

**ANNESS I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

## **1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI**

Karvea 75 mg pilloli.

## **2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA**

Kull pillola fiha 75 mg irbesartan.

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

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

## **3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA**

Pillola.

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

## **4. TAGHRIF KLINIKU**

### **4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi**

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

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

#### Pożoloġija

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

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

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

Il-benefiċċju renali muri b'Karvea f'pazjenti b'dijabete ta' tip 2 li għandhom pressjoni għolja huwa bbażat fuq studji fejn irbesartan intuża flimkien ma' mediċini oħra ta' kontra l-pressjoni għolja kif meħtieġ, biex jintlaħaq il-livell mixtieq ta' pressjoni (ara 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. Wieħed għandu jikkonsidera doża inqas fil-bidu (75 mg) f'pazjenti li qed jagħmlu l-emodijalisi (ara sezzjoni 4.4).

## *Indeboliment epatiku*

M'hemmx b'zonn ta' agġustament tad-doża f'pazjenti b'indeboliment epatiku hafif għal moderat. Għad m'hemmx esperjenza klinika f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever.

## *Persuni akbar fl-età*

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

## *Popolazzjoni pedjatrika*

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

## Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu orali

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

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

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

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

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

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

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

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

Pazjenti bi pressjoni għolja li għandhom dijabete ta' tip 2 u mard renali: l-effetti ta' irbesartan kemm fuq il-proċessi renali kif ukoll dawg 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 dehru 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 taht is-superviżjoni ta' speċjalista u tkun suġġetta għal monitoraġġ frekwenti mill-qrib tal-funzjoni tal-kliwi, elettroliti u pressjoni tad-demem.

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

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

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

Lithium: it-tahlit ta' litju u Karvea 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' Karvea mhuwiex irrikmandat.

Ġenerali: f'pazjenti li għandhom it-ton vaskulari u l-funzjoni renali tagħhom jiddependu l-aktar mill-attività tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone (p.e. pazjenti li jbatu minn insuffiċjenza tal-qalb kongestiva jew mard renali, inkluż stenosi tal-arterja renali), il-kura b'inibituri ta' enzimi li jikkonvertu angiotensin jew antagonisti tar-riċetturi t'angiotensin-II li jaffettwaw din is-sistema ġew assoċjati ma' pressjoni baxxa akuta, ażotemja, 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 mijokardijaku jew għal attakk ta' puplesija.

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

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

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

Eċċipjenti:

Karvea 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 jieħdu din il-mediċina.

Karvea pillola ta' 75 mg fiha s-sodium. Din il-medicina fiha inqas minn mmol 1 ta' sodium (23 mg) f'kull pillola, jigi fieri tista' tghid essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

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

Dijuretici u medicini oħra kontra l-pessjoni għolja: medicini oħra kontra l-pessjoni għolja jistgħu jzidu l-effetti ta' tnaqqis fil-pessjoni ta' irbesartan; madankollu Karvea ingħata mingħajr periklu ma' medicini oħra ta' kontra l-pessjoni għolja, bħal beta-blockers, imblokkaturi tal-kanali ta' calcium li jahdmu fit-tul, u dijuretici thiazides. Kura li ssir qabel b'dozi għoljin ta' dijuretici tista' tirriżulta f'nuqqas fil-volum u riskju ta' pressjoni baxxa meta tinbeda l-kura b'Karvea (ara sezzjoni 4.4).

Prodotti li fihom aliskiren jew inibituri ta' ACE: dejta minn provi klinici wriet li imblokk doppju tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone (RAAS) permezz tal-użu kombinat ta' inibituri ta' ACE, imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II jew aliskiren, hu assoċjat ma' frekwenza oghla ta' avvenimenti avversi bħal pressjoni baxxa, iperkalimja u tnaqqis fil-funzjoni tal-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 dijuretici potassium-sparing: ibbażat fuq l-esperjenza bl-użu ta' prodotti mediċinali oħra li jaffettwaw lis-sistema ta' renin-angiotensin, l-użu konkomitanti ta' dijuretici potassium-sparing, supplimenti tal-potassium, sostituti tal-melħ li fihom il-potassium jew prodotti mediċinali oħra li jzidu il-livelli tal-potassium fis-serum (eż. heparina) jistgħu jwasslu għal żidiet tal-potassium fis-serum u, għalhekk, mhumiex irrikmandati (ara sezzjoni 4.4).

Lithium: żjidiet 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-tahlita 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 steroidi: meta jingħataw antagonisti ta' angiotensin II flimkien ma' medicini 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 jseħħ 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 baġħtuta. It-tahlita 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 medicini 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 klinici, il-farmakokinetika ta' irbesartan mhix affettwata minn hydrochlorothiazide. Irbesartan jiġi metabolizzat prinċipalment b'CYP2C9 u b'mod inqas estensiv b'glukoronidazzjoni. Ma kinux osservati interazzjonijiet farmakokinetici jew farmakodinamici sinifikanti meta irbesartan ingħata flimkien ma' warfarina, prodott mediċinali metabolizzat minn CYP2C9. Ma ġewx evalwati l-effetti ta' indutturi ta' CYP2C9 bħal rifampicin fuq il-farmakokinetici 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 epidemjologika dwar ir-riskju tat-teragenocità wara espożizzjoni għal inibituri ACE matul l-ewwel tliet xhur tat-tqala ma kienitx konklussiva; madankollu, żieda żgħira fir-riskju ma tistax tiġi eskluża. Filwaqt li ma hemm ebda data epidemjologika dwar ir-riskji b'Inibituri ta' Reċetturi ta' Angiotensin II (AIIRAs), jistgħu jeżistu riskji simili għal din il-klassi ta' mediċini. Sakemm terapija AIIRA kontinwa mhijiex meqjusa essenzjali, il-pazjenti li jkunu qegħdin jippjanaw li joħroġu tqal għandhom jinqalbu għal trattamenti alternattivi ta' kontra l-pressjoni għolja li għandhom profil ta' sigurtà stabbilit għal użu waqt tqala. Meta tiġi dijanjostikata tqala, trattament b' AIIRAs għandu jitwaqqaf minnufih, u, jekk xieraq, għandha tinbeda terapija alternattiva.

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

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

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

### Treddigh:

Minhabba li m'hemm l-ebda informazzjoni disponibbli dwar l-użu ta' Karvea waqt il-perjodu ta' treddigh, Karvea 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 tiegħujigħu eliminati mill-halib tas-sider tal-bniedem.

Dejta farmakodinamika / tossikologika fil-firien uriet li kien hemm eliminazzjoni ta' irbesartan jew il-metaboliti tiegħu fil-halib 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' tossicITÀ parentali (ara sezzjoni 5.3).

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

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

## 4.8 Effetti mhux mixtieqa

Fi studji kliniċi kkontrollati bi placebo f'pazjenti bi pressjoni għolja, l-inciċenza totali ta' effetti avversi ma kienitx differenti bejn dawk li hađu irbesartan (56.2%) u l-grupp li ha l-placebo (56.5%). Twaqqif minhabba xi effetti avversi kliniċi jew tal-laboratorju kienu inqas frekwenti fil-pazjenti kkurati b'irbesartan (3.3%) milli fil-pazjenti kkurati bil-placebo (4.5%). L-inciċenza ta' effetti avversi

ma kinetx relatata mad-doża (doża li nġat fil-firxa rrikmandata), sess, età, razza, jew mat-tul tal-kura.

F'pazjenti dijabetiċi 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-plaċebo.

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

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

Reazzjonijiet avversi rrapurtati b'mod addizzjonali mill-esperjenza ta' wara t-tqeghid 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' sensittività eċċessiva bħal angjoedema, 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, uġiġħ ta' ras

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

Mhux magħrufa: tinnite

#### Disturbi fil-qalb

Mhux komuni: takikardija

#### Disturbi vaskulari

Komuni: pressjoni baxxa ortostatika \*  
Mhux komuni: fwawar

#### Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali

Mhux komuni: soghla

### Disturbi gastro-intestinali

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

### Disturbi fil-fwied u fil-marrara

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

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

Mhux magħrufa: vaskulite lewkoċitoklastika

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

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

### Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja

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

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

Mhux komuni: disfunzjoni sesswali

### Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata

Komuni: għeja  
Mhux komuni: uġiġħ fis-sider

### Investigazzjonijiet

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

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

### Popolazzjoni pedjatrika



Fi prova li fiha l-partecipanti 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 għejjin graw fil-fazi double-blind mifruxa fuq tliet gimgħat: uġiġħ ta' ras (7.9%), pressjoni baxxa (2.2%), sturdament (1.9%), sogħla (0.9%). Fil-perjodu ta' 26 gimgħa ta' din il-prova open-label, l-aktar anomaliji frekwenti tal-laboratorju li għew 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 rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professionisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' Appendiċi V.

### **4.9 Doża eċċessiva**

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

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

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

Kodiċi ATC : C09C A04.

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Irbesartan huwa antagonista qawwi, attiv mill-ħalq, antagonista selettiv tar-riċettur angiotensin-II (tip AT<sub>1</sub>). Huwa mistenni li jimblokka l-azzjonijiet kollha ta' angiotensin-II medjati mir-riċettur AT<sub>1</sub>, mingħajr m' għandu x' jaqsam mal-orijini jew rotta ta' sintesi tal-angiotensin-II. L-antagoniżmu selettiv tar-riċetturi ta' angiotensin-II (AT<sub>1</sub>) jirriżulta f' żidiet fil-livelli fil-plażma ta' renin u fil-livelli ta' angiotensin-II u fi tnaqqis fil-konċentrazzjoni tal-plażma aldosterone. Il-livelli tal-potassium fis-serum mhumiex affettwati b' mod sinifikanti minn irbesartan waħdu fid-doži rrikmandati. Irbesartan ma jimpedix ACE (kininase-II), enzima li tiġġenera angiotensin-II u tiddizintegra 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' tiddil 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-qieghda (i.e. 24 siegħa wara id-doża) b' medja ta' 8-13/5-8 mm Hg (sistolika/dijastolika) aktar milli minn dawk bil-plaċebo.

L-oghla tnaqqis fil-pressjoni jseħħ fi żmien 3-6 sigħat wara li jingħata u l-effett tat-tnaqqis tal-pressjoni jinżamm mill-inqas għal 24 siegħa. F' 24 siegħa it-tnaqqis tal-pressjoni kien 60%-70% 'tal-

oghla rispons fid-diaistolika u sistolika bid-doži rrikmandati. Doża darba kuljum ta' 150 mg tat respons fl-inqas livell u dak medju ta' 24 siegħa simili għad-doża li tingħata darbtejn kuljum bl-istess total tad-doża.

L-effett li għandu Karvea li jbaxxi l-pressjoni jidher fi żmien 1-2 ġimghat, bl-effett massimu jseħħ 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 dijuretici tat-tip thiazide li jniżżlu il-pressjoni huma addittivi. F'pazjenti li mhux ikkontrollati sew b'irbesartan wahdu, iż-żieda ta' doża baxxa ta' hydrochlorothiazide (12.5 mg) ma' irbesartan darba kuljum tirriżulta fi tnaqqis aktar tal-pressjoni fl-inqas livell ta' 7-10/3-6 mm/Hg (sistolika/dijastolika) aġġustata għall-plaċebo.

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

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

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

Tnaqqis tal-pressjoni tad-demmm b'0.5 mg/kg (baxx), 1.5 mg/kg (medju) u 4.5 mg/kg (għoli) livelli mixtieqa ddożati ta' irbesartan kienu evalwati fi 318-il tifel u tifla u adoloxxenti ta' bejn is-6 u s-16-il sena bi pressjoni għolja jew f'riskju (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-demmm 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-demmm 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 plaċebo, il-pazjenti fuq plaċebo kellhom żidiet ta' 2.4 u 2.0 mmHg fis-SeSBP u SeDBP meta mqabbla ma' bidliet rispettivi ta' +0.1 u -0.3 mmHg f'dawk fuq id-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 qabblat Karvea, amlodipine u plaċebo. F'1,715-il pazjent bi pressjoni għolja u b'dijabete tip 2, proteinuria  $\geq 900$  mg/jum u kreatinina fis-serum li tvarja minn 1.0-3.0 mg/dl, ġew eżaminati l-effetti fit-tul (medja ta' 2.6 sena) ta' Karvea fuq l-avvanz ta' mard renali u l-kawżi kollha ta' mortalità. Il-pazjenti ngħataw doża aġġustata minn 75 mg għal doża ta' manteniment ta' 300 mg ta' Karvea, minn 2.5 mg għal 10 mg ta' amlodipine, jew plaċebo skont kemm felħu. Il-pazjenti fil-gruppi ta' kura kollha tipikament irċevew bejn 2 u 4 mediċini kontra l-pressjoni għolja (p.e. dijuretici, beta blockers, alpha blockers) biex laħqu il-livell imfassal minn qabel ta' pressjoni ta'  $\leq 135/85$  mmHg jew tnaqqis ta' 10 mmHg fil-pressjoni sistolika jekk il-linja bażi kienet  $> 160$  mmHg. Sittin fil-mija (60%) ta' pazjenti fil-grupp tal-plaċebo laħqu dan it-targit tal-pressjoni fil-waqt li din il-figura kienet 76% u 78% fil-gruppi t'irbesartan u amlodipine rispettivament. Irbesartan b'mod sinifikattiv naqqas ir-riskju relattiv fl-endpoint primarju kombinat fejn il-kreatinina fis-serum tirdoppja, mard renali fl-aħħar stadju (ESRD) jew mortalità mill-kawżi kollha. Madwar 33% tal-pazjenti fil-grupp t'irbesartan laħqu l-endpoint primarju renali kompost mqabbel ma' 39% u 41% fil-gruppi tal-plaċebo u amlodipine [20% tnaqqis relattiv tar-riskju kontra l-plaċebo ( $p = 0.024$ ) u 23% tnaqqis relattiv tar-riskju mqabbel ma' amlodipine ( $p = 0.006$ )]. Meta il-

komponenti individwali 'tal-endpoint primarju ġew analizzati, l-ebda effett fil-mortalità mill-kawżi kollha ma ġie osservat, fil-waqt li tendenza positiva fit-tnaqqis f'ESRD u tnaqqis sinifikanti fil-kreatinina fis-serum milli tirdoppja ġew osservati.

Sotto gruppi ta' sess, razza, età, tul tad-dijabete, l-linja bażi tal-pressjoni, kreatinina fis-serum, u rata ta' tneħħija t'albumina ġew assessjati għall-effett tal-kura. Fis-sotto gruppi tan-nisa u ta' dawk ta' razza sewda li irrappreżentaw 32% u 26% rispettivament tal-popolazzjoni kollha li hadet 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 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 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 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  $\leq 1.5$  mg/dl fl-irġiel u  $< 1.1$  mg/dl fin-nisa). L-istudju eżamina l-effetti fit-tul (sentejn) ta' Karvea fuq il-progressjoni għal proteinuria klinika (li tidher) (ir-rata ta' tneħħija t'albumina 'mal-urina (UAER)  $> 300$  mg/jum, u żjieda f' UAER 'tal-inqas 30% mill-linja bażi). L-għan predefinit kien għall-pressjoni ta'  $\leq 135/85$  mmHg. Mediċini kontra l-pressjoni għolja addizzjonali (li jeskludu inibituri t'ACE, antagonisti tar-riċetturi angiotensin-II u dihydropyridine calcium blockers) ġew miżjuda skont il-htieġa biex iġhinu fl-ilhug ta' l-għan tal-pressjoni. Waqt li pressjoni simili ġiet milhuga fil-gruppi kollha tal-kura, inqas individwi fil-grupp t'irbesartan 300 mg (5.2%) minn dawk bil-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-risku 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' Karvea 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 dijabetika.

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

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

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) kien studju maħsub biex jittestja l-benefiċċju li jiżdied aliskiren ma' terapija standard ta' inibitur ta' ACE jew imblokkatur tar-riċetturi ta' angiotensin II f'pazjenti b'dijabete mellitus tip 2 u mard kroniku tal-kliwi, mard kardjovaskulari, jew it-tnejn. L-istudju twaqqaf kmieni minhabba żieda fir-riskju ta'

riżultati avversi. Mewt kardjovaskulari u puplesija t-tnejn kienu numerikament iktar frekwenti fil-grupp ta' aliskiren milli fil-grupp tal-placebo, u avvenimenti avversi u avvenimenti avversi serji ta' interess (iperkalimja, pressjoni baxxa u disfunzjoni tal-kliewi) ġew irrappurtati b'mod iktar frekwenti fil-grupp ta' aliskiren milli fil-grupp tal-placebo.

## 5.2 Taghrif farmakokinetiku

### Assorbiment

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

### Linearità/nuqqas ta' linearità

Irbesartan jesibixxi farmakokinetika lineari u proporzjonata tad-doża fuq il-firxa mad-doża ta' 10 sa 600 mg. Inqas minn zieda proporzjonali t'assorbiment orali b'doži 'il fuq minn 600 mg (id-doppju tad-doża massima rikmandata) ġie osservat; għalfejn jiġri dan għadu mhux magħruf. L-ogħla koncentrazzjonijiet fil-plażma jintleħqu wara 1.5-2 sigħat wara li jittiehed mill-halq. It-tneħħija mill-ġisem kollu u renali huma 157-176 u 3-3.5 ml/min, rispettivament. Il-half-life t'eliminazzjoni terminali t'irbesartan hija 11-15 sigħat. Il-koncentrazzjonijiet 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-koncentrazzjoni tal-plażma t'irbesartan giet osservata li kienet xi daqxejn ogħla f'pazjenti nisa bi pressjoni għolja. Madanakollu, ma kienx hemm differenza fil-half-life u l-akkumulazzjoni t'irbesartan. Mhemmx bżonn ta' aġġustar tad-doża f'pazjenti nisa. Il-valuri ta' irbesartan AUC u  $C_{\max}$  kienu xi ftit ogħla f'individwi akbar fl-età ( $\geq 65$  sena) milli f'individwi żgħar (18-40 sena). Madankollu, il-half-life terminali ma tiddltx 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-ġhoti ta'  $^{14}\text{C}$  irbesartan jew mill-halq jew ġol-vini, madwar 20% tar-radjuattività toħroġ 'mal-awrina u l-kumplement 'mal-ippurgar. Inqas minn 2% tad-doża toħroġ fl-awrina bħala irbesartan mhux mibdul.

### Popolazzjoni pedjatrika

Il-farmakokinetiċi ta' irbesartan kienu ikkalkulati fi 23 tifel u tifla bi pressjoni għolja wara l-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 'l fuq minn 12-il sena, disa' t-itfal ta' bejn 6 u 12-il sena). Ir-riżultati wrew li  $C_{\max}$ , AUC u r-rati ta' tneħħija setgħu jitqabblu ma' daww osservati f'pazjenti adulti li jieħdu 150 mg irbesartan kuljum. Kienet osservata akkumulazzjoni limitata ta' irbesartan (18%) fil-plażma meta kienet ripetuta doża waħda kuljum.

## Indeboliment renali

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

## Indeboliment epatiku

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

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

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

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

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

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

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

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

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

### **6.2 Inkompatibilitajiet**

Ma jgħoddx f'dan il-każ.

