATP1B1. F'studju kliniku, ġie rrapportat li irbesartan żied 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 nġhataw flimkien. Għalhekk, aġġustament fid-doża ta' trattament antidiyabetiku bħal repaglinide jista' jkun meħtieġ (ara sezzjoni 4.4).

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

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

Evidenza epidemjoloġika dwar ir-riskju tat-teragenoċità wara espożizzjoni għal inibituri ACE matul l-ewwel tliet xhur tat-tqala ma 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' AIIRAs għandu jitwaqqaf minnufih, u, jekk xieraq, għandha tinbeda terapija alternattiva.

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

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

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

Treddigh

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

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

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

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

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

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

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

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

Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika

Mhux magħrufa: anemija, tromboċitopenija

Disturbi tas-sistema immuni

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

Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni

Mhux magħrufa: iperkalemija, ipogliċemija

Disturbi fis-sistema nervuża

Komuni: sturdament, sturdament ortostatiku*

Mhux magħrufa: mejt, uġigh ta' ras

Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika

Mhux magħrufa: tinnite

Disturbi fil-qalb

Mhux komuni: takikardija

Disturbi vaskulari

Komuni: pressjoni baxxa ortostatika *

Mhux komuni: fwawar

Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali

Mhux komuni: sogħla

Disturbi gastro-intestinali

Komuni: dardir/rimettar

Mhux komuni: dijarea, dispepsja/ħruq fl-istonku

Rari: anġjoedima intestinali

Mhux magħrufa: indeboliment fis-sens tat-togħma

Disturbi fil-fwied u fil-marrara

Mhux komuni: suffeġra

Mhux magħruf: epatite, funzjoni anormali tal-fwied

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

Mhux magħrufa: vaskulite lewkoċitoklastika

Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi

Komuni: uġiġħ muskolu-skelettriku*

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

Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja

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

Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider

Mhux komuni: disfunzjoni sesswali

Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata

Komuni: għeja

Mhux komuni: uġiġħ fis-sider

Investigazzjonijiet

Komuni ħafna:	Iperkalimja* ġrat iktar frekwenti f'pazjenti dijabetiċi ikkurati b'irbesartan milli bil-placebo. F'pazjenti dijabetiċi bi pressjoni għolja b'mikroalbuminurja u b'funzjoni renali normali, iperkalimja ($\geq 5.5\text{mEq/L}$) ġrat f'29.4% (jiġifieri komuni ħafna) tal-pazjenti fil-grupp li ħadu 300 mg ta' irbesartan u fi 22% tal-pazjenti fil-grupp tal-placebo. F'pazjenti dijabetiċi bi pressjoni għolja b'insuffiċenzja renali kronika u bi proteinuria li tidher, iperkalimja ($\geq 5.5\text{mEq/L}$) ġrat f'46.3% tal-pazjenti fil-grupp ta' irbesartan u f'26.3% tal-pazjenti fil-grupp tal-placebo.
Komuni:	żidiet sinifikanti tal-kreatina kinazi fil-plażma ġew osservati frekwentement (1.7%) f'individwi li ħadu l-kura b'irbesartan. L-ebda żidiet minn dawn ma ġew assoċjati ma' episodji muskolu-skelettriċi li jistgħu jiġu identifikati klinikament. F'1.7% tal-pazjenti bi pressjoni għolja b'mard dijabetiku avanzat renali kkurati b'irbesartan, kien osservat tnaqqis fl-emoglobina*, li ma kienx klinikament sinifikanti.

Popolazzjoni pedjatrika

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Kodiċi ATC : C09C A04.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Irbesartan huwa antagonista qawwi, attiv mill-ħalq, antagonista selettiv tar-riċettur angiotensin-II (tip AT₁). Huwa mistenni li jimblokka l-azzjonijiet kollha ta' angiotensin-II medjati mir-riċettur AT₁,

mingħajr m'għandu x'jaqsam mal-oriġini jew rotta ta' sintesi tal-angiotensin-II. L-antagoniżmu selettiv tar-riċetturi ta' angiotensin-II (AT₁) jirriżulta f'żidiet fil-livelli fil-plażma ta' renin u fil-livelli ta' angiotensin-II u fi tnaqqis fil-koncentrazzjoni tal-plażma aldosterone. Il-livelli tal-potassium fis-serum mhumiex affettwati b'mod sinifikanti minn irbesartan waħdu fid-dożi rrikmandati. Irbesartan ma jimpedix ACE (kininase-II), enzima li tiġġenera angiotensin-II u tiddiżintegra ukoll il-bradikinina f'metaboliti inattivi. Irbesartan m'għandux bżonn ta' attivazzjoni metabolika biex ikun attiv.

Effikaċja klinika:

Pressjoni għolja

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

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

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

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

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

Pressjoni għolja u dijabete tip 2 b' mard renali

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

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

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

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

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

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

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. Minhabba l-kwalitajiet farmakodinamiċi simili tagħhom, dawn ir-riżultati huma rilevanti wkoll għal inibituri ta' ACE u imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II oħrajn.

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

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

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

Distribuzzjoni

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

Bijotrasformazzjoni

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

Linearità/nuqqas ta' linearità

Irbesartan jesibixxi farmakokinetika lineari u proporzjonata tad-doża fuq il-firxa mad-doża ta' 10 sa 600 mg. Inqas minn żieda proporzjonali t'assorbiment orali b'doži 'il fuq minn 600 mg (id-doppju tad-doża massima rrikmandata) ġie osservat; għalfejn jiġri dan għadu mhux magħruf. L-ogħla konċentrazzjonijiet fil-plażma jintleħqu wara 1.5-2 sigħat wara li jittiehed mill-ħalq. It-tneħħija mill-ġisem kollu u renali huma 157-176 u 3-3.5 ml/min, rispettivament. Il-half-life t'eliminazzjoni terminali t'irbesartan hija 11-15 sigħat. Il-konċentrazzjonijiet fissi tal-plażma jintleħqu wara 3 ijiem wara li tinbeda il-kura b'doża ta' darba kuljum. Akkumulazzjoni limitata t'irbesartan (< 20%) giet osservata fil-plażma meta doża ta' darba kuljum kienet ripetuta. Fi studju, il-konċentrazzjoni tal-plażma t'irbesartan giet osservata li kienet xi daqxejn ogħla f'pazjenti nisa bi pressjoni għolja.

Madankollu, ma kienx hemm differenza fil-half-life u l-akkumulazzjoni ta' irbesartan. Mhemmx b'zonn ta' agġustar tad-doża f'pazjenti nisa. Il-valuri ta' irbesartan AUC u C_{max} kienu xi ftit oghla f'individwi akbar fl-età (≥ 65 sena) milli f'individwi żgħar (18-40 sena). Madankollu, il-half-life terminali ma tbiddlitx b'mod sinifikattiv. M'hemmx b'zonn agġustar ta' doża f'persuni akbar fl-età.

Eliminazzjoni

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

Indeboliment renali

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

Indeboliment epatiku

F'pazjenti b'ċirrozi ħafifa għal moderata, il-parametri farmakokinetiċi ta' irbesartan ma jibiddlux b'mod sinifikanti.

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

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

Ma kienx hemm evidenza ta' tossiċità sistemika anormali jew tossiċità fl-organu affettwat 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-dem (eritrociti, emoglobina, ematokrit). B'dożi għoljin ħafna (≥ 500 mg/kg/jum) tibdil diġenerattiv fil-kliwi (bħal nefrite interstizja, nefħa tubulari, tubi basofiliċi, żidiet fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma 'tal-urea u kreatinina) ġew stimolati b'irbesartan f'firien u f'makakki u huma meqjusa bħala sekondarji għall-effetti ipotensivi tal-medicina li kkaġunat tnaqqis fil-perfużjoni renali. Barra minn hekk, irbesartan ikkaġuna iperplasja/ipertrofija taċ-ċelluli ġukstaglomerulari (f'firien ≥ 90 mg/kg/jum, f'makakki ≥ 10 mg/kg/jum). Dan it-tibdil kollu kien ikkunsidrat li seħħ bl-ażzjoni farmakoloġika ta' irbesartan. Għal dożi terapewtiċi ta' irbesartan fil-bnedmin, ma jidhirx li l-iperplasja/ipertrofija taċ-ċelluli renali ġukstaglomerulari għandha rilevanza.

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

Il-fertilità u l-prestazzjoni riproduttiva ma ġew 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 rilevati f'feti tal-firien u tal-fniek. Irbesartan jiġi eliminat fil-ħalib ta' firien li jkun qegħdin iredgħu.

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

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

6.2 Inkompatibbiltajiet

Ma jghoddx f'dan il-każ.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

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

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

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha 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-igijiet lokali.

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

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franza

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

EU/1/97/046/007-009

EU/1/97/046/012

EU/1/97/046/015

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 27 t'Awissu 1997

Data tal-aħħar tiġdid: 27 t'Awissu 2007

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Aprovel 75 mg pilloli miksijin b'rita.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 75 mg irbesartan.

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

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola.

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

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

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

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

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

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

Popolazzjonijiet Speċjali

Indeboliment renali

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

Indeboliment epatiku

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

Persuni akbar fl-età

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu orali

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

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

L-użu fl-istess hin ta' Aprovel ma' prodotti li jkun fihom aliskiren hu kontraindikata 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

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

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

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

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

Imblokk doppju tas-sistema tar-renin-angiotensin-aldosterone (RAAS - *renin-angiotensin-aldosterone system*): hemm evidenza li l-użu fl-istess hin ta' inibituri ta' ACE, imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II jew aliskiren iżid ir-riskju ta' pressjoni baxxa, iperkalimja u tnaqqis fil-funzjoni tal-kliwi (li jinkludi insuffiċjenza akuta tal-kliwi). Imblokk doppju ta' RAAS permezz tal-użu kombinat ta' inibituri ta' ACE, imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II jew aliskiren għalhekk mhuwiex rakkomandat (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1).

Jekk terapija b'imblokk doppju tkun ikkunsidrata li hi assolutament meħtieġa, din għandha ssir biss taħt is-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 hin f'pazjenti b'nefropatija dijabetika.

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

Ipgliċemija: Aprovel jista' jikkawża ipogliċemija, speċjalment f'pazjenti dijabetiċi. Wieħed għandu jikkunsidra monitoraġġ xieraq taz-zokkor fid-demm f'pazjenti ttrattati b'insulina jew antidijabetiċi; meta jkun indikat, jista' jkun hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża tal-insulina jew tal-antidijabetiċi (ara sezzjoni 4.5).

Anġjoedima intestinali:

Ġiet irrapportata anġjoedima intestinali f'pazjenti ttrattati b'antagonisti tar-riċettur ta' angiotensin II, inkluż Aprovel (ara sezzjoni 4.8). Dawn il-pazjenti ppreżentaw b'uġiġh addominali, dardir, rimettar, u dijarea. Is-sintomi għaddew wara li twaqqfu l-antagonisti tar-riċettur ta' angiotensin II. Jekk tiġi ddijanjożtikata anġjoedima intestinali, Aprovel għandu jitwaqqaf u għandu jinbeda monitoraġġ xieraq sakemm is-sintomi jkunu għaddew kompletament.

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

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

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

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

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

Tqala: antagonisti tar-riċettur ta' angiotensin II ma għandhomx jinbdew matul it-tqala. Sakemm terapija b'AIIRA ma tkunx meqjusa essenzjali, il-pazjenti li jkunu qegħdin jippjanaw li joħorġu tqal għandhom jinqalbu għal trattamenti ta' kontra pressjoni għolja alternattivi li għandhom profil ta' sigurtà stabbilit sabiex jintużaw waqt it-tqala. Meta tiġi ddijanjożtikata tqala, trattament b'AIIRAs

għandu jitwaqqaf minnufih, u jekk xieraq, għandha tinbeda terapija alternattiva (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.6).

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

Eċċipjenti:

Aprovel 75 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-medicina.

Aprovel 75 mg pillola miksija b'rita fiha s-sodium. Din il-medicina fiha inqas minn mmol l ta' sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri tista' tghid essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

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

Dijuretiċi u medicini ohra kontra l-pressjoni għolja: medicini ohra kontra l-pressjoni għolja jistgħu jżidu l-effetti ta' tnaqqis fil-pressjoni ta' irbesartan; madankollu Aprovel ingħata mingħajr periklu ma' medicini ohra ta' kontra l-pressjoni għolja, bħal beta-blockers, imblokkaturi tal-kanali ta' calcium li jaħdmu fit-tul, u dijuretiċi thiazides. Kura li ssir qabel b'dożi għoljin ta' dijuretiċi tista' tirriżulta f'nuqqas fil-volum u riskju ta' pressjoni baxxa meta tinbeda l-kura b'Aprovel (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 oghla ta' avvenimenti avversi bħal pressjoni baxxa, iperkalimja u tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi (li jinkludi insuffiċjenza akuta tal-kliewi) meta mqabbel mal-użu ta' sustanza waħda li taġixxi fuq RAAS (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.1).

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

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

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

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

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 antidiyabetiku bħal repaglinide jista' jkun meħtieġ (ara sezzjoni 4.4).

Aktar informazzjoni dwar l-interazzjonijiet ta' irbesartan: fi studji kliniċi, il-farmakokinetika ta' irbesartan mhix affettwata minn hydrochlorothiazide. Irbesartan jiġi metabolizzat prinċipalment b'CYP2C9 u b'mod inqas estensiv b'glukoronidazzjoni. Ma kinux osservati interazzjonijiet farmakokinetiċi jew farmakodinamiċi sinifikanti meta irbesartan ingħata flimkien ma' warfarina, prodott mediċinali metabolizzat minn CYP2C9. Ma ġewx evalwati l-effetti ta' indutturi ta' CYP2C9 bħal rifampicin fuq il-farmakokinetiċi ta' irbesartan. Il-farmakokinetika ta' digoxin ma tbidlitx bit-teħid flimkien ma' irbesartan.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

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

Evidenza epidemjoloġika dwar ir-riskju tat-teragenoċità wara espożizzjoni għal inibituri ACE matul l-ewwel tliet xhur tat-tqala ma 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' AIIRAs għandu jitwaqqaf minnufih, u, jekk xieraq, għandha tinbeda terapija alternattiva.

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

Jekk 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).

Treddigh:

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

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

Fertilità

Irbesartan ma kellu ebda effett fuq il-fertilità ta' firien ikkurati u fuq il-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

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

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

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

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

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

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

Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika

Mhux magħrufa: anemija, tromboċitopenija

Disturbi tas-sistema immuni

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

Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni

Mhux magħrufa: iperkalemija, ipogliċemija

Disturbi fis-sistema nervuża

Komuni: sturdament, sturdament ortostatiku*

Mhux magħrufa: mejt, uġigh ta' ras

Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika

Mhux magħrufa: tinnite

Disturbi fil-qalb

Mhux komuni: takikardija

Disturbi vaskulari

Komuni: pressjoni baxxa ortostatika *

Mhux komuni: fwawar

Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali

Mhux komuni: sogħla

Disturbi gastro-intestinali

Komuni: dardir/rimettar

Mhux komuni: dijarea, dispepsja/ħruq fl-istonku

Rari: anġjoedima intestinali

Mhux magħrufa: indeboliment fis-sens tat-togħma

Disturbi fil-fwied u fil-marrara

Mhux komuni: suffeġra

Mhux magħruf: epatite, funzjoni anormali tal-fwied

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

Mhux magħrufa: vaskulite lewkoċitoklastika

Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi

Komuni: uġiġħ muskolu-skelettriku*

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

Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja

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

Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider

Mhux komuni: disfunzjoni sesswali

Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata

Komuni: għeja

Mhux komuni: uġiġħ fis-sider

Investigazzjonijiet

Komuni hafna:	Iperkalimja* ġrat iktar frekwenti f'pazjenti dijabetiċi ikkurati b'irbesartan milli bil-placebo. F'pazjenti dijabetiċi bi pressjoni għolja b'mikroalbuminurja u b'funzjoni renali normali, iperkalimja ($\geq 5.5\text{mEq/L}$) ġrat f'29.4% (jiġifieri komuni hafna) tal-pazjenti fil-grupp li ħadu 300 mg ta' irbesartan u fi 22% tal-pazjenti fil-grupp tal-placebo. F'pazjenti dijabetiċi bi pressjoni għolja b'insuffiċenzja renali kronika u bi proteinuria li tidher, iperkalimja ($\geq 5.5\text{mEq/L}$) ġrat f'46.3% tal-pazjenti fil-grupp ta' irbesartan u f'26.3% tal-pazjenti fil-grupp tal-placebo.
Komuni:	židiet sinifikanti tal-kreatina kinazi fil-plażma ġew osservati frekwentement (1.7%) f'individwi li ħadu l-kura b'irbesartan. L-ebda židiet minn dawn ma ġew assoċjati ma' episodji muskolu-skelettriċi li jistgħu jiġu identifikati klinikament. F'1.7% tal-pazjenti bi pressjoni għolja b'mard dijabetiku avanzat renali kkurati b'irbesartan, kien osservat tnaqqis fl-emoglobina*, li ma kienx klinikament sinifikanti.

