

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## **1. NAZIV LIJEKA**

Karvea 75 mg tablete

## **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Jedna tableta sadrži 75 mg irbesartana.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: 15,37 mg laktoze hidrata po tableti.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Tableta.

Bijela do gotovo bijela, bikonveksna, ovalna tableta, s utisnutom oznakom srca na jednoj i brojem 2771 na drugoj strani.

## **4. KLINIČKI PODACI**

### **4.1 Terapijske indikacije**

Karvea je indicirana za liječenje esencijalne hipertenzije u odraslih.

Također je indicirana za liječenje bubrežne bolesti u odraslih bolesnika s hipertenzijom i šećernom bolešću tipa 2 u sklopu antihipertenzivne terapije (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

### **4.2 Doziranje i način primjene**

#### Doziranje

Uobičajena preporučena početna doza i doza održavanja iznosi 150 mg jedanput na dan, s hranom ili bez nje. Doza od 150 mg lijeka Karvea jedanput na dan općenito osigurava bolju kontrolu krvnog tlaka u razdoblju od 24 sata nego doza od 75 mg. Međutim, u bolesnika na hemodijalizi i u bolesnika starijih od 75 godina može se razmotriti započinjanje terapije dozom od 75 mg.

U bolesnika u kojih se bolest ne može dostatno kontrolirati dozom od 150 mg jedanput na dan, doza lijeka Karvea može se povećati na 300 mg ili se mogu dodati drugi antihipertenzivi (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1). Pokazalo se da dodavanje diuretika poput hidroklorotiazida ostvaruje aditivan učinak s lijekom Karvea (vidjeti dio 4.5).

U hipertenzivnih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 liječenje treba započeti sa 150 mg irbesartana jedanput na dan i dozu titrirati do 300 mg jedanput na dan, što je doza održavanja koja se preporučuje za liječenje bubrežne bolesti.

Dokaz koristi lijeka Karvea na bubrežnu funkciju u hipertenzivnih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 zasniva se na ispitivanjima u kojima se irbesartan prema potrebi uzimao kao dopuna ostaloj antihipertenzivnoj terapiji za postizanje ciljnog krvnog tlaka (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

## Posebne populacije

### *Oštećenje funkcije bubrega*

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega. U bolesnika na hemodijalizi treba razmotriti započinjanje liječenja nižom početnom dozom od 75 mg (vidjeti dio 4.4).

### *Oštećenje funkcije jetre*

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Nema kliničkog iskustva u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

### *Starije osobe*

Iako za bolesnike starije od 75 godina treba razmotriti započinjanje terapije dozom od 75 mg, dozu obično nije potrebno prilagoditi u starijih osoba.

### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost lijeka Karvea u djece u dobi od 0 do 18 godina nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2, međutim, nije moguće dati preporuku o doziranju.

## Način primjene

Za peroralnu primjenu.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).

Istodobna primjena lijeka Karvea s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Smanjenje intravaskularnog volumena: simptomatska hipotenzija, posebice nakon prve doze, može se pojaviti u bolesnika sa hipovolemijom i/ili hiponatrijemijom zbog snažne diuretske terapije, restriksijske dijeta sa smanjenim unosom soli, proljeva ili povraćanja. Takva stanja treba korigirati prije primjene lijeka Karvea.

Renovaskularna hipertenzija: povećan je rizik od teške hipotenzije i insuficijencije bubrega u bolesnika koji se liječe lijekovima koji utječu na renin-angiotenzinski sustav, a imaju obostranu stenozu bubrežnih arterija ili stenozu arterije u jedinom funkcionalnom bubregu. Iako to još nije potvrđeno za lijek Karvea, sličan učinak može se očekivati s antagonistima receptora angiotenzina II.

Oštećena funkcija bubrega i transplantacija bubrega: kad lijek Karvea uzimaju bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega, preporučuje se periodički kontrolirati serumske razine kalija i kreatinina. Nema iskustava s primjenom lijeka Karvea u bolesnika kojima je nedavno transplantiran bubreg.

Hipertenzivni bolesnici sa šećernom bolešću tipa 2 i bubrežnom bolešću: učinak irbesartana na događaje povezane s bubrežima i kardiovaskularnim sustavom nije bio ujednačen u svim podskupinama u analizi rezultata ispitivanja bolesnika s uznapredovalom bubrežnom bolešću. Posebice je bio slabije izražen u žena i bolesnika koji nisu bijele rase (vidjeti dio 5.1).

#### Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS):

postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

Hiperkalijemija: kao i kod ostalih lijekova koji djeluju na renin-angiotenzin-aldosteronski sustav, tijekom liječenja lijekom Karvea može se pojaviti hiperkalijemija, posebice ako je prisutna oštećena bubrežna funkcija, izražena proteinurija zbog dijabetičke bubrežne bolesti i/ili zatajenje srca. Preporučuje se česta kontrola serumskog kalija u rizičnih bolesnika (vidjeti dio 4.5).

Litij: ne preporučuje se kombinacija litija i lijeka Karvea (vidjeti dio 4.5).

Stenoza aortnog ili mitralnog zaliska, opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija: kao što je to slučaj i s ostalim vazodilatatorima, poseban oprez indiciran je u bolesnika s aortnom ili mitralnom stenozom ili opstruktivnom hipertrofičnom kardiomiopatijom.

Primarni aldosteronizam: bolesnici s primarnim aldosteronizmom općenito ne reagiraju na antihipertenzivne lijekove koji djeluju putem inhibicije renin-angiotenzinskog sustava. Stoga se ne preporučuje primjena lijeka Karvea.

Općenito: u bolesnika u kojih vaskularni tonus i funkcija bubrega ovise najviše o aktivnosti renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (npr. bolesnici s teškim kongestivnim zatajenjem srca ili postojećom bolešću bubrega, uključujući stenozu bubrežne arterije) liječenje inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima ili antagonistima receptora angiotenzina II, koji utječu na taj sustav, povezano je s pojavom akutne hipotenzije, azotemije, oligurije i, rijetko, akutnim zatajenjem bubrega (vidjeti dio 4.5). Kao i kod bilo kojeg antihipertenziva, prekomjerni pad krvnog tlaka u bolesnika s ishemijskom kardiopatijom ili ishemijskom kardiovaskularnom bolešću može dovesti do infarkta miokarda ili moždanog udara.

Kao što je zapaženo kod inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima, irbesartan i ostali antagonisti angiotenzina očigledno su manje učinkoviti u snižavanju krvnog tlaka u bolesnika crne rase nego u drugih rasa, vjerojatno zbog veće prevalencije stanja niskog renina u populaciji hipertoničara crne rase (vidjeti dio 5.1).

Trudnoća: tijekom trudnoće ne smiju se uvoditi antagonisti receptora angiotenzina II. Osim ako se nastavak terapije antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću trebaju prijeći na alternativnu antihipertenzivnu terapiju s utvrđenom sigurnošću primjene u trudnoći. Ako se utvrdi trudnoća, treba odmah prekinuti terapiju antagonistima receptora angiotenzina II te treba, ako je to primjereno, započeti s alternativnom terapijom (vidjeti dio 4.3 i 4.6).

Pedijatrijska populacija: irbesartan je ispitan u pedijatrijskoj populaciji u dobi od 6 do 16 godina, ali trenutni podaci nisu dostatni da bi podržali proširenje primjene na djecu, sve dok ne budu dostupni dodatni podaci (vidjeti dio 4.8, 5.1 i 5.2).

Laktoza: bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Diuretici i drugi antihipertenzivni lijekovi: drugi antihipertenzivi mogu pojačati hipotenzivni učinak irbesartana. Karvea se, međutim, pokazala sigurnom za primjenu s ostalim antihipertenzivnim lijekovima poput beta blokatora, dugodjelujućih blokatora kalcijevih kanala i tiazida. Prethodno

liječenje visokim dozama diuretika može dovesti do smanjenja volumena i rizika od pojave hipotenzije prilikom uvođenja terapije lijekom Karvea (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi koji sadrže aliskiren ili ACE inhibitori: podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

Nadomjesci kalija i diuretici koji štede kalij: na temelju iskustva s ostalim lijekovima koji utječu na renin-angiotenzinski sustav, istodobno uzimanje diuretika koji štede kalij, nadomjestaka kalija, nadomjestaka soli koji sadrže kalij ili ostalih lijekova koji mogu povećati serumsku razinu kalija (npr. heparin) može izazvati porast serumskog kalija te se, stoga, ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

Litij: tijekom istodobne primjene litija i inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima prijavljen je reverzibilan porast koncentracije serumskog litija i njegove toksičnosti. Do sada su vrlo rijetko prijavljeni slični učinci s irbesartanom. Ta se kombinacija, stoga, ne preporučuje (vidjeti dio 4.4). Ako je kombinacija neophodna, preporučuje se pažljiva kontrola serumске razine litija.

Nesteroidni protuupalni lijekovi: kad se antagonisti angiotenzina II primjenjuju istodobno s nesteroidnim protuupalnim lijekovima (tj. selektivnim inhibitorima COX-2, acetilsalicilatnom kiselinom (> 3 g/dan) i neselektivnim NSAIL) moguć je oslabljeni antihipertenzivni učinak.

Kao i s ACE inhibitorima, istodobna primjena antagonista angiotenzina II i nesteroidnih protuupalnih lijekova može povećati rizik od pogoršanja bubrežne funkcije, uključujući moguće akutno zatajenje bubrega i porast serumskog kalija, posebice u bolesnika s postojećom slabom funkcijom bubrega. Kombinaciju treba primjenjivati s oprezom, posebice u starijih. Bolesnike treba na primjeren način hidrirati te na početku primjene istodobne terapije treba kontrolirati bubrežnu funkciju, kao i periodički nakon toga.

Dodatne informacije o interakcijama irbesartana: u kliničkim ispitivanjima hidroklorotiazid nije utjecao na farmakokinetiku irbesartana. Irbesartan se uglavnom metabolizira pomoću CYP2C9 i u manjoj mjeri glukuronidacijom. Nisu zabilježene značajne farmakokinetičke ni farmakodinamičke interakcije kod istodobne primjene irbesartana i varfarina, lijeka koji se metabolizira pomoću CYP2C9. Nisu ispitivani učinci induktora CYP2C9 poput rifampicina na farmakokinetiku irbesartana. Farmakokinetika digoksina nije se promijenila kod istodobne primjene irbesartana.

## 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

### Trudnoća

Uzimanje antagonista receptora angiotenzina II ne preporučuje se tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4), a kontraindicirano je tijekom drugog i trećeg tromjesečja (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).
--

Epidemiološki podaci koji se odnose na rizik od teratogenog učinka nakon izloženosti ACE inhibitorima tijekom prvog tromjesečja nisu bili dostatni za donošenje zaključaka. Manji porast rizika, međutim, ne može se isključiti. Iako ne postoje kontrolirani epidemiološki podaci o riziku kod primjene antagonista receptora angiotenzina II, slični rizici mogli bi postojati za ovu skupinu lijekova. Osim ako se nastavak terapije antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću trebaju prijeći na drugu antihipertenzivnu terapiju s potvrđenom sigurnošću primjene u trudnoći. Ako se utvrdi trudnoća, mora se odmah prekinuti terapija antagonistima receptora angiotenzina II te, ako je to primjereno, uvesti drugu terapiju.