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

3 snin.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Franza

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

EU/1/97/049/001-003

EU/1/97/049/010

EU/1/97/049/013

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 27 t'Awissu 1997

Data tal-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

Karvea 150 mg pilloli.

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha 150 mg irbesartan.

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

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

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola.

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

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

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

#### Pożoloġija

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

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

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

Il-benefiċċju renali muri b'Karvea f'pazjenti b'dijabete ta' tip 2 li għandhom pressjoni għolja huwa bbażat fuq studji fejn irbesartan intuża flimkien ma' mediċini oħra ta' kontra l-pressjoni għolja kif meħtieġ, biex jintlaħaq il-livell mixtieq ta' pressjoni (ara 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. Wieħed għandu jikkonsidera doża inqas fil-bidu (75 mg) f'pazjenti li qed jagħmlu l-emodijalisi (ara sezzjoni 4.4).

### *Indeboliment epatiku*

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

### *Persuni akbar fl-età*

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

### *Popolazzjoni pedjatrika*

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

### Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu orali

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

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

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

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

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

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

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

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

Pazjenti bi pressjoni għolja li għandhom dijabete ta' tip 2 u mard renali: l-effetti ta' irbesartan kemm fuq il-proċessi renali kif ukoll 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 dehru 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 taht is-superviżjoni ta' speċjalista u tkun suġġetta 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'Karvea, speċjalment fil-preżenza t'indeboliment renali, proteinuria ovsja minħabba 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).

Ipoqliċemija: Karvea 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).

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

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

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

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

Kif osservat f'inibituri ta' enzimi li jikkonvertu angiotensin, irbesartan u l-antagonisti ta' angiotensin l-oħrajn huma apparentament inqas effettivi biex inizzlu l-pessjoni f'nies suwed milli f'dawk li mhumiex suwed, possibilment minħabba li hemm prevelanza oġhla 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 ddiġanjostikata 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:

Karvea 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 jieħdu din il-mediċina.

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

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

Dijuretici u medicini oħra kontra l-pessjoni għolja: medicini oħra kontra l-pessjoni għolja jistgħu jzidu l-effetti ta' tnaqqis fil-pessjoni ta' irbesartan; madankollu Karvea ingħata mingħajr periklu ma' medicini oħra ta' kontra l-pessjoni għolja, bħal beta-blockers, imblokkaturi tal-kanali ta' calcium li jahdmu fit-tul, u dijuretici thiazides. Kura li ssir qabel b'dozi għoljin ta' dijuretici tista' tirriżulta f'nuqqas fil-volum u riskju ta' pressjoni baxxa meta tinbeda l-kura b'Karvea (ara sezzjoni 4.4).

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

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

Lithium: żjidiet riversibbli tal-koncentrazzjonijiet u tossiċità ta' lithium fis-serum ġew irrapportati waqt l-amministrazzjoni konkomitanti ta' lithium ma' inibituri ta' enzimi li jikkonvertu angiotensin. Effetti simili ġew irrapportati rarament hafna b'irbesartan s'issa. Għaldaqstant, din it-tahlita 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-pessjoni għolja.

Bħalma jseħh 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-tahlita 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 medicini 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 klinici, il-farmakokinetika ta' irbesartan mhix affettwata minn hydrochlorothiazide. Irbesartan jiġi metabolizzat prinċipalment b'CYP2C9 u b'mod inqas estensiv b'glukoronidazzjoni. Ma kinux osservati interazzjonijiet farmakokinetici jew farmakodinamici sinifikanti meta irbesartan ingħata flimkien ma' warfarina, prodott mediċinali metabolizzat minn CYP2C9. Ma ġewx evalwati l-effetti ta' indutturi ta' CYP2C9 bħal rifampicin fuq il-farmakokinetici 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 epidemjologika dwar ir-riskju tat-teragenocità wara espożizzjoni għal inibituri ACE matul l-ewwel tliet xhur tat-tqala ma kienitx konklussiva; madankollu, žieda žgħira fir-riskju ma tistax tiġi eskluża. Filwaqt li ma hemm ebda data epidemjologika dwar ir-riskji b'Inibituri ta' Reċetturi ta' Angiotensin II (AIIRAs), jistgħu jeżistu riskji simili għal din il-klassi ta' mediċini. Sakemm terapija AIIRA kontinwa mhijiex meqjusa essenzjali, il-pazjenti li jkunu qegħdin jippjanaw li joħroġu 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 tossicITÀ tal-fetu uman (tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi, oligohydramnios, tnaqqis fl-ossifikazzjoni tal-għadam tar-ras) u tossicITÀ neonatali (nuqqas fil-funzjoni tal-kliewi, pressjoni baxxa, iperkalemija) (Ara sezzjoni 5.3).

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

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

### Treddigh:

Minhabba li m'hemm l-ebda informazzjoni disponibbli dwar l-użu ta' Karvea waqt il-perjodu ta' treddigh, Karvea 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 tiegħujigħu eliminati mill-halib tas-sider tal-bniedem. Dejta farmakodinamika / tossikologika fil-firien uriet li kien hemm eliminazzjoni ta' irbesartan jew il-metaboliti tiegħu fil-halib 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' tossicITÀ 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 jzomm f' moħħu li xi kultant jista' jhoss xi sturdament jew għeja waqt kura kontra l-pessjoni għolja.

## 4.8 Effetti mhux mixtieqa

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

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

It-tabella li ġejja tippreżenta r-reazzjonijiet avversi tal-medicina li ġew irrappurtati fi provi kliniċi kkontrollati bi plaċebo 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 dijabetiċi bi pressjoni għolja b'insuffiċjenza renali kronika u proteinurja ċara u iżjed milli fil-grupp tal-plaċebo.

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

Reazzjonijiet avversi rrapurtati 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, toraċiċi u medjastinali

Mhux komuni: sogħla

#### Disturbi gastro-intestinali

Komuni: dardir/rimettar

Mhux komuni: dijarea, dispepsja/hruq fl-istonku

Mhux magħrufa: indeboliment fis-sens tat-togħma

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

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

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

Mhux magħrufa: vaskulite lewkoċitoklastika

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

Komuni: uġiġh muskolu-skeletriku\*  
Mhux magħrufa: artralġja, mijalġja (f'xi każijiet assoċjata ma' zieda fil-livelli ta' creatine kinase fil-plażma), buġhawwieġ 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 hafna: Iperkalimja\* ġrat iktar frekwenti f'pazjenti dijabetiċi ikkurati b'irbesartan milli bil-plaċebo. F'pazjenti dijabetiċi bi pressjoni għolja b'mikroalbuminurja u b'funzjoni renali normali, iperkalimja ( $\geq 5.5$  mEq/L) ġrat f'29.4% (jiġifieri komuni hafna) tal-pazjenti fil-grupp li hadu 300 mg ta' irbesartan u fi 22% tal-pazjenti fil-grupp tal-plaċebo. F'pazjenti dijabetiċi bi pressjoni għolja b'insuffiċjenza renali kronika u bi proteinuria li tidher, iperkalimja ( $\geq 5.5$  mEq/L) ġrat f'46.3% tal-pazjenti fil-grupp ta' irbesartan u f'26.3% tal-pazjenti fil-grupp tal-plaċebo.

Komuni: židiet sinifikanti tal-kreatina kinazi fil-plażma ġew osservati frekwentement (1.7%) f'individwi li hadu l-kura b'irbesartan. L-ebda židiet minn dawn ma ġew assoċjati ma' episodji muskolu-skeletriċi li jistgħu jiġu identifikati klinikament.

F'1.7% tal-pazjenti bi pressjoni għolja b'mard dijabetiku avanzat renali kkurati b'irbesartan, kien osservat tnaqqis fl-emoglobina\*, li ma kienx klinikament sinifikanti.

#### Popolazzjoni pedjatrika

Fi prova li fiha l-partecipanti 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 ġimghat: uġiġh ta' ras (7.9%), pressjoni baxxa (2.2%), sturdament (1.9%), sogħla (0.9%). Fil-perjodu ta' 26 ġimgha ta' din il-prova open-label, l-aktar anomaliji frekwenti tal-laboratorju li ġew osservati kienu židiet fil-kreatina (6.5%) u valuri għoljin ta' CK fi 2% tat-tfal riċevituri.

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

## 4.9 Doża eċċessiva

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

## 5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

### 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Kodiċi ATC : C09C A04.

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

#### Effikaċja klinika:

##### *Pressjoni għolja*

Irbesartan inizzel il-pressjoni b'tibdil minimali fir-rata tat-taħbit tal-qalb. It-tnaqqis fil-pressjoni huwa relatat mad-doża ta' darba kuljum fid-doża tal-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 daww bil-plaċebo.

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

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

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

L-effikaċja ta' Karvea ma hijiex influwenzata bl-età jew sess. 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 inġhata 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-demem b'0.5 mg/kg (baxx), 1.5 mg/kg (medju) u 4.5 mg/kg (għoli) livelli mixtieqa ddożati ta' irbesartan kienu evalwati fi 318-il tifel u tifla u adoloxxenti ta' bejn is-6 u s-16-il sena bi pressjoni għolja jew f'riskju (dijabetiċi, passat ta' pressjoni għolja fil-familja) fuq perjodu ta' tliet ġimgħat. Fl-aħħar tat-tliet ġimgħat it-tnaqqis medju mill-linja bażi fil-varjabbli primarju ta' effikaċja, il-pressjoni tad-demem 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 id-doži. Il-bidla medja aġġustata fil-pressjoni tad-demem 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-ġimgħatejn ta' wara fejn il-pazjenti ġew re-randomised jew għal prodott mediċinali attiv jew għal placebo, il-pazjenti fuq placebo kellhom židiet 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 qabblat Karvea, amlodipine u placebo. F'1,715-il pazjent bi pressjoni għolja u b'dijabete tip 2, proteinuria  $\geq 900$  mg/jum u kreatinina fis-serum li tvarja minn 1.0-3.0 mg/dl, ġew eżaminati l-effetti fit-tul (medja ta' 2.6 sena) ta' Karvea fuq l-avvanz ta' mard renali u l-kawżi kollha ta' mortalità. Il-pazjenti nġhataw doża aġġustata minn 75 mg għal doża ta' manteniment ta' 300 mg ta' Karvea, minn 2.5 mg għal 10 mg ta' amlodipine, jew placebo skont kemm felħu. Il-pazjenti fil-gruppi ta' kura kollha tipikament irċevew bejn 2 u 4 mediċini kontra l-pressjoni għolja (p.e. diuretici, beta blockers, alpha blockers) biex laħqu il-livell imfassal minn qabel ta' pressjoni ta'  $\leq 135/85$  mmHg jew tnaqqis ta' 10 mmHg fil-pressjoni sistolika jekk il-linja bażi kienet  $> 160$  mmHg. Sittin fil-mija (60%) ta' pazjenti fil-grupp tal-placebo laħqu dan it-targit tal-pressjoni fil-waqt li din il-figura kienet 76% u 78% fil-gruppi t'irbesartan u amlodipine rispettivament. Irbesartan b'mod sinifikattiv naqqas ir-riskju relattiv fl-endpoint primarju kombinat fejn il-kreatinina fis-serum tirdoppja, mard renali fl-aħħar stadju (ESRD) jew mortalità mill-kawżi kollha. Madwar 33% tal-pazjenti fil-grupp t'irbesartan laħqu l-endpoint primarju renali kompost mqabbel ma' 39% u 41% fil-gruppi tal-placebo u amlodipine [20% tnaqqis relattiv tar-riskju kontra l-placebo ( $p = 0.024$ ) u 23% tnaqqis relattiv tar-riskju mqabbel ma' amlodipine ( $p = 0.006$ )]. Meta il-komponenti individwali 'tal-endpoint primarju ġew analiżżati, 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' tneħħija t'albumina ġew assessjati għall-effett tal-kura. Fis-sotto gruppi tan-nisa u ta' dawk ta' razza sewda li irrappreżentaw 32% u 26% rispettivament tal-popolazzjoni kollha li ħadet sehem fl-istudju, ma deherx benefiċċju renali, għalkemm l-intervalli ta' kunfidenza ma jeskluduhx. Għall-endpoint sekondarju ta' każijiet kardjovaskulari fatali u mhux fatali, ma kienx hemm differenza bejn it-tliet gruppi tal-pazjenti fil-popolazzjoni totali, għalkemm inċidenza akbar ta' MI mhux fatali 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 žieda fl-inċidenza ta' MI mhux fatali u puplesija f'nisa fil-grupp bil-kura fuq l-irbesartan meta mqabbel mal-grupp bil-kura ibbażata fuq amlodipine, waqt li l-ammissjoni fl-isptar minħabba kollass tal-qalb naqset fil-popolazzjoni kollha. Madankollu, spjegazzjoni xierqa għal dawn is-sejbiet fin-nisa għadha ma ġietx identifikata.

L-istudju ta' "L-effetti ta' Irbesartan fuq il-Mikroalbuminuria fil-Pazjenti bi Pressjoni Gholja b'Tip 2 ta' Diabete Mellitus (IRMA)" juri li irbesartan 300 mg jittardja il-progressjoni għal proteinuria li tidher f'pazjenti b'mikroalbuminuria. IRMA 2 kien studju double blind ikkontrollat bil-placebo ta' morbożità f'590 pazjenti b'tip 2 ta' dijabete, mikroalbuminuria (30-300 mg/jum) u funzjoni renali normali (kreatinina fis-serum  $\leq 1.5$  mg/dl fl-irġiel u  $< 1.1$  mg/dl fin-nisa). L-istudju eżamina l-effetti fit-tul (sentejn) ta' Karvea fuq il-progressjoni għal proteinuria klinikali (li tidher) (ir-rata ta' tneħħija t'albumina 'mal-urina (UAER)  $> 300$  mg/jum, u żjieda f' UAER 'tal-inqas 30% mill-linja bażi). L-għan predefinit kien għall-pressjoni ta'  $\leq 135/85$  mmHg. Mediċini kontra l-pressjoni għolja addizzjonali (li jeskludu inibituri t'ACE, antagonisti tar-riċetturi angiotensin-II u dihydropyridine calcium blockers) ġew miżjuda skont il-htieġa biex iġhinu fl-ilhuq ta' l-għan tal-pressjoni. Waqt li pressjoni simili għet milhuqa 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-risku 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' Karvea 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 aħhari. VA NEPHRON-D kien studju li twettaq f'pazjenti b'dijabete mellitus tip 2 u nefropatija dijabetika.

Dawn l-istudji ma wrew l-ebda effett ta' benefiċċju sinifikanti fuq ir-riżultati renali u/jew kardjovaskulari u l-mortalità, filwaqt li 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 dijabetika.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) kien studju maħsub biex jittestja l-benefiċċju li jiżdied aliskiren ma' terapija standard ta' inibitur ta' ACE jew imblokkatur tar-riċetturi ta' angiotensin II f'pazjenti b'dijabete mellitus tip 2 u mard kroniku tal-kliwi, mard kardjovaskulari, jew it-tnejn. L-istudju twaqqaf kmieni minhabba żieda fir-riskju ta' riżultati avversi. Mewt kardjovaskulari u puplesija t-tnejn kienu numerikament iktar frekwenti fil-grupp ta' aliskiren milli fil-grupp tal-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-għoti ta'  $^{14}\text{C}$  irbesartan mill-ħalq jew ġol-vini, 80-85% tar-radjuattività li tiċċirkola fil-plażma hi attribwita għal irbesartan mhux mibdul. Irbesartan jiġi metabolizzat bil-fwied permezz tal-konjugazzjoni ma' glucoronide u ta' ossidazzjoni. Il-metabolit l-iktar importanti li jiċċirkola huwa irbesartan glucuronide (madwar 6%). Studji *in vitro* indikaw li irbesartan huwa primarjament ossidat bl-enzima cytochrome P450 CYP2C9; l-isoenzima CYP3A4 għandha effett negligibbli.

### Linearità/nuqqas ta' linearità

Irbesartan jesibixxi farmakokinetika lineari u proporzjonata tad-doża fuq il-firxa mad-doża ta' 10 sa 600 mg. Inqas minn zieda proporzjonali t'assorbiment orali b'doži 'il fuq minn 600 mg (id-doppju tad-doża massima rrikmandata) ġie osservat; għalfejn jiġri dan għadu mhux magħruf. L-ogħla konċentrazzjonijiet fil-plażma jintlehu 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 jintlehu 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 t'irbesartan. Mhemmx bżonn ta' aġġustar tad-doża f'pazjenti nisa. Il-valuri ta' irbesartan AUC u  $C_{\max}$  kienu xi ftit ogħla f'individwi akbar fl-età ( $\geq 65$  sena) milli f'individwi żgħar (18-40 sena). Madankollu, il-half-life terminali ma tbiddlitx b'mod sinifikattiv. M'hemmx bżonn aġġustar ta' doża f'persuni akbar fl-età.

### Eliminazzjoni

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

### Popolazzjoni pedjatrika

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

### Indeboliment renali

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

### Indeboliment epatiku

F'pazjenti b'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 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

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

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

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

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

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

3 snin.

### 6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

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

Pakketti ta' 14-il pillola f'folji tal-PVC/PVDC/Aluminju.  
Pakketti ta' 28 pillola f'folji tal-PVC/PVDC/Aluminju.

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

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

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

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

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

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Franza

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

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

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

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

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

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

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Karvea 300 mg pilloli.

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha 300 mg irbesartan.

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

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

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola.

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

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

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

#### Pożoloġija

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

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

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

Il-benefiċċju renali muri b'Karvea f'pazjenti b'dijabete ta' tip 2 li għandhom pressjoni għolja huwa bbażat fuq studji fejn irbesartan intuża flimkien ma' mediċini oħra ta' kontra l-pressjoni għolja kif meħtieġ, biex jintlaħaq il-livell mixtieq ta' pressjoni (ara 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. Wieħed għandu jikkonsidera doża inqas fil-bidu (75 mg) f'pazjenti li qed jagħmlu l-emodijalisi (ara sezzjoni 4.4).

### *Indeboliment epatiku*

M'hemmx b'zonn ta' agġustament tad-doża f'pazjenti b'indeboliment epatiku hafif għal moderat. Għad m'hemmx esperjenza klinika f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever.

### *Persuni akbar fl-età*

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

### *Popolazzjoni pedjatrika*

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

### Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu orali

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

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

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

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

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

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

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

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

Pazjenti bi pressjoni għolja li għandhom dijabete ta' tip 2 u mard renali: l-effetti ta' irbesartan kemm fuq il-proċessi renali kif ukoll daww kardjovaskulari ma kinux l-istess fis-settijiet tal-gruppi kollha, waqt analiżi li saret fl-istudju ma' pazjenti b'mard renali avanzat. B'mod partikolari, dawn dehru 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 taht is-superviżjoni ta' speċjalista u tkun suġġetta 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'Karvea, speċjalment fil-preżenza t'indeboliment renali, proteinuria ovsja minħabba 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).

Ipoqliċemija: Karvea 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).