Popolazzjoni pedjatrika

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Kodiċi ATC : C09C A04.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Irbesartan huwa antagonista qawwi, attiv mill-ħalq, antagonista selettiv tar-riċettur angiotensin-II (tip AT₁). Huwa mistenni li jimblokka l-azzjonijiet kollha ta' angiotensin-II medjati mir-riċettur AT₁,

mingħajr m'għandu x'jaqsam mal-oriġini jew rotta ta' sintesi tal-angiotensin-II. L-antagoniżmu selettiv tar-riċetturi ta' angiotensin-II (AT₁) jirriżulta f'żidiet fil-livelli fil-plażma ta' renin u fil-livelli ta' angiotensin-II u fi tnaqqis fil-koncentrazzjoni tal-plażma aldosterone. Il-livelli tal-potassium fis-serum mhumiex affettwati b'mod sinifikanti minn irbesartan waħdu fid-dożi rrikmandati. Irbesartan ma jimpedix ACE (kininase-II), enzima li tiġġenera angiotensin-II u tiddiżintegra ukoll il-bradikinina f'metaboliti inattivi. Irbesartan m'għandux bżonn ta' attivazzjoni metabolika biex ikun attiv.

Effikaċja klinika:

Pressjoni għolja

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

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

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

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

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

Pressjoni għolja u dijabete tip 2 b' mard renali

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

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

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

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

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

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

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. Minhabba l-kwalitajiet farmakodinamiċi simili tagħhom, dawn ir-riżultati huma rilevanti wkoll għal inibituri ta' ACE u imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II oħrajn.

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

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

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

Distribuzzjoni

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

Bijotrasformazzjoni

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

Linearità/nuqqas ta' linearità

Irbesartan jesibixxi farmakokinetika lineari u proporzjonata tad-doża fuq il-firxa mad-doża ta' 10 sa 600 mg. Inqas minn żieda proporzjonali t'assorbiment orali b'doži 'il fuq minn 600 mg (id-doppju tad-doża massima rrikmandata) ġie osservat; għalfejn jiġri dan għadu mhux magħruf. L-ogħla konċentrazzjonijiet fil-plażma jintleħqu wara 1.5-2 sigħat wara li jittiehed mill-ħalq. It-tneħħija mill-ġisem kollu u renali huma 157-176 u 3-3.5 ml/min, rispettivament. Il-half-life t'eliminazzjoni terminali t'irbesartan hija 11-15 sigħat. Il-konċentrazzjonijiet fissi tal-plażma jintleħqu wara 3 ijiem wara li tinbeda il-kura b'doża ta' darba kuljum. Akkumulazzjoni limitata t'irbesartan (< 20%) giet osservata fil-plażma meta doża ta' darba kuljum kienet ripetuta. Fi studju, il-konċentrazzjoni tal-plażma t'irbesartan giet osservata li kienet xi daqxejn ogħla f'pazjenti nisa bi pressjoni għolja.

Madankollu, ma kienx hemm differenza fil-half-life u l-akkumulazzjoni ta' irbesartan. Mhemmx b'zonn ta' agġustar tad-doża f'pazjenti nisa. Il-valuri ta' irbesartan AUC u C_{max} kienu xi ftit oghla f'individwi akbar fl-età (≥ 65 sena) milli f'individwi żgħar (18-40 sena). Madankollu, il-half-life terminali ma tbiddlitx b'mod sinifikattiv. M'hemmx b'zonn agġustar ta' doża f'persuni akbar fl-età.

Eliminazzjoni

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

Indeboliment renali

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

Indeboliment epatiku

F'pazjenti b'ċirrozi ħafifa għal moderata, il-parametri farmakokinetiċi ta' irbesartan ma jibiddlux b'mod sinifikanti.

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

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

Ma kienx hemm evidenza ta' tossiċità sistemika anormali jew tossiċità fl-organu affettwat 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-dem (eritrociti, emoglobina, ematokrit). B'dożi għoljin ħafna (≥ 500 mg/kg/jum) tibdil diġenerattiv fil-kliwi (bħal nefrite interstizja, nefħa tubulari, tubi basofiliċi, żidiet fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma 'tal-urea u kreatinina) ġew stimolati b'irbesartan f'firien u f'makakki u huma meqjusa bħala sekondarji għall-effetti ipotensivi tal-medicina li kkaġunat tnaqqis fil-perfużjoni renali. Barra minn hekk, irbesartan ikkaġuna iperplasja/ipertrofija taċ-ċelluli ġukstaglomerulari (f'firien ≥ 90 mg/kg/jum, f'makakki ≥ 10 mg/kg/jum). Dan it-tibdil kollu kien ikkunsidrat li seħħ bl-ażzjoni farmakoloġika ta' irbesartan. Għal dożi terapewtiċi ta' irbesartan fil-bnedmin, ma jidherx li l-iperplasja/ipertrofija taċ-ċelluli renali ġukstaglomerulari għandha rilevanza.

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

Il-fertilità u l-prestazzjoni riproduttiva ma ġew 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 rilevati f'feti tal-firien u tal-fniek. Irbesartan jiġi eliminat fil-ħalib ta' firien li jkun qegħdin iredgħu.

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola:

Lactose monohydrate

Microcrystalline cellulose

Croscarmellose sodium

Hypromellose

Silicon dioxide

Magnesium stearate.

Kisja b'rita:

Lactose monohydrate

Hypromellose

Titanium dioxide

Macrogol 3000

Carnauba wax.

6.2 Inkompatibbiltajiet

Ma jghoddx f'dan il-każ.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha 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. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/97/046/016-020
EU/1/97/046/031
EU/1/97/046/034
EU/1/97/046/037

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

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

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Aprovel 150 mg pilloli miksijin b'rita.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 150 mg irbesartan.

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

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola.

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

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

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

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

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

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

Popolazzjonijiet Speċjali

Indeboliment renali

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

Indeboliment epatiku

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

Persuni akbar fl-età

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu orali

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

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

L-użu fl-istess hin ta' Aprovel ma' prodotti li jkun fihom aliskiren hu kontraindikat f'pazjenti b'dijabete mellitus jew indeboliment tal-kliwi (rata ta' filtrazzjoni mill-glomeruli (GFR) < 60 ml/min/1.73 m²) (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

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

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

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

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

Imblokk doppju tas-sistema tar-renin-angiotensin-aldosterone (RAAS - *renin-angiotensin-aldosterone system*): hemm evidenza li l-użu fl-istess hin ta' inibituri ta' ACE, imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II jew aliskiren iżid ir-riskju ta' pressjoni baxxa, iperkalimja u tnaqqis fil-funzjoni tal-kliwi (li jinkludi insuffiċjenza akuta tal-kliwi). Imblokk doppju ta' RAAS permezz tal-użu kombinat ta' inibituri ta' ACE, imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II jew aliskiren għalhekk mhuwiex rakkomandat (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1).

Jekk terapija b'imblokk doppju tkun ikkunsidrata li hi assolutament meħtieġa, din għandha ssir biss taħt is-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 hin f'pazjenti b'nefropatija diabetika.

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

Ipoglicemija: Aprovel jista' jikkawża ipoglicemija, speċjalment f'pazjenti diabetiċi. Wieħed għandu jikkunsidra monitoraġġ xieraq taz-zokkor fid-demm f'pazjenti ttrattati b'insulina jew antidijabetiċi; meta jkun indikat, jista' jkun hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża tal-insulina jew tal-antidijabetiċi (ara sezzjoni 4.5).

Anġjoedima intestinali:

Ġiet irrapportata anġjoedima intestinali f'pazjenti ttrattati b'antagonisti tar-riċettur ta' angiotensin II, inkluż Aprovel (ara sezzjoni 4.8). Dawn il-pazjenti ppreżentaw b'uġiġh addominali, dardir, rimettar, u dijarea. Is-sintomi għaddew wara li twaqqfu l-antagonisti tar-riċettur ta' angiotensin II. Jekk tiġi ddijanjożtikata anġjoedima intestinali, Aprovel għandu jitwaqqaf u għandu jinbeda monitoraġġ xieraq sakemm is-sintomi jkunu għaddew kompletament.

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

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

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

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

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

Tqala: antagonisti tar-riċettur ta' angiotensin II ma għandhomx jinbdew matul it-tqala. Sakemm terapija b'AIIRA ma tkunx meqjusa essenzjali, il-pazjenti li jkunu qegħdin jippjanaw li joħroġu tqal għandhom jinqalbu għal trattamenti ta' kontra pressjoni għolja alternattivi li għandhom profil ta' sigurtà stabbilit sabiex jintużaw waqt it-tqala. Meta tiġi ddijanjożtikata tqala, trattament b'AIIRAs

għandu jitwaqqaf minnufih, u jekk xieraq, għandha tinbeda terapija alternattiva (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.6).

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

Eċċipjenti:

Aprovel 150 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-medicina.

Aprovel 150 mg pillola miksija b'rita 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'.

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

Dijuretiċi u medicini ohra kontra l-pressjoni għolja: medicini ohra kontra l-pressjoni għolja jistgħu jżidu l-effetti ta' tnaqqis fil-pressjoni ta' irbesartan; madankollu Aprovel ingħata mingħajr periklu ma' medicini ohra ta' kontra l-pressjoni għolja, bħal beta-blockers, imblokkaturi tal-kanali ta' calcium li jaħdmu fit-tul, u dijuretiċi thiazides. Kura li ssir qabel b'dożi għoljin ta' dijuretiċi tista' tirriżulta f'nuqqas fil-volum u riskju ta' pressjoni baxxa meta tinbeda l-kura b'Aprovel (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 oghla ta' avvenimenti avversi bħal pressjoni baxxa, iperkalimja u tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi (li jinkludi insuffiċjenza akuta tal-kliewi) meta mqabbel mal-użu ta' sustanza waħda li taġixxi fuq RAAS (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.1).

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

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

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

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

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 antidiabetiku bħal repaglinide jista' jkun mehtieg (ara sezzjoni 4.4).

Aktar informazzjoni dwar l-interazzjonijiet ta' irbesartan: fi studji kliniċi, il-farmakokinetika ta' irbesartan mhix affettwata minn hydrochlorothiazide. Irbesartan jiġi metabolizzat prinċipalment b'CYP2C9 u b'mod inqas estensiv b'glukoronidazzjoni. Ma kinux osservati interazzjonijiet farmakokinetiċi jew farmakodinamiċi sinifikanti meta irbesartan ingħata flimkien ma' warfarina, prodott mediċinali metabolizzat minn CYP2C9. Ma ġewx evalwati l-effetti ta' indutturi ta' CYP2C9 bħal rifampicin fuq il-farmakokinetiċi ta' irbesartan. Il-farmakokinetika ta' digoxin ma tbidlitx bit-teħid flimkien ma' irbesartan.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

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

Evidenza epidemjoloġika dwar ir-riskju tat-teragenoċità wara espożizzjoni għal inibituri ACE matul l-ewwel tliet xhur tat-tqala ma 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' AIIRAs għandu jitwaqqaf minnufih, u, jekk xieraq, għandha tinbeda terapija alternattiva.

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

Jekk seħhet 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).

Treddigh:

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

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

Fertilità

Irbesartan ma kellu ebda effett fuq il-fertilità ta' firien ikkurati u fuq il-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

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

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

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

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

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

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

Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika

Mhux magħrufa: anemija, tromboċitopenija

Disturbi tas-sistema immuni

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

Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni

Mhux magħrufa: iperkalemija, ipoglicemija

Disturbi fis-sistema nervuża

Komuni: sturdament, sturdament ortostatiku*

Mhux magħrufa: mejt, uġigh ta' ras

Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika

Mhux magħrufa: tinnite

Disturbi fil-qalb

Mhux komuni: takikardija

Disturbi vaskulari

Komuni: pressjoni baxxa ortostatika *

Mhux komuni: fwawar

Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali

Mhux komuni: sogħla

Disturbi gastro-intestinali

Komuni: dardir/rimettar

Mhux komuni: dijarea, dispepsja/hruq fl-istonku

Rari: anġjoedima intestinali

Mhux magħrufa: indeboliment fis-sens tat-togħma

Disturbi fil-fwied u fil-marrara

Mhux komuni: suffejra

Mhux magħruf: epatite, funzjoni anormali tal-fwied

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

Mhux magħrufa: vaskulite lewkoċitoklastika

Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi

Komuni: uġiġh muskolu-skelettriku*

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

Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja

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

Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider

Mhux komuni: disfunzjoni sesswali

Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata

Komuni: għeja

Mhux komuni: uġiġh fis-sider

Investigazzjonijiet

Komuni ħafna:	Iperkalimja* ġrat iktar frekwenti f'pazjenti dijabetiċi ikkurati b'irbesartan milli bil-placebo. F'pazjenti dijabetiċi bi pressjoni għolja b'mikroalbuminurja u b'funzjoni renali normali, iperkalimja ($\geq 5.5\text{mEq/L}$) ġrat f'29.4% (jiġifieri komuni ħafna) tal-pazjenti fil-grupp li ħadu 300 mg ta' irbesartan u fi 22% tal-pazjenti fil-grupp tal-placebo. F'pazjenti dijabetiċi bi pressjoni għolja b'insuffiċenzja renali kronika u bi proteinuria li tidher, iperkalimja ($\geq 5.5\text{mEq/L}$) ġrat f'46.3% tal-pazjenti fil-grupp ta' irbesartan u f'26.3% tal-pazjenti fil-grupp tal-placebo.
Komuni:	żidiet sinifikanti tal-kreatina kinazi fil-plażma ġew osservati frekwentement (1.7%) f'individwi li ħadu l-kura b'irbesartan. L-ebda żidiet minn dawn ma ġew assoċjati ma' episodji muskolu-skelettriċi li jistgħu jiġu identifikati klinikament. F'1.7% tal-pazjenti bi pressjoni għolja b'mard dijabetiku avanzat renali kkurati b'irbesartan, kien osservat tnaqqis fl-emoglobina*, li ma kienx klinikament sinifikanti.

Popolazzjoni pedjatrika

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Kodiċi ATC : C09C A04.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Irbesartan huwa antagonista qawwi, attiv mill-ħalq, antagonista selettiv tar-riċettur angiotensin-II (tip AT₁). Huwa mistenni li jimblokka l-azzjonijiet kollha ta' angiotensin-II medjati mir-riċettur AT₁,

mingħajr m'għandu x'jaqsam mal-oriġini jew rotta ta' sintesi tal-angiotensin-II. L-antagoniżmu selettiv tar-riċetturi ta' angiotensin-II (AT₁) jirriżulta f'żidiet fil-livelli fil-plażma ta' renin u fil-livelli ta' angiotensin-II u fi tnaqqis fil-koncentrazzjoni tal-plażma aldosterone. Il-livelli tal-potassium fis-serum mhumiex affettwati b'mod sinifikanti minn irbesartan waħdu fid-dożi rrikmandati. Irbesartan ma jimpedix ACE (kininase-II), enzima li tiġġenera angiotensin-II u tiddiżintegra ukoll il-bradikinina f'metaboliti inattivi. Irbesartan m'għandux bżonn ta' attivazzjoni metabolika biex ikun attiv.

Effikaċja klinika:

Pressjoni għolja

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

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

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

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

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

Pressjoni għolja u dijabete tip 2 b' mard renali

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

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

Distribuzzjoni

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

Bijotrasformazzjoni

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

Linearità/nuqqas ta' linearità

Irbesartan jesibixxi farmakokinetika lineari u proporzjonata tad-doża fuq il-firxa mad-doża ta' 10 sa 600 mg. Inqas minn żieda proporzjonali t'assorbiment orali b'doži 'il fuq minn 600 mg (id-doppju tad-doża massima rrikmandata) ġie osservat; għalfejn jiġri dan għadu mhux magħruf. L-ogħla konċentrazzjonijiet fil-plażma jintleħqu wara 1.5-2 sigħat wara li jittiehed mill-ħalq. It-tneħħija mill-ġisem kollu u renali huma 157-176 u 3-3.5 ml/min, rispettivament. Il-half-life t'eliminazzjoni terminali t'irbesartan hija 11-15 sigħat. Il-konċentrazzjonijiet fissi tal-plażma jintleħqu wara 3 ijiem wara li tinbeda il-kura b'doża ta' darba kuljum. Akkumulazzjoni limitata t'irbesartan (< 20%) għet osservata fil-plażma meta doża ta' darba kuljum kienet ripetuta. Fi studju, il-konċentrazzjoni tal-plażma t'irbesartan għet osservata li kienet xi daqxejn ogħla f'pazjenti nisa bi pressjoni għolja.