Poznato je da u ljudi terapija antagonistima receptora angiotenzina II tijekom drugog i trećeg tromjesečja izaziva fetotoksičnost (smanjena bubrežna funkcija, oligohidramnion, usporavanje

okoštavanja lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalijemija) (vidjeti dio 5.3).

Ako je došlo do izloženosti antagonistima receptora angiotenzina II od drugog tromjesečja trudnoće nadalje, preporučuje se ultrazvučni pregled funkcije bubrega i lubanje.

Dojenčad čije su majke uzimale antagoniste receptora angiotenzina II treba pažljivo pratiti zbog moguće hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

### Dojenje

Budući da nema dostupnih podataka o upotrebi lijeka Karvea tijekom dojenja, ne preporučuje se njegova primjena tijekom dojenja i prednost treba dati drugoj terapiji s ustanovljenim boljim profilom sigurnosti primjene, osobito kada se doji novorođenče ili nedonošče.

Nije poznato izlučuju li se irbesartan ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko u ljudi.

Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci iz ispitivanja na štakorima pokazali su da se irbesartan ili njegovi metaboliti izlučuju u mlijeko (za detalje vidjeti dio 5.3).

### Plodnost

Primjena irbesartana nije utjecala na plodnost ispitivanih štakora i njihovog potomstva, do doza koje su inducirale prve znakove parentalne toksičnosti (vidjeti dio 5.3).

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Na temelju farmakodinamičkih svojstava, irbesartan ne bi trebao utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Prilikom upravljanja vozilima i strojevima potrebno je uzeti u obzir da se tijekom terapije mogu pojaviti omaglica i umor.

## **4.8 Nuspojave**

U placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima u kojima su sudjelovali bolesnici s hipertenzijom, ukupna incidencija štetnih događaja nije se razlikovala između skupine koja je uzimala irbesartan (56,2%) i placebo skupine (56,5%). Prekid terapije zbog određenih kliničkih ili laboratorijskih štetnih događaja bio je manje čest u bolesnika liječenih irbesartanom (3,3%) nego u skupini bolesnika koji su primali placebo (4,5%). Incidencija štetnih događaja nije bila povezana s dozom (unutar preporučenog raspona doza), spolom, dobi, rasom ni trajanjem liječenja.

U bolesnika koji boluju od hipertenzije i šećerne bolesti s mikroalbuminurijom i normalnom bubrežnom funkcijom prijavljene su ortostatska omaglica i ortostatska hipotenzija u njih 0,5%, dakle manje često, ali s većom učestalošću nego kod placeba.

Sljedeća tablica prikazuje nuspojave prijavljene u placebom kontroliranim ispitivanjima, u kojima je 1965 hipertenzivnih bolesnika primalo irbesartan. Pojmovi označeni zvjezdicom (\*) odnose se na nuspojave koje su dodatno prijavljene u više od 2% dijabetičkih hipertenzivnih bolesnika s kroničnom insuficijencijom bubrega i manifestnom proteinurijom i to češće nego kod placeba.

Učestalost nuspojava u nastavku teksta definira se na sljedeći način: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ). U svakoj skupini učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Također su navedene dodatne nuspojave koje su prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet, a proizlaze iz spontanog prijavljivanja.

### Poremećaji krvi i limfnog sustava

Nepoznato: trombocitopenija

#### Poremećaji imunološkog sustava

Nepoznato: reakcije preosjetljivosti kao što su angioedem, osip, urtikarija, anafilaktička reakcija, anafilaktički šok

#### Poremećaji metabolizma i prehrane

Nepoznato: hiperkalijemija

#### Poremećaji živčanog sustava

Često: omaglica, ortostatska omaglica\*

Nepoznato: vrtoglavica, glavobolja

#### Poremećaji uha i labirinta

Nepoznato: tinitus

#### Srčani poremećaji

Manje često: tahikardija

#### Krvožilni poremećaji

Često: ortostatska hipotenzija\*

Manje često: crvenilo praćeno osjećajem vrućine

#### Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Manje često: kašalj

#### Poremećaji probavnog sustava

Često: mučnina/povraćanje

Manje često: proljev, dispepsija/žgaravica

Nepoznato: disgeuzija

#### Poremećaji jetre i žuči

Manje često: žutica

Nepoznato: hepatitis, abnormalna funkcija jetre

#### Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Nepoznato: leukocitoklastični vaskulitis

#### Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Često: mišićno-koštana bol\*

Nepoznato: artralgiya, mialgiya (u nekim slučajevima povezana s povećanom koncentracijom kreatin kinaze u plazmi), grčevi mišića

#### Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Nepoznato: oštećena funkcija bubrega, uključujući slučajeve zatajenja bubrega u rizičnoj skupini bolesnika (vidjeti dio 4.4.).

#### Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Manje često: seksualna disfunkcija

#### Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Često: umor

Manje često: bol u prsištu

#### Pretrage

Vrlo često: hiperkalijemija\* se javljala češće u bolesnika sa šećernom bolešću liječenih irbesartanom nego u skupini koja je primala placebo. U bolesnika sa šećernom bolešću i hipertenzijom, mikroalbuminurijom i normalnom bubrežnom funkcijom, hiperkalijemija ( $\geq 5,5$  mEq/L) se razvila u 29,4% bolesnika koji su primali 300 mg irbesartana i u 22% bolesnika u placebo skupini. U bolesnika sa šećernom bolešću i hipertenzijom s kroničnom bubrežnom insuficijencijom i manifestnom proteinurijom, hiperkalijemija ( $\geq 5,5$  mEq/L) se razvila u 46,3% bolesnika koji su primali irbesartan te u 26,3% bolesnika u placebo skupini.

Često: zabilježen je značajan porast kreatin kinaze u plazmi (1,7%) u bolesnika koji su uzimali irbesartan. Niti jedan od tih slučajeva nije povezan s poremećajima mišićno-koštanog sustava koje je bilo moguće utvrditi. Smanjenje razine hemoglobina\*, koje nije bilo klinički značajno, zabilježeno je u 1,7% hipertenzivnih bolesnika s uznapredovalom dijabetičkom bubrežnom bolešću koji su primali irbesartan.

#### Pedijatrijska populacija

U trotjednoj dvostruko slijepoj fazi randomiziranog kliničkog ispitivanja u koju je bilo uključeno 318 djece i adolescenata s hipertenzijom u dobi od 6 do 16 godina pojavile su se sljedeće nuspojave: glavobolja (7,9%), hipotenzija (2,2%), omaglica (1,9%), kašalj (0,9%). U otvorenom razdoblju ovoga ispitivanja, u trajanju od 26 tjedana, najčešće opažene laboratorijske abnormalnosti bile su povećana koncentracija kreatinina (6,5%) i povišene vrijednosti CK u 2% djece koja su primila lijek.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

### **4.9 Predoziranje**

Iskustvo je pokazalo da nije bilo toksičnog djelovanja irbesartana u odraslih ljudi koji su bili izloženi dozama do 900 mg/dan tijekom 8 tjedana. Najčešće očekivane manifestacije predoziranja su hipotenzija i tahikardija. Zbog predoziranja može se pojaviti i bradikardija. Nema dostupnih specifičnih podataka o liječenju predoziranja lijekom Karvea. Bolesnika je potrebno pomno nadzirati, a liječenje treba biti potporno i simptomatsko. Predložene mjere uključuju izazivanje povraćanja i/ili lavazu želuca. Za liječenje predoziranja može biti koristan aktivni ugljen. Irbesartan se ne uklanja hemodijalizom.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**



## 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antagonisti angiotenzina II, čisti.  
ATK oznaka: C09C A04

### Mehanizam djelovanja

Irbesartan je snažan, oralno aktivan, selektivni antagonist receptora angiotenzina II (tip AT<sub>1</sub>). Očekuje se da blokira sve aktivnosti angiotenzina II posredovane AT<sub>1</sub> receptorom, bez obzira na izvor ili put sinteze angiotenzina II. Selektivni antagonizam receptora angiotenzina II (AT<sub>1</sub>) za ishod ima povećanje razine renina u plazmi i razine angiotenzina II te snižavanje koncentracije aldosterona u plazmi. Pri preporučenim dozama irbesartan ne utječe značajno na razinu serumskog kalija. Irbesartan ne inhibira ACE (kininazu II), enzim koji stvara angiotenzin-II te degradira bradikinin u neaktivne metabolite. Irbesartan ne treba metaboličku aktivaciju za svoje djelovanje.

### Klinička djelotvornost

#### *Hipertenzija*

Irbesartan snižava krvni tlak uz minimalne promjene srčanog ritma. Sniženje krvnog tlaka ovisno je o dozi pri doziranju jedanput na dan, s tendencijom prema platou pri dozama većim od 300 mg. Doze od 150-300 mg jedanput na dan smanjuju krvni tlak u ležećem ili sjedećem položaju u vrijeme najniže koncentracije u krvi (to jest 24 sata nakon uzimanja doze) i to u prosjeku za 8-13/5-8 mmHg (sistolčki/dijastolčki) više od placeba.

Najveće sniženje tlaka postiže se unutar 3-6 sati nakon primjene, a učinak sniženog tlaka održava se najmanje 24 sata. U 24 sata snižavanje krvnog tlaka bilo je 60-70% vršnog dijastolčkog i sistolčkog odgovora pri preporučenim dozama. Jednokratno dnevno doziranje od 150 mg tijekom 24 sata pokazuje najniži i prosječni terapijski odgovor sličan doziranju iste ukupne doze dva puta na dan.

Učinak lijeka Karvea na snižavanje krvnog tlaka vidljiv je unutar 1-2 tjedna, s maksimalnim učinkom nakon 4-6 tjedana od početka terapije. Antihipertenzivni učinci održani su tijekom dugotrajnog liječenja. Nakon prekida liječenja, krvni tlak se postupno vraća na početne vrijednosti. Nije zabilježena pojava veće (*rebound*) hipertenzije.

Učinci irbesartana i tiazidskih diuretika na snižavanje krvnog tlaka su aditivni. U bolesnika u kojih irbesartan u monoterapiji nedostavno kontrolira krvni tlak dodavanje male doze hidroklorotiazida (12,5 mg) jedanput na dan za ishod ima dodatno snižavanje krvnog tlaka, korigirano za placebo, u vrijeme najniže koncentracije u krvi od 7-10/3-6 mmHg (sistolčki/dijastolčki).