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

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

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

Kif osservat f'inibituri ta' enzimi li jikkonvertu angiotensin, irbesartan u l-antagonisti ta' angiotensin l-oħrajn huma apparentament inqas effettivi biex inizzju l-pressjoni f'nies suwed milli f'dawk li mhumiex suwed, possibilment minħabba 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 joħroġu tqal għandhom jinqalbu għal trattamenti ta' kontra pressjoni għolja alternattivi li għandhom profil ta' sigurtà stabbilit sabiex jintużaw waqt it-tqala. Meta tiġi ddijanostikata tqala, trattament b'AIIRAs għandu jitwaqqaf minnufih, u jekk xieraq, għandha tinbeda terapija alternattiva (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.6).

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

Eċċipjenti:

Karvea 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 jieħdu din il-mediċina.

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

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

Dijuretici u medicini oħra kontra l-pessjoni għolja: medicini oħra kontra l-pessjoni għolja jistgħu jzidu l-effetti ta' tnaqqis fil-pessjoni ta' irbesartan; madankollu Karvea ingħata mingħajr periklu ma' medicini oħra ta' kontra l-pessjoni għolja, bħal beta-blockers, imblokkaturi tal-kanali ta' calcium li jahdmu fit-tul, u dijuretici thiazides. Kura li ssir qabel b'dozi għoljin ta' dijuretici tista' tirriżulta f'nuqqas fil-volum u riskju ta' pressjoni baxxa meta tinbeda l-kura b'Karvea (ara sezzjoni 4.4).

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

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

Lithium: żjidiet riversibbli tal-koncentrazzjonijiet u tossiċità ta' lithium fis-serum ġew irrapportati waqt l-amministrazzjoni konkomitanti ta' lithium ma' inibituri ta' enzimi li jikkonvertu angiotensin. Effetti simili ġew irrapportati rarament hafna b'irbesartan s'issa. Għaldaqstant, din it-tahlita 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-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' insufficjenza renali akuta, u żjieda fil-potassium fis-serum, speċjalment f'pazjenti li diġà kellhom funzjoni renali baġħtuta. It-tahlita 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 darbjet u b'1.3 darbjet, rispettivament, meta ġie mogħti siegħa qabel repaglinide. F'studju ieħor, ma ġiet irrapportata ebda interazzjoni farmakokinetika rilevanti meta ż-żewġ medicini ngħataw flimkien. Għalhekk, aġġustament fid-doża ta' trattament antidijabetiku bħal repaglinide jista' jkun meħtieġ (ara sezzjoni 4.4).

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

## 4.6 Fertilità, tqala u treddigh

### Tqala

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

Evidenza epidemjologika dwar ir-riskju tat-teragenocità wara espożizzjoni għal inibituri ACE matul l-ewwel tliet xhur tat-tqala ma kienitx konklussiva; madankollu, žieda žgħira fir-riskju ma tistax tigi eskluża. Filwaqt li ma hemm ebda data epidemjologika dwar ir-riskji b'Inibituri ta' Reċetturi ta' Angiotensin II (AIIRAs), jistgħu jeżistu riskji simili għal din il-klassi ta' medicini. Sakemm terapija AIIRA kontinwa mhijiex meqjusa essenzjali, il-pazjenti li jkunu 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 tigi 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 tossicITÀ tal-fetu uman (tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi, oligohydramnios, tnaqqis fl-ossifikazzjoni tal-għadam tar-ras) u tossicITÀ neonatali (nuqqas fil-funzjoni tal-kliewi, pressjoni baxxa, iperkalemija) (Ara sezzjoni 5.3).

Jekk sehħet 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' Karvea waqt il-perjodu ta' treddigh, Karvea 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 jiġu eliminati mill-halib tas-sider tal-bniedem. Dejta farmakodinamika / tossikologika fil-firien uriet li kien hemm eliminazzjoni ta' irbesartan jew il-metaboliti tiegħu fil-halib 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' tossicITÀ 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 għeja waqt kura kontra l-pessjoni għolja.

## 4.8 Effetti mhux mixtieqa

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



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

It-tabella li ġejja tippreżenta r-reazzjonijiet avversi tal-medicina li ġew irrappurtati fi provi kliniċi kkontrollati bi plaċebo 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 dijabetiċi bi pressjoni għolja b'insuffiċjenza renali kronika u proteinurja ċara u iżjed milli fil-grupp tal-plaċebo.

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

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

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

Mhux 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, toraċiċi u medjastinali

Mhux komuni: sogħla

#### Disturbi gastro-intestinali

Komuni: dardir/rimettar

Mhux komuni: dijarea, dispepsja/hruq fl-istonku

Mhux magħrufa: indeboliment fis-sens tat-togħma

### Disturbi fil-fwied u fil-marrara

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

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

Mhux magħrufa: vaskulite lewkoċitoklastika

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

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

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

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 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 ( $\geq 5.5$  mEq/L) ġrat f'29.4% (jigifieri komuni hafna) tal-pazjenti fil-grupp li hadu 300 mg ta' irbesartan u fi 22% tal-pazjenti fil-grupp tal-placebo. F'pazjenti dijabetiċi bi pressjoni għolja b'insuffiċjenza renali kronika u bi proteinuria li tidher, iperkalimja ( $\geq 5.5$  mEq/L) ġrat f'46.3% tal-pazjenti fil-grupp ta' irbesartan u f'26.3% tal-pazjenti fil-grupp tal-placebo.

Komuni: židiet sinifikanti tal-kreatina kinazi fil-plażma ġew osservati frekwentement (1.7%) f'individwi li hadu l-kura b'irbesartan. L-ebda židiet minn dawn ma ġew assoċjati ma' episodji muskolu-skeletriċi li jistgħu jiġu identifikati klinikament.

F'1.7% tal-pazjenti bi pressjoni għolja b'mard dijabetiku avanzat renali kkurati b'irbesartan, kien osservat tnaqqis fl-emoglobina\*, li ma kienx klinikament sinifikanti.

### Popolazzjoni pedjatrika

Fi prova li fiha l-partecipanti 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 ġimghat: uġiġh ta' ras (7.9%), pressjoni baxxa (2.2%), sturdament (1.9%), sogħla (0.9%). Fil-perjodu ta' 26 ġimgha ta' din il-prova open-label, l-aktar anomaliji frekwenti tal-laboratorju li ġew osservati kienu židiet fil-kreatina (6.5%) u valuri għoljin ta' CK fi 2% tat-tfal riċevituri.

### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

## 4.9 Doża eċċessiva

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

## 5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

### 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Kodiċi ATC : C09C A04.

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

#### Effikaċja klinika:

##### *Pressjoni għolja*

Irbesartan inizzel il-pressjoni b'tibdil minimali fir-rata tat-taħbit tal-qalb. It-tnaqqis fil-pressjoni huwa relatat mad-doża ta' darba kuljum fid-doża tal-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 daww bil-plaċebo.

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

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

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

L-effikaċja ta' Karvea ma hijiex influwenzata bl-età jew sess. 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-hruġ tal-uric acid 'mal-awrina.

### Popolazzjoni pedjatrika

Tnaqqis tal-pressjoni tad-demem b'0.5 mg/kg (baxx), 1.5 mg/kg (medju) u 4.5 mg/kg (għoli) livelli mixtieqa ddożati ta' irbesartan kienu evalwati fi 318-il tifel u tifla u adoloxxenti ta' bejn is-6 u s-16-il sena bi pressjoni għolja jew f'riskju (dijabetiċi, passat ta' pressjoni għolja fil-familja) fuq perjodu ta' tliet ġimgħat. Fl-aħħar tat-tliet ġimgħat it-tnaqqis medju mill-linja bażi fil-varjabbli primarju ta' effikaċja, il-pressjoni tad-demem 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-dożi. Il-bidla medja aġġustata fil-pressjoni tad-demem 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-ġimgħatejn ta' wara fejn il-pazjenti ġew re-randomised jew għal prodott mediċinali attiv jew għal placebo, il-pazjenti fuq placebo kellhom židiet ta' 2.4 u 2.0 mmHg fis-SeSBP u SeDBP meta mqabbla ma' bidliet rispettivi ta' +0.1 u -0.3 mmHg f'dawk fuq id-dożi kollha ta' irbesartan (ara sezzjoni 4.2).

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

L-istudju "Irbesartan u n-Nefropatija bid-Diabete (IDNT)" juri li irbesartan inaqqas il-progressjoni tal-mard renali fil-pazjenti b'insuffiċjenza renali kronika u b'proteinuria li tidher. IDNT kienet prova double blind, ikkontrollata, ta' morbożità u mortalità li qabblat Karvea, amlodipine u placebo. F'1,715-il pazjent bi pressjoni għolja u b'dijabete tip 2, proteinuria  $\geq 900$  mg/jum u kreatinina fis-serum li tvarja minn 1.0-3.0 mg/dl, ġew eżaminati l-effetti fit-tul (medja ta' 2.6 sena) ta' Karvea fuq l-avvanz ta' mard renali u l-kawżi kollha ta' mortalità. Il-pazjenti ngħataw doża aġġustata minn 75 mg għal doża ta' manteniment ta' 300 mg ta' Karvea, minn 2.5 mg għal 10 mg ta' amlodipine, jew placebo skont kemm felhu. Il-pazjenti fil-gruppi ta' kura kollha tipikament irċevew bejn 2 u 4 mediċini kontra l-pressjoni għolja (p.e. diuretici, beta blockers, alpha blockers) biex laħqu il-livell imfassal minn qabel ta' pressjoni ta'  $\leq 135/85$  mmHg jew tnaqqis ta' 10 mmHg fil-pressjoni sistolika jekk il-linja bażi kienet  $> 160$  mmHg. Sittin fil-mija (60%) ta' pazjenti fil-grupp tal-placebo leħqu dan it-targit tal-pressjoni fil-waqt li din il-figura kienet 76% u 78% fil-gruppi t'irbesartan u amlodipine rispettivament. Irbesartan b'mod sinifikattiv naqqas ir-riskju relattiv fl-endpoint primarju kombinat fejn il-kreatinina fis-serum tirdoppja, mard renali fl-aħħar stadju (ESRD) jew mortalità mill-kawżi kollha. Madwar 33% tal-pazjenti fil-grupp t'irbesartan laħqu l-endpoint primarju renali kompost mqabbel ma' 39% u 41% fil-gruppi tal-placebo u amlodipine [20% tnaqqis relattiv tar-riskju kontra l-placebo ( $p = 0.024$ ) u 23% tnaqqis relattiv tar-riskju mqabbel ma' amlodipine ( $p = 0.006$ )]. Meta il-komponenti individwali 'tal-endpoint primarju ġew analiżżati, 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' tneħħija t'albumina ġew assessjati għall-effett tal-kura. Fis-sotto gruppi tan-nisa u ta' dawk ta' razza sewda li irrappreżentaw 32% u 26% rispettivament tal-popolazzjoni kollha li ħadet sehem fl-istudju, ma deherx benefiċċju renali, għalkemm l-intervalli ta' kunfidenza ma jeskluduhx. Għall-endpoint sekondarju ta' każijiet kardjovaskulari fatali u mhux fatali, ma kienx hemm differenza bejn it-tliet gruppi tal-pazjenti fil-popolazzjoni totali, għalkemm inċidenza akbar ta' MI mhux fatali 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 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 minħabba kollass tal-qalb naqset fil-popolazzjoni kollha. Madankollu, spjegazzjoni xierqa għal dawn is-sejbiet fin-nisa għadha ma ġietx identifikata.

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

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

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

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

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

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

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

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

### Assorbiment

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

### Distribuzzjoni

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

## Bijotrasformazzjoni

Wara l-ghoti ta'  $^{14}\text{C}$  irbesartan mill-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 negliġibli.

## Linearità/nuqqas ta' linearità

Irbesartan jesibixxi farmakokinetika lineari u proporzjonata tad-doża fuq il-firxa mad-doża ta' 10 sa 600 mg. Inqas minn zieda proporzjonali t'assorbiment orali b'doži 'il fuq minn 600 mg (id-doppju tad-doża massima rrikmandata) ġie osservat; għalfejn jiġri dan għadu mhux magħruf. L-ogħla koncentrazzjonijiet 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-koncentrazzjonijiet 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-koncentrazzjoni 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 ( $\geq 65$  sena) milli f'individwi żgħar (18-40 sena). Madankollu, il-half-life terminali ma tbiddlitx b'mod sinifikattiv. M'hemmx bżonn aġġustar ta' doża f'persuni akbar fl-età.

## Eliminazzjoni

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

## Popolazzjoni pedjatrika

Il-farmakokinetiċi ta' irbesartan kienu ikkalkulati fi 23 tifel u tifla bi pressjoni għolja wara l-ghoti ta' doża waħda jew aktar kuljum ta' irbesartan (2 mg/kg) sa doża massima ta' kuljum ta' 150 mg għal erba' ġimghat. 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' dawk osservati f'pazjenti adulti li jieħdu 150 mg irbesartan kuljum. Kienet osservata akkumulazzjoni limitata ta' irbesartan (18%) fil-plażma meta kienet ripetuta doża waħda kuljum.

## Indeboliment renali

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

## Indeboliment epatiku

F'pazjenti b'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 affetwat b'doži klinikament rilevanti. Fi studji mhux kliniċi ta' sigurtà, doži għoljin ta' irbesartan ( $\geq 250$  mg/kg/jum f'firien u  $\geq 100$  mg/kg/jum f'makakki) ikkawżaw tnaqqis fil-parametri taċ-ċelluli ħomor tad-demem

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

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

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

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

## **6. TAGHRIF FARMACEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

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

### **6.2 Inkompatibilitajiet**

Ma jgħoddx f'dan il-każ.

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

3 snin.

### **6.4 Prekawzzjonijiet speċjali għall-ħażna**

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

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

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

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

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

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-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/1/97/049/007-009  
EU/1/97/049/012  
EU/1/97/049/015

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

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

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

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



## **1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI**

Karvea 75 mg pilloli miksijin b'rita.

## **2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA**

Kull pillola miksija b'rita fiha 75 mg irbesartan.

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

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

## **3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA**

Pillola.

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

## **4. TAGHRIF KLINIKU**

### **4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi**

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

### **4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata**

#### Pożoloġija

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

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

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

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

#### Popolazzjonijiet Speċjali

##### *Indeboliment renali*

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

### *Indeboliment epatiku*

M'hemmx b'zonn ta' agġustament tad-doża f'pazjenti b'indeboliment epatiku hafif għal moderat. Għad m'hemmx esperjenza klinika f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever.

### *Persuni akbar fl-età*

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

### *Popolazzjoni pedjatrika*

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

### Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu orali

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

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

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

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

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

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

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

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

Pazjenti bi pressjoni għolja li għandhom dijabete ta' tip 2 u mard renali: l-effetti ta' irbesartan kemm fuq il-proċessi renali kif ukoll 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 dehru 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 taht is-superviżjoni ta' speċjalista u tkun suġġetta 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'Karvea, speċjalment fil-preżenza t'indeboliment renali, proteinuria ovsja minħabba 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).

Ipoqliċemija: Karvea 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).

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

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

Ġenerali: f'pazjenti li għandhom it-ton vaskulari u l-funzjoni renali tagħhom jiddependu l-aktar mill-attività tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone (p.e. pazjenti li jbatu minn insuffiċjenza tal-qalb kongestiva jew mard renali, inkluż stenosi tal-arterja renali), il-kura b'inibituri ta' enzimi li jikkonvertu angiotensin jew antagonisti tar-riċetturi t'angiotensin-II li jaffettwaw din is-sistema ġew assoċjati ma' pressjoni baxxa akuta, azotemja, oligurja, jew rarament insuffiċjenza akuta renali (ara sezzjoni 4.5). Bħal ma jiġri b'kull mediċina kontra il-pessjoni għolja, it-tnaqqis eċċessiv ta' pressjoni f'pazjenti li jbatu minn kardjopatiya iskemika jew minn mard kardjovaskulari iskemiku jista' jwassal għal infart mijokardijaku jew għal attakk ta' puplesija. Kif osservat f'inibituri ta' enzimi li jikkonvertu angiotensin, irbesartan u l-antagonisti ta' angiotensin l-oħrajn huma apparentament inqas effettivi biex inizzju l-pessjoni f'nies suwed milli f'dawk li mhumiex suwed, possibilmint minħabba 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 joħroġu tqal għandhom jinqalbu għal trattamenti ta' kontra pressjoni għolja alternattivi li għandhom profil ta' sigurtà stabbilit sabiex jintużaw waqt it-tqala. Meta tiġi ddiġanostikata 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:

Karvea 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-mediċina.

Karvea 75 mg pillola miksija b'rita fiha s-sodium. Din il-medicina fiha inqas minn mmol 1 ta' sodium (23 mg) f'kull pillola, jigi fieri tista' tghid essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

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

Dijuretiċi u medicini ohra kontra l-pessjoni gholja: medicini ohra kontra l-pessjoni gholja jistghu jzidu l-effetti ta' tnaqqis fil-pessjoni ta' irbesartan; madankollu Karvea inghata minghajr periklu ma' medicini ohra ta' kontra l-pessjoni gholja, bhal beta-blockers, imblokkaturi tal-kanali ta' calcium li jahdmu fit-tul, u dijuretiċi thiazides. Kura li ssir qabel b'dozi gholjin ta' dijuretiċi tista' tirrizulta f'nuqqas fil-volum u riskju ta' pressjoni baxxa meta tinbeda l-kura b'Karvea (ara sezzjoni 4.4).

Prodotti li fihom aliskiren jew inibituri ta' ACE: dejta minn provi klinici wriet li imblokk doppju tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone (RAAS) permezz tal-użu kombinat ta' inibituri ta' ACE, imblokkaturi tar-ricetturi ta' angiotensin II jew aliskiren, hu assoċjat ma' frekwenza oghla ta' avvenimenti avversi bhal pressjoni baxxa, iperkalimja u tnaqqis fil-funzjoni tal-kliwi (li jinkludi insufficjenza 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 jzidu il-livelli tal-potassium fis-serum (eż. heparina) jistghu jwasslu għal żidiet tal-potassium fis-serum u, għalhekk, mhumiex irrikmandati (ara sezzjoni 4.4).

Lithium: żjidiet reversibbli tal-koncentrazzjonijiet u tossicità 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-tahlita 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 steroidi: meta jinghataw antagonisti ta' angiotensin II flimkien ma' medicini 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 gholja.

Bhalma jseħħ bl-inibituri ACE, l-użu konkomitanti ta' antagonisti ta' angiotensin II u NSAIDs jista' jirrizulta f'żjieda fir-riskju li teħzien il-funzjoni renali, inkluża l-possibilità ta' insufficjenza renali akuta, u żjieda fil-potassium fis-serum, speċjalment f'pazjenti li diġà kellhom funzjoni renali bagħtuta. It-tahlita għandha tintuża b'attenzjoni speċjalment fl-anzjani. Il-pazjenti għandhom ikunu idrati biżżejjed u għandha tinghata 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<sub>max</sub> u l-AUC ta' repaglinide (sustrat ta' OATP1B1) b'1.8 darbiet u b'1.3 darbiet, rispettivament, meta ġie mogħti siegħa qabel repaglinide. F'studju ieħor, ma ġiet irrapportata ebda interazzjoni farmakokinetika rilevanti meta ż-żewġ medicini ngħataw flimkien. Għalhekk, aġġustament fid-doża ta' trattament antidijabetiku bhal repaglinide jista' jkun meħtieġ (ara sezzjoni 4.4).