Madankollu, ma kienx hemm differenza fil-half-life u l-akkumulazzjoni ta' irbesartan. Mhemmx b'zonn ta' agġustar tad-doża f'pazjenti nisa. Il-valuri ta' irbesartan AUC u C_{max} kienu xi ftit oghla f'individwi akbar fl-età (≥ 65 sena) milli f'individwi żgħar (18-40 sena). Madankollu, il-half-life terminali ma tbiddlitx b'mod sinifikattiv. M'hemmx b'zonn agġustar ta' doża f'persuni akbar fl-età.

Eliminazzjoni

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

Indeboliment renali

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

Indeboliment epatiku

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

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

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

Ma kienx hemm evidenza ta' tossiċità sistemika anormali jew tossiċità fl-organu affettwat 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 ħomor tad-dem (eritrociti, emoglobina, ematokrit). B'doži għoljin ħafna (≥ 500 mg/kg/jum) tibdil diġenerattiv fil-kliwi (bħal nefrite interstizja, nefħa tubulari, tubi basofiliċi, żidiet fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma 'tal-urea u kreatinina) ġew stimolati b'irbesartan f'firien u f'makakki u huma meqjusa bħala sekondarji għall-effetti ipotensivi tal-medicina li kkaġunat tnaqqis fil-perfużjoni renali. Barra minn hekk, irbesartan ikkaġuna iperplasja/ipertrofija taċ-ċelluli ġukstaglomerulari (f'firien ≥ 90 mg/kg/jum, f'makakki ≥ 10 mg/kg/jum). Dan it-tibdil kollu kien ikkunsidrat li seħħ bl-ażzjoni farmakoloġika ta' irbesartan. Għal doži terapewtiċi ta' irbesartan fil-bnedmin, ma jidhirx li l-iperplasja/ipertrofija taċ-ċelluli renali ġukstaglomerulari għandha rilevanza.

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

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

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola:

Lactose monohydrate

Microcrystalline cellulose

Croscarmellose sodium

Hypromellose

Silicon dioxide

Magnesium stearate.

Kisja b'rita:

Lactose monohydrate

Hypromellose

Titanium dioxide

Macrogol 3000

Carnauba wax.

6.2 Inkompatibbiltajiet

Ma jghoddx f'dan il-każ.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha 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. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/97/046/021-025
EU/1/97/046/032
EU/1/97/046/035
EU/1/97/046/038

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

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

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Aprovel 300 mg pilloli miksijin b'rita.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 300 mg irbesartan.

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

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola.

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

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

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

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

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

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

Popolazzjonijiet Speċjali

Indeboliment renali

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

Indeboliment epatiku

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

Persuni akbar fl-età

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu orali

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

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

L-użu fl-istess hin ta' Aprovel ma' prodotti li jkun fihom aliskiren hu kontraindikata 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

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

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

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

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

Imblokk doppju tas-sistema tar-renin-angiotensin-aldosterone (RAAS - *renin-angiotensin-aldosterone system*): hemm evidenza li l-użu fl-istess hin ta' inibituri ta' ACE, imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II jew aliskiren iżid ir-riskju ta' pressjoni baxxa, iperkalimja u tnaqqis fil-funzjoni tal-kliwi (li jinkludi insuffiċjenza akuta tal-kliwi). Imblokk doppju ta' RAAS permezz tal-użu kombinat ta' inibituri ta' ACE, imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II jew aliskiren għalhekk mhuwiex rakkomandat (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1).

Jekk terapija b'imblokk doppju tkun ikkunsidrata li hi assolutament meħtieġa, din għandha ssir biss taħt is-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 hin f'pazjenti b'nefropatija dijabetika.

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

Ipoglicemija: Aprovel jista' jikkawża ipoglicemija, speċjalment f'pazjenti dijabetiċi. Wieħed għandu jikkunsidra monitoraġġ xieraq taz-zokkor fid-demm f'pazjenti ttrattati b'insulina jew antidijabetiċi; meta jkun indikat, jista' jkun hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża tal-insulina jew tal-antidijabetiċi (ara sezzjoni 4.5).

Anġjoedima intestinali:

Ġiet irrapportata anġjoedima intestinali f'pazjenti ttrattati b'antagonisti tar-riċettur ta' angiotensin II, inkluż Aprovel (ara sezzjoni 4.8). Dawn il-pazjenti ppreżentaw b'uġiħ addominali, dardir, rimettar, u dijarea. Is-sintomi għaddew wara li twaqqfu l-antagonisti tar-riċettur ta' angiotensin II. Jekk tiġi ddijanjożtikata anġjoedima intestinali, Aprovel għandu jitwaqqaf u għandu jinbeda monitoraġġ xieraq sakemm is-sintomi jkunu għaddew kompletament.

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

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

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

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

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

Tqala: antagonisti tar-riċettur ta' angiotensin II ma għandhomx jinbdew matul it-tqala. Sakemm terapija b'AIIRA ma tkunx meqjusa essenzjali, il-pazjenti li jkunu qegħdin jippjanaw li joħorġu tqal għandhom jinqalbu għal trattamenti ta' kontra pressjoni għolja alternattivi li għandhom profil ta' sigurtà stabbilit sabiex jintużaw waqt it-tqala. Meta tiġi ddijanjożtikata tqala, trattament b'AIIRAs

għandu jitwaqqaf minnufih, u jekk xieraq, għandha tinbeda terapija alternattiva (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.6).

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

Eċċipjenti:

Aprovel 300 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-medicina.

Aprovel 300 mg pillola miksija b'rita 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'.

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

Dijuretiċi u medicini ohra kontra l-pressjoni għolja: medicini ohra kontra l-pressjoni għolja jistgħu jżidu l-effetti ta' tnaqqis fil-pressjoni ta' irbesartan; madankollu Aprovel ingħata mingħajr periklu ma' medicini ohra ta' kontra l-pressjoni għolja, bħal beta-blockers, imblokkaturi tal-kanali ta' calcium li jaħdmu fit-tul, u dijuretiċi thiazides. Kura li ssir qabel b'dożi għoljin ta' dijuretiċi tista' tirriżulta f'nuqqas fil-volum u riskju ta' pressjoni baxxa meta tinbeda l-kura b'Aprovel (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 oghla ta' avvenimenti avversi bħal pressjoni baxxa, iperkalimja u tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi (li jinkludi insuffiċjenza akuta tal-kliewi) meta mqabbel mal-użu ta' sustanza waħda li taġixxi fuq RAAS (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.1).

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

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

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

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

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 antidiyabetiku bħal repaglinide jista' jkun meħtieġ (ara sezzjoni 4.4).

Aktar informazzjoni dwar l-interazzjonijiet ta' irbesartan: fi studji kliniċi, il-farmakokinetika ta' irbesartan mhix affettwata minn hydrochlorothiazide. Irbesartan jiġi metabolizzat prinċipalment b'CYP2C9 u b'mod inqas estensiv b'glukoronidazzjoni. Ma kinux osservati interazzjonijiet farmakokinetiċi jew farmakodinamiċi sinifikanti meta irbesartan ingħata flimkien ma' warfarina, prodott mediċinali metabolizzat minn CYP2C9. Ma ġewx evalwati l-effetti ta' indutturi ta' CYP2C9 bħal rifampicin fuq il-farmakokinetiċi ta' irbesartan. Il-farmakokinetika ta' digoxin ma tbidlitx bit-teħid flimkien ma' irbesartan.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

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

Evidenza epidemjoloġika dwar ir-riskju tat-teragenoċità wara espożizzjoni għal inibituri ACE matul l-ewwel tliet xhur tat-tqala ma 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' AIIRAs għandu jitwaqqaf minnufih, u, jekk xieraq, għandha tinbeda terapija alternattiva.

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

Jekk 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).

Treddigh:

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

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

Fertilità

Irbesartan ma kellu ebda effett fuq il-fertilità ta' firien ikkurati u fuq il-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

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

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

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

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

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

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

Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika

Mhux magħrufa: anemija, tromboċitopenija

Disturbi tas-sistema immuni

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

Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni

Mhux magħrufa: iperkalemija, ipoglicemija

Disturbi fis-sistema nervuża

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

Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika

Mhux magħrufa: tinnite

Disturbi fil-qalb

Mhux komuni: takikardija

Disturbi vaskulari

Komuni: pressjoni baxxa ortostatika *

Mhux komuni: fwawar

Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali

Mhux komuni: sogħla

Disturbi gastro-intestinali

Komuni: dardir/rimettar

Mhux komuni: dijarea, dispepsja/ħruq fl-istonku

Rari: anġjoedima intestinali

Mhux magħrufa: indeboliment fis-sens tat-togħma

Disturbi fil-fwied u fil-marrara

Mhux komuni: suffeġra

Mhux magħruf: epatite, funzjoni anormali tal-fwied

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

Mhux magħrufa: vaskulite lewkoċitoklastika

Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi

Komuni: uġiġħ muskolu-skelettriku*

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

Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja

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

Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider

Mhux komuni: disfunzjoni sesswali

Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata

Komuni: għeja

Mhux komuni: uġiġħ fis-sider

Investigazzjonijiet

Komuni hafna:	Iperkalimja* ġrat iktar frekwenti f'pazjenti dijabetiċi ikkurati b'irbesartan milli bil-placebo. F'pazjenti dijabetiċi bi pressjoni għolja b'mikroalbuminurja u b'funzjoni renali normali, iperkalimja ($\geq 5.5\text{mEq/L}$) ġrat f'29.4% (jiġifieri komuni hafna) tal-pazjenti fil-grupp li ħadu 300 mg ta' irbesartan u fi 22% tal-pazjenti fil-grupp tal-placebo. F'pazjenti dijabetiċi bi pressjoni għolja b'insuffiċenzja renali kronika u bi proteinuria li tidher, iperkalimja ($\geq 5.5\text{mEq/L}$) ġrat f'46.3% tal-pazjenti fil-grupp ta' irbesartan u f'26.3% tal-pazjenti fil-grupp tal-placebo.
Komuni:	żidiet sinifikanti tal-kreatina kinazi fil-plażma ġew osservati frekwentement (1.7%) f'individwi li ħadu l-kura b'irbesartan. L-ebda żidiet minn dawn ma ġew assoċjati ma' episodji muskolu-skelettriċi li jistgħu jiġu identifikati klinikament. F'1.7% tal-pazjenti bi pressjoni għolja b'mard dijabetiku avanzat renali kkurati b'irbesartan, kien osservat tnaqqis fl-emoglobina*, li ma kienx klinikament sinifikanti.

Popolazzjoni pedjatrika

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Kodiċi ATC : C09C A04.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Irbesartan huwa antagonista qawwi, attiv mill-ħalq, antagonista selettiv tar-riċettur angiotensin-II (tip AT₁). Huwa mistenni li jimblokka l-azzjonijiet kollha ta' angiotensin-II medjati mir-riċettur AT₁,

mingħajr m'għandu x'jaqsam mal-oriġini jew rotta ta' sintesi tal-angiotensin-II. L-antagoniżmu selettiv tar-riċetturi ta' angiotensin-II (AT₁) jirriżulta f'żidiet fil-livelli fil-plażma ta' renin u fil-livelli ta' angiotensin-II u fi tnaqqis fil-koncentrazzjoni tal-plażma aldosterone. Il-livelli tal-potassium fis-serum mhumiex affettwati b'mod sinifikanti minn irbesartan waħdu fid-dożi rrikmandati. Irbesartan ma jimpedix ACE (kininase-II), enzima li tiġġenera angiotensin-II u tiddiżintegra ukoll il-bradikinina f'metaboliti inattivi. Irbesartan m'għandux bżonn ta' attivazzjoni metabolika biex ikun attiv.

Effikaċja klinika:

Pressjoni għolja

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

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

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

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

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

Pressjoni għolja u dijabete tip 2 b' mard renali

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

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

Distribuzzjoni

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

Bijotrasformazzjoni

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

Linearità/nuqqas ta' linearità

Irbesartan jesibixxi farmakokinetika lineari u proporzjonata tad-doża fuq il-firxa mad-doża ta' 10 sa 600 mg. Inqas minn żieda proporzjonali t'assorbiment orali b'doži 'il fuq minn 600 mg (id-doppju tad-doża massima rrikmandata) ġie osservat; għalfejn jiġri dan għadu mhux magħruf. L-ogħla konċentrazzjonijiet fil-plażma jintleħqu wara 1.5-2 sigħat wara li jittiehed mill-ħalq. It-tneħħija mill-ġisem kollu u renali huma 157-176 u 3-3.5 ml/min, rispettivament. Il-half-life t'eliminazzjoni terminali t'irbesartan hija 11-15 sigħat. Il-konċentrazzjonijiet fissi tal-plażma jintleħqu wara 3 ijiem wara li tinbeda il-kura b'doża ta' darba kuljum. Akkumulazzjoni limitata t'irbesartan (< 20%) għet osservata fil-plażma meta doża ta' darba kuljum kienet ripetuta. Fi studju, il-konċentrazzjoni tal-plażma t'irbesartan għet osservata li kienet xi daqxejn ogħla f'pazjenti nisa bi pressjoni għolja.

Madankollu, ma kienx hemm differenza fil-half-life u l-akkumulazzjoni ta' irbesartan. Mhemmx b'zonn ta' ag'gustar tad-doża f'pazjenti nisa. Il-valuri ta' irbesartan AUC u C_{max} kienu xi ftit oghla f'individwi akbar fl-età (≥ 65 sena) milli f'individwi żgħar (18-40 sena). Madankollu, il-half-life terminali ma tbiddlitx b'mod sinifikattiv. M'hemmx b'zonn ag'gustar ta' doża f'persuni akbar fl-età.

Eliminazzjoni

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

Indeboliment renali

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

Indeboliment epatiku

F'pazjenti b'ċirrozi ħafifa għal moderata, il-parametri farmakokinetiċi ta' irbesartan ma jibiddlux b'mod sinifikanti.

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

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

Ma kienx hemm evidenza ta' tossiċità sistemika anormali jew tossiċità fl-organu affettwat 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-dem (eritrociti, emoglobina, ematokrit). B'dożi għoljin ħafna (≥ 500 mg/kg/jum) tibdil diġenerattiv fil-kliwi (bħal nefrite interstizja, nefra tubulari, tubi basofiliċi, żidiet fil-koncentrazzjonijiet fil-plażma 'tal-urea u kreatinina) ġew stimolati b'irbesartan f'firien u f'makakki u huma meqjusa bħala sekondarji għall-effetti ipotensivi tal-medicina li kkaġunat tnaqqis fil-perfużjoni renali. Barra minn hekk, irbesartan ikkaġuna iperplasja/ipertrofija taċ-ċelluli ġukstaglomerulari (f'firien ≥ 90 mg/kg/jum, f'makakki ≥ 10 mg/kg/jum). Dan it-tibdil kollu kien ikkunsidrat li seħħ bl-ażżjoni farmakoloġika ta' irbesartan. Għal dożi terapewtiċi ta' irbesartan fil-bnedmin, ma jidhirx li l-iperplasja/ipertrofija taċ-ċelluli renali ġukstaglomerulari għandha rilevanza.

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

Il-fertilità u l-prestazzjoni riproduttiva ma ġew 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 rilevati f'feti tal-firien u tal-fniek. Irbesartan jiġi eliminat fil-ħalib ta' firien li jkun qegħdin iredgħu.

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola:

Lactose monohydrate

Microcrystalline cellulose

Croscarmellose sodium

Hypromellose

Silicon dioxide

Magnesium stearate.

Kisja b'rita:

Lactose monohydrate

Hypromellose

Titanium dioxide

Macrogol 3000

Carnauba wax.

6.2 Inkompatibbiltajiet

Ma jghoddx f'dan il-każ.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

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

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

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franza

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

EU/1/97/046/026-030
EU/1/97/046/033
EU/1/97/046/036
EU/1/97/046/039

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

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

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

ANNESS II

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

A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

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

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

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

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

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

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

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

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

• Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati 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.