Dob i spol ne utječu na djelotvornost lijeka Karvea. Kao što je to slučaj s ostalim lijekovima koji utječu na renin-angiotenzinski sustav, hipertenzivni bolesnici crne rase slabije reaguju na monoterapiju irbesartanom. Kada se irbesartan daje istodobno s niskom dozom hidroklorotiazida (npr. 12,5 mg dnevno), antihipertenzivni odgovor u bolesnika crne rase sličan je onome u pripadnika bijele rase.

Nema klinički važnog učinka na mokraćnu kiselinu u serumu niti na urinarno izlučivanje mokraćne kiseline.

#### *Pedijatrijska populacija*

Smanjenje krvnog tlaka ispitivano je tijekom tri tjedna pri primjeni ciljanih titriranih doza od 0,5 mg/kg (niska doza), 1,5 mg/kg (srednja doza) i 4,5 mg/kg (visoka doza) irbesartana u 318 djece i adolescenata s hipertenzijom ili rizikom od hipertenzije (šećerna bolest, hipertenzija u povijesti bolesti obitelji) u dobi od 6 do 16 godina. Nakon tri tjedna srednja vrijednost smanjenja krvnog tlaka u odnosu na početne vrijednosti za primarnu varijablu djelotvornosti, sistolčki krvni tlak u sjedećem položaju kod najniže koncentracije u krvi (SjSKT), iznosila je 11,7 mmHg (niska doza), 9,3 mmHg

(srednja doza) i 13,2 mmHg (visoka doza). Nije zapažena značajna razlika između doza. Prilagođena srednja vrijednost promjene dijastoličkog krvnog tlaka u sjedećem položaju (SjDKT) u „najnižoj točki djelovanja“ bila je sljedeća: 3,8 mmHg (niska doza), 3,2 mmHg (srednja doza) i 5,6 mmHg (visoka doza). Tijekom sljedeća dva tjedna kada su bolesnici ponovo randomizirani ili na lijek ili na placebo, bolesnici na placebo imali su porast od 2,4 i 2,0 mmHg za SjsKT i SjDKT, u usporedbi s promjenom od +0,1 i -0,3 mmHg u bolesnika na svim dozama irbesartana (vidjeti dio 4.2).

#### *Hipertenzija i šećerna bolest tipa 2 s bubrežnom bolešću*

Kliničko ispitivanje „Ispitivanje irbesartana u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom“ (*Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial, IDNT*) pokazuje da irbesartan smanjuje progresiju bubrežne bolesti u bolesnika s kroničnom bubrežnom insuficijencijom i manifestnom proteinurijom. IDNT je bilo dvostruko slijepo, kontrolirano ispitivanje morbiditeta i mortaliteta u kojem su uspoređivani Karvea, amlodipin i placebo. U 1715 hipertenzivnih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2, proteinurijom  $\geq 900$  mg/dan i serumskim kreatininom u rasponu od 1,0 do 3,0 mg/dl ispitivan je dugotrajan učinak lijeka Karvea (prosječno 2,6 godina) na progresiju bubrežne bolesti i svih uzroka mortaliteta. Bolesnici su titrirani od 75 mg do doze održavanja od 300 mg lijeka Karvea, od 2,5 mg do 10 mg amlodipina ili placeba do granice podnošljivosti.

Bolesnici u svim liječenim skupinama obično su uzimali između 2 i 4 antihipertenzivna lijeka (npr. diuretike, beta blokatore, alfa blokatore) kako bi postigli unaprijed definirani krvni tlak od  $\leq 135/85$  mmHg ili smanjenje sistoličkog tlaka za 10 mmHg ako je početna vrijednost bila  $> 160$  mmHg. U skupini koja je primala placebo 60% bolesnika postiglo je ciljni krvni tlak dok je ta vrijednost bila 76% u skupini koja je primala irbesartan, odnosno 78% u skupini koja je primala amlodipin. Irbesartan značajno snižava relativni rizik u primarnoj kombiniranoj mjeri ishoda udvostručavanja serumskog kreatinina, terminalne faze bubrežne bolesti ili svih uzroka mortaliteta. Približno 33% bolesnika u irbesartan skupini dostiglo je primarnu složenu mjeru ishoda ispitivanja za bubrežnu bolest, u usporedbi sa 39% u placebo i 41% u amlodipin skupini [smanjenje relativnog rizika za 20% u odnosu na placebo ( $p=0,024$ ) i smanjenje relativnog rizika za 23% u usporedbi s amlodipinom ( $p=0,006$ )]. Kad su se analizirale individualne komponente primarne mjere ishoda, nisu zabilježeni učinci na sve uzroke smrtnosti, dok je zabilježen pozitivan trend u smanjenju terminalne faze bubrežne bolesti i značajno smanjenje u udvostručavanju serumskog kreatinina.

Za učinak liječenja ocjenjivane su podskupine prema spolu, rasi, dobi, trajanju šećerne bolesti, početnom krvnom tlaku, serumskom kreatininu i brzini izlučivanja albumina. U podskupinama žena i pripadnika crne rase, koji su činili 32% odnosno 26% ukupne populacije u ispitivanju, nisu bili vidljivi povoljni učinci na bubrege, premda to intervali pouzdanosti nisu isključivali. Za sekundarnu mjeru ishoda ispitivanja, fatalne i nefatalne kardiovaskularne događaje, u sveukupnoj ispitivanoj populaciji nije bilo razlika između tri skupine, iako je zabilježena povećana incidencija nefatalnog infarkta miokarda u žena i smanjena incidencija nefatalnog infarkta miokarda u muškaraca u skupini koja je primala irbesartan u odnosu na onu koja je primala placebo. Povećana incidencija nefatalnog infarkta miokarda i moždanog udara zabilježena je u žena iz skupine koja je primala irbesartan u odnosu na skupinu koja je primala amlodipin, dok je u sveukupnoj populaciji hospitalizacija zbog srčanog zatajenja bila smanjena. Međutim nije pronađeno odgovarajuće objašnjenje ovih nalaza u žena.

Kliničko ispitivanje „Učinak irbesartana na mikroalbuminuriju u hipertenzivnih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 (IRMA 2)“ pokazuje da 300 mg irbesartana odgađa progresiju do izražene proteinurije u bolesnika s mikroalbuminurijom. IRMA 2 bilo je placebom kontrolirano, dvostruko slijepo ispitivanje morbiditeta u 590 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2, mikroalbuminurijom (30-300 mg/dan) i normalnom bubrežnom funkcijom (serumski kreatinin  $\leq 1,5$  mg/dl u muškaraca i  $< 1,1$  mg/dl u žena). U ispitivanju su ispitivani dugotrajni učinci (2 godine) lijeka Karvea na progresiju klinički izražene proteinurije (brzina izlučivanja albumina u mokraću  $> 300$  mg/dan i porast u vrijednostima brzine izlučivanja albumina u mokraću od najmanje 30% u odnosu na početne vrijednosti). Unaprijed definirani ciljni krvni tlak bio je  $\leq 135/85$  mmHg. Dodatni antihipertenzivi (isključujući ACE inhibitore, antagoniste receptora angiotenzina II i dihidropiridinske blokatore kalcijevih kanala) dodavani su prema potrebi kako bi se postigao ciljni krvni tlak. Dok je sličan krvni tlak postignut u svim ispitivanim skupinama, manje bolesnika u skupini koja je primala 300 mg irbesartana (5,2%) dostiglo je mjeru ishoda manifestne proteinurije u odnosu na skupinu koja je primala placebo (14,9%)

ili na skupinu koja je primala 150 mg irbesartana (9,7%), pokazujući smanjenje relativnog rizika za 70% pri primjeni veće doze u odnosu na placebo ( $p=0,0004$ ). Pridruženo poboljšanje brzine glomerularne filtracije nije zabilježeno tijekom prva tri mjeseca liječenja. Smanjenje progresije kliničke proteinurije bilo je vidljivo nakon tri mjeseca i nastavilo se tijekom 2 godine. Regresija do normoalbuminurije ( $< 30$  mg/dan) bila je češća u skupini koja je primala lijek Karvea u dozi od 300 mg (34%) nego u skupini koja je primala placebo (21%).

#### *Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)*

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (eng. ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (eng. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora. ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.

Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (eng. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Nakon peroralne primjene irbesartan se dobro apsorbira: ispitivanja apsolutne bioraspoloživosti pokazala su vrijednosti od približno 60-80%. Istodobno uzimanje s hranom ne utječe značajno na bioraspoloživost irbesartana.

### Distribucija

Vezivanje za proteine plazme iznosi približno 96%, s neznatnim vezanjem za krvne stanice. Volumen distribucije iznosi 53-93 litre.

### Biotransformacija

Nakon peroralne ili intravenske primjene  $^{14}\text{C}$  irbesartana, 80-85% cirkulirajuće radioaktivnosti u plazmi odnosi se na nepromijenjeni irbesartan. Irbesartan se metabolizira u jetri glukuronidnom konjugacijom i oksidacijom. Glavni cirkulirajući metabolit je irbesartan glukuronid (oko 6%). *In vitro* ispitivanja upućuju da se irbesartan primarno oksidira pomoću enzima CYP2C9 citokroma P450, dok izoenzim CYP3A4 ima neznatan učinak.

### Linearnost/nelinearnost

Irbesartan pokazuje linearnu farmakokinetiku proporcionalnu dozi pri rasponu doza od 10 do 600 mg. Zabilježen je neproporcionalan porast u oralnoj apsorpciji pri dozama većima od 600 mg (doza dvostruko veća od maksimalne preporučene doze), ali mehanizam ovoga je nepoznat. Vršne koncentracije u plazmi postižu se 1,5 do 2 sata nakon peroralne primjene. Ukupni tjelesni klirens iznosi 157–176 ml/min, a bubrežni klirens 3–3,5 ml/min. Terminalno poluvrijeme eliminacije irbesartana iznosi 11-15 sati. Koncentracija u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže postiže se 3 dana nakon uvođenja doziranja jedanput na dan. Ograničeno nakupljanje irbesartana (< 20%) zabilježeno je u plazmi nakon primjene opetovanih doza jedanput na dan. U ispitivanju su zabilježene nešto veće koncentracije irbesartana u plazmi u hipertenzivnih bolesnika. Međutim, nije bilo razlika što se tiče poluvijeka i nakupljanja irbesartana. Stoga nije potrebna prilagodba doze u žena. Vrijednosti AUC i  $C_{max}$  irbesartana također su bile nešto veće u starijih ispitanika ( $\geq 65$  godina) u usporedbi s mlađima (18-40 godina). Međutim, terminalni poluvijek nije bio značajno promijenjen. Stoga nije potrebna prilagodba doze u starijih osoba.

### Eliminacija

Irbesartan i njegovi metaboliti eliminiraju se putem žuči i bubrega. Nakon peroralne ili i.v. primjene  $^{14}C$  irbesartana, približno 20% radioaktivnosti pojavilo se u mokraći, a ostatak u stolici. Manje od 2% doze izlučuje se u obliku nepromijenjenog irbesartana.

### Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika irbesartana proučavana je tijekom 4 tjedna u 23 djece s hipertenzijom, nakon primjene jednokratne i višekratnih dnevnih doza (2 mg/kg) do maksimalne dnevne doze od 150 mg irbesartana. Od 23 djece, rezultati farmakokinetike za 21 dijete mogli su se usporediti s farmakokinetikom u odraslih (12 djece u dobi iznad 12 godina i 9 djece u dobi od 6 do 12 godina). Rezultati su pokazali da su  $C_{max}$ , AUC i brzine klirensa usporedivi s onima uočenim u odraslih bolesnika koji su uzimali 150 mg irbesartana na dan. Ograničeno nakupljanje irbesartana u plazmi (18%) opaženo je nakon ponovljenog doziranja jedanput dnevno.

### Oštećena funkcija bubrega

U bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom ili u bolesnika na hemodijalizi, farmakokinetički parametri irbesartana nisu bitno promijenjeni. Irbesartan se ne uklanja hemodijalizom.

### Oštećena funkcija jetre

U bolesnika s blagom do umjerenom cirozom farmakokinetički parametri irbesartana nisu bitno promijenjeni.

Nisu provedena ispitivanja u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Nije bilo znakova abnormalne sistemske toksičnosti niti toksičnosti za ciljni organ pri klinički relevantnim dozama. U nekliničkim ispitivanjima sigurnosti primjene, velike doze irbesartana ( $\geq 250$  mg/kg/dan u štakora i  $\geq 100$  mg/kg/dan u makaki majmuna) uzrokovale su smanjenje parametara crvenih krvnih stanica (eritrocita, hemoglobina, hematokrita). Pri vrlo visokim dozama ( $\geq 500$  mg/kg/dan) irbesartan je izazvao degenerativne promjene na bubrezima (poput intersticijskog nefritisa, tubularne distenzije, bazofilnih tubula, povećane koncentracije ureje i kreatinina u plazmi) u štakora i makaki majmuna, što se smatra posljedicom hipotenzivnih učinaka lijeka koji dovode do smanjenja perfuzije bubrega. Nadalje, irbesartan je izazivao hiperplaziju/hipertrofiju jukstaglomerularnih stanica (u štakora pri dozi od  $\geq 90$  mg/kg/dan, u makaki majmuna pri dozi od  $\geq 10$  mg/kg/dan). Sve navedene promjene uzrokovane su farmakološkim djelovanjem irbesartana. Nije izgledno da je, pri terapijskim dozama irbesartana u ljudi, hiperplazija/hipertrofija bubrežnih jukstaglomerularnih stanica od bilo kakve važnosti.

Nije bilo znakova mutagenosti, klastogenosti ni kancerogenosti.

Nije zabilježen utjecaj na plodnost i reproduktivnu učinkovitost u istraživanjima na mužjacima i ženjkama štakora, čak ni pri oralnim dozama irbesartana koje su uzrokovale određenu parentalnu toksičnost (doze od 50 do 650 mg/kg/dnevno), uključujući mortalitet pri najvišim dozama. Nije zabilježen značajan utjecaj na broj žutih tijela, broj implantacija niti broj živih fetusa. Irbesartan nije utjecao na preživljenje, razvoj ni reprodukciju potomstva. Istraživanja na životinjama pokazuju da je radioaktivno označeni irbesartan uočen u fetusima štakora i kunića. Irbesartan se izlučuje u mlijeko štakorica u laktaciji.

Ispitivanja irbesartana na životinjama pokazala su prolazne toksične učinke (povećana kavitacija bubrežnog pelvisa, hidroureter ili supkutani edem) u fetusa štakora, koji su se povukli nakon okota. Pobačaj ili rana resorpcija opaženi su u kunića pri dozama koje su uzrokovale značajnu toksičnost kod majke, uključujući i smrtnost. Nisu zabilježeni teratogeni učinci u štakora ni kunića.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

celuloza, mikrokristalična  
karmelozanatrij, umrežena  
laktoza hidrat  
magnezijev stearat  
silicijev dioksid, koloidni, hidratizirani  
kukuruzni škrob, prethodno geliran  
poloksamer 188

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Kutija s 14 tableta u PVC/PVDC/aluminij blisterima.  
Kutija s 28 tableta u PVC/PVDC/aluminij blisterima.  
Kutija s 56 tableta u PVC/PVDC/aluminij blisterima.  
Kutija s 98 tableta u PVC/PVDC/aluminij blisterima.  
Kutija s 56 x 1 tabletom u PVC/PVDC/aluminij perforiranim blisterima djeljivim na jedinične doze.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie  
F-75008 Pariz - Francuska

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/97/049/001-003

EU/1/97/049/010

EU/1/97/049/013

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 27. kolovoza 1997.

Datum posljednje obnove: 27. kolovoza 2007.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **1. NAZIV LIJEKA**

Karvea 150 mg tablete

## **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Jedna tableta sadrži 150 mg irbesartana.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: 30,75 mg laktoze hidrata po tableti.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Tableta.

Bijela do gotovo bijela, bikonveksna, ovalna tableta, s utisnutom oznakom srca na jednoj i brojem 2772 na drugoj strani.

## **4. KLINIČKI PODACI**

### **4.1 Terapijske indikacije**

Karvea je indicirana za liječenje esencijalne hipertenzije u odraslih.

Također je indicirana za liječenje bubrežne bolesti u odraslih bolesnika s hipertenzijom i šećernom bolešću tipa 2 u sklopu antihipertenzivne terapije (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

### **4.2 Doziranje i način primjene**

#### Doziranje

Uobičajena preporučena početna doza i doza održavanja iznosi 150 mg jedanput na dan, s hranom ili bez nje. Doza od 150 mg lijeka Karvea jedanput na dan općenito osigurava bolju kontrolu krvnog tlaka u razdoblju od 24 sata nego doza od 75 mg. Međutim, u bolesnika na hemodijalizi i u bolesnika starijih od 75 godina može se razmotriti započinjanje terapije dozom od 75 mg.

U bolesnika u kojih se bolest ne može dostatno kontrolirati dozom od 150 mg jedanput na dan, doza lijeka Karvea može se povećati na 300 mg ili se mogu dodati drugi antihipertenzivi (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1). Pokazalo se da dodavanje diuretika poput hidroklorotiazida ostvaruje aditivan učinak s lijekom Karvea (vidjeti dio 4.5).

U hipertenzivnih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 liječenje treba započeti sa 150 mg irbesartana jedanput na dan i dozu titrirati do 300 mg jedanput na dan, što je doza održavanja koja se preporučuje za liječenje bubrežne bolesti.

Dokaz koristi lijeka Karvea na bubrežnu funkciju u hipertenzivnih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 zasniva se na ispitivanjima u kojima se irbesartan prema potrebi uzimao kao dopuna ostaloj antihipertenzivnoj terapiji za postizanje ciljnog krvnog tlaka (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

## Posebne populacije

### *Oštećenje funkcije bubrega*

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega. U bolesnika na hemodijalizi treba razmotriti započinjanje liječenja nižom početnom dozom od 75 mg (vidjeti dio 4.4).

### *Oštećenje funkcije jetre*

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Nema kliničkog iskustva u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

### *Starije osobe*

Iako za bolesnike starije od 75 godina treba razmotriti započinjanje terapije dozom od 75 mg, dozu obično nije potrebno prilagoditi u starijih osoba.

### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost lijeka Karvea u djece u dobi od 0 do 18 godina nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2, međutim, nije moguće dati preporuku o doziranju.

## Način primjene

Za peroralnu primjenu.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).

Istodobna primjena lijeka Karvea s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Smanjenje intravaskularnog volumena: simptomatska hipotenzija, posebice nakon prve doze, može se pojaviti u bolesnika sa hipovolemijom i/ili hiponatrijemijom zbog snažne diuretske terapije, restriktivne dijeta sa smanjenim unosom soli, proljeva ili povraćanja. Takva stanja treba korigirati prije primjene lijeka Karvea.

Renovaskularna hipertenzija: povećan je rizik od teške hipotenzije i insuficijencije bubrega u bolesnika koji se liječe lijekovima koji utječu na renin-angiotenzinski sustav, a imaju obostranu stenozu bubrežnih arterija ili stenozu arterije u jedinom funkcionalnom bubregu. Iako to još nije potvrđeno za lijek Karvea, sličan učinak može se očekivati s antagonistima receptora angiotenzina II.

Oštećena funkcija bubrega i transplantacija bubrega: kad lijek Karvea uzimaju bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega, preporučuje se periodički kontrolirati serumske razine kalija i kreatinina. Nema iskustava s primjenom lijeka Karvea u bolesnika kojima je nedavno transplantiran bubreg.

Hipertenzivni bolesnici sa šećernom bolešću tipa 2 i bubrežnom bolešću: učinak irbesartana na događaje povezane s bubrežima i kardiovaskularnim sustavom nije bio ujednačen u svim podskupinama u analizi rezultata ispitivanja bolesnika s uznapredovalom bubrežnom bolešću. Posebice je bio slabije izražen u žena i bolesnika koji nisu bijele rase (vidjeti dio 5.1).



#### Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS):

postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

Hiperkalijemija: kao i kod ostalih lijekova koji djeluju na renin-angiotenzin-aldosteronski sustav, tijekom liječenja lijekom Karvea može se pojaviti hiperkalijemija, posebice ako je prisutna oštećena bubrežna funkcija, izražena proteinurija zbog dijabetičke bubrežne bolesti i/ili zatajenje srca. Preporučuje se česta kontrola serumskog kalija u rizičnih bolesnika (vidjeti dio 4.5).

Litij: ne preporučuje se kombinacija litija i lijeka Karvea (vidjeti dio 4.5).

Stenoza aortnog ili mitralnog zaliska, opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija: kao što je to slučaj i s ostalim vazodilatatorima, poseban oprez indiciran je u bolesnika s aortnom ili mitralnom stenozom ili opstruktivnom hipertrofičnom kardiomiopatijom.

Primarni aldosteronizam: bolesnici s primarnim aldosteronizmom općenito ne reagiraju na antihipertenzivne lijekove koji djeluju putem inhibicije renin-angiotenzinskog sustava. Stoga se ne preporučuje primjena lijeka Karvea.

Općenito: u bolesnika u kojih vaskularni tonus i funkcija bubrega ovise najviše o aktivnosti renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (npr. bolesnici s teškim kongestivnim zatajenjem srca ili postojećom bolešću bubrega, uključujući stenozu bubrežne arterije) liječenje inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima ili antagonistima receptora angiotenzina II, koji utječu na taj sustav, povezano je s pojavom akutne hipotenzije, azotemije, oligurije i, rijetko, akutnim zatajenjem bubrega (vidjeti dio 4.5). Kao i kod bilo kojeg antihipertenziva, prekomjerni pad krvnog tlaka u bolesnika s ishemijskom kardiopatijom ili ishemijskom kardiovaskularnom bolešću može dovesti do infarkta miokarda ili moždanog udara.