Aktar informazzjoni dwar l-interazzjonijiet ta' irbesartan: fi studji klinici, il-farmakokinetika ta' irbesartan mhix affettwata minn hydrochlorothiazide. Irbesartan jiġi metabolizzat prinċipalment b'CYP2C9 u b'mod inqas estensiv b'glukoronidazzjoni. Ma kinux osservati interazzjonijiet farmakokinetiċi jew farmakodinamiċi sinifikanti meta irbesartan inghata flimkien ma' warfarina, prodott medicinali metabolizzat minn CYP2C9. Ma ġewx evalwati l-effetti ta' indutturi ta' CYP2C9 bhal 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 epidemjologika dwar ir-riskju tat-teragenocità wara espożizzjoni għal inibituri ACE matul l-ewwel tliet xhur tat-tqala ma kienitx konklussiva; madankollu, žieda žgħira fir-riskju ma tistax tigi eskluża. Filwaqt li ma hemm ebda data epidemjologika dwar ir-riskji b'Inibituri ta' Reċetturi ta' Angiotensin II (AIIRAs), jistgħu jeżistu riskji simili għal din il-klassi ta' medicini. Sakemm terapija AIIRA kontinwa mhijiex meqjusa essenzjali, il-pazjenti li jkunu 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 tigi 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 tossicITÀ tal-fetu uman (tnaqqs fil-funzjoni tal-kliewi, oligohydramnios, tnaqqis fl-ossifikazzjoni tal-għadam tar-ras) u tossicITÀ neonatali (nuqqas fil-funzjoni tal-kliewi, pressjoni baxxa, iperkalemija) (Ara sezzjoni 5.3).

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

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

### Treddigh:

Minhabba li m'hemm l-ebda informazzjoni disponibbli dwar l-użu ta' Karvea waqt il-perjodu ta' treddigh, Karvea 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 tiegħujigħu eliminati mill-halib tas-sider tal-bniedem. Dejta farmakodinamika / tossikologika fil-firien uriet li kien hemm eliminazzjoni ta' irbesartan jew il-metaboliti tiegħu fil-halib 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' tossicITÀ 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 għeja waqt kura kontra l-pessjoni għolja.

## 4.8 Effetti mhux mixtieqa

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

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

It-tabella li ġejja tippreżenta r-reazzjonijiet avversi tal-medicina li ġew irrappurtati fi provi kliniċi kkontrollati bi plaċebo 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 dijabetiċi bi pressjoni għolja b'insuffiċjenza renali kronika u proteinurja ċara u iżjed milli fil-grupp tal-plaċebo.

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

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

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

Mhux 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, toraċiċi u medjastinali

Mhux komuni: sogħla

#### Disturbi gastro-intestinali

Komuni: dardir/rimettar

Mhux komuni: dijarea, dispepsja/hruq fl-istonku

Mhux magħrufa: indeboliment fis-sens tat-togħma

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

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

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

Mhux magħrufa: vaskulite lewkoċitoklastika

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

Komuni: uġiġh muskolu-skeletriku\*  
Mhux magħrufa: artralġja, mijalġja (f'xi każijiet assoċjata ma' zieda fil-livelli ta' creatine kinase fil-plażma), buġhawwieġ 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 hafna: Iperkalimja\* ġrat iktar frekwenti f'pazjenti dijabetiċi ikkurati b'irbesartan milli bil-plaċebo. F'pazjenti dijabetiċi bi pressjoni għolja b'mikroalbuminurja u b'funzjoni renali normali, iperkalimja ( $\geq 5.5$  mEq/L) ġrat f'29.4% (jiġifieri komuni hafna) tal-pazjenti fil-grupp li hadu 300 mg ta' irbesartan u fi 22% tal-pazjenti fil-grupp tal-plaċebo. F'pazjenti dijabetiċi bi pressjoni għolja b'insuffiċjenza renali kronika u bi proteinuria li tidher, iperkalimja ( $\geq 5.5$  mEq/L) ġrat f'46.3% tal-pazjenti fil-grupp ta' irbesartan u f'26.3% tal-pazjenti fil-grupp tal-plaċebo.

Komuni: židiet sinifikanti tal-kreatina kinazi fil-plażma ġew osservati frekwentement (1.7%) f'individwi li hadu l-kura b'irbesartan. L-ebda židiet minn dawn ma ġew assoċjati ma' episodji muskolu-skeletriċi li jistgħu jiġu identifikati klinikament.

F'1.7% tal-pazjenti bi pressjoni għolja b'mard dijabetiku avanzat renali kkurati b'irbesartan, kien osservat tnaqqis fl-emoglobina\*, li ma kienx klinikament sinifikanti.

#### Popolazzjoni pedjatrika

Fi prova li fiha l-partecipanti 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 ġimġhat: uġiġh ta' ras (7.9%), pressjoni baxxa (2.2%), sturdament (1.9%), sogħla (0.9%). Fil-perjodu ta' 26 ġimġha ta' din il-prova open-label, l-aktar anomaliji frekwenti tal-laboratorju li ġew osservati kienu židiet fil-kreatina (6.5%) u valuri għoljin ta' CK fi 2% tat-tfal riċevituri.

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

## 4.9 Doża eċċessiva

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

#### Mekkanizmu ta' azzjoni

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

#### Effikaċja klinika:

##### *Pressjoni għolja*

Irbesartan inizzel il-pressjoni b'tibdil minimali fir-rata tat-taħbit tal-qalb. It-tnaqqis fil-pressjoni huwa relatat mad-doża ta' darba kuljum fid-doża tal-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 daww bil-plaċebo.

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

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

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

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



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

### Popolazzjoni pedjatrika

Tnaqqis tal-pressjoni tad-demmm b'0.5 mg/kg (baxx), 1.5 mg/kg (medju) u 4.5 mg/kg (gholi) livelli mixtieqa ddozati ta' irbesartan kienu evalwati fi 318-il tifel u tifla u adoloxxenti ta' bejn is-6 u s-16-il sena bi pressjoni gholja jew f'riskju (dijabetici, passat ta' pressjoni gholja fil-familja) fuq perjodu ta' tliet gimghat. Fl-ahhar tat-tliet gimghat it-tnaqqis medju mill-linja bazi fil-varjabbli primarju ta' effikacija, il-pressjoni tad-demmm sistolika mehuda meta pazjent ikun bil-qieghda (SeSBP) kienet 11.7 mmHg (doza baxxa), 9.3 mmHg (doza medja), 13.2 mmHg (doza gholja). L-ebda differenza sinifikanti ma kienet tidher bejn dawn id-dozi. Il-bidla medja aggstata fil-pressjoni tad-demmm diastolika mehuda meta pazjent ikun bil-qieghda (SeDBP) kienet kif gej: 3.8 mmHg (doza baxxa), 3.2 mmHg (doza medja), 5.6 mmHg (doza gholja). Fuq il-perjodu tal-gimaghtejn ta' wara fejn il-pazjenti gew re-randomised jew ghal prodott medicinali attiv jew ghal placebo, il-pazjenti fuq placebo kellhom zidiet 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-dozi kollha ta' irbesartan (ara sezzjoni 4.2).

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

L-istudju "Irbesartan u n-Nefropatija bid-Diabete (IDNT)" juri li irbesartan inaqas il-progressjoni tal-mard renali fil-pazjenti b'insufficjenza renali kronika u b'proteinuria li tidher. IDNT kienet prova double blind, ikkontrollata, ta' morbozita u mortalita li qabblat Karvea, amlodipine u placebo. F'1,715-il pazjent bi pressjoni gholja u b'dijabete tip 2, proteinuria  $\geq 900$  mg/jum u krejatinina fis-serum li tvarja minn 1.0-3.0 mg/dl, gew ezaminati l-effetti fit-tul (medja ta' 2.6 sena) ta' Karvea fuq l-avvanz ta' mard renali u l-kawzi kollha ta' mortalita. Il-pazjenti nghataw doza aggstata minn 75 mg ghal doza ta' manteniment ta' 300 mg ta' Karvea, minn 2.5 mg ghal 10 mg ta' amlodipine, jew placebo skont kemm felhu. Il-pazjenti fil-gruppi ta' kura kollha tipikament ircevev bejn 2 u 4 medicini kontra l-pressjoni gholja (p.e. diuretici, beta blockers, alpha blockers) biex lahq il-livell infassal minn qabel ta' pressjoni ta'  $\leq 135/85$  mmHg jew tnaqqis ta' 10 mmHg fil-pressjoni sistolika jekk il-linja bazi kienet  $> 160$  mmHg. Sittin fil-mija (60%) ta' pazjenti fil-grupp tal-placebo lehq dan it-targit tal-pressjoni fil-waqt li din il-figura kienet 76% u 78% fil-gruppi t'irbesartan u amlodipine rispettivament. Irbesartan b'mod sinifikattiv naqqas ir-riskju relattiv fl-endpoint primarju kombinat fejn il-krejatinina fis-serum tirdoppja, mard renali fl-ahhar stadju (ESRD) jew mortalita mill-kawzi kollha. Madwar 33% tal-pazjenti fil-grupp t'irbesartan lahq 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 gew analizzati, l-ebda effett fil-mortalita mill-kawzi kollha ma gie osservat, fil-waqt li tendenza posittiva fit-tnaqqis f'ESRD u tnaqqis sinifikanti fil-krejatinina fis-serum milli tirdoppja gew osservati.

Sotto gruppi ta' sess, razza, eta, tul tad-dijabete, l-linja bazi tal-pressjoni, krejatinina fis-serum, u rata ta' tnehhija t'albumina gew assessjati ghall-effett tal-kura. Fis-sotto gruppi tan-nisa u ta' dawk ta' razza sewda li irrapprezentaw 32% u 26% rispettivament tal-popolazzjoni kollha li hadet sehem fl-istudju, ma deherx beneficcju renali, ghalkemm l-intervalli ta' kunfidenza ma jeskluduhx. Ghall-endpoint sekondarju ta' kazijiet kardjovaskulari fatali u mhux fatali, ma kienx hemm differenza bejn it-tlett gruppi tal-pazjenti fil-popolazzjoni totali, ghalkemm incidenza akbar ta' MI mhux fatali giet murija f'nisa u incidenza inqas ta' MI mhux fatali giet murija f'irgiel fil-grupp t'irbesartan kontra l-grupp ibbazat fuq il-placebo. Kien hemm zieda fl-incidenza ta' MI mhux fatali u puplesija f'nisa fil-grupp bil-kura fuq l-irbesartan meta mqabbel mal-grupp bil-kura ibbazata fuq amlodipine, waqt li l-ammissjoni fl-isptar minhabba kollass tal-qalb naqset fil-popolazzjoni kollha. Madankollu, spjegazzjoni xierqa ghal dawn is-sejbiet fin-nisa ghadha ma gietx identifikata.

L-istudju ta' "L-effetti ta' Irbesartan fuq il-Mikroalbuminuria fil-Pazjenti bi Pressjoni Gholja b'Tip 2 ta' Diabete Mellitus (IRMA)" juri li irbesartan 300 mg jittardja il-progressjoni ghal proteinuria li tidher f'pazjenti b'mikroalbuminuria. IRMA 2 kien studju double blind ikkontrollat bil-placebo ta' morbozita f'590 pazjenti b'tip 2 ta' dijabete, mikroalbuminuria (30-300 mg/jum) u funzjoni renali normali (kreatinina fis-serum  $\leq 1.5$  mg/dl fl-irgiel u  $< 1.1$  mg/dl fin-nisa). L-istudju ezamina l-effetti

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

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

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

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

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

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

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

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

### Assorbiment

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

### Distribuzzjoni

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

### Bijotrasformazzjoni

Wara l-għoti ta'  $^{14}\text{C}$  irbesartan mill-ħalq jew ġol-vini, 80-85% tar-radjuattività li tiċċirkola fil-plażma hi attribwita għal irbesartan mhux mibdul. Irbesartan jiġi metabolizzat bil-fwied permezz tal-

konjugazzjoni ma' glucoronide u ta' ossidazzjoni. Il-metabolit l-iktar importanti li jiċċirkola huwa irbesartan glucuronide (madwar 6%). Studji *in vitro* indikaw li irbesartan huwa primarjament ossidat bl-enzima cytochrome P450 CYP2C9; l-isoenzima CYP3A4 għandha effett negligibli.

#### Linearità/nuqqas ta' linearità

Irbesartan jesibixxi farmakokinetika lineari u proporzjonata tad-doża fuq il-firxa mad-doża ta' 10 sa 600 mg. Inqas minn zieda proporzjonali t'assorbiment orali b'doži 'il fuq minn 600 mg (id-doppju tad-doża massima rrikmandata) 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 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 ( $\geq 65$  sena) milli f'individwi żgħar (18-40 sena). Madankollu, il-half-life terminali ma tbiddlitx b'mod sinifikattiv. M'hemmx bżonn aġġustar ta' doża f'persuni akbar fl-età.

#### Eliminazzjoni

Irbesartan u il-metaboliti tiegħu jiġu eliminati permezz ta' sistemi biljari u renali. Wara l-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' ġimghat. 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'ċirrozi ħafifa għal moderata, il-parametri farmakokinetiċi ta' irbesartan ma jitbidlux b'mod sinifikanti.

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

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

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

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

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

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

Studji fuq animali b'irbesartan urew effetti tossiċi li jgħaddu (żieda fil-formazzjoni tal-ħofor fil-pelvi renali, hydroureter, jew edema ta' taħt il-ġilda) fil-feti tal-firien, li ġew riżolvuti wara it-twelid. Fil-fniek, abort jew reassorbiment kmieni 'tal-embriju kienu innotati b' doži li kkaġunaw tossicità 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 jgħoddx f'dan il-każ.

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

3 snin.

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

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

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

Pakketti ta' 14-il pillola miksija b'rita f'folji tal-PVC/PVDC/Aluminju.  
Pakketti ta' 28 pillola miksija b'rita f'folji tal-PVC/PVDC/Aluminju.  
Pakketti ta' 30 pillola miksija b'rita f'folji tal-PVC/PVDC/Aluminju.  
Pakketti ta' 56 pillola miksija b'rita f'folji tal-PVC/PVDC/Aluminju.  
Pakketti ta' 84 pillola miksija b'rita f'folji tal-PVC/PVDC/Aluminju.

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

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

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

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

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

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Franza

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

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

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 27 t'Awissu 1997  
Data tal-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

Karvea 150 mg pilloli miksijin b'rita.

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 150 mg irbesartan.

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

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

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola.

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

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

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

#### Pożoloġija

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

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

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

Il-benefiċċju renali muri b'Karvea f'pazjenti b'dijabete ta' tip 2 li għandhom pressjoni għolja huwa bbażat fuq studji fejn irbesartan intuża flimkien ma' mediċini oħra ta' kontra l-pressjoni għolja kif meħtieġ, biex jintlaħaq il-livell mixtieq ta' pressjoni (ara 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. Wieħed għandu jikkonsidera doża inqas fil-bidu (75 mg) f'pazjenti li qed jagħmlu l-omodijalisi (ara sezzjoni 4.4).

### *Indeboliment epatiku*

M'hemmx b'zonn ta' agġustament tad-doża f'pazjenti b'indeboliment epatiku hafif 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 b'zonn ta' agġustament tad-doża f'persuni akbar fl-età.

### *Popolazzjoni pedjatrika*

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

### Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu orali

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

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

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

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

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

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

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

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

Pazjenti bi pressjoni għolja li għandhom dijabete ta' tip 2 u mard renali: l-effetti ta' irbesartan kemm fuq il-proċessi renali kif ukoll daww kardjovaskulari ma kinux l-istess fis-settijiet tal-gruppi kollha, waqt analiżi li saret fl-istudju ma' pazjenti b'mard renali avvanzat. B'mod partikolari, dawn dehru 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 suġġetta 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'Karvea, speċjalment fil-preżenza t'indeboliment renali, proteinuria ovsja minħabba 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).

Ipoqliċemija: Karvea 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).

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

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

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

Kif osservat f'inibituri ta' enzimi li jikkonvertu angiotensin, irbesartan u l-antagonisti ta' angiotensin l-oħrajn huma apparentament inqas effettivi biex inizzju l-pressjoni f'nies suwed milli f'dawk li mhumiex suwed, possibilmint minħabba li hemm prevelanza oġħla 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 ddiġanostikata 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:

Karvea 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-mediċina.



Karvea 150 mg pillola miksija b'rita fiha s-sodium. Din il-medicina fiha inqas minn mmol l ta' sodium (23 mg) f'kull pillola, jiggifieri tista' tghid essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

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

Dijuretici u medicini oħra kontra l-pessjoni għolja: medicini oħra kontra l-pessjoni għolja jistgħu jzidu l-effetti ta' tnaqqis fil-pessjoni ta' irbesartan; madankollu Karvea ingħata mingħajr periklu ma' medicini oħra ta' kontra l-pessjoni għolja, bħal beta-blockers, imblokkaturi tal-kanali ta' calcium li jahdmu fit-tul, u dijuretici thiazides. Kura li ssir qabel b'dozi għoljin ta' dijuretici tista' tirriżulta f'nuqqas fil-volum u riskju ta' pressjoni baxxa meta tinbeda l-kura b'Karvea (ara sezzjoni 4.4).

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

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

Lithium: żjidiet riversibbli tal-koncentrazzjonijiet u tossiċità ta' lithium fis-serum ġew irrapportati waqt l-amministrazzjoni konkomitanti ta' lithium ma' inibituri ta' enzimi li jikkonvertu angiotensin. Effetti simili ġew irrapportati rarament hafna b'irbesartan s'issa. Għaldaqstant, din it-tahlita 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-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 baġħtuta. It-tahlita 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 medicini 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 klinici, il-farmakokinetika ta' irbesartan mhix affettwata minn hydrochlorothiazide. Irbesartan jiġi metabolizzat prinċipalment b'CYP2C9 u b'mod inqas estensiv b'glukoronidazzjoni. Ma kinux osservati interazzjonijiet farmakokinetici jew farmakodinamici sinifikanti meta irbesartan ingħata flimkien ma' warfarina, prodott mediċinali metabolizzat minn CYP2C9. Ma ġewx evalwati l-effetti ta' indutturi ta' CYP2C9 bħal rifampicin fuq il-farmakokinetici t'irbesartan. Il-farmakokinetika ta' digoxin ma tbidlitx bit-tehid 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 epidemjologika dwar ir-riskju tat-teragenocità wara espożizzjoni għal inibituri ACE matul l-ewwel tliet xhur tat-tqala ma kienitx konklussiva; madankollu, žieda žgħira fir-riskju ma tistax tigi eskluża. Filwaqt li ma hemm ebda data epidemjologika dwar ir-riskji b'Inibituri ta' Reċetturi ta' Angiotensin II (AIIRAs), jistgħu jeżistu riskji simili għal din il-klassi ta' medicini. Sakemm terapija AIIRA kontinwa mhijiex meqjusa essenzjali, il-pazjenti li jkunu 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 tigi 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 tossicITÀ tal-fetu uman (tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi, oligohydramnios, tnaqqis fl-ossifikazzjoni tal-għadam tar-ras) u tossicITÀ neonatali (nuqqas fil-funzjoni tal-kliewi, pressjoni baxxa, iperkalemija) (Ara sezzjoni 5.3).