ANNESS 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

Aprovel 75 mg pilloli
irbesartan

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha: irbesartan 75 mg

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franza

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

EU/1/97/046/010 - 14-il pillola
EU/1/97/046/001 - 28 pillola
EU/1/97/046/002 - 56 pillola
EU/1/97/046/013 - 56 x 1 pillola
EU/1/97/046/003 - 98 pillola

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Aprovel 75 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Aprovel 75 mg pilloli
irbesartan

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

Sanofi Winthrop Industrie

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

14 - 28 - 56 - 98 pilloli:

It-Tnejn

It-Tlieta

L-Erbgha

Il-Hamis

Il-Gimgha

Is-Sibt

Il-Hadd

56 x 1 pillola.

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

PAKKETT TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Aprovel 150 mg pilloli
irbesartan

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha: irbesartan 150 mg

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franza

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

EU/1/97/046/011 - 14-il pillola
EU/1/97/046/004 - 28 pillola
EU/1/97/046/005 - 56 pillola
EU/1/97/046/014 - 56 x 1 pillola
EU/1/97/046/006 - 98 pillola

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Aprovel 150 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Aprovel 150 mg pilloli
irbesartan

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

Sanofi Winthrop Industrie

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

14 - 28 - 56 - 98 pilloli:

It-Tnejn

It-Tlieta

L-Erbgha

Il-Hamis

Il-Gimgha

Is-Sibt

Il-Hadd

56 x 1 pillola.

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

PAKKETT TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Aprovel 300 mg pilloli
irbesartan

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha: irbesartan 300 mg

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

10. 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/1/97/046/012 - 14-il pillola
EU/1/97/046/007 - 28 pillola
EU/1/97/046/008 - 56 pillola
EU/1/97/046/015 - 56 x 1 pillola
EU/1/97/046/009 - 98 pillola

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Aprovel 300 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Aprovel 300 mg pilloli
irbesartan

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

Sanofi Winthrop Industrie

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

14 - 28 - 56 - 98 pilloli:

It-Tnejn

It-Tlieta

L-Erbgha

Il-Hamis

Il-Gimgha

Is-Sibt

Il-Hadd

56 x 1 pillola.

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

Aprovel 75 mg pilloli miksijin b'rita
irbesartan

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola fiha: irbesartan 75 mg

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

14-il pillola
28 pillola
30 pillola
56 pillola
56 X 1 pilloli
84 pillola
90 pillola
98 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

EU/1/97/046/016 - 14-il pillola
EU/1/97/046/017 - 28 pillola
EU/1/97/046/034 - 30 pillola
EU/1/97/046/018 - 56 pillola
EU/1/97/046/019 - 56 x 1 pillola
EU/1/97/046/031 - 84 pillola
EU/1/97/046/037 - 90 pillola
EU/1/97/046/020 - 98 pillola

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Aprovel 75 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

Aprovel 75 mg pilloli
irbesartan

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

Sanofi Winthrop Industrie

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

14 - 28 - 56 - 84 - 98 pillola:

It-Tnejn

It-Tlieta

L-Erbgha

Il-Hamis

Il-Gimgha

Is-Sibt

Il-Hadd

30 - 56 x 1 - 90 pillola:

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

Aprovel 150 mg pilloli miksijin b'rita
irbesartan

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola fiha: irbesartan 150 mg

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

14-il pillola
28 pillola
30 pillola
56 pillola
56 X 1 pilloli
84 pillola
90 pillola
98 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franza

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

EU/1/97/046/021 - 14-il pillola
EU/1/97/046/022 - 28 pillola
EU/1/97/046/035 - 30 pillola
EU/1/97/046/023 - 56 pillola
EU/1/97/046/024 - 56 x 1 pillola
EU/1/97/046/032 - 84 pillola
EU/1/97/046/038 - 90 pillola
EU/1/97/046/025 - 98 pillola

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Aprovel 150 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

Aprovel 150 mg pilloli
irbesartan

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

Sanofi Winthrop Industrie

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

14 - 28 - 56 - 84 - 98 pillola:

It-Tnejn

It-Tlieta

L-Erbgha

Il-Hamis

Il-Gimgha

Is-Sibt

Il-Hadd

30 - 56 x 1 - 90 pillola:

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

Aprovel 300 mg pilloli miksijin b'rita
irbesartan

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola fiha: irbesartan 300 mg

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

14-il pillola
28 pillola
30 pillola
56 pillola
56 X 1 pilloli
84 pillola
90 pillola
98 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

EU/1/97/046/026 - 14-il pillola
EU/1/97/046/027 - 28 pillola
EU/1/97/046/036 - 30 pillola
EU/1/97/046/028 - 56 pillola
EU/1/97/046/029 - 56 x 1 pillola
EU/1/97/046/033 - 84 pillola
EU/1/97/046/039 - 90 pillola
EU/1/97/046/030 - 98 pillola

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Aprovel 300 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Aprovel 300 mg pilloli
irbesartan

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

Sanofi Winthrop Industrie

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

14 - 28 - 56 - 84 - 98 pillola:

It-Tnejn

It-Tlieta

L-Erbgha

Il-Hamis

Il-Gimgha

Is-Sibt

Il-Hadd

30 - 56 x 1 - 90 pillola:

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent
Aprovel 75 mg pilloli
irbesartan

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

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina 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 mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhum Aprovel u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Aprovel
3. Kif għandek tiehu Aprovel
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Aprovel
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Aprovel u għalxiex jintuża

Aprovel jappartjeni għall-grupp ta' medicini magħrufa bħala antagonisti tar-riċetturi angiotensin-II. Angiotensin-II hija sustanza maħduma fil-ġisem li tagħqad mar-riċetturi fil-vini u gġiegħelhom jibbiesu. B'hekk ikun hemm żieda fil-pressjoni. Aprovel jipprevjeni li angiotensin-II tingħaqad ma' dawn ir-riċetturi, u jwassal il-vini tad-demm biex jirrilassaw u b'hekk il-pressjoni tinżel. Aprovel inaqqas ir-rata tat-tnaqqis tal-funzjoni tal-kliwi f'pazjenti bi pressjoni għolja u b'dijabete ta' tip 2. Aprovel jintuża f'pazjenti adulti

- biex jikkura pressjoni għolja tad-demm (*pressjoni għolja*)
- biex jipproteġi lill-kliwi f'pazjenti bi pressjoni għolja ħafna, b'dijabete ta' tip 2 u b'evidenza mit-testijiet tal-laboratorju ta' indeboliment fil-funzjoni tal-kliwi.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Aprovel

Tihux Aprovel

- jekk inti **allergiku/a** (tbat minn sensitività eċċessiva) għal irbesartan jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6)
- jekk inti **iktar minn 3 xhur tqila**. (Ikun aħjar ukoll li tevita Aprovel kmieni fit-tqala – ara s-sezzjoni dwar it-tqala)
- **jekk għandek d-dijabete jew funzjoni indebolita tal-kliwi** u inti kkurat b'medicina li tbaxxi l-pressjoni tad-demm li fiha aliskiren

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu Aprovel u **jekk xi waħda minn dawn tapplika għalik:**

- jekk ikollok **rimettar jew dijarea eċċessiva**
- jekk tbat minn **problemi fil-kliwi**
- jekk tbat minn **problemi tal-qalb**
- jekk tirċievi Aprovel għal **mard tal-kliwi diabetiku**. F'dan il-każ, it-tabib tiegħek jista' jagħmel testijiet regolari tad-demm, speċjalment biex ikejjel il-livelli tal-potassium fid-demm f'każ li il-funzjoni tal-kliwi tkun batuta
- jekk tiżviluppa **livelli baxxi ta' zokkor fid-demm** (is-sintomi jistgħu jinkludu għaraq, debbulizza, ġuħ, sturdament, roġħda, uġiġħ ta' ras, wiċċ aħmar jew pallidu, tirziħ, il-qalb li tħabbat bil-qawwa u b'mod mgħaġġel), speċjalment jekk qed/a tiġi ttrattat/a għad-dijabete.

- jekk tkun se taghmel xi operazzjoni (kirurgija) jew tkun se tinghata xi loppju
- jekk inti qed tiehu xi wahda minn dawn il-medicini li ghejjin 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

It-tabib tiegħek jista' jiċċekkja l-funzjoni tal-kliewi tiegħek, il-pressjoni tad-demm, u l-ammont ta' elettroliti (eż. potassium) fid-demm tiegħek f'intervalli regolari.

Kellem lit-tabib tiegħek jekk ikollok uġiġ addominali, dardir, rimettar jew dijarea wara li tiehu Aprovel. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi kif se jkompli it-trattament. Tiqafx tiehu Aprovel minn jeddek.

Ara wkoll l-informazzjoni taht l-intestatura "Tihux Aprovel"

Għandek tavża lit-tabib tiegħek jekk taħseb li inti tqila (jew li tista' tingabad tqila). Aprovel mhuwiex rakkomandat kmieni matul it-tqala, u m'għandux jittiehed jekk int iktar minn 3 xhur tqila, għax jista' jikkawża ħsara serja lit-tarbija tiegħek jekk jintuża f'dak l-istadju tat-tqala (ara s-sezzjoni dwar it-tqala).

Tfal u adolexxenti

Dan il-prodott medicinali m'għandux jintuża fi tfal u adolexxenti peress li s-sigurtà u l-effikaċja għadhom ma għewx stabbiliti b'mod sħiħ.

Medicini oħra u Aprovel

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medicina oħra.

It-tabib jista' jkollu bżonn jibdillek id-doża u/jew jiehu prekawzjonijiet oħra.

Jekk qed tiehu inibitur ta' ACE jew aliskiren (ara wkoll l-informazzjoni taht l-intestaturi "Tihux Aprovel" u "Twissijiet u prekawzjonijiet").

Jista' jkollok bżonn taghmel kontrolli tad-demm jekk int qed tiehu:

- supplimenti tal-potassium,
- sostituti tal-melħ li fihom il-potassium,
- medicini potassium-sparing (bħal ċerti diuretiċi)
- medicini li fihom il-lithium
- repaglinide (medicina użata sabiex jitnaqqsu l-livelli taz-zokkor fid-demm)

Jekk tiehu ċerti taffejja ta' l-uġiġ, imsejhin medicini ta' kontra l-infjammazzjoni mhux steroidi, l-effett ta' irbesartan jista' jitnaqqas.

Aprovel ma ikel u xorb

Aprovel jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojta.

Tqala u treddiġh

Tqala

Għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk taħseb li inti (jew jekk tista' tohroġ) tqila. Normalment, it-tabib tiegħek ser jagħtik parir biex tieqaf tiehu Aprovel qabel ma tohroġ tqila jew hekk kif issir taf li inti tqila, u ser jagħtik parir biex tiehu medicina oħra minflok Aprovel. Aprovel mhuwiex rakkomandat kmieni fit-tqala, u m'għandux jittiehed meta mara tkun iktar minn 3 xhur tqila, għax jista' jikkawża ħsara serja lit-tarbija tiegħek jekk jintuża wara t-tielet xahar tat-tqala.

Treddiġh

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

Sewqan u thaddim ta' magni

Mhux mistenni li Aprovel itellfek milli issuq jew thaddem magni. Madanakollu, xi kultant sturdament u ghejja jinħassu waqt il-kura ta' kontra il-pressjoni għolja. Jekk tesperjenza dawn, kellew lit-tabib tiegħek qabel ma tipprowva ssuq jew thaddem magni.

Aprovel fih lactose. Jekk it-tabib tiegħek qallek li inti ma tittollerax xi zokkor (eż. lactose), għid lit-tabib qabel tieħu dan il-prodott mediċinali.

Aprovel 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 għandek tieħu Aprovel

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Metodu ta' għoti

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

- **Pazjenti bi pressjoni tad-demem għolja hafna**
Id-doża normali hija 150 mg darba kuljum (żewġ pilloli kuljum). Iktar tard, id-doża tista' tiżdied għal 300 mg (erba' pilloli kuljum) darba kuljum jiddependi fuq l-effett fuq il-pressjoni.
- **Pazjenti bi pressjoni tad-demem għolja u b'dijabete ta' tip 2 b'mard tal-kliewi**
F'pazjenti bi pressjoni tad-demem għolja u b'dijabete ta' tip 2, 300 mg (erba' pilloli kuljum) hija id-doża ta' manteniment ippreferuta għall-kura assoċjata ma' mard tal-kliewi.

It-tabib jista' jirrikmanda doża inqas, speċjalment meta tinbeda il-kura f'ċertu pazjenti bħal dawk **fuq l-emodjalisi**, u dawk 'il fuq minn **75 sena**.

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

Użu fit-tfal u fl-adolesxenti

Aprovel ma għandux jingħata lil tfal ta' taħt it-18-il sena. Jekk tifel/tifla jibla'/tibla' xi pilloli, ikkuntattja mill-ewwel lit-tabib tiegħek.

Jekk tieħu Aprovel aktar milli suppost

Jekk aċċidentalment tieħu hafna pilloli, ikkuntattja mill-ewwel lit-tabib tiegħek.

Jekk tinsa tieħu Aprovel

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

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

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Xi wħud minn dawn l-effetti jistgħu jkunu serji u jista' jkollhom bżonn ta' attenzjoni medika.

Bħal b'mediċini simili, każijiet rari ta' reazzjonijiet allergiċi għall-ġilda (raxx, utrikarja), kif ukoll nefha lokalizzata tal-wiċċ, xofftejn u/jew ilsien ġew irrapportati f'pazjenti li jiehdu irbesartan. Jekk ikollok kwalunkwe sintomu minn dawn li ġejjin jew inkella ssofri minn qtugħ ta' nifs, **tihux aktar Aprovel u kkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih.**

Il-frekwenza ta' l-effetti sekondarji elenkati hawn isfel hija definita bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja:

Komuni ħafna: jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10

Komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10

Mhux komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100

L-effetti sekondarji rrappurtati fl-istudji kliniċi għall-pazjenti kkurati b'Aprovel kienu:

- Komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10): jekk issofri minn pressjoni għolja tad-demm u minn dijabete ta' tip 2 b'mard tal-kliewi, testijiet tad-demm jistgħu juru livell oghla ta' potassju.
- Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10): sturdament, dardir/rimettar u gheja u testijiet tad-demm jistgħu juru livelli oghla ta' enzim li jkejjel il-funzjoni tal-muskolu u tal-qalb (enzim ta' creatine kinase). F'pazjenti bi pressjoni għolja tad-demm u b'dijabete ta' tip 2 b'mard tal-kliewi, kienu rrappurtati wkoll sturdament speċjalment meta tqum minn pożizzjoni mimduda jew bil-qiegħda, pressjoni baxxa tad-demm meta tqum minn pożizzjoni mimduda jew bil-qiegħda u wġiġ fil-ġogi jew fil-muskoli u livelli mnaqqsin ta' proteina fiċ-ċelloli tad-demm ħomor (emoglobina).
- Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100): taħbit tal-qalb aktar mgħaġġel, fwawar, sogħla, dijarea, indigestjoni/qrusa fl-istonku, disfunzjoni sesswali (problemi fl-attività sesswali), uġiġ fis-sider.
- Rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1,000): anġjoedima intestinali: nefha fl-imsaren li tippreżenta b'sintomi bħal uġiġ addominali, dardir, rimettar u dijarea.

Xi effetti sekondarji ġew irrapportati minn mindu Aprovel tqiegħed fis-suq. Effetti mhux mixtieqa, fejn il-frekwenza mhijiex magħrufa huma: thoss rasek iddur bik, uġiġ ta' ras, disturbi fit-togħma, żarżir fil-widnejn, bughawwieġ, uġiġ fil-ġogi u fil-muskoli, tnaqqis fin-numru taċ-ċelluli ħomor tad-demm (anemija- is-sintomi jistgħu jinkludu gheja, uġiġ ta' ras, taqta' nifsek waqt l-eżerċizzju, sturdament u dehra pallida), tnaqqis fin-numru tal-plejtlits, funzjoni tal-fwied anormali, livelli għoljin ta' potassium fid-demm, funzjoni tal-kliewi indebolita, infjammazzjoni tal-vini ż-żgħar li taffettwa l-ġilda (kundizzjoni magħrufa bħala leukocytoclastic vasculitis), reazzjonijiet allergiċi severi (xokk anafilattiku) u livelli baxxi ta' zokkor fid-demm. Każijiet mhux komuni ta' suffeġra (sfurja tal-ġilda u/jew tal-abjad tal-ġhajnejn) ġew irrapportati wkoll.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew l-infermier 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 imnizzla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħzen Aprovel

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u fuq il-folja wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.

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

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Aprovel

- Is-sustanza attiva hi irbesartan. Kull pillola ta' Aprovel 75 mg fiha 75 mg ta' irbesartan.
- Is-sustanzi l-oħra huma microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, lactose monohydrate, magnesium stearate, colloidal hydrated silica, pregelatinised maize starch, u poloxamer 188. Jekk jogħġbok ara sezzjoni 2 "Aprovel fih lactose".