Kao što je zapaženo kod inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima, irbesartan i ostali antagonisti angiotenzina očigledno su manje učinkoviti u snižavanju krvnog tlaka u bolesnika crne rase nego u drugih rasa, vjerojatno zbog veće prevalencije stanja niskog renina u populaciji hipertoničara crne rase (vidjeti dio 5.1).

Trudnoća: tijekom trudnoće ne smiju se uvoditi antagonisti receptora angiotenzina II. Osim ako se nastavak terapije antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću trebaju prijeći na alternativnu antihipertenzivnu terapiju s utvrđenom sigurnošću primjene u trudnoći. Ako se utvrdi trudnoća, treba odmah prekinuti terapiju antagonistima receptora angiotenzina II te treba, ako je to primjereno, započeti s alternativnom terapijom (vidjeti dio 4.3 i 4.6).

Pedijatrijska populacija: irbesartan je ispitivan u pedijatrijskoj populaciji u dobi od 6 do 16 godina, ali trenutni podaci nisu dostatni da bi podržali proširenje primjene na djecu, sve dok ne budu dostupni dodatni podaci (vidjeti dio 4.8, 5.1 i 5.2).

Laktoza: bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Diuretici i drugi antihipertenzivni lijekovi: drugi antihipertenzivi mogu pojačati hipotenzivni učinak irbesartana. Karvea se, međutim, pokazala sigurnom za primjenu s ostalim antihipertenzivnim lijekovima poput beta blokatora, dugodjelujućih blokatora kalcijevih kanala i tiazida. Prethodno

liječenje visokim dozama diuretika može dovesti do smanjenja volumena i rizika od pojave hipotenzije prilikom uvođenja terapije lijekom Karvea (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi koji sadrže aliskiren ili ACE inhibitori:

podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

Nadomjesci kalija i diuretici koji štede kalij: na temelju iskustva s ostalim lijekovima koji utječu na renin-angiotenzinski sustav, istodobno uzimanje diuretika koji štede kalij, nadomjestaka kalija, nadomjestaka soli koji sadrže kalij ili ostalih lijekova koji mogu povećati serumsku razinu kalija (npr. heparin) može izazvati porast serumskog kalija te se, stoga, ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

Litij: tijekom istodobne primjene litija i inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima prijavljen je reverzibilan porast koncentracije serumskog litija i njegove toksičnosti. Do sada su vrlo rijetko prijavljeni slični učinci s irbesartanom. Ta se kombinacija, stoga, ne preporučuje (vidjeti dio 4.4). Ako je kombinacija neophodna, preporučuje se pažljiva kontrola serumске razine litija.

Nesteroidni protuupalni lijekovi: kad se antagonisti angiotenzina II primjenjuju istodobno s nesteroidnim protuupalnim lijekovima (tj. selektivnim inhibitorima COX-2, acetilsalicilatnom kiselinom (> 3 g/dan) i neselektivnim NSAIL) moguć je oslabljeni antihipertenzivni učinak.

Kao i s ACE inhibitorima, istodobna primjena antagonista angiotenzina II i nesteroidnih protuupalnih lijekova može povećati rizik od pogoršanja bubrežne funkcije, uključujući moguće akutno zatajenje bubrega i porast serumskog kalija, posebice u bolesnika s postojećom slabom funkcijom bubrega. Kombinaciju treba primjenjivati s oprezom, posebice u starijih. Bolesnike treba na primjeren način hidrirati te na početku primjene istodobne terapije treba kontrolirati bubrežnu funkciju, kao i periodički nakon toga.

Dodatne informacije o interakcijama irbesartana: u kliničkim ispitivanjima hidroklorotiazid nije utjecao na farmakokinetiku irbesartana. Irbesartan se uglavnom metabolizira pomoću CYP2C9 i u manjoj mjeri glukuronidacijom. Nisu zabilježene značajne farmakokinetičke ni farmakodinamičke interakcije kod istodobne primjene irbesartana i varfarina, lijeka koji se metabolizira pomoću CYP2C9. Nisu ispitivani učinci induktora CYP2C9 poput rifampicina na farmakokinetiku irbesartana. Farmakokinetika digoksina nije se promijenila kod istodobne primjene irbesartana.

## 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

### Trudnoća

Uzimanje antagonista receptora angiotenzina II ne preporučuje se tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4), a kontraindicirano je tijekom drugog i trećeg tromjesečja (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).
--

Epidemiološki podaci koji se odnose na rizik od teratogenog učinka nakon izloženosti ACE inhibitorima tijekom prvog tromjesečja nisu bili dostatni za donošenje zaključaka. Manji porast rizika, međutim, ne može se isključiti. Iako ne postoje kontrolirani epidemiološki podaci o riziku kod primjene antagonista receptora angiotenzina II, slični rizici mogli bi postojati za ovu skupinu lijekova. Osim ako se nastavak terapije antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću trebaju prijeći na drugu antihipertenzivnu terapiju s potvrđenom sigurnošću primjene u trudnoći. Ako se utvrdi trudnoća, mora se odmah prekinuti terapija antagonistima receptora angiotenzina II te, ako je to primjereno, uvesti drugu terapiju.

Poznato je da u ljudi terapija antagonistima receptora angiotenzina II tijekom drugog i trećeg tromjesečja izaziva fetotoksičnost (smanjena bubrežna funkcija, oligohidramnion, usporavanje

okoštavanja lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalijemija) (vidjeti dio 5.3).

Ako je došlo do izloženosti antagonistima receptora angiotenzina II od drugog tromjesečja trudnoće nadalje, preporučuje se ultrazvučni pregled funkcije bubrega i lubanje.

Dojenčad čije su majke uzimale antagoniste receptora angiotenzina II treba pažljivo pratiti zbog moguće hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

### Dojenje

Budući da nema dostupnih podataka o upotrebi lijeka Karvea tijekom dojenja, ne preporučuje se njegova primjena tijekom dojenja i prednost treba dati drugoj terapiji s ustanovljenim boljim profilom sigurnosti primjene, osobito kada se doji novorođenče ili nedonošče.

Nije poznato izlučuju li se irbesartan ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko u ljudi.

Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci iz ispitivanja na štakorima pokazali su da se irbesartan ili njegovi metaboliti izlučuju u mlijeko (za detalje vidjeti dio 5.3).

### Plodnost

Primjena irbesartana nije utjecala na plodnost ispitivanih štakora i njihovog potomstva, do doza koje su inducirale prve znakove parentalne toksičnosti (vidjeti dio 5.3).

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Na temelju farmakodinamičkih svojstava, irbesartan ne bi trebao utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Prilikom upravljanja vozilima i strojevima potrebno je uzeti u obzir da se tijekom terapije mogu pojaviti omaglica i umor.

## **4.8 Nuspojave**

U placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima u kojima su sudjelovali bolesnici s hipertenzijom, ukupna incidencija štetnih događaja nije se razlikovala između skupine koja je uzimala irbesartan (56,2%) i placebo skupine (56,5%). Prekid terapije zbog određenih kliničkih ili laboratorijskih štetnih događaja bio je manje čest u bolesnika liječenih irbesartanom (3,3%) nego u skupini bolesnika koji su primali placebo (4,5%). Incidencija štetnih događaja nije bila povezana s dozom (unutar preporučenog raspona doza), spolom, dobi, rasom ni trajanjem liječenja.

U bolesnika koji boluju od hipertenzije i šećerne bolesti s mikroalbuminurijom i normalnom bubrežnom funkcijom prijavljene su ortostatska omaglica i ortostatska hipotenzija u njih 0,5%, dakle manje često, ali s većom učestalošću nego kod placeba.

Sljedeća tablica prikazuje nuspojave prijavljene u placebom kontroliranim ispitivanjima, u kojima je 1965 hipertenzivnih bolesnika primalo irbesartan. Pojmovi označeni zvjezdicom (\*) odnose se na nuspojave koje su dodatno prijavljene u više od 2% dijabetičkih hipertenzivnih bolesnika s kroničnom insuficijencijom bubrega i manifestnom proteinurijom i to češće nego kod placeba.

Učestalost nuspojava u nastavku teksta definira se na sljedeći način: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ). U svakoj skupini učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Također su navedene dodatne nuspojave koje su prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet, a proizlaze iz spontanog prijavljivanja.

### Poremećaji krvi i limfnog sustava

Nepoznato: trombocitopenija

#### Poremećaji imunološkog sustava

Nepoznato: reakcije preosjetljivosti kao što su angioedem, osip, urtikarija, anafilaktička reakcija, anafilaktički šok

#### Poremećaji metabolizma i prehrane

Nepoznato: hiperkalijemija

#### Poremećaji živčanog sustava

Često: omaglica, ortostatska omaglica\*

Nepoznato: vrtoglavica, glavobolja

#### Poremećaji uha i labirinta

Nepoznato: tinitus

#### Srčani poremećaji

Manje često: tahikardija

#### Krvožilni poremećaji

Često: ortostatska hipotenzija\*

Manje često: crvenilo praćeno osjećajem vrućine

#### Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Manje često: kašalj

#### Poremećaji probavnog sustava

Često: mučnina/povraćanje

Manje često: proljev, dispepsija/žgaravica

Nepoznato: disgeuzija

#### Poremećaji jetre i žuči

Manje često: žutica

Nepoznato: hepatitis, abnormalna funkcija jetre

#### Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Nepoznato: leukocitoklastični vaskulitis

#### Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Često: mišićno-koštana bol\*

Nepoznato: artralgiya, mialgiya (u nekim slučajevima povezana s povećanom koncentracijom kreatin kinaze u plazmi), grčevi mišića

#### Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Nepoznato: oštećena funkcija bubrega, uključujući slučajeve zatajenja bubrega u rizičnoj skupini bolesnika (vidjeti dio 4.4.).

#### Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Manje često: seksualna disfunkcija

#### Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Često: umor

Manje često: bol u prsištu

#### Pretrage

Vrlo često: hiperkalijemija\* se javljala češće u bolesnika sa šećernom bolešću liječenih irbesartanom nego u skupini koja je primala placebo. U bolesnika sa šećernom bolešću i hipertenzijom, mikroalbuminurijom i normalnom bubrežnom funkcijom, hiperkalijemija ( $\geq 5,5$  mEq/L) se razvila u 29,4% bolesnika koji su primali 300 mg irbesartana i u 22% bolesnika u placebo skupini. U bolesnika sa šećernom bolešću i hipertenzijom s kroničnom bubrežnom insuficijencijom i manifestnom proteinurijom, hiperkalijemija ( $\geq 5,5$  mEq/L) se razvila u 46,3% bolesnika koji su primali irbesartan te u 26,3% bolesnika u placebo skupini.