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

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

### Treddigh:

Minhabba li m'hemm l-ebda informazzjoni disponibbli dwar l-użu ta' Karvea waqt il-perjodu ta' treddigh, Karvea 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 jiġu eliminati mill-halib tas-sider tal-bniedem. Dejta farmakodinamika / tossikologika fil-firien uriet li kien hemm eliminazzjoni ta' irbesartan jew il-metaboliti tiegħu fil-halib 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' tossicITÀ 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 għeja 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 kienitx differenti bejn daww li hađu irbesartan (56.2%) u l-grupp li ha l-placebo (56.5%). Twaqqif minhabba xi effetti avversi kliniċi jew tal-laboratorju kienu inqas frekwenti fil-pazjenti kkurati b'irbesartan (3.3%) milli fil-pazjenti kkurati bil-placebo (4.5%). L-inċidenza ta' effetti avversi ma kienitx relatata mad-doża (doża li ngħatat fil-firxa rrikmandata), sess, età, razza, jew mat-tul tal-kura.

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

It-tabella li ġejja tippreżenta r-reazzjonijiet avversi tal-medicina li ġew irrappurtati fi provi kliniċi kkontrollati bi plaċebo 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 dijabetiċi bi pressjoni għolja b'insuffiċjenza renali kronika u proteinurja ċara u iżjed milli fil-grupp tal-plaċebo.

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

Reazzjonijiet avversi rrapurtati 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, toraċiċi u medjastinali

Mhux komuni: sogħla

#### Disturbi gastro-intestinali

Komuni: dardir/rimettar

Mhux komuni: dijarea, dispepsja/hruq fl-istonku

Mhux magħrufa: indeboliment fis-sens tat-togħma

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

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

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

Mhux magħrufa: vaskulite lewkoċitoklastika

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

Komuni: uġiġh muskolu-skeletriku\*  
Mhux magħrufa: artralġja, mijalġja (f'xi każijiet assoċjata ma' zieda fil-livelli ta' creatine kinase fil-plażma), buġhawwieġ 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 hafna: Iperkalimja\* ġrat iktar frekwenti f'pazjenti dijabetiċi ikkurati b'irbesartan milli bil-plaċebo. F'pazjenti dijabetiċi bi pressjoni għolja b'mikroalbuminurja u b'funzjoni renali normali, iperkalimja ( $\geq 5.5$  mEq/L) ġrat f'29.4% (jigifieri komuni hafna) tal-pazjenti fil-grupp li hadu 300 mg ta' irbesartan u fi 22% tal-pazjenti fil-grupp tal-plaċebo. F'pazjenti dijabetiċi bi pressjoni għolja b'insuffiċjenza renali kronika u bi proteinuria li tidher, iperkalimja ( $\geq 5.5$  mEq/L) ġrat f'46.3% tal-pazjenti fil-grupp ta' irbesartan u f'26.3% tal-pazjenti fil-grupp tal-plaċebo.

Komuni: židiet sinifikanti tal-kreatina kinazi fil-plażma ġew osservati frekwentement (1.7%) f'individwi li hadu l-kura b'irbesartan. L-ebda židiet minn dawn ma ġew assoċjati ma' episodji muskolu-skeletriċi li jistgħu jiġu identifikati klinikament.

F'1.7% tal-pazjenti bi pressjoni għolja b'mard dijabetiku avanzat renali kkurati b'irbesartan, kien osservat tnaqqis fl-emoglobina\*, li ma kienx klinikament sinifikanti.

#### Popolazzjoni pedjatrika

Fi prova li fiha l-partecipanti 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 ġimghat: uġiġh ta' ras (7.9%), pressjoni baxxa (2.2%), sturdament (1.9%), sogħla (0.9%). Fil-perjodu ta' 26 ġimgha ta' din il-prova open-label, l-aktar anomaliji frekwenti tal-laboratorju li ġew osservati kienu židiet fil-kreatina (6.5%) u valuri għoljin ta' CK fi 2% tat-tfal riċevituri.

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

## 4.9 Doża eċċessiva

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

## 5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

### 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Kodiċi ATC : C09C A04.

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

#### Effikaċja klinika:

##### *Pressjoni għolja*

Irbesartan inizzel il-pressjoni b'tibdil minimali fir-rata tat-taħbit tal-qalb. It-tnaqqis fil-pressjoni huwa relatat mad-doża ta' darba kuljum fid-doża tal-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 daww bil-plaċebo.

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

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

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

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

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

### Popolazzjoni pedjatrika

Tnaqqis tal-pressjoni tad-demem b'0.5 mg/kg (baxx), 1.5 mg/kg (medju) u 4.5 mg/kg (gholi) livelli mixtieqa ddozati ta' irbesartan kienu evalwati fi 318-il tifel u tifla u adoloxxenti ta' bejn is-6 u s-16-il sena bi pressjoni gholja jew f'riskju (dijabetici, passat ta' pressjoni gholja fil-familja) fuq perjodu ta' tliet gimghat. Fl-ahhar tat-tliet gimghat it-tnaqqis medju mill-linja bazi fil-varjabbli primarju ta' effikacija, il-pressjoni tad-demem sistolika mehuda meta pazjent ikun bil-qieghda (SeSBP) kienet 11.7 mmHg (doza baxxa), 9.3 mmHg (doza medja), 13.2 mmHg (doza gholja). L-ebda differenza sinifikanti ma kienet tidher bejn dawn id-dozi. Il-bidla medja aggstata fil-pressjoni tad-demem diastolika mehuda meta pazjent ikun bil-qieghda (SeDBP) kienet kif gej: 3.8 mmHg (doza baxxa), 3.2 mmHg (doza medja), 5.6 mmHg (doza gholja). Fuq il-perjodu tal-gimaghtejn ta' wara fejn il-pazjenti gew re-randomised jew ghal prodott medicinali attiv jew ghal placebo, il-pazjenti fuq placebo kellhom zidiet 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-dozi kollha ta' irbesartan (ara sezzjoni 4.2).

### *Pressjoni gholja 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'insufficjenza renali kronika u b'proteinuria li tidher. IDNT kienet prova double blind, ikkontrollata, ta' morbozita u mortalita li qabblet Karvea, amlodipine u placebo. F'1,715-il pazjent bi pressjoni gholja u b'dijabete tip 2, proteinuria  $\geq 900$  mg/jum u kreatinina fis-serum li tvarja minn 1.0-3.0 mg/dl, gew ezaminati l-effetti fit-tul (medja ta' 2.6 sena) ta' Karvea fuq l-avvanz ta' mard renali u l-kawzi kollha ta' mortalita. Il-pazjenti nghataw doza aggstata minn 75 mg ghal doza ta' manteniment ta' 300 mg ta' Karvea, minn 2.5 mg ghal 10 mg ta' amlodipine, jew placebo skont kemm felhu. Il-pazjenti fil-gruppi ta' kura kollha tipikament ircevev bejn 2 u 4 medicini kontra l-pressjoni gholja (p.e. diuretici, beta blockers, alpha blockers) biex lahq il-livell infassal minn qabel ta' pressjoni ta'  $\leq 135/85$  mmHg jew tnaqqis ta' 10 mmHg fil-pressjoni sistolika jekk il-linja bazi kienet  $> 160$  mmHg. Sittin fil-mija (60%) ta' pazjenti fil-grupp tal-placebo lehq dan it-targit tal-pressjoni fil-waqt li din il-figura kienet 76% u 78% fil-gruppi t'irbesartan u amlodipine rispettivament. Irbesartan b'mod sinifikattiv naqqas ir-riskju relattiv fl-endpoint primarju kombinat fejn il-kreatinina fis-serum tirdoppja, mard renali fl-ahhar stadju (ESRD) jew mortalita mill-kawzi kollha. Madwar 33% tal-pazjenti fil-grupp t'irbesartan lahq 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 gew analizzati, l-ebda effett fil-mortalita mill-kawzi kollha ma gie osservat, fil-waqt li tendenza posittiva fit-tnaqqis f'ESRD u tnaqqis sinifikanti fil-kreatinina fis-serum milli tirdoppja gew osservati.

Sotto gruppi ta' sess, razza, eta, tul tad-dijabete, l-linja bazi tal-pressjoni, kreatinina fis-serum, u rata ta' tnehhija t'albumina gew assessjati ghall-effett tal-kura. Fis-sotto gruppi tan-nisa u ta' dawk ta' razza sewda li irrapprezentaw 32% u 26% rispettivament tal-popolazzjoni kollha li hadet sehem fl-istudju, ma deherx beneficcju renali, ghalkemm l-intervalli ta' kunfidenza ma jeskluduhx. Ghall-endpoint sekondarju ta' kazijiet kardjovaskulari fatali u mhux fatali, ma kienx hemm differenza bejn it-tlett gruppi tal-pazjenti fil-popolazzjoni totali, ghalkemm incidenza akbar ta' MI mhux fatali giet murija f'nisa u incidenza inqas ta' MI mhux fatali giet murija f'irgiel fil-grupp t'irbesartan kontra l-grupp ibbazat fuq il-placebo. Kien hemm zieda fl-incidenza ta' MI mhux fatali u puplesija f'nisa fil-grupp bil-kura fuq l-irbesartan meta mqabbel mal-grupp bil-kura ibbazata fuq amlodipine, waqt li l-ammissjoni fl-isptar minhabba kollass tal-qalb naqset fil-popolazzjoni kollha. Madankollu, spjegazzjoni xierqa ghal dawn is-sejbiet fin-nisa ghadha ma gietx identifikata.

L-istudju ta' "L-effetti ta' Irbesartan fuq il-Mikroalbuminuria fil-Pazjenti bi Pressjoni Gholja b'Tip 2 ta' Diabete Mellitus (IRMA)" juri li irbesartan 300 mg jittardja il-progressjoni ghal proteinuria li tidher f'pazjenti b'mikroalbuminuria. IRMA 2 kien studju double blind ikkontrollat bil-placebo ta' morbozita f'590 pazjenti b'tip 2 ta' dijabete, mikroalbuminuria (30-300 mg/jum) u funzjoni renali normali (kreatinina fis-serum  $\leq 1.5$  mg/dl fl-irgiel u  $< 1.1$  mg/dl fin-nisa). L-istudju ezamina l-effetti

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

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

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

ONTARGET kien studju li twettaq f'pazjenti bi storja medika ta' mard kardjovaskulari jew ċerebrovaskulari, jew dijabete mellitus tip 2 akkumpanjat minn evidenza ta' ħsara fl-organu aħhari. VA NEPHRON-D kien studju li twettaq f'pazjenti b'dijabete mellitus tip 2 u nefropatija dijabetika. Dawn l-istudji ma wrew l-ebda effett ta' benefiċċju sinifikanti fuq ir-riżultati renali u/jew kardjovaskulari u l-mortalità, filwaqt li għet osservata żieda fir-riskju ta' iperkalimja, ħsara akuta fil-kliwi u/jew pressjoni baxxa meta mqabbla ma' monoterapija. Minħabba l-kwalitajiet farmakodinamiċi simili tagħhom, dawn ir-riżultati huma rilevanti wkoll għal inibituri ta' ACE u imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II oħrajn.

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

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

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

### Assorbiment

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

### Distribuzzjoni

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

### Bijotrasformazzjoni

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

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

#### Linearità/nuqqas ta' linearità

Irbesartan jesibixxi farmakokinetika lineari u proporzjonata tad-doża fuq il-firxa mad-doża ta' 10 sa 600 mg. Inqas minn zieda proporzjonali t'assorbiment orali b'doži 'il fuq minn 600 mg (id-doppju tad-doża massima rrikmandata) għe 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-gisem 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 oghla f'pazjenti nisa bi pressjoni għolja. Madankollu, 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 ( $\geq 65$  sena) milli f'individwi żgħar (18-40 sena). Madankollu, il-half-life terminali ma tbiddlitx b'mod sinifikattiv. M'hemmx bżonn aġġustar ta' doża f'persuni akbar fl-età.

#### Eliminazzjoni

Irbesartan u il-metaboliti tiegħu jiġu eliminati permezz ta' sistemi biljari u renali. Wara l-ghoti ta'  $^{14}C$  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-ghoti ta' doża waħda jew aktar kuljum ta' irbesartan (2 mg/kg) sa doża massima ta' kuljum ta' 150 mg għal erba' ġimgħat. Minn dawn it-23 tifel u tifla, 21 setgħu jiġu evalwati għal taqbil ta' farmakokinetiċi ma' adulti (tnax-il tifel u tifla 'il 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'ċirrozi ħafifa għal moderata, il-parametri farmakokinetiċi ta' irbesartan ma jitbidlux b'mod sinifikanti.

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

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

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



irbesartan. Għal doži terapewtiċi ta' irbesartan fil-bnedmin, ma jidhirx li l-iperplasja/iperetrofija taċ-ċelluli renali għukstaglomerulari għandha rilevanza.

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

Il-fertilità u l-prestazzjoni riproduttiva ma għewx 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 effetti sinifikanti fuq in-numru ta' corpora lutea, impjanti, jew feti hajjin ma għe osservat. Irbesartan ma affettwax is-sopravivenza, l-iżvilupp jew ir-riproduzzjoni tal-ferħ. Studji fl-animali jindikaw li irbesartan radjotikkettjat jigi rilevati f' feti tal-firien u tal-fniek. Irbesartan jigi eliminat fil-halib ta' firien li jkunu qegħdin iredđghu.

Studji fuq animali b' irbesartan urew effetti tossiċi li jgħaddu (żieda fil-formazzjoni tal-hofor fil-pelvi renali, hydroureter, jew edema ta' taħt il-ġilda) fil-feti tal-firien, li għew riżolvuti wara it-twelid. Fil-fniek, abort jew reassorbiment kmieni 'tal-embriju kienu innotati b' doži li kkaġunaw tossiċità sinifikanti fl-omm, li nkludew mwiet. Ma għewx 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 jgħoddx f' dan il-każ.

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

3 snin.

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

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

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

Pakketti ta' 14-il pillola miksija b'rita f' folji tal-PVC/PVDC/Aluminju.  
Pakketti ta' 28 pillola miksija b'rita f' folji tal-PVC/PVDC/Aluminju.  
Pakketti ta' 30 pillola miksija b'rita f' folji tal-PVC/PVDC/Aluminju.  
Pakketti ta' 56 pillola miksija b'rita f' folji tal-PVC/PVDC/Aluminju.  
Pakketti ta' 84 pillola miksija b'rita f' folji tal-PVC/PVDC/Aluminju.  
Pakketti ta' 90 pillola miksija b'rita f' folji tal-PVC/PVDC/Aluminju.

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

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

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

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

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

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Franza

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

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

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

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

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

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

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Karvea 300 mg pilloli miksijin b'rita.

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 300 mg irbesartan.

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

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

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola.

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

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

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

#### Pożoloġija

Id-doża li ġeneralment irrikmandata fil-bidu u ta' manteniment hija ta' 150 mg darba kuljum, 'mal-ikel jew mingħajru. Karvea b'doża ta' 150 mg darba kuljum ġeneralment jipprovdi kontroll aħjar matul l-24 siegħa għall-pressjoni tad-demmi 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' Karvea tista' tiżdied għal 300 mg, jew jistgħu jiġu miżjudin mediċini oħrajn ta' kontra l-pressjoni għolja (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4, 4.5 u 5.1). B'mod partikolari, iż-żjieda ta' dijuretiku bħal hydrochlorothiazide ntwera li jkollha effett ta' tishiħ ma' Karvea (ara sezzjoni 4.5).

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

Il-benefiċċju renali muri b'Karvea f'pazjenti b'dijabete ta' tip 2 li għandhom pressjoni għolja huwa bbażat fuq studji fejn irbesartan intuża flimkien ma' mediċini oħra ta' kontra l-pressjoni għolja kif meħtieġ, biex jintlaħaq il-livell mixtieq ta' pressjoni (ara 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. Wieħed għandu jikkonsidera doża inqas fil-bidu (75 mg) f'pazjenti li qed jagħmlu l-emodijalisi (ara sezzjoni 4.4).

## *Indeboliment epatiku*

M'hemmx b'zonn ta' aġġustament tad-doża f'pazjenti b'indeboliment epatiku hafif 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 b'zonn ta' aġġustament tad-doża f'persuni akbar fl-età.

## *Popolazzjoni pedjatrika*

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

## Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu orali

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

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

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

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

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

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

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

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

Pazjenti bi pressjoni għolja li għandhom dijabete ta' tip 2 u mard renali: l-effetti ta' irbesartan kemm fuq il-proċessi renali kif ukoll daww kardjovaskulari ma kinux l-istess fis-settijiet tal-gruppi kollha, waqt analiżi li saret fl-istudju ma' pazjenti b'mard renali avvanzat. B'mod partikolari, dawn dehru 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 taht is-superviżjoni ta' speċjalista u tkun suġġetta għal monitoraġġ frekwenti mill-qrib tal-funzjoni tal-kliewi, elettroliti u pressjoni tad-demm.

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

Iperkalimja: bħalma jiġri bi prodotti mediċinali oħra li jaffettwaw is-sistema ta' renin-angiotensin-aldosterone, iperkalimja tista' sseħħ waqt il-kura b'Karvea, speċjalment fil-preżenza t'indeboliment renali, proteinuria ovsja minħabba 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).

Ipoqliċemija: Karvea 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).

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

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

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

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

Kif osservat f'inibituri ta' enzimi li jikkonvertu angiotensin, irbesartan u l-antagonisti ta' angiotensin l-oħrajn huma apparentament inqas effettivi biex inizzju l-pessjoni f'nies suwed milli f'dawk li mhumiex suwed, possibilment minħabba li hemm prevelanza oġħla 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 ddiġanjostikata 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:

Karvea 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-mediċina.

Karvea 300 mg pillola miksija b'rita fiha s-sodium. Din il-medicina fiha inqas minn mmol l ta' sodium (23 mg) f'kull pillola, jiggifieri tista' tghid essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

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

Dijuretici u medicini ohra kontra l-pessjoni gholja: medicini ohra kontra l-pessjoni gholja jistghu jzidu l-effetti ta' tnaqqis fil-pessjoni ta' irbesartan; madankollu Karvea inghata minghajr periklu ma' medicini ohra ta' kontra l-pessjoni gholja, bhal beta-blockers, imblokkaturi tal-kanali ta' calcium li jahdmu fit-tul, u dijuretici thiazides. Kura li ssir qabel b'dozi gholjin ta' dijuretici tista' tirrizulta f'nuqqas fil-volum u riskju ta' pressjoni baxxa meta tinbeda l-kura b'Karvea (ara sezzjoni 4.4).