Kif jidher Aprovel u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli Aprovel 75 mg huma bojod għal offwajt, ibbuzzati fuq iż-żewġ naħat, ovali, b'qalb stampata fuq naħa waħda u n-numru 2771 imnaqqax fuq in-naħa l-oħra.

Aprovel 75 mg jinstabu f'pakketti f'folji ta' 14, 28, 56 jew 98 pillola. Pakketti ta' folji ta' 56 x 1 pilloli ta' doża waħda huma disponibbli wkoll għall-użu fl-isptarijiet.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha 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, BP 7166
F-37071 Tours Cedex 2 - Franza

Għal kull tagħrif dwar dan il-prodott mediċinali, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq.

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

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

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

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 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

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' taghrif: Informazzjoni għall-utent
Aprovel 150 mg pilloli
irbesartan

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

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina 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 mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhum Aprovel u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Aprovel
3. Kif għandek tiehu Aprovel
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Aprovel
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Aprovel u għalxiex jintuża

Aprovel jappartjeni għall-grupp ta' medicini magħrufa bħala antagonisti tar-riċetturi angiotensin-II. Angiotensin-II hija sustanza maħduma fil-ġisem li tagħqad mar-riċetturi fil-vini u gġieghelhom jibbiesu. B'hekk ikun hemm żieda fil-pressjoni. Aprovel jipprevjeni li angiotensin-II tingħaqad ma' dawn ir-riċetturi, u jwassal il-vini tad-demm biex jirrilassaw u b'hekk il-pressjoni tinżel. Aprovel inaqqas ir-rata tat-tnaqqis tal-funzjoni tal-kliwi f'pazjenti bi pressjoni għolja u b'dijabete ta' tip 2.

Aprovel jintuża f'pazjenti adulti

- biex jikkura pressjoni għolja tad-demm (*pressjoni għolja*)
- biex jipproteġi lill-kliwi f'pazjenti bi pressjoni għolja ħafna, b'dijabete ta' tip 2 u b'evidenza mit-testijiet tal-laboratorju ta' indeboliment fil-funzjoni tal-kliwi.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Aprovel

Tihux Aprovel

- jekk inti **allergiku/a** (tbat minn sensitività eċċessiva) għal irbesartan jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6)
- jekk inti **iktar minn 3 xhur tqila**. (Ikun aħjar ukoll li tevita Aprovel kmieni fit-tqala – ara sezzjoni dwar it-tqala)
- **jekk għandek dijabete jew funzjoni indebolita tal-kliwi** u inti kkurat b' medicina li tbaxxi l-pressjoni tad-demm li fiha aliskiren

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu Aprovel u **jekk xi wahda minn dawn tapplika għalik:**

- jekk ikollok **rimettar jew dijarea eċċessiva**
- jekk tbat minn **problemi fil-kliwi**
- jekk tbat minn **problemi tal-qalb**
- jekk tirċievi Aprovel għal **mard tal-kliwi diabetiku**. F'dan il-każ, it-tabib tiegħek jista' jagħmel testijiet regolari tad-demm, speċjalment biex ikejjel il-livelli tal-potassium fid-demm f'każ li il-funzjoni tal-kliwi tkun batuta
- jekk tiżviluppa **livelli baxxi ta' zokkor fid-demm** (is-sintomi jistgħu jinkludu għaraq, debbulizza, ġuħ, sturdament, roġħda, uġiġħ ta' ras, wiċċ aħmar jew pallidu, tirżiħ, il-qalb li tħabbat bil-qawwa u b'mod mgħaġġel), speċjalment jekk qed/a tiġi ttrattat/a għad-dijabete.

- jekk tkun se taghmel xi operazzjoni (kirurgija) jew tkun se tinghata xi loppju
- jekk inti qed tiehu xi wahda minn dawn il-medicini li ghejjin 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

It-tabib tiegħek jista' jiċċekkja l-funzjoni tal-kliewi tiegħek, il-pressjoni tad-demm, u l-ammont ta' elettroliti (eż. potassium) fid-demm tiegħek f'intervalli regolari.

Kellem lit-tabib tiegħek jekk ikollok uġiġħ addominali, dardir, rimettar jew dijarea wara li tiehu Aprovel. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi kif se jkompli it-trattament. Tiqafx tiehu Aprovel minn jeddek.

Ara wkoll l-informazzjoni taht l-intestatura "Tihux Aprovel"

Għandek tavża lit-tabib tiegħek jekk taħseb li inti tqila (jew li tista' tingabad tqila). Aprovel mhuwiex rakkomandat kmieni matul it-tqala, u m'għandux jittiehed jekk int iktar minn 3 xhur tqila, għax jista' jikkawża ħsara serja lit-tarbija tiegħek jekk jintuża f'dak l-istadju tat-tqala (ara s-sezzjoni dwar it-tqala).

Tfal u adolexxenti

Dan il-prodott medicinali m'għandux jintuża fi tfal u adolexxenti peress li s-sigurtà u l-effikaċja għadhom ma għewx stabbiliti b'mod sħiħ.

Medicini oħra u Aprovel

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tiehu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medicina oħra.

It-tabib jista' jkollu bżonn jibdillek id-doża u/jew jiehu prekawzjonijiet oħra.

Jekk qed tiehu inibitur ta' ACE jew aliskiren (ara wkoll l-informazzjoni taht l-intestaturi "Tihux Aprovel" u "Twissijiet u prekawzjonijiet").

Jista' jkollok bżonn taghmel kontrolli tad-demm jekk int qed tiehu:

- supplimenti tal-potassium,
- sostituti tal-melħ li fihom il-potassium,
- medicini potassium-sparing (bħal ċerti diuretiċi)
- medicini li fihom il-lithium
- repaglinide (medicina użata sabiex jitnaqqsu l-livelli taz-zokkor fid-demm)

Jekk tiehu ċerti taffejja ta' l-uġiġħ, imsejhin medicini ta' kontra l-infjammazzjoni mhux steroidi, l-effett ta' irbesartan jista' jitnaqqas.

Aprovel ma ikel u xorb

Aprovel jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojta.

Tqala u treddigh

Tqala

Għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk taħseb li inti (jew jekk tista' tohroġ) tqila. Normalment, it-tabib tiegħek ser jagħtik parir biex tieqaf tiehu Aprovel qabel ma tohroġ tqila jew hekk kif issir taf li inti tqila, u ser jagħtik parir biex tiehu medicina oħra minflok Aprovel. Aprovel mhuwiex rakkomandat kmieni fit-tqala, u m'għandux jittiehed meta mara tkun iktar minn 3 xhur tqila, għax jista' jikkawża ħsara serja lit-tarbija tiegħek jekk jintuża wara t-tielet xahar tat-tqala.

Treddigh

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

Sewqan u thaddim ta' magni

Mhux mistenni li Aprovel itellfek milli issuq jew thaddem magni. Madanakollu, xi kultant sturdament u ghejja jinħassu waqt il-kura ta' kontra il-pressjoni għolja. Jekk tesperjenza dawn, kellek lit-tabib tiegħek qabel ma tipprowva ssuq jew thaddem magni.

Aprovel fih lactose. Jekk it-tabib tiegħek qallek li inti ma tittollerax xi zokkor (eż. lactose), għid lit-tabib qabel tiegħu dan il-prodott mediċinali.

Aprovel 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 għandek tiegħu Aprovel

Dejjem għandek tiegħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Metodu ta' għoti

Aprovel huwa għal **użu mill-halq**. Ibla' l-pilloli b'ammont ta' likwidu biżżejjed (eż. tazza ilma). Tista' tiegħu Aprovel ma' l-ikel kif ukoll mingħajr ikel. Ipprowva hu d-doża tiegħek ta' kuljum bejn wieħed u ieħor fl-istess hin kuljum. Huwa importanti li tkompli tiegħu Aprovel sakemm it-tabib tiegħek ma jgħidlekx mod ieħor.

- **Pazjenti bi pressjoni tad-demem għolja hafna**

Id-doża normali hija 150 mg darba kuljum. Iktar tard, id-doża tista' tiżdied għal 300 mg (żewġ pilloli kuljum) darba kuljum jiddependi fuq l-effett fuq il-pressjoni.

- **Pazjenti bi pressjoni tad-demem għolja u b'dijabete ta' tip 2 b'mard tal-kliewi**

F'pazjenti bi pressjoni tad-demem għolja u b'dijabete ta' tip 2, 300 mg (żewġ pilloli kuljum) hija id-doża ta' manteniment ippreferuta għall-kura assoċjata ma' mard tal-kliewi.

It-tabib jista' jirrikmanda doża inqas, speċjalment meta tinbeda il-kura f'ċertu pazjenti bħal dawk **fuq l-emodjalisi**, u dawk 'il fuq minn **75 sena**.

L-effett massimu biex tinżel il-pressjoni tad-demem għandu jintlaħaq 4-6 gimgħat wara li tinbeda l-kura.

Użu fit-tfal u fl-adolexxenti

Aprovel ma għandux jingħata lil tfal ta' taht it-18-il sena. Jekk tifel/tifla jibla'/tibla' xi pilloli, ikkuntattja mill-ewwel lit-tabib tiegħek.

Jekk tiegħu Aprovel aktar milli suppost

Jekk aċċidentalment tiegħu hafna pilloli, ikkuntattja mill-ewwel lit-tabib tiegħek.

Jekk tinsa tiegħu Aprovel

Jekk aċċidentalment taqbez id-doża tal-gurnata, hu id-doża li jmiss bħas-soltu. M'għandekx tiegħu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiegħu.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Xi wħud minn dawn l-effetti jistgħu jkunu serji u jista' jkollhom bżonn ta' attenzjoni medika.

Bħal b' medičini simili, każijiet rari ta' reazzjonijiet allergiċi għall-ġilda (raxx, utrikarja), kif ukoll nefha lokalizzata tal-wiċċ, xofftejn u/jew ilsien ġew irrapportati f'pazjenti li jiehdu irbesartan. Jekk ikollok kwalunkwe sintomu minn dawn li ġejjin jew inkella ssofri minn qtugħ ta' nifs, **tihux aktar Aprovel u kkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih.**

Il-frekwenza ta' l-effetti sekondarji elenkati hawn isfel hija definita bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja:

Komuni ħafna: jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10

Komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10

Mhux komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100

L-effetti sekondarji rrappurtati fl-istudji kliniċi għall-pazjenti kkurati b' Aprovel kienu:

- Komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10): jekk issofri minn pressjoni għolja tad-demm u minn dijabete ta' tip 2 b'mard tal-kliewi, testijiet tad-demm jistgħu juru livell oghla ta' potassju.
- Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10): sturdament, dardir/rimettar u gheja u testijiet tad-demm jistgħu juru livelli oghla ta' enzim li jkejjel il-funzjoni tal-muskolu u tal-qalb (enzim ta' creatine kinase). F'pazjenti bi pressjoni għolja tad-demm u b'dijabete ta' tip 2 b'mard tal-kliewi, kienu rrappurtati wkoll sturdament speċjalment meta tqum minn pożizzjoni mimduda jew bil-qieghda, pressjoni baxxa tad-demm meta tqum minn pożizzjoni mimduda jew bil-qieghda u wġiġh fil-ġogi jew fil-muskoli u livelli mnaqqsin ta' proteina fiċ-ċelloli tad-demm ħomor (emoglobina).
- Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100): taħbit tal-qalb aktar mgħaġġel, fwawar, sogħla, dijarea, indigestjoni/qrusa fl-istonku, disfunzjoni sesswali (problemi fl-attività sesswali), uġiġh fis-sider.
- Rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1,000): angjoedima intestinali: nefha fl-imsaren li tippreżenta b'sintomi bħal uġiġh addominali, dardir, rimettar u dijarea.

Xi effetti sekondarji ġew irrapportati minn mindu Aprovel tqieghed fis-suq. Effetti mhux mixtieqa, fejn il-frekwenza mhijiex magħrufa huma: thoss rasek iddur bik, uġiġh ta' ras, disturbi fit-togħma, żarżir fil-widnejn, bughawwieġ, uġiġh fil-ġogi u fil-muskoli, tnaqqis fin-numru taċ-ċelluli ħomor tad-demm (anemija- is-sintomi jistgħu jinkludu gheja, uġiġh ta' ras, taqta' nifsek waqt l-eżerċizzju, sturdament u dehra pallida), tnaqqis fin-numru tal-plejtlits, funzjoni tal-fwied anormali, livelli għoljin ta' potassium fid-demm, funzjoni tal-kliewi indebolita, infjammazzjoni tal-vini ż-żgħar li taffettwa l-ġilda (kundizzjoni magħrufa bħala leukocytoclastic vasculitis), reazzjonijiet allergiċi severi (xokk anafilattiku) u livelli baxxi ta' zokkor fid-demm. Każijiet mhux komuni ta' suffeġra (sfuriya tal-ġilda u/jew tal-abjad tal-ġhajnejn) ġew irrapportati wkoll.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew l-infermier 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 imnizzla 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 Aprovel

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u fuq il-folja wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.

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

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Aprovel

- Is-sustanza attiva hi irbesartan. Kull pillola ta' Aprovel 150 mg fiha 150 mg ta' irbesartan.
- Is-sustanzi l-oħra huma microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, lactose monohydrate, magnesium stearate, colloidal hydrated silica, pregelatinised maize starch, u poloxamer 188. Jekk jogħġbok ara sezzjoni 2 "Aprovel fih lactose".

Kif jidher Aprovel u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli Aprovel 150 mg huma bojod għal offwajt, ibbuzzati fuq iż-żewġ naħat, ovali, b'qalb stampata fuq naħa waħda u n-numru 2772 imnaqqax fuq in-naħa l-oħra.

Aprovel 150 mg jinstabu f'pakketti f'folji ta' 14, 28, 56 jew 98 pillola. Pakketti ta' folji ta' 56 x 1 pilloli ta' doża waħda huma disponibbli wkoll għall-użu fl-isptarijiet.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha 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, BP 7166
F-37071 Tours Cedex 2 - Franza

Għal kull tagħrif dwar dan il-prodott mediċinali, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq.

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

Sanofi s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.

Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi S.r.l.

Tel: +39 02 39394275

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel: 0800 52 52 010

Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Nederland

Sanofi B.V.

Tel: +31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 10 30

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ

Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel: +43 1 80 185 – 0

España

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

Polska

Sanofi Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 00

France

Sanofi Winthrop Industrie

Tél: 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 35 89 400

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

România

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +386 1 235 51 00

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: +421 2 208 33 600

Italia

Sanofi S.r.l.

Tel: 800 536389

Suomi/Finland

Sanofi Oy

Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.

Τηλ: +357 22 741741

Sverige

Sanofi AB

Tel: +46 (0)8 634 50 00

Latvija

Swixx Biopharma SIA

Tel: +371 6 616 47 50

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' taghrif: Informazzjoni għall-utent
Aprovel 300 mg pilloli
irbesartan

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

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina 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 mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhum Aprovel u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Aprovel
3. Kif għandek tiehu Aprovel
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Aprovel
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Aprovel u għalxiex jintuża

Aprovel jappartjeni għall-grupp ta' medicini magħrufa bħala antagonisti tar-riċetturi angiotensin-II. Angiotensin-II hija sustanza maħduma fil-ġisem li tagħqad mar-riċetturi fil-vini u gġieghelhom jibbiesu. B'hekk ikun hemm żieda fil-pressjoni. Aprovel jipprevjeni li angiotensin-II tingħaqad ma' dawn ir-riċetturi, u jwassal il-vini tad-demem biex jirrilassaw u b'hekk il-pressjoni tinżel. Aprovel inaqqas ir-rata tat-tnaqqis tal-funzjoni tal-kliwi f'pazjenti bi pressjoni għolja u b'dijabete ta' tip 2.