Često: zabilježen je značajan porast kreatin kinaze u plazmi (1,7%) u bolesnika koji su uzimali irbesartan. Niti jedan od tih slučajeva nije povezan s poremećajima mišićno-koštanog sustava koje je bilo moguće utvrditi. Smanjenje razine hemoglobina\*, koje nije bilo klinički značajno, zabilježeno je u 1,7% hipertenzivnih bolesnika s uznapredovalom dijabetičkom bubrežnom bolešću koji su primali irbesartan.

#### Pedijatrijska populacija

U trotjednoj dvostruko slijepoj fazi randomiziranog kliničkog ispitivanja u koju je bilo uključeno 318 djece i adolescenata s hipertenzijom u dobi od 6 do 16 godina pojavile su se sljedeće nuspojave: glavobolja (7,9%), hipotenzija (2,2%), omaglica (1,9%), kašalj (0,9%). U otvorenom razdoblju ovoga ispitivanja, u trajanju od 26 tjedana, najčešće opažene laboratorijske abnormalnosti bile su povećana koncentracija kreatinina (6,5%) i povišene vrijednosti CK u 2% djece koja su primila lijek.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

### **4.9 Predoziranje**

Iskustvo je pokazalo da nije bilo toksičnog djelovanja irbesartana u odraslih ljudi koji su bili izloženi dozama do 900 mg/dan tijekom 8 tjedana. Najčešće očekivane manifestacije predoziranja su hipotenzija i tahikardija. Zbog predoziranja može se pojaviti i bradikardija. Nema dostupnih specifičnih podataka o liječenju predoziranja lijekom Karvea. Bolesnika je potrebno pomno nadzirati, a liječenje treba biti potporno i simptomatsko. Predložene mjere uključuju izazivanje povraćanja i/ili lavazu želuca. Za liječenje predoziranja može biti koristan aktivni ugljen. Irbesartan se ne uklanja hemodijalizom.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

## 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antagonisti angiotenzina II, čisti.

ATK oznaka: C09C A04

### Mehanizam djelovanja

Irbesartan je snažan, oralno aktivan, selektivni antagonist receptora angiotenzina II (tip AT<sub>1</sub>). Očekuje se da blokira sve aktivnosti angiotenzina II posredovane AT<sub>1</sub> receptorom, bez obzira na izvor ili put sinteze angiotenzina II. Selektivni antagonizam receptora angiotenzina II (AT<sub>1</sub>) za ishod ima povećanje razine renina u plazmi i razine angiotenzina II te snižavanje koncentracije aldosterona u plazmi. Pri preporučenim dozama irbesartan ne utječe značajno na razinu serumskog kalija. Irbesartan ne inhibira ACE (kininazu II), enzim koji stvara angiotenzin-II te degradira bradikinin u neaktivne metabolite. Irbesartan ne treba metaboličku aktivaciju za svoje djelovanje.

### Klinička djelotvornost

#### *Hipertenzija*

Irbesartan snižava krvni tlak uz minimalne promjene srčanog ritma. Sniženje krvnog tlaka ovisno je o dozi pri doziranju jedanput na dan, s tendencijom prema platou pri dozama većim od 300 mg. Doze od 150-300 mg jedanput na dan smanjuju krvni tlak u ležećem ili sjedećem položaju u vrijeme najniže koncentracije u krvi (to jest 24 sata nakon uzimanja doze) i to u prosjeku za 8-13/5-8 mmHg (sistolčki/dijastolčki) više od placeba.

Najveće sniženje tlaka postiže se unutar 3-6 sati nakon primjene, a učinak sniženog tlaka održava se najmanje 24 sata. U 24 sata snižavanje krvnog tlaka bilo je 60-70% vršnog dijastolčkog i sistolčkog odgovora pri preporučenim dozama. Jednokratno dnevno doziranje od 150 mg tijekom 24 sata pokazuje najniži i prosječni terapijski odgovor sličan doziranju iste ukupne doze dva puta na dan.

Učinak lijeka Karvea na snižavanje krvnog tlaka vidljiv je unutar 1-2 tjedna, s maksimalnim učinkom nakon 4-6 tjedana od početka terapije. Antihipertenzivni učinci održani su tijekom dugotrajnog liječenja. Nakon prekida liječenja, krvni tlak se postupno vraća na početne vrijednosti. Nije zabilježena pojava veće (*rebound*) hipertenzije.

Učinci irbesartana i tiazidskih diuretika na snižavanje krvnog tlaka su aditivni. U bolesnika u kojih irbesartan u monoterapiji nedostavno kontrolira krvni tlak dodavanje male doze hidroklorotiazida (12,5 mg) jedanput na dan za ishod ima dodatno snižavanje krvnog tlaka, korigirano za placebo, u vrijeme najniže koncentracije u krvi od 7-10/3-6 mmHg (sistolčki/dijastolčki).

Dob i spol ne utječu na djelotvornost lijeka Karvea. Kao što je to slučaj s ostalim lijekovima koji utječu na renin-angiotenzinski sustav, hipertenzivni bolesnici crne rase slabije reaguju na monoterapiju irbesartanom. Kada se irbesartan daje istodobno s niskom dozom hidroklorotiazida (npr. 12,5 mg dnevno), antihipertenzivni odgovor u bolesnika crne rase sličan je onome u pripadnika bijele rase.

Nema klinički važnog učinka na mokraćnu kiselinu u serumu niti na urinarno izlučivanje mokraćne kiseline.

#### *Pedijatrijska populacija*

Smanjenje krvnog tlaka ispitivano je tijekom tri tjedna pri primjeni ciljanih titriranih doza od 0,5 mg/kg (niska doza), 1,5 mg/kg (srednja doza) i 4,5 mg/kg (visoka doza) irbesartana u 318 djece i adolescenata s hipertenzijom ili rizikom od hipertenzije (šećerna bolest, hipertenzija u povijesti bolesti obitelji) u dobi od 6 do 16 godina. Nakon tri tjedna srednja vrijednost smanjenja krvnog tlaka u odnosu na početne vrijednosti za primarnu varijablu djelotvornosti, sistolčki krvni tlak u sjedećem položaju kod najniže koncentracije u krvi (SjSKT), iznosila je 11,7 mmHg (niska doza), 9,3 mmHg

(srednja doza) i 13,2 mmHg (visoka doza). Nije zapažena značajna razlika između doza. Prilagođena srednja vrijednost promjene dijastoličkog krvnog tlaka u sjedećem položaju (SjDKT) u „najnižoj točki djelovanja“ bila je sljedeća: 3,8 mmHg (niska doza), 3,2 mmHg (srednja doza) i 5,6 mmHg (visoka doza). Tijekom sljedeća dva tjedna kada su bolesnici ponovo randomizirani ili na lijek ili na placebo, bolesnici na placebo imali su porast od 2,4 i 2,0 mmHg za SjsKT i SjDKT, u usporedbi s promjenom od +0,1 i -0,3 mmHg u bolesnika na svim dozama irbesartana (vidjeti dio 4.2).

#### *Hipertenzija i šećerna bolest tipa 2 s bubrežnom bolešću*

Kliničko ispitivanje „Ispitivanje irbesartana u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom“ (*Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial, IDNT*) pokazuje da irbesartan smanjuje progresiju bubrežne bolesti u bolesnika s kroničnom bubrežnom insuficijencijom i manifestnom proteinurijom. IDNT je bilo dvostruko slijepo, kontrolirano ispitivanje morbiditeta i mortaliteta u kojem su uspoređivani Karvea, amlodipin i placebo. U 1715 hipertenzivnih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2, proteinurijom  $\geq 900$  mg/dan i serumskim kreatininom u rasponu od 1,0 do 3,0 mg/dl ispitivan je dugotrajan učinak lijeka Karvea (prosječno 2,6 godina) na progresiju bubrežne bolesti i svih uzroka mortaliteta. Bolesnici su titrirani od 75 mg do doze održavanja od 300 mg lijeka Karvea, od 2,5 mg do 10 mg amlodipina ili placeba do granice podnošljivosti.

Bolesnici u svim liječenim skupinama obično su uzimali između 2 i 4 antihipertenzivna lijeka (npr. diuretike, beta blokatore, alfa blokatore) kako bi postigli unaprijed definirani krvni tlak od  $\leq 135/85$  mmHg ili smanjenje sistoličkog tlaka za 10 mmHg ako je početna vrijednost bila  $> 160$  mmHg. U skupini koja je primala placebo 60% bolesnika postiglo je ciljni krvni tlak dok je ta vrijednost bila 76% u skupini koja je primala irbesartan, odnosno 78% u skupini koja je primala amlodipin. Irbesartan značajno snižava relativni rizik u primarnoj kombiniranoj mjeri ishoda udvostručavanja serumskog kreatinina, terminalne faze bubrežne bolesti ili svih uzroka mortaliteta. Približno 33% bolesnika u irbesartan skupini dostiglo je primarnu složenu mjeru ishoda ispitivanja za bubrežnu bolest, u usporedbi sa 39% u placebo i 41% u amlodipin skupini [smanjenje relativnog rizika za 20% u odnosu na placebo ( $p=0,024$ ) i smanjenje relativnog rizika za 23% u usporedbi s amlodipinom ( $p=0,006$ )]. Kad su se analizirale individualne komponente primarne mjere ishoda, nisu zabilježeni učinci na sve uzroke smrtnosti, dok je zabilježen pozitivan trend u smanjenju terminalne faze bubrežne bolesti i značajno smanjenje u udvostručavanju serumskog kreatinina.

Za učinak liječenja ocjenjivane su podskupine prema spolu, rasi, dobi, trajanju šećerne bolesti, početnom krvnom tlaku, serumskom kreatininu i brzini izlučivanja albumina. U podskupinama žena i pripadnika crne rase, koji su činili 32% odnosno 26% ukupne populacije u ispitivanju, nisu bili vidljivi povoljni učinci na bubrege, premda to intervali pouzdanosti nisu isključivali. Za sekundarnu mjeru ishoda ispitivanja, fatalne i nefatalne kardiovaskularne događaje, u sveukupnoj ispitivanoj populaciji nije bilo razlika između tri skupine, iako je zabilježena povećana incidencija nefatalnog infarkta miokarda u žena i smanjena incidencija nefatalnog infarkta miokarda u muškaraca u skupini koja je primala irbesartan u odnosu na onu koja je primala placebo. Povećana incidencija nefatalnog infarkta miokarda i moždanog udara zabilježena je u žena iz skupine koja je primala irbesartan u odnosu na skupinu koja je primala amlodipin, dok je u sveukupnoj populaciji hospitalizacija zbog srčanog zatajenja bila smanjena. Međutim nije pronađeno odgovarajuće objašnjenje ovih nalaza u žena.