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

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

Lithium: żjidiet riversibbli tal-koncentrazzjonijiet u tossicità 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-tahlita 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 jinghataw 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-pessjoni gholja.

Bhalma jseħħ bl-inibituri ACE, l-użu konkomitanti ta' antagonisti ta' angiotensin II u NSAIDs jista' jirrizulta f'żjieda fir-riskju li teħzien il-funzjoni renali, inkluża l-possibilità ta' insufficjenza renali akuta, u żjieda fil-potassium fis-serum, speċjalment f'pazjenti li diġà kellhom funzjoni renali bagħtuta. It-tahlita għandha tintuża b'attenzjoni speċjalment fl-anzjani. Il-pazjenti għandhom ikunu idrati biżżejjed u għandha tinghata 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 medicini ngħataw flimkien. Għalhekk, aġġustament fid-doża ta' trattament antidijabetiku bhal repaglinide jista' jkun meħtieġ (ara sezzjoni 4.4).

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

## 4.6 Fertilità, tqala u treddigh

### Tqala

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

Evidenza epidemjologika dwar ir-riskju tat-teragenocità wara espożizzjoni għal inibituri ACE matul l-ewwel tliet xhur tat-tqala ma kienitx konklussiva; madankollu, žieda žgħira fir-riskju ma tistax tigi eskluża. Filwaqt li ma hemm ebda data epidemjologika dwar ir-riskji b'Inibituri ta' Reċetturi ta' Angiotensin II (AIIRAs), jistgħu jeżistu riskji simili għal din il-klassi ta' mediċini. Sakemm terapija AIIRA kontinwa mhijiex meqjusa essenzjali, il-pazjenti li jkunu 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 tigi 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 tossicITÀ tal-fetu uman (tnaqqs fil-funzjoni tal-kliewi, oligohydramnios, tnaqqis fl-ossifikazzjoni tal-għadam tar-ras) u tossicITÀ neonatali (nuqqas fil-funzjoni tal-kliewi, pressjoni baxxa, iperkalemija) (Ara sezzjoni 5.3).

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

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

### Treddigh:

Minhabba li m'hemm l-ebda informazzjoni disponibbli dwar l-użu ta' Karvea waqt il-perjodu ta' treddigh, Karvea 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 jiġu eliminati mill-halib tas-sider tal-bniedem. Dejta farmakodinamika / tossikologika fil-firien uriet li kien hemm eliminazzjoni ta' irbesartan jew il-metaboliti tiegħu fil-halib 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' tossicITÀ 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 għeja waqt kura kontra l-pessjoni għolja.

## 4.8 Effetti mhux mixtieqa

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

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

It-tabella li ġejja tippreżenta r-reazzjonijiet avversi tal-medicina li ġew irrappurtati fi provi kliniċi kkontrollati bi plaċebo 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 dijabetiċi bi pressjoni għolja b'insuffiċjenza renali kronika u proteinurja ċara u iżjed milli fil-grupp tal-plaċebo.

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

Reazzjonijiet avversi rrapurtati 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, toraċiċi u medjastinali

Mhux komuni: sogħla

#### Disturbi gastro-intestinali

Komuni: dardir/rimettar

Mhux komuni: dijarea, dispepsja/hruq fl-istonku

Mhux magħrufa: indeboliment fis-sens tat-togħma



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

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

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

Mhux magħrufa: vaskulite lewkoċitoklastika

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

Komuni: uġiġh muskolu-skeletriku\*  
Mhux magħrufa: artralġja, mijalġja (f'xi każijiet assoċjata ma' zieda fil-livelli ta' creatine kinase fil-plażma), buġhawwieġ 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 hafna: Iperkalimja\* ġrat iktar frekwenti f'pazjenti dijabetiċi ikkurati b'irbesartan milli bil-plaċebo. F'pazjenti dijabetiċi bi pressjoni għolja b'mikroalbuminurja u b'funzjoni renali normali, iperkalimja ( $\geq 5.5$  mEq/L) ġrat f'29.4% (jiġifieri komuni hafna) tal-pazjenti fil-grupp li hadu 300 mg ta' irbesartan u fi 22% tal-pazjenti fil-grupp tal-plaċebo. F'pazjenti dijabetiċi bi pressjoni għolja b'insuffiċjenza renali kronika u bi proteinuria li tidher, iperkalimja ( $\geq 5.5$  mEq/L) ġrat f'46.3% tal-pazjenti fil-grupp ta' irbesartan u f'26.3% tal-pazjenti fil-grupp tal-plaċebo.

Komuni: židiet sinifikanti tal-kreatina kinazi fil-plażma ġew osservati frekwentement (1.7%) f'individwi li hadu l-kura b'irbesartan. L-ebda židiet minn dawn ma ġew assoċjati ma' episodji muskolu-skeletriċi li jistgħu jiġu identifikati klinikament.

F'1.7% tal-pazjenti bi pressjoni għolja b'mard dijabetiku avanzat renali kkurati b'irbesartan, kien osservat tnaqqis fl-emoglobina\*, li ma kienx klinikament sinifikanti.

#### Popolazzjoni pedjatrika

Fi prova li fiha l-partecipanti 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 ġimġhat: uġiġh ta' ras (7.9%), pressjoni baxxa (2.2%), sturdament (1.9%), sogħla (0.9%). Fil-perjodu ta' 26 ġimġha ta' din il-prova open-label, l-aktar anomaliji frekwenti tal-laboratorju li ġew osservati kienu židiet fil-kreatina (6.5%) u valuri għoljin ta' CK fi 2% tat-tfal riċevituri.

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

## 4.9 Doża eċċessiva

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

#### Mekkanizmu ta' azzjoni

Irbesartan huwa antagonista qawwi, attiv mill-ħalq, antagonista selettiv tar-riċettur angiotensin-II (tip AT<sub>1</sub>). Huwa mistenni li jimblokka l-azzjonijiet kollha ta' angiotensin-II medjati mir-riċettur AT<sub>1</sub>, mingħajr m'għandu x'jaqşam mal-orìġini jew rotta ta' sintesi tal-angiotensin-II. L-antagonizmu selettiv tar-riċetturi ta' angiotensin-II (AT<sub>1</sub>) jirriżulta f'żidiet fil-livelli fil-plażma ta' renin u fil-livelli ta' angiotensin-II u fi tnaqqis fil-koncentrazzjoni tal-plażma aldosterone. Il-livelli tal-potassium fis-serum mhumiex affettwati b'mod sinifikanti minn irbesartan wahdu fid-doži rrikmandati. Irbesartan ma jimpedixxi ACE (kininase-II), enzima li tiġġenera angiotensin-II u tiddiżintegra ukoll il-bradikina 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 daww bil-plaċebo.

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

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

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

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

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

### Popolazzjoni pedjatrika

Tnaqqis tal-pressjoni tad-demem b'0.5 mg/kg (baxx), 1.5 mg/kg (medju) u 4.5 mg/kg (gholi) livelli mixtieqa ddozati ta' irbesartan kienu evalwati fi 318-il tifel u tifla u adoloxxenti ta' bejn is-6 u s-16-il sena bi pressjoni gholja jew f'riskju (dijabetici, passat ta' pressjoni gholja fil-familja) fuq perjodu ta' tliet gimghat. Fl-ahhar tat-tliet gimghat it-tnaqqis medju mill-linja bazi fil-varjabbli primarju ta' effikacija, il-pressjoni tad-demem sistolika mehuda meta pazjent ikun bil-qieghda (SeSBP) kienet 11.7 mmHg (doza baxxa), 9.3 mmHg (doza medja), 13.2 mmHg (doza gholja). L-ebda differenza sinifikanti ma kienet tidher bejn dawn id-dozi. Il-bidla medja aggstata fil-pressjoni tad-demem diastolika mehuda meta pazjent ikun bil-qieghda (SeDBP) kienet kif gej: 3.8 mmHg (doza baxxa), 3.2 mmHg (doza medja), 5.6 mmHg (doza gholja). Fuq il-perjodu tal-gimaghtejn ta' wara fejn il-pazjenti gew re-randomised jew ghal prodott medicinali attiv jew ghal placebo, il-pazjenti fuq placebo kellhom zidiet 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-dozi kollha ta' irbesartan (ara sezzjoni 4.2).

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

L-istudju "Irbesartan u n-Nefropatija bid-Diabete (IDNT)" juri li irbesartan inaqas il-progressjoni tal-mard renali fil-pazjenti b'insufficjenza renali kronika u b'proteinuria li tidher. IDNT kienet prova double blind, ikkontrollata, ta' morbozita u mortalita li qabblat Karvea, amlodipine u placebo. F'1,715-il pazjent bi pressjoni gholja u b'dijabete tip 2, proteinuria  $\geq 900$  mg/jum u kreatinina fis-serum li tvarja minn 1.0-3.0 mg/dl, gew ezaminati l-effetti fit-tul (medja ta' 2.6 sena) ta' Karvea fuq l-avvanz ta' mard renali u l-kawzi kollha ta' mortalita. Il-pazjenti nghataw doza aggstata minn 75 mg ghal doza ta' manteniment ta' 300 mg ta' Karvea, minn 2.5 mg ghal 10 mg ta' amlodipine, jew placebo skont kemm felhu. Il-pazjenti fil-gruppi ta' kura kollha tipikament ircevev bejn 2 u 4 medicini kontra l-pressjoni gholja (p.e. diuretici, beta blockers, alpha blockers) biex lahq il-livell infassal minn qabel ta' pressjoni ta'  $\leq 135/85$  mmHg jew tnaqqis ta' 10 mmHg fil-pressjoni sistolika jekk il-linja bazi kienet  $> 160$  mmHg. Sittin fil-mija (60%) ta' pazjenti fil-grupp tal-placebo lehq dan it-targit tal-pressjoni fil-waqt li din il-figura kienet 76% u 78% fil-gruppi t'irbesartan u amlodipine rispettivament. Irbesartan b'mod sinifikattiv naqqas ir-riskju relattiv fl-endpoint primarju kombinat fejn il-kreatinina fis-serum tirdoppja, mard renali fl-ahhar stadju (ESRD) jew mortalita mill-kawzi kollha. Madwar 33% tal-pazjenti fil-grupp t'irbesartan lahq 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 gew analizzati, l-ebda effett fil-mortalita mill-kawzi kollha ma gie osservat, fil-waqt li tendenza posittiva fit-tnaqqis f'ESRD u tnaqqis sinifikanti fil-kreatinina fis-serum milli tirdoppja gew osservati.

Sotto gruppi ta' sess, razza, eta, tul tad-dijabete, l-linja bazi tal-pressjoni, kreatinina fis-serum, u rata ta' tnehhija t'albumina gew assessjati ghall-effett tal-kura. Fis-sotto gruppi tan-nisa u ta' dawk ta' razza sewda li irrapprezentaw 32% u 26% rispettivament tal-popolazzjoni kollha li hadet sehem fl-istudju, ma deherx beneficcju renali, ghalkemm l-intervalli ta' kunfidenza ma jeskluduhx. Ghall-endpoint sekondarju ta' kazijiet kardjovaskulari fatali u mhux fatali, ma kienx hemm differenza bejn it-tlett gruppi tal-pazjenti fil-popolazzjoni totali, ghalkemm incidenza akbar ta' MI mhux fatali giet murija f'nisa u incidenza inqas ta' MI mhux fatali giet murija f'irgiel fil-grupp t'irbesartan kontra l-grupp ibbazat fuq il-placebo. Kien hemm zieda fl-incidenza ta' MI mhux fatali u puplesija f'nisa fil-grupp bil-kura fuq l-irbesartan meta mqabbel mal-grupp bil-kura ibbazata fuq amlodipine, waqt li l-ammissjoni fl-isptar minhabba kollass tal-qalb naqset fil-popolazzjoni kollha. Madankollu, spjegazzjoni xierqa ghal dawn is-sejbiet fin-nisa ghadha ma gietx identifikata.

L-istudju ta' "L-effetti ta' Irbesartan fuq il-Mikroalbuminuria fil-Pazjenti bi Pressjoni Gholja b'Tip 2 ta' Diabete Mellitus (IRMA)" juri li irbesartan 300 mg jittardja il-progressjoni ghal proteinuria li tidher f'pazjenti b'mikroalbuminuria. IRMA 2 kien studju double blind ikkontrollat bil-placebo ta' morbozita f'590 pazjenti b'tip 2 ta' dijabete, mikroalbuminuria (30-300 mg/jum) u funzjoni renali normali (kreatinina fis-serum  $\leq 1.5$  mg/dl fl-irgiel u  $< 1.1$  mg/dl fin-nisa). L-istudju ezamina l-effetti

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

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

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

ONTARGET kien studju li twettaq f'pazjenti bi storja medika ta' mard kardjovaskulari jew ċerebrovaskulari, jew dijabete mellitus tip 2 akkumpanjat minn evidenza ta' ħsara fl-organu aħhari. VA NEPHRON-D kien studju li twettaq f'pazjenti b'dijabete mellitus tip 2 u nefropatija dijabetika. Dawn l-istudji ma wrew l-ebda effett ta' benefiċċju sinifikanti fuq ir-riżultati renali u/jew kardjovaskulari u l-mortalità, filwaqt li 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 dijabetika.

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

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

### Assorbiment

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

### Distribuzzjoni

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

### Bijotrasformazzjoni

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

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

#### Linearità/nuqqas ta' linearità

Irbesartan jesibixxi farmakokinetika lineari u proporzjonata tad-doża fuq il-firxa mad-doża ta' 10 sa 600 mg. Inqas minn zieda proporzjonali t'assorbiment orali b'doži 'il fuq minn 600 mg (id-doppju tad-doża massima rrikmandata) gie 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-gisem 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. Madankollu, 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 ( $\geq 65$  sena) milli f'individwi żgħar (18-40 sena). Madankollu, il-half-life terminali ma tbiddlitx b'mod sinifikattiv. M'hemmx bżonn aġġustar ta' doża f'persuni akbar fl-età.

#### Eliminazzjoni

Irbesartan u il-metaboliti tiegħu jiġu eliminati permezz ta' sistemi biljari u renali. Wara l-ghoti ta'  $^{14}C$  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 bhala irbesartan mhux mibdul.

#### Popolazzjoni pedjatrika

Il-farmakokinetiċi ta' irbesartan kienu ikkalkulati fi 23 tifel u tifla bi pressjoni għolja wara l-ghoti ta' doża waħda jew aktar kuljum ta' irbesartan (2 mg/kg) sa doża massima ta' kuljum ta' 150 mg għal erba' ġimgħat. Minn dawn it-23 tifel u tifla, 21 setgħu jiġu evalwati għal taqbil ta' farmakokinetiċi ma' adulti (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'ċirrozi ħafifa għal moderata, il-parametri farmakokinetiċi ta' irbesartan ma jitbidlux b'mod sinifikanti.

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

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

Ma kienx hemm evidenza ta' tossiċità sistemika anormali jew tossiċità fl-organu affetwat b'doži klinikament rilevanti. Fi studji mhux kliniċi ta' sigurtà, doži għoljin ta' irbesartan ( $\geq 250$  mg/kg/jum f'firien u  $\geq 100$  mg/kg/jum f'makakki) ikkawżaw tnaqqis fil-parametri taċ-ċelluli ħomor tad-demem (eritrociti, emoglobina, ematokrit). B'doži għoljin ħafna ( $\geq 500$  mg/kg/jum) tibdil diġenerattiv fil-kliwi (bħal nefrite interstizja, nefħa tubulari, tubi basofiliċi, židiet fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma 'tal-urea u kreatinina) ġew stimolati b'irbesartan f'firien u f'makakki u huma meqjusa bhala sekondarji għall-effetti ipotensivi tal-medicina li kkaġunat tnaqqis fil-perfużjoni renali. Barra minn hekk, irbesartan ikkaġuna iperplasja/ipertrofija taċ-ċelluli ġukstaglomerulari (f'firien  $\geq 90$  mg/kg/jum, f'makakki  $\geq 10$  mg/kg/jum). Dan it-tibdil kollu kien ikkunsidrat li sehħ bl-azzjoni farmakoloġika ta'

irbesartan. Għal doži terapewtiċi ta' irbesartan fil-bnedmin, ma jidhirx li l-iperplasja/iperetrofija taċ-ċelluli renali għukstaglomerulari għandha rilevanza.

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

Il-fertilità u l-prestazzjoni riproduttiva ma għew affettwati fl-istudji ta' firien irġiel u nisa anki f' doži orali ta' irbesartan li jikkawżaw xi tossicità 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 għe osservat. Irbesartan ma affettwax is-sopravivenza, l-iżvilupp jew ir-riproduzzjoni tal-ferħ. Studji fl-animali jindikaw li irbesartan radjotikkettjat jigi rilevat f' feti tal-firien u tal-fniek. Irbesartan jigi eliminat fil-halib ta' firien li jkunu qegħdin iredđghu.

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

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

Qalba tal-pillola:

Lactose monohydrate  
Microcrystalline cellulose  
Croscarmellose sodium  
Hypromellose  
Silicon dioxide  
Magnesium stearate.

Kisja b'rita:

Lactose monohydrate  
Hypromellose  
Titanium dioxide  
Macrogol 3000  
Carnauba wax.

### **6.2 Inkompatibilitajiet**

Ma jgħoddx f' dan il-każ.

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

3 snin.

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

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

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

Pakketti ta' 14-il pillola miksija b'rita f' folji tal-PVC/PVDC/Aluminju.  
Pakketti ta' 28 pillola miksija b'rita f' folji tal-PVC/PVDC/Aluminju.  
Pakketti ta' 30 pillola miksija b'rita f' folji tal-PVC/PVDC/Aluminju.  
Pakketti ta' 56 pillola miksija b'rita f' folji tal-PVC/PVDC/Aluminju.  
Pakketti ta' 84 pillola miksija b'rita f' folji tal-PVC/PVDC/Aluminju.  
Pakketti ta' 90 pillola miksija b'rita f' folji tal-PVC/PVDC/Aluminju.

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

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

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

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

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

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Franza

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

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

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 27 t'Awissu 1997  
Data tal-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>

## **ANNEX II**

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



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

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

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

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

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

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

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

Mhux applikabbli.

**ANNEX III**  
**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**PAKKETT TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Karvea 75 mg pilloli  
irbesartan

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

Kull pillola fiha: irbesartan 75 mg

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

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

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

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

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma 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. PREKAWZZONIJIET 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/1/97/049/010 - 14-il pillola  
EU/1/97/049/001 - 28 pillola  
EU/1/97/049/002 - 56 pillola  
EU/1/97/049/013 - 56 x 1 pillola  
EU/1/97/049/003 - 98 pillola

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Karvea 75 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku 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**

Karvea 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-Erbgħa  
Il-Hamis  
Il-Ġimgħa  
Is-Sibt  
Il-Hadd

56 x 1 pillola.