Aprovel jintuża f'pazjenti adulti

- biex jikkura pressjoni għolja tad-demem (*pressjoni għolja*)
- biex jipproteġi lill-kliwi f'pazjenti bi pressjoni għolja ħafna, b'dijabete ta' tip 2 u b'evidenza mit-testijiet tal-laboratorju ta' indeboliment fil-funzjoni tal-kliwi.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Aprovel

Tihux Aprovel

- jekk inti **allergiku/a** (tbat minn sensitività eċċessiva) għal irbesartan jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6)
- jekk inti **iktar minn 3 xhur tqila**. (Ikun ahjar ukoll li tevita Aprovel kmieni fit-tqala – ara s-sezzjoni dwar it-tqala)
- **jekk għandek dijabete jew funzjoni indebolita tal-kliwi** u inti kkurat b' medicina li tbaxxi l-pressjoni tad-demem li fiha aliskiren

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu Aprovel u **jekk xi wahda minn dawn tapplika għalik:**

- jekk ikollok **rimettar jew dijarea eċċessiva**
- jekk tbat minn **problemi fil-kliwi**
- jekk tbat minn **problemi tal-qalb**
- jekk tirċievi Aprovel għal **mard tal-kliwi diabetiku**. F'dan il-każ, it-tabib tiegħek jista' jagħmel testijiet regolari tad-demem, speċjalment biex ikejjel il-livelli tal-potassium fid-demem f'każ li il-funzjoni tal-kliwi tkun batuta
- jekk tiżviluppa **livelli baxxi ta' zokkor fid-demem** (is-sintomi jistgħu jinkludu għaraq, debbulizza, ġuħ, sturdament, roġħda, uġiġħ ta' ras, wiċċ aħmar jew pallidu, tirziħ, il-qalb li tħabbat bil-qawwa u b'mod mgħaġġel), speċjalment jekk qed/a tiġi ttrattat/a għad-dijabete.

- jekk tkun se taghmel xi operazzjoni (kirurgija) jew tkun se tinghata xi loppju
- jekk inti qed tiehu xi wahda minn dawn il-medicini li ghejjin 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

It-tabib tiegħek jista' jiċċekkja l-funzjoni tal-kliewi tiegħek, il-pressjoni tad-demm, u l-ammont ta' elettroliti (eż. potassium) fid-demm tiegħek f'intervalli regolari.

Kellem lit-tabib tiegħek jekk ikollok uġiġ addominali, dardir, rimettar jew dijarea wara li tiehu Aprovel. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi kif se jkompli it-trattament. Tiqafx tiehu Aprovel minn jeddek.

Ara wkoll l-informazzjoni taht l-intestatura "Tihux Aprovel"

Għandek tavża lit-tabib tiegħek jekk taħseb li inti tqila (jew li tista' tingqabad tqila). Aprovel mhuwiex rakkomandat kmieni matul it-tqala, u m'għandux jittiehed jekk int iktar minn 3 xhur tqila, għax jista' jikkawża ħsara serja lit-tarbija tiegħek jekk jintuża f'dak l-istadju tat-tqala (ara s-sezzjoni dwar it-tqala).

Tfal u adolexxenti

Dan il-prodott medicinali m'għandux jintuża fi tfal u adolexxenti peress li s-sigurtà u l-effikaċja għadhom ma għewx stabbiliti b'mod sħiħ.

Medicini oħra u Aprovel

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tiehu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medicina oħra.

It-tabib jista' jkollu bżonn jibdillek id-doża u/jew jiehu prekawzjonijiet oħra.

Jekk qed tiehu inibitur ta' ACE jew aliskiren (ara wkoll l-informazzjoni taht l-intestaturi "Tihux Aprovel" u "Twissijiet u prekawzjonijiet").

Jista' jkollok bżonn taghmel kontrolli tad-demm jekk int qed tiehu:

- supplimenti tal-potassium,
- sostituti tal-melħ li fihom il-potassium,
- medicini potassium-sparing (bħal ċerti diuretiċi)
- medicini li fihom il-lithium
- repaglinide (medicina użata sabiex jitnaqqas l-livelli taz-zokkor fid-demm)

Jekk tiehu ċerti taffejja ta' l-uġiġ, imsejhin medicini ta' kontra l-infjammazzjoni mhux steroidi, l-effett ta' irbesartan jista' jitnaqqas.

Aprovel ma ikel u xorb

Aprovel jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojta.

Tqala u treddiġh

Tqala

Għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk taħseb li inti (jew jekk tista' tohroġ) tqila. Normalment, it-tabib tiegħek ser jagħtik parir biex tieqaf tiehu Aprovel qabel ma tohroġ tqila jew hekk kif issir taf li inti tqila, u ser jagħtik parir biex tiehu medicina oħra minflok Aprovel. Aprovel mhuwiex rakkomandat kmieni fit-tqala, u m'għandux jittiehed meta mara tkun iktar minn 3 xhur tqila, għax jista' jikkawża ħsara serja lit-tarbija tiegħek jekk jintuża wara t-tielet xahar tat-tqala.

Treddiġh

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

Sewqan u thaddim ta' magni

Mhux mistenni li Aprovel itellfek milli issuq jew thaddem magni. Madanakollu, xi kultant sturdament u ghejja jinħassu waqt il-kura ta' kontra il-pressjoni għolja. Jekk tesperjenza dawn, kellek lit-tabib tiegħek qabel ma tipprowva ssuq jew thaddem magni.

Aprovel fih lactose. Jekk it-tabib tiegħek qallek li inti ma tittollerax xi zokkor (eż. lactose), għid lit-tabib qabel tiegħu dan il-prodott mediċinali.

Aprovel 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 għandek tiegħu Aprovel

Dejjem għandek tiegħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Metodu ta' għoti

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

- **Pazjenti bi pressjoni tad-demem għolja hafna**
Id-doża normali hija 150 mg darba kuljum. Iktar tard, id-doża tista' tiżdied għal 300 mg darba kuljum jiddependi fuq l-effett fuq il-pressjoni.
- **Pazjenti bi pressjoni tad-demem għolja u b'dijabete ta' tip 2 b'mard tal-kliewi**
F'pazjenti bi pressjoni tad-demem għolja u b'dijabete ta' tip 2, 300 mg hija id-doża ta' manteniment ippreferuta għall-kura assoċjata ma' mard tal-kliewi.

It-tabib jista' jirrikmanda doża inqas, speċjalment meta tinbeda il-kura f'ċertu pazjenti bħal dawk **fuq l-emodjalisi**, u dawk 'il fuq minn **75 sena**.

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

Użu fit-tfal u fl-adolesxenti

Aprovel ma għandux jingħata lil tfal ta' taħt it-18-il sena. Jekk tifel/tifla jibla'/tibla' xi pilloli, ikkuntattja mill-ewwel lit-tabib tiegħek.

Jekk tiegħu Aprovel aktar milli suppost

Jekk aċċidentalment tiegħu hafna pilloli, ikkuntattja mill-ewwel lit-tabib tiegħek.

Jekk tinsa tiegħu Aprovel

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

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

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Xi wħud minn dawn l-effetti jistgħu jkunu serji u jista' jkollhom bżonn ta' attenzjoni medika.

Bħal b'mediċini simili, każijiet rari ta' reazzjonijiet allergiċi għall-ġilda (raxx, utrikarja), kif ukoll nefha lokalizzata tal-wiċċ, xofftejn u/jew ilsien ġew irrapportati f'pazjenti li jiehdu irbesartan. Jekk ikollok kwalunkwe sintomu minn dawn li ġejjin jew inkella ssofri minn qtugħ ta' nifs, **tihux aktar Aprovel u kkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih.**

Il-frekwenza tal-effetti sekondarji elenkati taħt hija ddefinita bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja:

Komuni ħafna: jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10

Komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10

Mhux komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100

L-effetti sekondarji rrappurtati fl-istudji kliniċi għall-pazjenti kkurati b'Aprovel kienu:

- Komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10): jekk issofri minn pressjoni għolja tad-demm u minn dijabete ta' tip 2 b'mard tal-kliewi, testijiet tad-demm jistgħu juru livell oġġla ta' potassju.
- Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10): sturdament, dardir/rimettar u gheja u testijiet tad-demm jistgħu juru livelli oġġla ta' enzim li jkejjel il-funzjoni tal-muskolu u tal-qalb (enzim ta' creatine kinase). F'pazjenti bi pressjoni għolja tad-demm u b'dijabete ta' tip 2 b'mard tal-kliewi, kienu rrappurtati wkoll sturdament speċjalment meta tqum minn pożizzjoni mimduda jew bil-qiegħda, pressjoni baxxa tad-demm meta tqum minn pożizzjoni mimduda jew bil-qiegħda u wġiġħ fil-ġogi jew fil-muskoli u livelli mnaqqsin ta' proteina fiċ-ċelloli tad-demm ħomor (emoglobina).
- Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100): taħbit tal-qalb aktar mġaġġel, fwawar, soġġla, dijarea, indigestjoni/qrusa fl-istonku, disfunzjoni sesswali (problemi fl-attività sesswali), uġiġħ fis-sider.
- Rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1,000): aġġoedima intestinali: nefha fl-imsaren li tippreżenta b'sintomi bħal uġiġħ addominali, dardir, rimettar u dijarea.

Xi effetti sekondarji ġew irrapportati minn mindu Aprovel tqieġġed fis-suq. Effetti mhux mixtieqa, fejn il-frekwenza mhijiex maġġrifa huma: thoss rasek iddur bik, uġiġħ ta' ras, disturbi fit-togħma, żarżir fil-widnejn, bughawwieġ, uġiġħ fil-ġogi u fil-muskoli, tnaqqis fin-numru taċ-ċelluli ħomor tad-demm (anemija- is-sintomi jistgħu jinkludu gheja, uġiġħ ta' ras, taqta' nifsek waqt l-eżerċizzju, sturdament u dehra pallida), tnaqqis fin-numru tal-plejtlits, funzjoni tal-fwied anormali, livelli għoljin ta' potassium fid-demm, funzjoni tal-kliewi indebolita, infjammazzjoni tal-vini ż-żġħar li taffettwa l-ġilda (kundizzjoni maġġrifa bħala leukocytoclastic vasculitis), reazzjonijiet allergiċi severi (xokk anafilattiku) u livelli baxxi ta' zokkor fid-demm. Każijiet mhux komuni ta' suffeġra (sfuriya tal-ġilda u/jew tal-abjad tal-ġhajnejn) ġew irrapportati wkoll.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħzen Aprovel

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u fuq il-folja wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

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

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Aprovel

- Is-sustanza attiva hi irbesartan. Kull pillola ta' Aprovel 300 mg fiha 300 mg ta' irbesartan. Is-sustanzi l-oħra huma microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, lactose monohydrate, magnesium stearate, colloidal hydrated silica, pregelatinised maize starch, u poloxamer 188. Jekk jogħġbok ara sezzjoni 2 "Aprovel fih lactose".

Kif jidher Aprovel u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli Aprovel 300 mg huma bojod għal offwajt, ibbuzzati fuq iż-żewġ naħat, ovali, b'qalb stampata fuq naħa waħda u n-numru 2773 imnaqqax fuq in-naħa l-oħra.

Aprovel 300 mg jinstabu f'pakketti f'folji ta' 14, 28, 56 jew 98 pillola. Pakketti ta' folji ta' 56 x 1 pilloli ta' doża waħda huma disponibbli wkoll għall-użu fl-isptarijiet.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha 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, BP 7166
F-37071 Tours Cedex 2 - Franza

Għal kull tagħrif dwar dan il-prodott mediċinali, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq.

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

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

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

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 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

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 Ewropeja dwar il-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent
Aprovel 75 mg pilloli miksijin b'rita
irbesartan

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

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar 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-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhum Aprovel u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Aprovel
3. Kif għandek tiehu Aprovel
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Aprovel
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Aprovel u għalxiex jintuża

Aprovel jappartjeni għall-grupp ta' medicini magħrufa bħala antagonisti tar-riċetturi angiotensin-II. Angiotensin-II hija sustanza maħduma fil-ġisem li tagħqad mar-riċetturi fil-vini u ggħieghelhom jibbiesu. B'hekk ikun hemm żieda fil-pressjoni. Aprovel jipprevjeni li angiotensin-II tingħaqad ma' dawn ir-riċetturi, u jwassal il-vini tad-demem biex jirrilassaw u b'hekk il-pressjoni tinżel. Aprovel inaqqas ir-rata tat-tnaqqis tal-funzjoni tal-kliwi f'pazjenti bi pressjoni għolja u b'dijabete ta' tip 2.

Aprovel jintuża f'pazjenti adulti

- biex jikkura pressjoni għolja tad-demem (*pressjoni għolja*)
- biex jipprotegi lill-kliwi f'pazjenti bi pressjoni għolja ħafna, b'dijabete ta' tip 2 u b'evidenza mit-testijiet tal-laboratorju ta' indeboliment fil-funzjoni tal-kliwi.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Aprovel

Tihux Aprovel

- jekk inti **allergiku/a** (tbat minn sensitività eċċessiva) għal irbesartan jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6)
- jekk inti **iktar minn 3 xhur tqila**. (Ikun aħjar ukoll li tevita Aprovel kmieni fit-tqala – ara s-sezzjoni dwar it-tqala)
- **jekk għandek dijabete jew funzjoni indebolita tal-kliwi** u inti kkurat b' medicina li tbaxxi l-pressjoni tad-demem li fiha aliskiren

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu Aprovel u **jekk xi wahda minn dawn tapplika għalik:**

- jekk ikollok **rimettar jew dijarea eċċessiva**
- jekk tbat minn **problemi fil-kliwi**
- jekk tbat minn **problemi tal-qalb**
- jekk tirċievi Aprovel għal **mard tal-kliwi diabetiku**. F'dan il-każ, it-tabib tiegħek jista' jagħmel testijiet regolari tad-demem, speċjalment biex ikejjel il-livelli tal-potassium fid-demem f'każ li il-funzjoni tal-kliwi tkun batuta
- jekk tiżviluppa **livelli baxxi ta' zokkor fid-demem** (is-sintomi jistgħu jinkludu għaraq, debbulizza, ġuħ, sturdament, roġħda, uġiħ ta' ras, wiċċ aħmar jew pallidu, tirziħ, il-qalb li tħabbat bil-qawwa u b'mod mgħaġġel), speċjalment jekk qed/a tiġi ttrattat/a għad-dijabete.

- jekk **tkun se taghmel xi operazzjoni (kirurgija)** jew **tkun se tinghata xi loppju**
- jekk inti qed tiehu xi wahda minn dawn il-medicini li gejgin 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

It-tabib tiegħek jista' jiċċekkja l-funzjoni tal-kliewi tiegħek, il-pressjoni tad-demm, u l-ammont ta' elettroliti (eż. potassium) fid-demm tiegħek f'intervalli regolari.

Kellem lit-tabib tiegħek jekk ikollok uġiġħ addominali, dardir, rimettar jew dijarea wara li tiehu Aprovel. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi kif se jkompli it-trattament. Tiqafx tiehu Aprovel minn jeddek.

Ara wkoll l-informazzjoni taht l-intestatura “Tihux Aprovel”

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

Tfal u adolexxenti

Dan il-prodott medicinali m'għandux jintuża fi tfal u adolexxenti peress li s-sigurtà u l-effikaċja għadhom ma ġewx stabbiliti b'mod sħiħ.

Medicini oħra u Aprovel

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qiegħed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medicina oħra:

It-tabib jista' jkollu bżonn jibdillek id-doża u/jew jiehu prekawzjonijiet oħra.

Jekk qed tiehu inibitur ta' ACE jew aliskiren (ara wkoll l-informazzjoni taht l-intestaturi “Tihux Aprovel” u “Twissijiet u prekawzjonijiet”).

Jista' jkollok bżonn taghmel kontrolli tad-demm jekk int qed tiehu:

- supplimenti tal-potassium,
- sostituti tal-melħ li fihom il-potassium,
- medicini potassium-sparing (bħal ċerti diuretici)
- medicini li fihom il-lithium
- repaglinide (medicina użata sabiex jitnaqqsu l-livelli taz-zokkor fid-demm)

Jekk tiehu ċerti taffejja ta' l-uġiġħ, imsejnhin medicini ta' kontra l-infjammazzjoni mhux steroidi, l-effett ta' irbesartan jista' jitnaqqas.

Aprovel ma ikel u xorb

Aprovel jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojt.

Tqala u treddigh

Tqala

Għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk taħseb li inti (jew jekk tista' toħroġ) tqila. Normalment, it-tabib tiegħek ser jagħtik parir biex tieqaf tiehu Aprovel qabel ma toħroġ tqila jew hekk kif issir taf li inti tqila, u ser jagħtik parir biex tiehu medicina oħra minflok Aprovel. Aprovel mhuwiex rakkomandat kmieni fit-tqala, u m'għandux jittiehed meta mara tkun iktar minn 3 xhur tqila, għax jista' jikkawża hsara serja lit-tarbija tiegħek jekk jintuża wara t-tielet xahar tat-tqala.

Treddigh

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tredda' jew jekk ser tibda tredda'. Aprovel 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

Mhux mistenni li Aprovel itellfek milli issaq jew thaddem magni. Madanakollu, xi kultant sturdament u għejja jinħassu waqt il-kura ta' kontra il-pessjoni għolja. Jekk tesperjenza dawn, kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tipprova ssuq jew thaddem magni.