Kliničko ispitivanje „Učinak irbesartana na mikroalbuminuriju u hipertenzivnih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 (IRMA 2)“ pokazuje da 300 mg irbesartana odgađa progresiju do izražene proteinurije u bolesnika s mikroalbuminurijom. IRMA 2 bilo je placebom kontrolirano, dvostruko slijepo ispitivanje morbiditeta u 590 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2, mikroalbuminurijom (30-300 mg/dan) i normalnom bubrežnom funkcijom (serumski kreatinin  $\leq 1,5$  mg/dl u muškaraca i  $< 1,1$  mg/dl u žena). U ispitivanju su ispitivani dugotrajni učinci (2 godine) lijeka Karvea na progresiju klinički izražene proteinurije (brzina izlučivanja albumina u mokraću  $> 300$  mg/dan i porast u vrijednostima brzine izlučivanja albumina u mokraću od najmanje 30% u odnosu na početne vrijednosti). Unaprijed definirani ciljni krvni tlak bio je  $\leq 135/85$  mmHg. Dodatni antihipertenzivi (isključujući ACE inhibitore, antagoniste receptora angiotenzina II i dihidropiridinske blokatore kalcijevih kanala) dodavani su prema potrebi kako bi se postigao ciljni krvni tlak. Dok je sličan krvni tlak postignut u svim ispitivanim skupinama, manje bolesnika u skupini koja je primala 300 mg irbesartana (5,2%) dostiglo je mjeru ishoda manifestne proteinurije u odnosu na skupinu koja je primala placebo (14,9%)

ili na skupinu koja je primala 150 mg irbesartana (9,7%), pokazujući smanjenje relativnog rizika za 70% pri primjeni veće doze u odnosu na placebo ( $p=0,0004$ ). Pridruženo poboljšanje brzine glomerularne filtracije nije zabilježeno tijekom prva tri mjeseca liječenja. Smanjenje progresije kliničke proteinurije bilo je vidljivo nakon tri mjeseca i nastavilo se tijekom 2 godine. Regresija do normoalbuminurije ( $< 30$  mg/dan) bila je češća u skupini koja je primala lijek Karvea u dozi od 300 mg (34%) nego u skupini koja je primala placebo (21%).

#### *Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)*

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (eng. ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (eng. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora. ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.

Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (eng. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Nakon peroralne primjene irbesartan se dobro apsorbira: ispitivanja apsolutne bioraspoloživosti pokazala su vrijednosti od približno 60-80%. Istodobno uzimanje s hranom ne utječe značajno na bioraspoloživost irbesartana.

### Distribucija

Vezivanje za proteine plazme iznosi približno 96%, s neznatnim vezanjem za krvne stanice. Volumen distribucije iznosi 53-93 litre.

### Biotransformacija

Nakon peroralne ili intravenske primjene  $^{14}\text{C}$  irbesartana, 80-85% cirkulirajuće radioaktivnosti u plazmi odnosi se na nepromijenjeni irbesartan. Irbesartan se metabolizira u jetri glukuronidnom konjugacijom i oksidacijom. Glavni cirkulirajući metabolit je irbesartan glukuronid (oko 6%). *In vitro* ispitivanja upućuju da se irbesartan primarno oksidira pomoću enzima CYP2C9 citokroma P450, dok izoenzim CYP3A4 ima neznatan učinak.

### Linearnost/nelinearnost



Irbesartan pokazuje linearnu farmakokinetiku proporcionalnu dozi pri rasponu doza od 10 do 600 mg. Zabilježen je neproporcionalan porast u oralnoj apsorpciji pri dozama većima od 600 mg (doza dvostruko veća od maksimalne preporučene doze), ali mehanizam ovoga je nepoznat. Vršne koncentracije u plazmi postižu se 1,5 do 2 sata nakon peroralne primjene. Ukupni tjelesni klirens iznosi 157–176 ml/min, a bubrežni klirens 3–3,5 ml/min. Terminalno poluvrijeme eliminacije irbesartana iznosi 11-15 sati. Koncentracija u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže postiže se 3 dana nakon uvođenja doziranja jedanput na dan. Ograničeno nakupljanje irbesartana (< 20%) zabilježeno je u plazmi nakon primjene opetovanih doza jedanput na dan. U ispitivanju su zabilježene nešto veće koncentracije irbesartana u plazmi u hipertenzivnih bolesnika. Međutim, nije bilo razlika što se tiče poluvijeka i nakupljanja irbesartana. Stoga nije potrebna prilagodba doze u žena. Vrijednosti AUC i  $C_{max}$  irbesartana također su bile nešto veće u starijih ispitanika ( $\geq 65$  godina) u usporedbi s mlađima (18-40 godina). Međutim, terminalni poluvijek nije bio značajno promijenjen. Stoga nije potrebna prilagodba doze u starijih osoba.

### Eliminacija

Irbesartan i njegovi metaboliti eliminiraju se putem žuči i bubrega. Nakon peroralne ili i.v. primjene  $^{14}C$  irbesartana, približno 20% radioaktivnosti pojavilo se u mokraći, a ostatak u stolici. Manje od 2% doze izlučuje se u obliku nepromijenjenog irbesartana.

### Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika irbesartana proučavana je tijekom 4 tjedna u 23 djece s hipertenzijom, nakon primjene jednokratne i višekratnih dnevnih doza (2 mg/kg) do maksimalne dnevne doze od 150 mg irbesartana. Od 23 djece, rezultati farmakokinetike za 21 dijete mogli su se usporediti s farmakokinetikom u odraslih (12 djece u dobi iznad 12 godina i 9 djece u dobi od 6 do 12 godina). Rezultati su pokazali da su  $C_{max}$ , AUC i brzine klirensa usporedivi s onima uočenim u odraslih bolesnika koji su uzimali 150 mg irbesartana na dan. Ograničeno nakupljanje irbesartana u plazmi (18%) opaženo je nakon ponovljenog doziranja jedanput dnevno.

### Oštećena funkcija bubrega

U bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom ili u bolesnika na hemodijalizi, farmakokinetički parametri irbesartana nisu bitno promijenjeni. Irbesartan se ne uklanja hemodijalizom.

### Oštećena funkcija jetre

U bolesnika s blagom do umjerenom cirozom farmakokinetički parametri irbesartana nisu bitno promijenjeni.

Nisu provedena ispitivanja u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Nije bilo znakova abnormalne sistemske toksičnosti niti toksičnosti za ciljni organ pri klinički relevantnim dozama. U nekliničkim ispitivanjima sigurnosti primjene, velike doze irbesartana ( $\geq 250$  mg/kg/dan u štakora i  $\geq 100$  mg/kg/dan u makaki majmuna) uzrokovale su smanjenje parametara crvenih krvnih stanica (eritrocita, hemoglobina, hematokrita). Pri vrlo visokim dozama ( $\geq 500$  mg/kg/dan) irbesartan je izazvao degenerativne promjene na bubrezima (poput intersticijskog nefritisa, tubularne distenzije, bazofilnih tubula, povećane koncentracije ureje i kreatinina u plazmi) u štakora i makaki majmuna, što se smatra posljedicom hipotenzivnih učinaka lijeka koji dovode do smanjenja perfuzije bubrega. Nadalje, irbesartan je izazivao hiperplaziju/hipertrofiju jukstaglomerularnih stanica (u štakora pri dozi od  $\geq 90$  mg/kg/dan, u makaki majmuna pri dozi od  $\geq 10$  mg/kg/dan). Sve navedene promjene uzrokovane su farmakološkim djelovanjem irbesartana. Nije izgledno da je, pri terapijskim dozama irbesartana u ljudi, hiperplazija/hipertrofija bubrežnih jukstaglomerularnih stanica od bilo kakve važnosti.

Nije bilo znakova mutagenosti, klastogenosti ni kancerogenosti.

Nije zabilježen utjecaj na plodnost i reproduktivnu učinkovitost u istraživanjima na mužjacima i ženama štakora, čak ni pri oralnim dozama irbesartana koje su uzrokovale određenu parentalnu toksičnost (doze od 50 do 650 mg/kg/dnevno), uključujući mortalitet pri najvišim dozama. Nije zabilježen značajan utjecaj na broj žutih tijela, broj implantacija niti broj živih fetusa. Irbesartan nije utjecao na preživljenje, razvoj ni reprodukciju potomstva. Istraživanja na životinjama pokazuju da je radioaktivno označeni irbesartan uočen u fetusima štakora i kunića. Irbesartan se izlučuje u mlijeko štakorica u laktaciji.

Ispitivanja irbesartana na životinjama pokazala su prolazne toksične učinke (povećana kavitacija bubrežnog pelvisa, hidroureter ili supkutani edem) u fetusa štakora, koji su se povukli nakon okota. Pobačaj ili rana resorpcija opaženi su u kunića pri dozama koje su uzrokovale značajnu toksičnost kod majke, uključujući i smrtnost. Nisu zabilježeni teratogeni učinci u štakora ni kunića.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

celuloza, mikrokristalična  
karmelozanatrij, umrežena  
laktoza hidrat  
magnezijev stearat  
silicijev dioksid, koloidni, hidratizirani  
kukuruzni škrob, prethodno geliran  
poloksamer 188

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Kutija s 14 tableta u PVC/PVDC/aluminij blisterima.  
Kutija s 28 tableta u PVC/PVDC/aluminij blisterima.  
Kutija s 56 tableta u PVC/PVDC/aluminij blisterima.  
Kutija s 98 tableta u PVC/PVDC/aluminij blisterima.  
Kutija s 56 x 1 tabletom u PVC/PVDC/aluminij perforiranim blisterima djeljivim na jedinične doze.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie  
F-75008 Pariz - Francuska

#### **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/97/049/004-006

EU/1/97/049/011

EU/1/97/049/014

#### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 27. kolovoza 1997.

Datum posljednje obnove: 27. kolovoza 2007.

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **1. NAZIV LIJEKA**

Karvea 300 mg tablete

## **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Jedna tableta sadrži 300 mg irbesartana.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: 61,50 mg laktoze hidrata po tableti.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Tableta.

Bijela do gotovo bijela, bikonveksna, ovalna tableta, s utisnutom oznakom srca na jednoj i brojem 2773 na drugoj strani.

## **4. KLINIČKI PODACI**

### **4.1 Terapijske indikacije**

Karvea je indicirana za liječenje esencijalne hipertenzije u odraslih.

Također je indicirana za liječenje bubrežne bolesti u odraslih bolesnika s hipertenzijom i šećernom bolešću tipa 2 u sklopu antihipertenzivne terapije (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

### **4.2 Doziranje i način primjene**

#### Doziranje

Uobičajena preporučena početna doza i doza održavanja iznosi 150 mg jedanput na dan, s hranom ili bez nje. Doza od 150 mg lijeka Karvea jedanput na dan općenito osigurava bolju kontrolu krvnog tlaka u razdoblju od 24 sata nego doza od 75 mg. Međutim, u bolesnika na hemodijalizi i u bolesnika starijih od 75 godina može se razmotriti započinjanje terapije dozom od 75 mg.