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**PAKKETT TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI**

Karvea 150 mg pilloli  
irbesartan

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

Kull pillola fiha: irbesartan 150 mg

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

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

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

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

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

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

**10. PREKAWZZONIJIET 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/1/97/049/011 - 14-il pillola  
EU/1/97/049/004 - 28 pillola  
EU/1/97/049/005 - 56 pillola  
EU/1/97/049/014 - 56 x 1 pillola  
EU/1/97/049/006 - 98 pillola

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Karvea 150 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku 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**

Karvea 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-Erbgħa  
Il-Ħamis  
Il-Ġimgħa  
Is-Sibt  
Il-Ħadd

56 x 1 pillola.

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**PAKKETT TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Karvea 300 mg pilloli  
irbesartan

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

Kull pillola fiha: irbesartan 300 mg

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

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

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

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

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

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

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI 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/1/97/049/012 - 14-il pillola  
EU/1/97/049/007 - 28 pillola  
EU/1/97/049/008 - 56 pillola  
EU/1/97/049/015 - 56 x 1 pillola  
EU/1/97/049/009 - 98 pillola

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Karvea 300 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC:  
SN:  
NN:

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

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI**

Karvea 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-Erbgħa  
Il-Ħamis  
Il-Ġimgħa  
Is-Sibt  
Il-Ħadd

56 x 1 pillola.

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**PAKKETT TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Karvea 75 mg pilloli miksijin b'rita  
irbesartan

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

Kull pillola fiha: irbesartan 75 mg

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

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

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

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

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

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

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI 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/1/97/049/016 - 14-il pillola  
EU/1/97/049/017 - 28 pillola  
EU/1/97/049/034 - 30 pillola  
EU/1/97/049/018 - 56 pillola  
EU/1/97/049/019 - 56 x 1 pillola  
EU/1/97/049/031 - 84 pillola  
EU/1/97/049/037 - 90 pillola  
EU/1/97/049/020 - 98 pillola

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Karvea 75 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku 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**

Karvea 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-Erbgħa  
Il-Ħamis  
Il-Ġimgħa  
Is-Sibt  
Il-Ħadd

30 - 56 x 1 - 90 pillola:



**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**PAKKETT TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Karvea 150 mg pilloli miksijin b'rita  
irbesartan

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

Kull pillola fiha: irbesartan 150 mg

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

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

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

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

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

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

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

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

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Franza

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

EU/1/97/049/021 - 14-il pillola  
EU/1/97/049/022 - 28 pillola  
EU/1/97/049/035 - 30 pillola  
EU/1/97/049/023 - 56 pillola  
EU/1/97/049/024 - 56 x 1 pillola  
EU/1/97/049/032 - 84 pillola  
EU/1/97/049/038 - 90 pillola  
EU/1/97/049/025 - 98 pillola

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Karvea 150 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku 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**

Karvea 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-Erbgħa  
Il-Ħamis  
Il-Ġimgħa  
Is-Sibt  
Il-Ħadd

30 - 56 x 1 - 90 pillola:

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**PAKKETT TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Karvea 300 mg pilloli miksijin b'rita  
irbesartan

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

Kull pillola fiha: irbesartan 300 mg

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

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

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

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

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

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

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI 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/1/97/049/026 - 14-il pillola  
EU/1/97/049/027 - 28 pillola  
EU/1/97/049/036 - 30 pillola  
EU/1/97/049/028 - 56 pillola  
EU/1/97/049/029 - 56 x 1 pillola  
EU/1/97/049/033 - 84 pillola  
EU/1/97/049/039 - 90 pillola  
EU/1/97/049/030 - 98 pillola

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Karvea 300 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC:  
SN:

NN:

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

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI**

Karvea 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-Erbgħa  
Il-Ħamis  
Il-Ġimgħa  
Is-Sibt  
Il-Ħadd

30 - 56 x 1 - 90 pillola:



## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

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

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

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

**F'dan il-fuljett**

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

**1. X'inhu Karvea u għalxiex jintuża**

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

Karvea jintuża f'pazjenti adulti

- biex jikkura pressjoni għolja tad-demmm (*pressjoni għolja*)
- biex jipprotegi lill-kliewi f'pazjenti bi pressjoni għolja hafna, b'dijabete ta' tip 2 u b'evidenza mit-testijiet tal-laboratorju ta' indeboliment fil-funzjoni tal-kliewi.

**2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Karvea**

**Tihux Karvea**

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

**Twissijiet u prekawzjonijiet**

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

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

- jekk tkun se tagħmel xi operazzjoni (kirurġija) jew tkun se tinghata xi loppju
- jekk inti qed tiehu xi waħda minn dawn il-medicini li ġejjin li jintużaw għal kura ta' pressjoni tad-demem għolja:
  - inibitur ta' ACE (pereżempju enalapril, lisinopril, ramipril), b'mod partikulari jekk għandek problemi tal-kliewi relatati mad-dijabete.
  - aliskiren

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

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

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

### **Tfal u adolexxenti**

Dan il-prodott 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 Karvea**

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

It-tabib jista' jkollu bżonn jibdiliek id-doża u/jew jiehu prekawzjonijiet oħra:

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

### **Jista' jkollok bżonn tagħmel kontrolli tad-demem 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-demem)

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

### **Karvea ma ikel u xorb**

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

### **Tqala u treddiġh**

#### **Tqala**

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

#### **Treddiġh**

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tredda' jew jekk ser tibda tredda'. Karvea mhuwiex rakkomandat għal ommijiet li jkunu qed ireddeġu, 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 Karvea itellfek milli issuq jew thaddem magni. Madanakollu, xi kultant sturdament u ghejja jinħassu waqt il-kura ta' kontra il-pressjoni għolja. Jekk tesperjenza dawn, kellem lit-tabib tiegħek qabel ma ttipprova ssuq jew thaddem magni.

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

**Karvea fih is-sodium.** Din il-mediċina fiha inqas minn mmol l ta' sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri tista' tgħid essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

### **3. Kif għandek tieħu Karvea**

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

#### **Metodu ta' għoti**

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

- **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-kliwi**  
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-kliwi.

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

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

#### **Użu fit-tfal u fl-adolesxenti**

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

#### **Jekk tieħu Karvea aktar milli suppost**

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

#### **Jekk tinsa tieħu Karvea**

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

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

### **4. Effetti sekondarji possibbli**

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

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

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

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

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

Komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10

Mhux komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100

L-effetti sekondarji rrapportati fl-istudji kliniċi għall-pazjenti kkurati b' Karvea kienu:

- Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10): jekk issofri minn pressjoni għolja tad-demmi u minn dijabete ta' tip 2 b' mard tal-kliewi, testijiet tad-demmi jistgħu juru livell oghla ta' potassju.
- Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10): sturdament, dardir/rimettar u gheja u testijiet tad-demmi 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-demmi u b' dijabete ta' tip 2 b' mard tal-kliewi, kienu rrapportati wkoll sturdament speċjalment meta tqum minn pożizzjoni mimduda jew bil-qiegħda, pressjoni baxxa tad-demmi meta tqum minn pożizzjoni mimduda jew bil-qiegħda u wġiġh fil-ġogi jew fil-muskoli u livelli mnaqqsin ta' proteina fiċ-ċelloli tad-demmi homor (emoglobina).
- Mhux komuni (jistgħu 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), uġiġh fis-sider.

Xi effetti sekondarji ġew irrappurtati minn mindu Karvea tqiegħed fis-suq. Effetti mhux mixtieqa, fejn il-frekwenza mhijiex magħrufa huma: thoss rasek iddur bik, uġiġh ta' ras, disturbu fit-togħma, żarżir fil-widnejn, bugħawwieġ, uġiġh fil-ġogi u fil-muskoli, tnaqqis fin-numru taċ-ċelluli homor tad-demmi (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-demmi, 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-demmi. Każijiet mhux komuni ta' suffeġra (sfurija 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 imniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħzen Karvea**

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

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

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

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

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### X'fih Karvea

- Is-sustanza attiva hi irbesartan. Kull pillola ta' Karvea 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 "Karvea fih lactose".

### Kif jidher Karvea u l-kontenut tal-pakkett

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

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

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

### Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis- Suq:

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

### Magyarország

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

### Danmark

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

### Malta

Sanofi S.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

**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

**Norge**

sanofi-aventis Norge AS  
Tlf: +47 67 10 71 00

**Österreich**

sanofi-aventis GmbH  
Tel: +43 1 80 185 – 0

**Polska**

sanofi-aventis Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 280 00 00

**Portugal**

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda  
Tel: +351 21 35 89 400

**România**

Sanofi Romania SRL  
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

**Slovenija**

Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +386 1 235 51 00

**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**  
**Karvea 150 mg pilloli**  
irbesartan

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

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

**F'dan il-fuljett**

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

**1. X'inhu Karvea u għalxiex jintuża**

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

Karvea jintuża f'pazjenti adulti

- biex jikkura pressjoni għolja tad-demmm (*pressjoni għolja*)
- biex jipprotegi lill-kliewi f'pazjenti bi pressjoni għolja hafna, b'dijabete ta' tip 2 u b'evidenza mit-testijiet tal-laboratorju ta' indeboliment fil-funzjoni tal-kliewi.

**2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Karvea**

**Tihux Karvea**

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

**Twissijiet u prekawzjonijiet**

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

- jekk ikollok **rimettar jew dijarea eċċessiva**
- jekk tbatu minn **problemi fil-kliewi**
- jekk tbatu minn **problemi tal-qalb**
- jekk tirċievi Karvea għal **mard tal-kliewi dijabetiku**. F'dan il-każ, it-tabib tiegħek jista' jagħmel testijiet regolari tad-demmm, speċjalment biex ikejjel il-livelli tal-potassium fid-demmm f'każ li il-funzjoni tal-kliewi tkun batuta
- jekk tiżviluppa **livelli baxxi ta' zokkor fid-demmm** (is-sintomi jistgħu jinkludu għaraq, debbulizza, ġuħ, sturdament, roġħda, uġiħ ta' ras, wiċċ ahmar jew pallidu, tirziħ, il-qalb li thabbat 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 tinghata xi loppju
- jekk inti qed tiehu xi wahda minn dawn il-medicini li ġejjin li jintużaw għal kura ta' pressjoni tad-demem għolja.
  - inibitur ta' ACE (pereżempju enalapril, lisinopril, ramipril), b'mod partikulari jekk għandek problemi tal-kliewi relatati mad-dijabete.
  - aliskiren

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

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

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

### **Tfal u adolexxenti**

Dan il-prodott 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 Karvea**

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tiehu, ħadt 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 Karvea" u "Twissijiet u prekawzjonijiet").

### **Jista' jkollok bżonn tagħmel kontrolli tad-demem 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 uzata sabiex jitnaqqas l-livelli taz-zokkor fid-demem)

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

### **Karvea ma ikel u xorb**

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

### **Tqala u treddiġh**

#### **Tqala**

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

#### **Treddiġh**

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tredda' jew jekk ser tibda tredda'. Karvea mhuwiex rakkomandat għal ommijiet li jkunu qed ireddeġu, 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 Karvea itellfek milli issuq jew thaddem magni. Madanakollu, xi kultant sturdament u ghejja jinħassu waqt il-kura ta' kontra il-pressjoni għolja. Jekk tesperjenza dawn, kellem lit-tabib tiegħek qabel ma ttipprova ssuq jew thaddem magni.

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

**Karvea fih is-sodium.** Din il-mediċina fiha inqas minn mmol l ta' sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri tista' tgħid essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

### **3. Kif għandek tieħu Karvea**

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

#### **Metodu ta' għoti**

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

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

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

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

#### **Użu fit-tfal u fl-adolexxenti**

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

#### **Jekk tieħu Karvea aktar milli suppost**

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

#### **Jekk tinsa tieħu Karvea**

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

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

### **4. Effetti sekondarji possibbli**

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

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

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 jiehdu irbesartan. Jekk ikollok kwalunkwe sintomu minn dawn li ġejjin jew inkella ssofri minn qtugh ta' nifs, **tihux aktar Karvea u kkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih.**

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

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

Komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10

Mhux komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100

L-effetti sekondarji rrapportati fl-istudji kliniċi għall-pazjenti kkurati b' Karvea kienu:

- Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10): jekk issofri minn pressjoni għolja tad-demmi u minn dijabete ta' tip 2 b' mard tal-kliewi, testijiet tad-demmi jistgħu juru livell oghla ta' potassju.
- Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10): sturdament, dardir/rimettar u gheja u testijiet tad-demmi 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-demmi u b' dijabete ta' tip 2 b' mard tal-kliewi, kienu rrapportati wkoll sturdament speċjalment meta tqum minn pożizzjoni mimduda jew bil-qiegħda, pressjoni baxxa tad-demmi meta tqum minn pożizzjoni mimduda jew bil-qiegħda u wgiġh fil-ġogi jew fil-muskoli u livelli mnaqqsin ta' proteina fiċ-ċelloli tad-demmi homor (emoglobina).
- Mhux komuni (jistgħu 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), ugiġh fis-sider.

Xi effetti sekondarji ġew irrappurtati minn mindu Karvea tqiegħed fis-suq. Effetti mhux mixtieqa, fejn il-frekwenza mhijiex magħrufa huma: thoss rasek iddur bik, ugiġh ta' ras, disturbi fit-togħma, żarżir fil-widnejn, bugħawwieġ, ugiġh fil-ġogi u fil-muskoli, tnaqqis fin-numru taċ-ċelluli homor tad-demmi (anemija- is-sintomi jistgħu jinkludu gheja, ugiġh 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-kliewi 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-demmi. Każijiet mhux komuni ta' suffeja (sfurija tal-gilda u/jew tal-abjad tal-għajnejn) 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 imniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħzen Karvea**

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

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

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

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

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### X'fih Karvea

- Is-sustanza attiva hi irbesartan. Kull pillola ta' Karvea 150 mg fiha 150 mg ta' irbesartan.
- Is-sustanzi l-oħra huma microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, lactose monohydrate, magnesium stearate, colloidal hydrated silica, pregelatinised maize starch, u poloxamer 188. Jekk jogħġbok ara sezzjoni 2 "Karvea fih lactose".

### Kif jidher Karvea u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli Karvea 150 mg huma bojad għal offwajt, ibbuzzati fuq iż-żewġ naħat, ovali, b'qalb stampata fuq naha waħda u n-numru 2772 imnaqqax fuq in-naha l-oħra.

Karvea 150 mg jinstabu f'pakketti f'folji ta' 14, 28, 56 jew 98 pillola. Pakketti ta' folji ta' 56 x 1 pilloli ta' doża waħda huma disponibbli wkoll għall-użu fl-isptarijiet.

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

### Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

Sanofi 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 medicinali, 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-aventis, s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

### Magyarország

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

### Danmark

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

### Malta

Sanofi S.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

**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

**Norge**

sanofi-aventis Norge AS  
Tlf: +47 67 10 71 00

**Österreich**

sanofi-aventis GmbH  
Tel: +43 1 80 185 – 0

**Polska**

sanofi-aventis Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 280 00 00

**Portugal**

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda  
Tel: +351 21 35 89 400

**România**

Sanofi Romania SRL  
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

**Slovenija**

Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +386 1 235 51 00

**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**  
**Karvea 300 mg pilloli**  
irbesartan

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

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

**F'dan il-fuljett**

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

**1. X'inhu Karvea u għalxiex jintuża**

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

Karvea jintuża f'pazjenti adulti

- biex jikkura pressjoni għolja tad-demmm (*pressjoni għolja*)
- biex jipprotegi lill-kliewi f'pazjenti bi pressjoni għolja hafna, b'dijabete ta' tip 2 u b'evidenza mit-testijiet tal-laboratorju ta' indeboliment fil-funzjoni tal-kliewi.

**2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Karvea**

**Tihux Karvea**

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

**Twissijiet u prekawzjonijiet**

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

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

- jekk tkun se tagħmel xi operazzjoni (kirurġija) jew tkun se tinghata xi loppju
- jekk inti qed tiehu xi waħda minn dawn il-medicini li ġejjin li jintużaw għal kura ta' pressjoni tad-demem għolja.
  - inibitur ta' ACE (pereżempju enalapril, lisinopril, ramipril), b'mod partikulari jekk għandek problemi tal-kliewi relatati mad-dijabete.
  - aliskiren

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

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

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

### **Tfal u adolexxenti**

Dan il-prodott 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 Karvea**

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tiehu, ħadt 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 Karvea" u "Twissijiet u prekawzjonijiet").

### **Jista' jkollok bżonn tagħmel kontrolli tad-demem 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 uzata sabiex jitnaqqas l-livelli taz-zokkor fid-demem)

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

### **Karvea ma ikel u xorb**

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

### **Tqala u treddiġh**

#### **Tqala**

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

#### **Treddiġh**

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tredda' jew jekk ser tibda tredda'. Karvea mhuwiex rakkomandat għal ommijiet li jkunu qed ireddeġu, 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 Karvea itellfek milli issuq jew thaddem magni. Madanakollu, xi kultant sturdament u ghejja jinħassu waqt il-kura ta' kontra il-pressjoni għolja. Jekk tesperjenza dawn, kellem lit-tabib tiegħek qabel ma ttipprova ssuq jew thaddem magni.

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

**Karvea fih is-sodium.** Din il-mediċina fiha inqas minn mmol l ta' sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri tista' tgħid essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

### **3. Kif għandek tieħu Karvea**

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

#### **Metodu ta' għoti**

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

- **Pazjenti bi pressjoni tad-demem għolja hafna**  
Id-doża normali hija 150 mg darba kuljum. Iktar tard, id-doża tista' tiżdied għal 300 mg darba kuljum jiddependi fuq l-effett fuq il-pressjoni.
- **Pazjenti bi pressjoni tad-demem għolja u b'dijabete ta' tip 2 b'mard tal-kliwi**  
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-kliwi.

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

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

#### **Użu fit-tfal u fl-adolesxenti**

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

#### **Jekk tieħu Karvea aktar milli suppost**

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

#### **Jekk tinsa tieħu Karvea**

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

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

### **4. Effetti sekondarji possibbli**

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

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



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

Il-frekwenza tal-effetti sekondarji elenkati taht hija ddefinita bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja:

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

Komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10

Mhux komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100

L-effetti sekondarji rrapportati fl-istudji kliniċi għall-pazjenti kkurati b' Karvea kienu:

- Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10): jekk issofri minn pressjoni għolja tad-demmi u minn dijabete ta' tip 2 b'mard tal-kliewi, testijiet tad-demmi jistgħu juru livell oghla ta' potassju.
- Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10): sturdament, dardir/rimettar u gheja u testijiet tad-demmi 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-demmi u b' dijabete ta' tip 2 b'mard tal-kliewi, kienu rrapportati wkoll sturdament speċjalment meta tqum minn pożizzjoni mimduda jew bil-qiegħda, pressjoni baxxa tad-demmi meta tqum minn pożizzjoni mimduda jew bil-qiegħda u wġiġh fil-ġogi jew fil-muskoli u livelli mnaqqsin ta' proteina fiċ-ċelloli tad-demmi homor (emoglobina).
- Mhux komuni (jistgħu 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), uġiġh fis-sider.