Aprovel fih lactose. Jekk it-tabib tiegħek qallek li inti ma tittollerax xi zokkor (eż. lactose), għid lit-tabib qabel tiehu dan il-prodott mediċinali.

Aprovel 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 għandek tiehu Aprovel

Dejjem għandek tiehu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Metodu ta' għoti

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

- **Pazjenti bi pressjoni tad-demm għolja hafna**
Id-doża normali hija 150 mg darba kuljum (żewġ pilloli kuljum). Iktar tard, id-doża tista' tiżdied għal 300 mg (erba' pilloli kuljum) darba kuljum jiddependi fuq l-effett fuq il-pessjoni.
- **Pazjenti bi pressjoni tad-demm għolja u b'dijabete ta' tip 2 b'mard tal-kliewi**
F'pazjenti bi pressjoni tad-demm għolja u b'dijabete ta' tip 2, 300 mg (erba' pilloli kuljum) hija id-doża ta' manteniment ippreferuta għall-kura assoċjata ma' mard tal-kliewi.

It-tabib jista' jirrikmanda doża inqas, speċjalment meta tinbeda il-kura f'ċertu pazjenti bħal dawk **fuq l-emodijalisi**, u dawk 'il fuq minn **75 sena**.

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

Użu fit-tfal u fl-adolesxenti

Aprovel ma għandux jingħata lil tfal ta' taħt it-18-il sena. Jekk tifel/tifla jibla'/tibla' xi pilloli, ikkuntattja mill-ewwel lit-tabib tiegħek.

Jekk tiehu Aprovel aktar milli suppost

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

Jekk tinsa tiehu Aprovel

Jekk aċċidentalment taqbez id-doża tal-ġurnata, hu id-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-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Xi whud minn dawn l-effetti jistghu jkunu serji u jista' jkollhom bżonn ta' attenzjoni medika.

Bhal b'medicini simili, każijiet rari ta' reazzjonijiet allergiċi għall-gilda (raxx, utrikarja), kif ukoll nefha lokalizzata tal-wiċċ, xofftejn u/jew ilsien ġew irrapportati f'pazjenti li jieħdu irbesartan. Jekk ikollok kwalunkwe sintomu minn dawn li ġejjin jew inkella ssofri minn qtugħ ta' nifs, **tihux aktar Aprovel u kkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih.**

Il-frekwenza ta' l-effetti sekondarji elenkati hawn isfel hija definita bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja:

Komuni ħafna: jistghu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10

Komuni: jistghu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10

Mhux komuni: jistghu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100

L-effetti sekondarji rrappurtati fl-istudji kliniċi għall-pazjenti kkurati b'Aprovel kienu:

- Komuni ħafna (jistghu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10): jekk issofri minn pressjoni għolja tad-demmu u minn dijabete ta' tip 2 b'mard tal-kliwi, testijiet tad-demmu jistghu juru livell oġġla ta' potassju.
- Komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10): sturdament, dardir/rimettar u gheja u testijiet tad-demmu jistghu juru livelli oġġla ta' enzim li jkejjel il-funzjoni tal-muskolu u tal-qalb (enzim ta' creatine kinase). F'pazjenti bi pressjoni għolja tad-demmu u b'dijabete ta' tip 2 b'mard tal-kliwi, kienu rrappurtati wkoll sturdament speċjalment meta tqum minn pożizzjoni mimduda jew bil-qieghda, pressjoni baxxa tad-demmu meta tqum minn pożizzjoni mimduda jew bil-qieghda u wġiġ fil-ġogi jew fil-muskoli u livelli mnaqqsin ta' proteina fiċ-ċelloli tad-demmu ħomor (emoglobina).
- Mhux komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100): taħbit tal-qalb aktar mgħaġġel, fwawar, sogħla, dijarea, indiġestjoni/qrusa fl-istonku, disfunzjoni sesswali (problemi fl-attività sesswali), uġiġ fis-sider.
- Rari (jistghu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1,000): anġjoedima intestinali: nefha fl-imsaren li tippreżenta b'sintomi bhal uġiġ addominali, dardir, rimettar u dijarea.

Xi effetti sekondarji ġew irrapportati minn mindu Aprovel tqiegħed fis-suq. Effetti mhux mixtieqa, fejn il-frekwenza mhijiex magħrufa huma: thoss rasek iddur bik, uġiġ ta' ras, disturbi fit-togħma, żarżir fil-widnejn, bugħawwieġ, uġiġ fil-ġogi u fil-muskoli, tnaqqis fin-numru taċ-ċelluli ħomor tad-demmu (anemija- is-sintomi jistghu jinkludu gheja, uġiġ ta' ras, taqta' nifsek waqt l-eżerċizzju, sturdament u dehra pallida), tnaqqis fin-numru tal-plejtlits, funzjoni tal-fwied anormali, livelli għoljin ta' potassju fid-demmu, funzjoni tal-kliwi indebolita, infjammazzjoni tal-vini ż-żgħar li taffettwa l-gilda (kundizzjoni magħrufa bħala leukocytoclastic vasculitis), reazzjonijiet allergiċi severi (xokk anafilattiku) u livelli baxxi ta' zokkor fid-demmu. Każijiet mhux komuni ta' suffeġra (sfurja tal-gilda u/jew tal-abjad tal-ġhajnejn) ġew irrapportati wkoll.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Aprovel

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u fuq il-folja wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

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

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Aprovel

- Is-sustanza attiva hi irbesartan. Kull pillola ta' Aprovel 75 mg fiha 75 mg ta' irbesartan.
- Is-sustanzi l-oħra huma lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, hypromellose, silicon dioxide, magnesium stearate, titanium dioxide, macrogol 3000, carnauba wax. Jekk jogħġbok ara sezzjoni 2 "Aprovel fih lactose".

Kif jidher Aprovel u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli Aprovel 75 mg huma bojod għal offwajt, ibbuzzati fuq iż-żewġ naħat, ovali, b'qalb stampata fuq naħa waħda u n-numru 2871 imnaqqax fuq in-naħa l-oħra.

Aprovel 75 mg miksijin b'rita jinstabu f'pakketti f'folji ta' 14, 28, 30, 56, 84, 90 jew 98 pillola miksija b'rita. Pakketti ta' folji ta' 56 x 1 pilloli ta' doża waħda huma disponibbli wkoll għall-użu fl-isptarijiet.

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

Sanofi 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, BP 7166
F-37071 Tours Cedex 2 - Franza

Għal kull tagħrif dwar dan il-prodott mediċinali, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq.

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika
Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország
SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Danmark
Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta
Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Nederland
Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Norge
sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich
sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

España
sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

Polska
Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

France
Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Portugal
Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

România
Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Ireland
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Slovenija
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Sverige
Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

United Kingdom (Northern Ireland)
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahħar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent
Aprovel 150 mg pilloli miksijin b'rita
irbesartan

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

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhum Aprovel u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Aprovel
3. Kif għandek tiehu Aprovel
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Aprovel
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Aprovel u għalxiex jintuża

Aprovel jappartjeni għall-grupp ta' medicini magħrufa bħala antagonisti tar-riċetturi angiotensin-II. Angiotensin-II hija sustanza maħduma fil-ġisem li tagħqad mar-riċetturi fil-vini u għieghelhom jibbiesu. B'hekk ikun hemm żieda fil-pressjoni. Aprovel jipprevjeni li angiotensin-II tingħaqad ma' dawn ir-riċetturi, u jwassal il-vini tad-demm biex jirrilassaw u b'hekk il-pressjoni tinżel. Aprovel inaqqas ir-rata tat-tnaqqis tal-funzjoni tal-kliwi f'pazjenti bi pressjoni għolja u b'dijabete ta' tip 2.

Aprovel jintuża f'pazjenti adulti

- biex jikkura pressjoni għolja tad-demm (*pressjoni għolja*)
- biex jipproteġi lill-kliwi f'pazjenti bi pressjoni għolja ħafna, b'dijabete ta' tip 2 u b'evidenza mit-testijiet tal-laboratorju ta' indeboliment fil-funzjoni tal-kliwi.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Aprovel

Tihux Aprovel

- jekk inti **allergiku/a** (tbat minn sensitività eċċessiva) għal irbesartan jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6)
- jekk inti **iktar minn 3 xhur tqila**. (Ikun ahjar ukoll li tevita Aprovel kmieni fit-tqala – ara sezzjoni dwar it-tqala)
- **jekk għandek dijabete jew funzjoni indebolita tal-kliwi** u inti kkurat b' medicina li tbaxxi l-pressjoni tad-demm li fiha aliskiren

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu Aprovel u **jekk xi wahda minn dawn tapplika għalik:**

- jekk ikollok **rimettar jew dijarea eċċessiva**
- jekk tbat minn **problemi fil-kliwi**
- jekk tbat minn **problemi tal-qalb**
- jekk tirċievi Aprovel għal **mard tal-kliwi diabetiku**. F'dan il-każ, it-tabib tiegħek jista' jagħmel testijiet regolari tad-demm, speċjalment biex ikejjel il-livelli tal-potassium fid-demm f'każ li il-funzjoni tal-kliwi tkun batuta

- jekk tiżviluppa **livelli baxxi ta' zokkor fid-demm** (is-sintomi jistgħu jinkludu għaraq, debbulizza, ġuħ, sturdament, roġha, uġiħ ta' ras, wiċċ aħmar jew pallidu, tirziħ, il-qalb li tħabbat bil-qawwa u b'mod mgħaġġel), speċjalment jekk qed/a tiġi ttrattat/a għad-dijabete.
- jekk **tkun se tagħmel xi operazzjoni (kirurġija)** jew **tkun se tingħata xi loppju**
- jekk inti qed tiehu xi waħda minn dawn il-mediċini li ġejjin li jintużaw għal kura ta' pressjoni tad-demm għolja:
 - inibitur ta' ACE (pereżempju enalapril, lisinopril, ramipril), b'mod partikulari jekk għandek problemi tal-kliewi relatati mad-dijabete.
 - aliskiren

It-tabib tiegħek jista' jiċċekkja l-funzjoni tal-kliewi tiegħek, il-pressjoni tad-demm, u l-ammont ta' elettroliti (eż. potassium) fid-demm tiegħek f'intervalli regolari.

Kellem lit-tabib tiegħek jekk ikollok uġiħ addominali, dardir, rimettar jew dijarea wara li tiehu Aprovel. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi kif se jkompli it-trattament. Tiqafx tiehu Aprovel minn jeddek.

Ara wkoll l-informazzjoni taht l-intestatura “Tihux Aprovel”

Għandek tavża lit-tabib tiegħek jekk taħseb li inti tqila (jew li tista' tinqabad tqila). Aprovel mhuwiex rakkomandat kmieni matul it-tqala, u m'għandux jittiehed jekk int iktar minn 3 xhur tqila, għax jista' jikkawża ħsara serja lit-tarbija tiegħek jekk jintuża f'dak l-istadju tat-tqala (ara s-sezzjoni dwar it-tqala).

Tfal u adolexxenti

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jintuża fi tfal u adolexxenti peress li s-sigurtà u l-effikaċja għadhom ma ġewx stabbiliti b'mod sħiħ.

Mediċini oħra u Aprovel

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qiegħed tiehu, haċt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċina oħra:

It-tabib jista' jkollu bżonn jibdillek id-doża u/jew jiehu prekawzjonijiet oħra.

Jekk qed tiehu inibitur ta' ACE jew aliskiren (ara wkoll l-informazzjoni taht l-intestaturi “Tihux Aprovel” u “Twissijiet u prekawzjonijiet”).

Jista' jkollok bżonn tagħmel kontrolli tad-demm jekk int qed tiehu:

- supplimenti tal-potassium,
- sostituti tal-melħ li fihom il-potassium,
- mediċini potassium-sparing (bħal ċerti diuretiċi)
- mediċini li fihom il-lithium
- repaglinide (mediċina użata sabiex jitnaqqsu l-livelli taz-zokkor fid-demm)

Jekk tiehu ċerti taffejja ta' l-uġiħ, imsejhin mediċini ta' kontra l-infjammazzjoni mhux sterojdi, l-effett ta' irbesartan jista' jitnaqqas.

Aprovel ma ikel u xorb

Aprovel jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojta.

Tqala u treddigh

Tqala

Għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk taħseb li inti (jew jekk tista' tohroġ) tqila. Normalment, it-tabib tiegħek ser jagħtik parir biex tieqaf tiehu Aprovel qabel ma tohroġ tqila jew hekk kif issir taf li inti tqila, u ser jagħtik parir biex tiehu mediċina oħra minflok Aprovel. Aprovel mhuwiex rakkomandat kmieni fit-tqala, u m'għandux jittiehed meta mara tkun iktar minn 3 xhur tqila, għax jista' jikkawża ħsara serja lit-tarbija tiegħek jekk jintuża wara t-tielet xahar tat-tqala.

Treddigh

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tredda' jew jekk ser tibda tredda'. Aprovel 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

Mhux mistenni li Aprovel itellfek milli issuq jew thaddem magni. Madanakollu, xi kultant sturdament u għejja jinħassu waqt il-kura ta' kontra il-pessjoni għolja. Jekk tesperjenza dawn, kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tipprova ssuq jew thaddem magni.

Aprovel fih lactose. Jekk it-tabib tiegħek qallek li inti ma tittollerax xi zokkor (eż. lactose), għid lit-tabib qabel tiehu dan il-prodott mediċinali.

Aprovel 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 għandek tiehu Aprovel

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

Metodu ta' għoti

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

- **Pazjenti bi pressjoni tad-demmm għolja hafna**
Id-doża normali hija 150 mg darba kuljum. Iktar tard, id-doża tista' tiżdied għal 300 mg (żewġ pilloli kuljum) darba kuljum jiddependi fuq l-effett fuq il-pessjoni.
- **Pazjenti bi pressjoni tad-demmm għolja u b'dijabete ta' tip 2 b'mard tal-kliewi**
F'pazjenti bi pressjoni tad-demmm għolja u b'dijabete ta' tip 2, 300 mg (żewġ pilloli kuljum) hija id-doża ta' manteniment ippreferuta għall-kura assoċjata ma' mard tal-kliewi.

It-tabib jista' jirrikmanda doża inqas, speċjalment meta tinbeda il-kura f'ċertu pazjenti bħal dawk **fuq l-emodijalisi**, u dawk 'il fuq minn **75 sena**.

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

Użu fit-tfal u fl-adolesxenti

Aprovel ma għandux jingħata lil tfal ta' taht it-18-il sena. Jekk tifel/tifla jibla'/tibla' xi pilloli, ikkuntattja mill-ewwel lit-tabib tiegħek.

Jekk tiehu Aprovel aktar milli suppost

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

Jekk tinsa tiehu Aprovel

Jekk aċċidentalment taqbez id-doża tal-ġurnata, hu id-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-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Xi whud minn dawn l-effetti jistghu jkunu serji u jista' jkollhom bżonn ta' attenzjoni medika.

Bhal b'medicini simili, każijiet rari ta' reazzjonijiet allergiċi għall-ġilda (raxx, utrikarja), kif ukoll nefha lokalizzata tal-wieċ, xofftejn u/jew ilsien ġew irrapportati f'pazjenti li jieħdu irbesartan. Jekk ikollok kwalunkwe sintomu minn dawn li ġejjin jew inkella ssofri minn qtugħ ta' nifs, **tihux aktar Aprovel u kkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih.**

Il-frekwenza ta' l-effetti sekondarji elenkati hawn isfel hija definita bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja:

Komuni ħafna: jistghu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10

Komuni: jistghu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10

Mhux komuni: jistghu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100

L-effetti sekondarji rrappurtati fl-istudji kliniċi għall-pazjenti kkurati b'Aprovel kienu:

- Komuni ħafna (jistghu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10): jekk issofri minn pressjoni għolja tad-demmu u minn dijabete ta' tip 2 b'mard tal-kliwi, testijiet tad-demmu jistghu juru livell oġġla ta' potassju.
- Komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10): sturdament, dardir/rimettar u gheja u testijiet tad-demmu jistghu juru livelli oġġla ta' enzim li jkejjel il-funzjoni tal-muskolu u tal-qalb (enzim ta' creatine kinase). F'pazjenti bi pressjoni għolja tad-demmu u b'dijabete ta' tip 2 b'mard tal-kliwi, kienu rrappurtati wkoll sturdament speċjalment meta tqum minn pożizzjoni mimduda jew bil-qieghda, pressjoni baxxa tad-demmu meta tqum minn pożizzjoni mimduda jew bil-qieghda u wġiġ fil-ġogi jew fil-muskoli u livelli mnaqqsin ta' proteina fiċ-ċelloli tad-demmu ħomor (emoglobina).
- Mhux komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100): taħbit tal-qalb aktar mgħaġġel, fwawar, soġġla, dijarea, indiġestjoni/qrusa fl-istonku, disfunzjoni sesswali (problemi fl-attività sesswali), uġiġ fis-sider.
- Rari (jistghu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1,000): anġjoedima intestinali: nefha fl-imnsaren li tippreżenta b'sintomi bhal uġiġ addominali, dardir, rimettar u dijarea.