Xi effetti sekondarji ġew irrappurtati minn mindu Karvea tqiegħed fis-suq. Effetti mhux mixtieqa, fejn il-frekwenza mhijiex magħrufa huma: thoss rasek iddur bik, uġiġh ta' ras, disturbu fit-togħma, żarżir fil-widnejn, bugħawwieġ, uġiġh fil-ġogi u fil-muskoli, tnaqqis fin-numru taċ-ċelluli homor tad-demmi (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-demmi, 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-demmi. Każijiet mhux komuni ta' suffeja (sfurija tal-ġilda u/jew tal-abjad tal-ġhajnejn) ġew irrappurtati wkoll.

#### Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħzen Karvea**

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

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

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

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

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### X'fih Karvea

- Is-sustanza attiva hi irbesartan. Kull pillola ta' Karvea 300 mg fiha 300 mg ta' irbesartan.
- Is-sustanzi l-oħra huma microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, lactose monohydrate, magnesium stearate, colloidal hydrated silica, pregelatinised maize starch, u poloxamer 188. Jekk jogħġbok ara sezzjoni 2 "Karvea fih lactose".

### Kif jidher Karvea u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli Karvea 300 mg huma bojad għal offwajt, ibbuzzati fuq iż-żewġ naħat, ovali, b'qalb stampata fuq naha waħda u n-numru 2773 imnaqqax fuq in-naha l-oħra.

Karvea 300 mg jinstabu f'pakketti f'folji ta' 14, 28, 56 jew 98 pillola. Pakketti ta' folji ta' 56 x 1 pilloli ta' doża waħda huma disponibbli wkoll għall-użu fl-isptarijiet.

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

### Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

Sanofi 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 medicinali, 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-aventis, s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

### Magyarország

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

### Danmark

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

### Malta

Sanofi S.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

**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

**Norge**

sanofi-aventis Norge AS  
Tlf: +47 67 10 71 00

**Österreich**

sanofi-aventis GmbH  
Tel: +43 1 80 185 – 0

**Polska**

sanofi-aventis Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 280 00 00

**Portugal**

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda  
Tel: +351 21 35 89 400

**România**

Sanofi Romania SRL  
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

**Slovenija**

Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +386 1 235 51 00

**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**  
**Karvea 75 mg pilloli miksiġin b'rita**  
irbesartan

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

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

**F'dan il-fuljett**

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

**1. X'inhu Karvea u għalxiex jintuża**

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

Karvea jintuża f'pazjenti adulti

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

**2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Karvea**

**Tiħux Karvea**

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

**Twissijiet u prekawzjonijiet**

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

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

- jekk tkun se tagħmel xi operazzjoni (kirurġija) jew tkun se tinghata xi loppju
- jekk inti qed tiehu xi wahda minn dawn il-medicini li ġejjin li jintużaw għal kura ta' pressjoni tad-demem għolja.
  - inibitur ta' ACE (pereżempju enalapril, lisinopril, ramipril), b'mod partikulari jekk għandek problemi tal-kliewi relatati mad-dijabete.
  - aliskiren

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

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

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

### Tfal u adolexxenti

Dan il-prodott 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 Karvea

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

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

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

### Jista' jkollok bżonn tagħmel kontrolli tad-demem 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 uzata sabiex jitnaqqas l-livelli taz-zokkor fid-demem)

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

### Karvea ma ikel u xorb

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

### Tqala u 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 Karvea qabel ma toħroġ tqila jew hekk kif issir taf li inti tqila, u ser jagħtik parir biex tiehu medicina oħra minflok Karvea. Karvea mhuwiex rakkomandat kmieni fit-tqala, u m'għandux jittiehed meta mara tkun iktar minn 3 xhur tqila, għax jista' jikkawża ħsara serja lit-tarbija tiegħek jekk jintuża wara t-tielet xahar tat-tqala.

#### Treddigh

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tredda' jew jekk ser tibda tredda'. Karvea 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 Karvea itellfek milli issuq jew thaddem magni. Madanakollu, xi kultant sturdament u ghejja jinħassu waqt il-kura ta' kontra il-pressjoni għolja. Jekk tesperjenza dawn, kellem lit-tabib tiegħek qabel ma ttipprova ssuq jew thaddem magni.

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

**Karvea fih is-sodium.** Din il-mediċina fiha inqas minn mmol l ta' sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri tista' tgħid essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

### **3. Kif għandek tieħu Karvea**

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

#### **Metodu ta' għoti**

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

- **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-kliwi**  
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-kliwi.

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

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

#### **Użu fit-tfal u fl-adolesxenti**

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

#### **Jekk tieħu Karvea aktar milli suppost**

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

#### **Jekk tinsa tieħu Karvea**

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

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

### **4. Effetti sekondarji possibbli**

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

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

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 jiehdu irbesartan. Jekk ikollok kwalunkwe sintomu minn dawn li ġejjin jew inkella ssofri minn qtugh ta' nifs, **tihux aktar Karvea u kkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih.**

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

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

Komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10

Mhux komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100

L-effetti sekondarji rrapportati fl-istudji kliniċi għall-pazjenti kkurati b' Karvea kienu:

- Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10): jekk issofri minn pressjoni għolja tad-demmi u minn dijabete ta' tip 2 b' mard tal-kliewi, testijiet tad-demmi jistgħu juru livell oghla ta' potassju.
- Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10): sturdament, dardir/rimettar u gheja u testijiet tad-demmi 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-demmi u b' dijabete ta' tip 2 b' mard tal-kliewi, kienu rrapportati wkoll sturdament speċjalment meta tqum minn pożizzjoni mimduda jew bil-qiegħda, pressjoni baxxa tad-demmi meta tqum minn pożizzjoni mimduda jew bil-qiegħda u wgiġh fil-ġogi jew fil-muskoli u livelli mnaqqsin ta' proteina fiċ-ċelloli tad-demmi homor (emoglobina).
- Mhux komuni (jistgħu 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), ugiġh fis-sider.

Xi effetti sekondarji ġew irrappurtati minn mindu Karvea tqiegħed fis-suq. Effetti mhux mixtieqa, fejn il-frekwenza mhijiex magħrufa huma: thoss rasek iddur bik, ugiġh ta' ras, disturbu fit-togħma, żarżir fil-widnejn, bugħawwieġ, ugiġh fil-ġogi u fil-muskoli, tnaqqis fin-numru taċ-ċelluli homor tad-demmi (anemija- is-sintomi jistgħu jinkludu gheja, ugiġh 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-kliewi 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-demmi. Każijiet mhux komuni ta' suffeja (sfurija tal-gilda u/jew tal-abjad tal-għajnejn) 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 imniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħzen Karvea**

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

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

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

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

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### X'fih Karvea

- Is-sustanza attiva hi irbesartan. Kull pillola ta' Karvea 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 " Karvea fih lactose".

### Kif jidher Karvea u l-kontenuti tal-pakkett

Il-pilloli Karvea 75 mg huma bojod għal offwajt, ibbuzzati fuq iż-żewġ naħat, ovali, b'qalb stampata fuq naha waħda u n-numru 2871 imnaqqax fuq in-naha l-oħra.

Karvea 75 mg miksijin b'rita jinstabu f'pakketti f'folji ta' 14, 28, 30, 56, 84, 90 jew 98 pillola miksija b'rita. Pakketti ta' folji ta' 56 x 1 pilloli ta' doża waħda huma disponibbli wkoll għall-użu fl-isptarijiet.

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

### Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

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

### Magyarország

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

### Danmark

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

### Malta

Sanofi S.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

**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

**Norge**

sanofi-aventis Norge AS  
Tlf: +47 67 10 71 00

**Österreich**

sanofi-aventis GmbH  
Tel: +43 1 80 185 – 0

**Polska**

sanofi-aventis Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 280 00 00

**Portugal**

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda  
Tel: +351 21 35 89 400

**România**

Sanofi Romania SRL  
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

**Slovenija**

Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +386 1 235 51 00

**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**  
**Karvea 150 mg pilloli miksijin b'rita**  
irbesartan

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

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellew lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

**F'dan il-fuljett**

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

**1. X'inhu Karvea u għalxiex jintuża**

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

Karvea jintuża f'pazjenti adulti

- biex jikkura pressjoni għolja tad-demmm (*pressjoni għolja*)
- biex jipprotegi lill-kliewi f'pazjenti bi pressjoni għolja hafna, b'dijabete ta' tip 2 u b'evidenza mit-testijiet tal-laboratorju ta' indeboliment fil-funzjoni tal-kliewi.

**2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Karvea**

**Tihux Karvea**

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

**Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellew lit-tabib tiegħek qabel tiehu Karvea u **jekk xi wahda minn dawn tapplika ghalik:**

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

- jekk tkun se tagħmel xi operazzjoni (kirurġija) jew tkun se tinghata xi loppju
- jekk inti qed tiehu xi wahda minn dawn il-medicini li ġejjin li jintużaw għal kura ta' pressjoni tad-demem għolja.
  - inibitur ta' ACE (pereżempju enalapril, lisinopril, ramipril), b'mod partikulari jekk għandek problemi tal-kliewi relatati mad-dijabete.
  - aliskiren

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

Ara wkoll l-informazzjoni taht l-intestatura "Tihux Karvea".

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

#### **Tfal u adolexxenti**

Dan il-prodott 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 Karvea**

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

It-tabib jista' jkollu bżonn jibdiliek id-doża u/jew jiehu prekawzjonijiet oħra:

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

#### **Jista' jkollok bżonn tagħmel kontrolli tad-demem 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-demem)

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

#### **Karvea ma ikel u xorb**

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

#### **Tqala u treddiġh**

##### **Tqala**

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

##### **Treddiġh**

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tredda' jew jekk ser tibda tredda'. Karvea mhuwiex rakkomandat għal ommijiet li 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 Karvea itellfek milli issuq jew thaddem magni. Madanakollu, xi kultant sturdament u ghejja jinħassu waqt il-kura ta' kontra il-pressjoni għolja. Jekk tesperjenza dawn, kellem lit-tabib tiegħek qabel ma ttipprova ssuq jew thaddem magni.

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

**Karvea fih is-sodium.** Din il-mediċina fiha inqas minn mmol l ta' sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri tista' tgħid essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

### **3. Kif għandek tieħu Karvea**

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

#### **Metodu ta' għoti**

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

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

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

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

#### **Użu fit-tfal u fl-adolesxenti**

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

#### **Jekk tieħu Karvea aktar milli suppost**

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

#### **Jekk tinsa tieħu Karvea**

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

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

### **4. Effetti sekondarji possibbli**

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

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

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 jiehdu irbesartan. Jekk ikollok kwalunkwe sintomu minn dawn li ġejjin jew inkella ssofri minn qtugh ta' nifs, **tihux aktar Karvea u kkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih.**

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

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

Komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10

Mhux komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100

L-effetti sekondarji rrapportati fl-istudji kliniċi għall-pazjenti kkurati b' Karvea kienu:

- Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10): jekk issofri minn pressjoni għolja tad-demmi u minn dijabete ta' tip 2 b' mard tal-kliewi, testijiet tad-demmi jistgħu juru livell oghla ta' potassju.
- Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10): sturdament, dardir/rimettar u għeja u testijiet tad-demmi 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-demmi u b' dijabete ta' tip 2 b' mard tal-kliewi, kienu rrapportati wkoll sturdament speċjalment meta tqum minn pożizzjoni mimduda jew bil-qiegħda, pressjoni baxxa tad-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 homor (emoglobina).
- Mhux komuni (jistgħu 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.

Xi effetti sekondarji ġew irrappurtati minn mindu Karvea tqiegħed fis-suq. Effetti mhux mixtieqa, fejn il-frekwenza mhijiex magħrufa huma: thoss rasek iddur bik, uġiġ ta' ras, disturbu fit-togħma, żarżir fil-widnejn, bugħawwieġ, uġiġ fil-ġogi u fil-muskoli, tnaqqis fin-numru taċ-ċelluli homor 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-kliewi 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-demmi. Każijiet mhux komuni ta' suffeja (sfurija tal-gilda u/jew tal-abjad tal-għajnejn) ġew irrappurtati wkoll.

#### Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f' dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħzen Karvea**

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

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

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

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

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### X'fih Karvea

- Is-sustanza attiva hi irbesartan. Kull pillola ta' Karvea 150 mg fiha 150 mg ta' irbesartan.
- Is-sustanzi l-oħra huma lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, hypromellose, silicon dioxide, magnesium stearate, titanium dioxide, macrogol 3000, carnauba wax. Jekk jogħġbok ara sezzjoni 2 " Karvea fih lactose".

### Kif jidher Karvea u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli Karvea 150 mg huma bojad għal offwajt, ibbuzzati fuq iż-żewġ naħat, ovali, b'qalb stampata fuq naha waħda u n-numru 2872 imnaqqax fuq in-naha l-oħra.

Karvea 150 mg miksijin b'rita jinstabu f'pakketti f'folji ta' 14, 28, 30, 56, 84, 90 jew 98 pillola miksija b'rita. Pakketti ta' folji ta' 56 x 1 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-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-aventis, s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

### Magyarország

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

### Danmark

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

### Malta

Sanofi S.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-aventis Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 280 00 00

**Portugal**

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda  
Tel: +351 21 35 89 400

**România**

Sanofi Romania SRL  
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

**Slovenija**

Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +386 1 235 51 00

**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 ta' l-Agenzija Ewropeja għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>

**Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent**  
**Karvea 300 mg pilloli miksijin b'rita**  
irbesartan

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

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

**F'dan il-fuljett**

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

**1. X'inhu Karvea u għalxiex jintuża**

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

Karvea jintuża f'pazjenti adulti

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

**2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Karvea**

**Tihux Karvea**

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

**Twissijiet u prekawzjonijiet**

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

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



- jekk tkun se tagħmel xi operazzjoni (kirurġija) jew tkun se tinghata xi loppju
- jekk inti qed tiehu xi wahda minn dawn il-medicini li ġejjin li jintużaw għal kura ta' pressjoni tad-demem għolja:
  - inibitur ta' ACE (pereżempju enalapril, lisinopril, ramipril), b'mod partikulari jekk għandek problemi tal-kliewi relatati mad-dijabete.
  - aliskiren

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

Ara wkoll l-informazzjoni taht l-intestatura "Tihux Karvea".

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

### **Tfal u adolexxenti**

Dan il-prodott 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 Karvea**

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

It-tabib jista' jkollu bżonn jibdiliek id-doża u/jew jiehu prekawzjonijiet oħra:

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

### **Jista' jkollok bżonn tagħmel kontrolli tad-demem 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 uzata sabiex jitnaqqas l-livelli taz-zokkor fid-demem)

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

### **Karvea ma ikel u xorb**

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

### **Tqala u treddiġh**

#### **Tqala**

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

#### **Treddiġh**

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tredda' jew jekk ser tibda tredda'. Karvea mhuwiex rakkomandat għal ommijiet li jkunu qed ireddeġu, 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 Karvea itellfek milli issuq jew thaddem magni. Madanakollu, xi kultant sturdament u ghejja jinħassu waqt il-kura ta' kontra il-pressjoni għolja. Jekk tesperjenza dawn, kellew lit-tabib tiegħek qabel ma ttipprova ssuq jew thaddem magni.

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

**Karvea fih is-sodium.** Din il-mediċina fiha inqas minn mmol l ta' sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri tista' tgħid essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

### **3. Kif għandek tieħu Karvea**

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

#### **Metodu ta' għoti**

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

- **Pazjenti bi pressjoni tad-demem għolja hafna**  
Id-doża normali hija 150 mg darba kuljum. Iktar tard, id-doża tista' tiżdied għal 300 mg darba kuljum jiddependi fuq l-effett fuq il-pressjoni.
- **Pazjenti bi pressjoni tad-demem għolja u b'dijabete ta' tip 2 b'mard tal-kliwi**  
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-kliwi.

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

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

#### **Użu fit-tfal u fl-adolesxenti**

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

#### **Jekk tieħu Karvea aktar milli suppost**

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

#### **Jekk tinsa tieħu Karvea**

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

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

### **4. Effetti sekondarji possibbli**

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

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

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 jiehdu irbesartan. Jekk ikollok kwalunkwe sintomu minn dawn li ġejjin jew inkella ssofri minn qtugh ta' nifs, **tihux aktar Karvea u kkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih.**

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

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

Komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10

Mhux komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100

L-effetti sekondarji rrapportati fl-istudji kliniċi għall-pazjenti kkurati b' Karvea kienu:

- Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10): jekk issofri minn pressjoni għolja tad-demmi u minn dijabete ta' tip 2 b' mard tal-kliewi, testijiet tad-demmi jistgħu juru livell oghla ta' potassju.
- Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10): sturdament, dardir/rimettar u gheja u testijiet tad-demmi 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-demmi u b' dijabete ta' tip 2 b' mard tal-kliewi, kienu rrapportati wkoll sturdament speċjalment meta tqum minn pożizzjoni mimduda jew bil-qiegħda, pressjoni baxxa tad-demmi meta tqum minn pożizzjoni mimduda jew bil-qiegħda u wġiġh fil-ġogi jew fil-muskoli u livelli mnaqqsin ta' proteina fiċ-ċelloli tad-demmi homor (emoglobina).
- Mhux komuni (jistgħu 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), uġiġh fis-sider.

Xi effetti sekondarji ġew irrappurtati minn mindu Karvea tqiegħed fis-suq. Effetti mhux mixtieqa, fejn il-frekwenza mhijiex magħrufa huma: thoss rasek iddur bik, uġiġh ta' ras, disturbu fit-togħma, żarżir fil-widnejn, bugħawwieġ, uġiġh fil-ġogi u fil-muskoli, tnaqqis fin-numru taċ-ċelluli homor tad-demmi (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-demmi, funzjoni tal-kliewi 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-demmi. Każijiet mhux komuni ta' suffeġra (sfurija tal-gilda u/jew tal-abjad tal-għajnejn) 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 imniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħzen Karvea**

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

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

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

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

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### X'fih Karvea

- Is-sustanza attiva hi irbesartan. Kull pillola ta' Karvea 300 mg fiha 300 mg ta' irbesartan.
- Is-sustanzi l-oħra huma lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, hypromellose, silicon dioxide, magnesium stearate, titanium dioxide, macrogol 3000, carnauba wax. Jekk jogħġbok ara sezzjoni 2 " Karvea fih lactose".

### Kif jidher Karvea u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli Karvea 300 mg huma bojad għal offwajt, ibbuzzati fuq iż-żewġ naħat, ovali, b'qalb stampata fuq naha waħda u n-numru 2873 imnaqqax fuq in-naha l-oħra.

Karvea 300 mg miksijin b'rita jinstabu f'pakketti f'folji ta' 14, 28, 30, 56, 84, 90 jew 98 pillola miksija b'rita. Pakketti ta' folji ta' 56 x 1 pilloli ta' doża waħda huma disponibbli wkoll għall-użu fl-isptarijiet.

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

### Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq::

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

### Magyarország

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

### Danmark

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

### Malta

Sanofi S.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-aventis Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 280 00 00

**Portugal**

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda  
Tel: +351 21 35 89 400

**România**

Sanofi Romania SRL  
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

**Slovenija**

Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +386 1 235 51 00

**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/>