Xi effetti sekondarji ġew irrapportati minn mindu Aprovel tqiegħed fis-suq. Effetti mhux mixtieqa, fejn il-frekwenza mhijiex magħrufa huma: thoss rasek iddur bik, uġiġ ta' ras, disturbi fit-togħma, żarżir fil-widnejn, bugħawwieġ, uġiġ fil-ġogi u fil-muskoli, tnaqqis fin-numru taċ-ċelluli ħomor tad-demmu (anemija- is-sintomi jistghu jinkludu gheja, uġiġ ta' ras, taqta' nifsek waqt l-eżerċizzju, sturdament u dehra pallida), tnaqqis fin-numru tal-plejtlits, funzjoni tal-fwied anormali, livelli għoljin ta' potassju fid-demmu, funzjoni tal-kliwi indebolita, infjammazzjoni tal-vini ż-żgħar li taffettwa l-ġilda (kundizzjoni magħrufa bħala leukocytoclastic vasculitis), reazzjonijiet allergiċi severi (xokk anafilattiku) u livelli baxxi ta' zokkor fid-demmu. Każijiet mhux komuni ta' suffeġra (sfurja tal-ġilda u/jew tal-abjad tal-ġhajnejn) ġew irrapportati wkoll.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Aprovel

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u fuq il-folja wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

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

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Aprovel

- Is-sustanza attiva hi irbesartan. Kull pillola ta' Aprovel 150 mg fiha 150 mg ta' irbesartan. Is-sustanzi l-oħra huma lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, hypromellose, silicon dioxide, magnesium stearate, titanium dioxide, macrogol 3000, carnauba wax. Jekk jogħġbok ara sezzjoni 2 "Aprovel fih lactose".

Kif jidher Aprovel u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli Aprovel 150 mg huma bojod għal offwajt, ibbuzzati fuq iż-żewġ naħat, ovali, b'qalb stampata fuq naħa waħda u n-numru 2872 imnaqqax fuq in-naħa l-oħra.

Aprovel 150 mg miksijin b'rita jinstabu f'pakketti f'folji ta' 14, 28, 30, 56, 84, 90 jew 98 pillola miksija b'rita. Pakketti ta' folji ta' 56 x 1 pilloli ta' doża waħda huma disponibbli wkoll għall-użu fl-isptarijiet.

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, BP 7166
F-37071 Tours Cedex 2 - Franza

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

Għal kull tagħrif dwar dan il-prodott mediċinali, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq.

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

Sanofi s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.

Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi S.r.l.

Tel: +39 02 39394275

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel: 0800 52 52 010

Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Nederland

Sanofi B.V.

Tel: +31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 10 30

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ

Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel: +43 1 80 185 – 0

España

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

Polska

Sanofi Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 00

France

Sanofi Winthrop Industrie

Tél: 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 35 89 400

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

România

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +386 1 235 51 00

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: +421 2 208 33 600

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

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 ta' l-Agenzija Ewropeja għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent
Aprovel 300 mg pilloli miksijin b'rita
irbesartan

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

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhum Aprovel u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Aprovel
3. Kif għandek tiehu Aprovel
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Aprovel
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Aprovel u għalxiex jintuża

Aprovel jappartjeni għall-grupp ta' medicini magħrufa bħala antagonisti tar-riċetturi angiotensin-II. Angiotensin-II hija sustanza maħduma fil-ġisem li tagħqad mar-riċetturi fil-vini u għieghelhom jibbiesu. B'hekk ikun hemm żieda fil-pressjoni. Aprovel jipprevjeni li angiotensin-II tingħaqad ma' dawn ir-riċetturi, u jwassal il-vini tad-demm biex jirrilassaw u b'hekk il-pressjoni tinżel. Aprovel inaqqas ir-rata tat-tnaqqis tal-funzjoni tal-kliwi f'pazjenti bi pressjoni għolja u b'dijabete ta' tip 2.

Aprovel jintuża f'pazjenti adulti

- biex jikkura pressjoni għolja tad-demm (*pressjoni għolja*)
- biex jipprotegi lill-kliwi f'pazjenti bi pressjoni għolja ħafna, b'dijabete ta' tip 2 u b'evidenza mit-testijiet tal-laboratorju ta' indeboliment fil-funzjoni tal-kliwi.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Aprovel

Tihux Aprovel

- jekk inti **allergiku/a** (tbat minn sensitività eċċessiva) għal irbesartan jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6)
- jekk inti **iktar minn 3 xhur tqila**. (Ikun ahjar ukoll li tevita Aprovel kmieni fit-tqala – ara sezzjoni dwar it-tqala)
- **jekk għandek d-dijabete jew funzjoni indebolita tal-kliwi** u inti kkurat b' medicina li tbaxxi l-pressjoni tad-demm li fiha aliskiren

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu Aprovel u **jekk xi waħda minn dawn tapplika għalik:**

- jekk ikollok **rimettar jew dijarea eċċessiva**
- jekk tbat minn **problemi fil-kliwi**
- jekk tbat minn **problemi tal-qalb**
- jekk tirċievi Aprovel għal **mard tal-kliwi diabetiku**. F'dan il-każ, it-tabib tiegħek jista' jagħmel testijiet regolari tad-demm, speċjalment biex ikejjel il-livelli tal-potassium fid-demm f'każ li il-funzjoni tal-kliwi tkun batuta
- jekk tiżviluppa **livelli baxxi ta' zokkor fid-demm** (is-sintomi jistgħu jinkludu għaraq, debbulizza, ġuħ, sturdament, roġħda, uġiġħ ta' ras, wiċċ aħmar jew pallidu, tirżiħ, il-qalb li tħabbat bil-qawwa u b'mod mgħaġġel), speċjalment jekk qed/a tiġi ttrattat/a għad-dijabete.

- jekk tkun se taghmel xi operazzjoni (kirurgija) jew tkun se tinghata xi loppju
- jekk inti qed tiehu xi wahda minn dawn il-medicini li ghejjin 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

It-tabib tiegħek jista' jiċċekkja l-funzjoni tal-kliewi tiegħek, il-pressjoni tad-demm, u l-ammont ta' elettroliti (eż. potassium) fid-demm tiegħek f'intervalli regolari.

Kellem lit-tabib tiegħek jekk ikollok uġiġħ addominali, dardir, rimettar jew dijarea wara li tiehu Aprovel. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi kif se jkompli it-trattament. Tiqafx tiehu Aprovel minn jeddek.

Ara wkoll l-informazzjoni taht l-intestatura "Tihux Aprovel"

Għandek tavża lit-tabib tiegħek jekk taħseb li inti tqila (jew li tista' tingabad tqila). Aprovel mhuwiex rakkomandat kmieni matul it-tqala, u m'għandux jittiehed jekk int iktar minn 3 xhur tqila, għax jista' jikkawża ħsara serja lit-tarbija tiegħek jekk jintuża f'dak l-istadju tat-tqala (ara s-sezzjoni dwar it-tqala).

Tfal u adolexxenti

Dan il-prodott medicinali m'għandux jintuża fi tfal u adolexxenti peress li s-sigurtà u l-effikaċja għadhom ma għewx stabbiliti b'mod sħiħ.

Medicini oħra u Aprovel

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tiehu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medicina oħra.

It-tabib jista' jkollu bżonn jibdillek id-doża u/jew jiehu prekawzjonijiet oħra.

Jekk qed tiehu inibitur ta' ACE jew aliskiren (ara wkoll l-informazzjoni taht l-intestaturi "Tihux Aprovel" u "Twissijiet u prekawzjonijiet").

Jista' jkollok bżonn taghmel kontrolli tad-demm jekk int qed tiehu:

- supplimenti tal-potassium,
- sostituti tal-melħ li fihom il-potassium,
- medicini potassium-sparing (bħal ċerti diuretiċi)
- medicini li fihom il-lithium
- repaglinide (medicina użata sabiex jitnaqqsu l-livelli taz-zokkor fid-demm)

Jekk tiehu ċerti taffejja ta' l-uġiġħ, imsejhin medicini ta' kontra l-infjammazzjoni mhux steroidi, l-effett ta' irbesartan jista' jitnaqqas.

Aprovel ma ikel u xorb

Aprovel jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojta.

Tqala u treddiġh

Tqala

Għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk taħseb li inti (jew jekk tista' tohroġ) tqila. Normalment, it-tabib tiegħek ser jagħtik parir biex tieqaf tiehu Aprovel qabel ma tohroġ tqila jew hekk kif issir taf li inti tqila, u ser jagħtik parir biex tiehu medicina oħra minflok Aprovel. Aprovel mhuwiex rakkomandat kmieni fit-tqala, u m'għandux jittiehed meta mara tkun iktar minn 3 xhur tqila, għax jista' jikkawża ħsara serja lit-tarbija tiegħek jekk jintuża wara t-tielet xahar tat-tqala.

Treddiġh

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

Sewqan u thaddim ta' magni

Mhux mistenni li Aprovel itellfek milli issuq jew thaddem magni. Madanakollu, xi kultant sturdament u ghejja jinhasu waqt il-kura ta' kontra il-pressjoni gholja. Jekk tesperjenza dawn, kellem lit-tabib tieghek qabel ma tipprowa ssuq jew thaddem magni.

Aprovel fih lactose. Jekk it-tabib tieghek qallek li inti ma tittollerax xi zokkor (eż. lactose), għid lit-tabib qabel tiehu dan il-prodott mediċinali.

Aprovel 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 għandek tiehu Aprovel

Dejjem għandek tiehu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tieghek. Dejjem għandek taċċerta ruhek mat-tabib jew mal-ispizjar tieghek jekk ikollok xi dubju.

Metodu ta' għoti

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

- **Pazjenti bi pressjoni tad-demmi għolja hafna**
Id-doża normali hija 150 mg darba kuljum. Iktar tard, id-doża tista' tiżdied għal 300 mg (żewġ pilloli kuljum) darba kuljum jiddependi fuq l-effett fuq il-pressjoni.
- **Pazjenti bi pressjoni tad-demmi għolja u b'diabetu ta' tip 2 b'mard tal-kliewi**
F'pazjenti bi pressjoni tad-demmi għolja u b'diabetu ta' tip 2, 300 mg (żewġ pilloli kuljum) hija id-doża ta' manteniment ippreferuta għall-kura assoċjata ma' mard tal-kliewi.

It-tabib jista' jirrikmanda doża inqas, speċjalment meta tinbeda il-kura f'ċertu pazjenti bħal dawk **fuq l-emodjalisi**, u dawk 'il fuq minn **75 sena**.

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

Użu fit-tfal u fl-adolexxenti

Aprovel ma għandux jingħata lil tfal ta' taht it-18-il sena. Jekk tifel/tifla jibla'/tibla' xi pilloli, ikkuntattja mill-ewwel lit-tabib tieghek.

Jekk tiehu Aprovel aktar milli suppost

Jekk aċċidentalment tiehu hafna pilloli, ikkuntattja mill-ewwel lit-tabib tieghek.

Jekk tinsa tiehu Aprovel

Jekk aċċidentalment taqbez id-doża tal-ġurnata, hu id-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-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 jista' jkollhom bżonn ta' attenzjoni medika.

Bħal b'mediċini simili, każijiet rari ta' reazzjonijiet allergiċi għall-ġilda (raxx, utrikarja), kif ukoll nefha lokalizzata tal-wiċċ, xofftejn u/jew ilsien ġew irrapportati f'pazjenti li jiehdu irbesartan. Jekk ikollok kwalunkwe sintomu minn dawn li ġejjin jew inkella ssofri minn qtugħ ta' nifs, **tihux aktar Aprovel u kkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih.**

Il-frekwenza ta' l-effetti sekondarji elenkati hawn isfel hija definita bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja:

Komuni ħafna: jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10

Komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10

Mhux komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100

L-effetti sekondarji rrappurtati fl-istudji kliniċi għall-pazjenti kkurati b'Aprovel kienu:

- Komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10): jekk issofri minn pressjoni għolja tad-demmi u minn dijabete ta' tip 2 b'mard tal-kliwi, testijiet tad-demmi jistgħu juru livell oġġla ta' potassju.
- Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10): sturdament, dardir/rimettar u għeja u testijiet tad-demmi jistgħu juru livelli oġġla ta' enzim li jkejjel il-funzjoni tal-muskolu u tal-qalb (enzim ta' creatine kinase). F'pazjenti bi pressjoni għolja tad-demmi u b'dijabete ta' tip 2 b'mard tal-kliwi, kienu rrappurtati wkoll sturdament speċjalment meta tqum minn pożizzjoni mimduda jew bil-qiegħda, pressjoni baxxa tad-demmi meta tqum minn pożizzjoni mimduda jew bil-qiegħda u wġiġ fil-ġogi jew fil-muskoli u livelli mnaqqsin ta' proteina fiċ-ċelloli tad-demmi ħomor (emoglobina).
- Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100): taħbit tal-qalb aktar mġaġġel, fwawar, soġġla, dijarea, indigestjoni/qrusa fl-istonku, disfunzjoni sesswali (problemi fl-attività sesswali), uġiġ fis-sider.
- Rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1,000): aġġoedima intestinali: nefha fl-imsaren li tippreżenta b'sintomi bħal uġiġ addominali, dardir, rimettar u dijarea.

Xi effetti sekondarji ġew irrapportati minn mindu Aprovel tqieġġed fis-suq. Effetti mhux mixtieqa, fejn il-frekwenza mhijiex maġġrifa huma: thoss rasek iddur bik, uġiġ ta' ras, disturbu fit-togħma, żarżir fil-widnejn, bughawwieġ, uġiġ fil-ġogi u fil-muskoli, tnaqqis fin-numru ta' ċelluli ħomor tad-demmi (anemija- is-sintomi jistgħu jinkludu għeja, uġiġ ta' ras, taqta' nifsek waqt l-eżerċizzju, sturdament u dehra pallida), tnaqqis fin-numru tal-plejtlits, funzjoni tal-fwied anormali, livelli għoljin ta' potassium fid-demmi, funzjoni tal-kliwi indebolita, infjammazzjoni tal-vini ż-żġhar li taffettwa l-ġilda (kundizzjoni maġġrifa bħala leukocytoclastic vasculitis), reazzjonijiet allergiċi severi (xokk anafilattiku) u livelli baxxi ta' zokkor fid-demmi. Każijiet mhux komuni ta' suffeġra (sfurja tal-ġilda u/jew tal-abjad tal-ġhajnejn) ġew irrapportati wkoll.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħzen Aprovel

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u fuq il-folja wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

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

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

5. Kif taħžen Aprovel

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u fuq il-folja wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

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

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Aprovel

- Is-sustanza attiva hi irbesartan. Kull pillola ta' Aprovel 300 mg fiha 300 mg ta' irbesartan. Is-sustanzi l-oħra huma lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, hypromellose, silicon dioxide, magnesium stearate, titanium dioxide, macrogol 3000, carnauba wax. Jekk jogħġbok ara sezzjoni 2 "Aprovel fih lactose".

Kif jidher Aprovel u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli Aprovel 300 mg huma bojod għal offwajt, ibbuzzati fuq iż-żewġ naħat, ovali, b'qalb stampata fuq naħa waħda u n-numru 2873 imnaqqax fuq in-naħa l-oħra.

Aprovel 300 mg miksijin b'rita jinstabu f'pakketti f'folji ta' 14, 28, 30, 56, 84, 90 jew 98 pillola miksija b'rita. Pakketti ta' folji ta' 56 x 1 pilloli ta' doża waħda huma disponibbli wkoll għall-użu fl-isptarijiet.

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

Sanofi 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, BP 7166
F-37071 Tours Cedex 2 - Franza

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

Għal kull tagħrif dwar dan il-prodott mediċinali, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq.

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

Sanofi s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.

Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi S.r.l.

Tel: +39 02 39394275

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel: 0800 52 52 010

Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Nederland

Sanofi B.V.

Tel: +31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 10 30

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ

Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel: +43 1 80 185 – 0

España

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

Polska

Sanofi Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 00

France

Sanofi Winthrop Industrie

Tél: 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 35 89 400

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

România

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +386 1 235 51 00

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: +421 2 208 33 600

Italia

Sanofi S.r.l.

Tel: 800.536389

Suomi/Finland

Sanofi Oy

Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

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/>