U bolesnika u kojih se bolest ne može dostatno kontrolirati dozom od 150 mg jedanput na dan, doza lijeka Karvea može se povećati na 300 mg ili se mogu dodati drugi antihipertenzivi (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1). Pokazalo se da dodavanje diuretika poput hidroklorotiazida ostvaruje aditivan učinak s lijekom Karvea (vidjeti dio 4.5).

U hipertenzivnih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 liječenje treba započeti sa 150 mg irbesartana jedanput na dan i dozu titrirati do 300 mg jedanput na dan, što je doza održavanja koja se preporučuje za liječenje bubrežne bolesti.

Dokaz koristi lijeka Karvea na bubrežnu funkciju u hipertenzivnih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 zasniva se na ispitivanjima u kojima se irbesartan prema potrebi uzimao kao dopuna ostaloj antihipertenzivnoj terapiji za postizanje ciljnog krvnog tlaka (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

## Posebne populacije

### *Oštećenje funkcije bubrega*

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega. U bolesnika na hemodijalizi treba razmotriti započinjanje liječenja nižom početnom dozom od 75 mg (vidjeti dio 4.4).

### *Oštećenje funkcije jetre*

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Nema kliničkog iskustva u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

### *Starije osobe*

Iako za bolesnike starije od 75 godina treba razmotriti započinjanje terapije dozom od 75 mg, dozu obično nije potrebno prilagoditi u starijih osoba.

### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost lijeka Karvea u djece u dobi od 0 do 18 godina nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2, međutim, nije moguće dati preporuku o doziranju.

## Način primjene

Za peroralnu primjenu.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).

Istodobna primjena lijeka Karvea s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1)..

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Smanjenje intravaskularnog volumena: simptomatska hipotenzija, posebice nakon prve doze, može se pojaviti u bolesnika sa hipovolemijom i/ili hiponatrijemijom zbog snažne diuretske terapije, restriksijske dijeta sa smanjenim unosom soli, proljeva ili povraćanja. Takva stanja treba korigirati prije primjene lijeka Karvea.

Renovaskularna hipertenzija: povećan je rizik od teške hipotenzije i insuficijencije bubrega u bolesnika koji se liječe lijekovima koji utječu na renin-angiotenzinski sustav, a imaju obostranu stenozu bubrežnih arterija ili stenozu arterije u jedinom funkcionalnom bubregu. Iako to još nije potvrđeno za lijek Karvea, sličan učinak može se očekivati s antagonistima receptora angiotenzina II.

Oštećena funkcija bubrega i transplantacija bubrega: kad lijek Karvea uzimaju bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega, preporučuje se periodički kontrolirati serumske razine kalija i kreatinina. Nema iskustava s primjenom lijeka Karvea u bolesnika kojima je nedavno transplantiran bubreg.

Hipertenzivni bolesnici sa šećernom bolešću tipa 2 i bubrežnom bolešću: učinak irbesartana na događaje povezane s bubrežima i kardiovaskularnim sustavom nije bio ujednačen u svim podskupinama u analizi rezultata ispitivanja bolesnika s uznapredovalom bubrežnom bolešću. Posebice je bio slabije izražen u žena i bolesnika koji nisu bijele rase (vidjeti dio 5.1).

#### Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS):

postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

Hiperkalijemija: kao i kod ostalih lijekova koji djeluju na renin-angiotenzin-aldosteronski sustav, tijekom liječenja lijekom Karvea može se pojaviti hiperkalijemija, posebice ako je prisutna oštećena bubrežna funkcija, izražena proteinurija zbog dijabetičke bubrežne bolesti i/ili zatajenje srca. Preporučuje se česta kontrola serumskog kalija u rizičnih bolesnika (vidjeti dio 4.5).

Litij: ne preporučuje se kombinacija litija i lijeka Karvea (vidjeti dio 4.5).

Stenoza aortnog ili mitralnog zaliska, opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija: kao što je to slučaj i s ostalim vazodilatatorima, poseban oprez indiciran je u bolesnika s aortnom ili mitralnom stenozom ili opstruktivnom hipertrofičnom kardiomiopatijom.

Primarni aldosteronizam: bolesnici s primarnim aldosteronizmom općenito ne reagiraju na antihipertenzivne lijekove koji djeluju putem inhibicije renin-angiotenzinskog sustava. Stoga se ne preporučuje primjena lijeka Karvea.

Općenito: u bolesnika u kojih vaskularni tonus i funkcija bubrega ovise najviše o aktivnosti renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (npr. bolesnici s teškim kongestivnim zatajenjem srca ili postojećom bolešću bubrega, uključujući stenozu bubrežne arterije) liječenje inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima ili antagonistima receptora angiotenzina II, koji utječu na taj sustav, povezano je s pojavom akutne hipotenzije, azotemije, oligurije i, rijetko, akutnim zatajenjem bubrega (vidjeti dio 4.5). Kao i kod bilo kojeg antihipertenziva, prekomjerni pad krvnog tlaka u bolesnika s ishemijskom kardiopatijom ili ishemijskom kardiovaskularnom bolešću može dovesti do infarkta miokarda ili moždanog udara.

Kao što je zapaženo kod inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima, irbesartan i ostali antagonisti angiotenzina očigledno su manje učinkoviti u snižavanju krvnog tlaka u bolesnika crne rase nego u drugih rasa, vjerojatno zbog veće prevalencije stanja niskog renina u populaciji hipertoničara crne rase (vidjeti dio 5.1).

Trudnoća: tijekom trudnoće ne smiju se uvoditi antagonisti receptora angiotenzina II. Osim ako se nastavak terapije antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću trebaju prijeći na alternativnu antihipertenzivnu terapiju s utvrđenom sigurnošću primjene u trudnoći. Ako se utvrdi trudnoća, treba odmah prekinuti terapiju antagonistima receptora angiotenzina II te treba, ako je to primjereno, započeti s alternativnom terapijom (vidjeti dio 4.3 i 4.6).

Pedijatrijska populacija: irbesartan je ispitivan u pedijatrijskoj populaciji u dobi od 6 do 16 godina, ali trenutni podaci nisu dostatni da bi podržali proširenje primjene na djecu, sve dok ne budu dostupni dodatni podaci (vidjeti dio 4.8, 5.1 i 5.2).

Laktoza: bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Diuretici i drugi antihipertenzivni lijekovi: drugi antihipertenzivi mogu pojačati hipotenzivni učinak irbesartana. Karvea se, međutim, pokazala sigurnom za primjenu s ostalim antihipertenzivnim lijekovima poput beta blokatora, dugodjelujućih blokatora kalcijevih kanala i tiazida. Prethodno

liječenje visokim dozama diuretika može dovesti do smanjenja volumena i rizika od pojave hipotenzije prilikom uvođenja terapije lijekom Karvea (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi koji sadrže aliskiren ili ACE inhibitori:

podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

Nadomjesci kalija i diuretici koji štede kalij: na temelju iskustva s ostalim lijekovima koji utječu na renin-angiotenzinski sustav, istodobno uzimanje diuretika koji štede kalij, nadomjestaka kalija, nadomjestaka soli koji sadrže kalij ili ostalih lijekova koji mogu povećati serumsku razinu kalija (npr. heparin) može izazvati porast serumskog kalija te se, stoga, ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

Litij: tijekom istodobne primjene litija i inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima prijavljen je reverzibilan porast koncentracije serumskog litija i njegove toksičnosti. Do sada su vrlo rijetko prijavljeni slični učinci s irbesartanom. Ta se kombinacija, stoga, ne preporučuje (vidjeti dio 4.4). Ako je kombinacija neophodna, preporučuje se pažljiva kontrola serumске razine litija.

Nesteroidni protuupalni lijekovi: kad se antagonisti angiotenzina II primjenjuju istodobno s nesteroidnim protuupalnim lijekovima (tj. selektivnim inhibitorima COX-2, acetilsalicilatnom kiselinom (> 3 g/dan) i neselektivnim NSAIL) moguć je oslabljeni antihipertenzivni učinak.

Kao i s ACE inhibitorima, istodobna primjena antagonista angiotenzina II i nesteroidnih protuupalnih lijekova može povećati rizik od pogoršanja bubrežne funkcije, uključujući moguće akutno zatajenje bubrega i porast serumskog kalija, posebice u bolesnika s postojećom slabom funkcijom bubrega. Kombinaciju treba primjenjivati s oprezom, posebice u starijih. Bolesnike treba na primjeren način hidrirati te na početku primjene istodobne terapije treba kontrolirati bubrežnu funkciju, kao i periodički nakon toga.

Dodatne informacije o interakcijama irbesartana: u kliničkim ispitivanjima hidroklorotiazid nije utjecao na farmakokinetiku irbesartana. Irbesartan se uglavnom metabolizira pomoću CYP2C9 i u manjoj mjeri glukuronidacijom. Nisu zabilježene značajne farmakokinetičke ni farmakodinamičke interakcije kod istodobne primjene irbesartana i varfarina, lijeka koji se metabolizira pomoću CYP2C9. Nisu ispitivani učinci induktora CYP2C9 poput rifampicina na farmakokinetiku irbesartana. Farmakokinetika digoksina nije se promijenila kod istodobne primjene irbesartana.

## 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

### Trudnoća

Uzimanje antagonista receptora angiotenzina II ne preporučuje se tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4), a kontraindicirano je tijekom drugog i trećeg tromjesečja (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).
--

Epidemiološki podaci koji se odnose na rizik od teratogenog učinka nakon izloženosti ACE inhibitorima tijekom prvog tromjesečja nisu bili dostatni za donošenje zaključaka. Manji porast rizika, međutim, ne može se isključiti. Iako ne postoje kontrolirani epidemiološki podaci o riziku kod primjene antagonista receptora angiotenzina II, slični rizici mogli bi postojati za ovu skupinu lijekova. Osim ako se nastavak terapije antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću trebaju prijeći na drugu antihipertenzivnu terapiju s potvrđenom sigurnošću primjene u trudnoći. Ako se utvrdi trudnoća, mora se odmah prekinuti terapija antagonistima receptora angiotenzina II te, ako je to primjereno, uvesti drugu terapiju.

Poznato je da u ljudi terapija antagonistima receptora angiotenzina II tijekom drugog i trećeg tromjesečja izaziva fetotoksičnost (smanjena bubrežna funkcija, oligohidramnion, usporavanje

okoštavanja lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalijemija) (vidjeti dio 5.3).

Ako je došlo do izloženosti antagonistima receptora angiotenzina II od drugog tromjesečja trudnoće nadalje, preporučuje se ultrazvučni pregled funkcije bubrega i lubanje.

Dojenčad čije su majke uzimale antagoniste receptora angiotenzina II treba pažljivo pratiti zbog moguće hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

### Dojenje

Budući da nema dostupnih podataka o upotrebi lijeka Karvea tijekom dojenja, ne preporučuje se njegova primjena tijekom dojenja i prednost treba dati drugoj terapiji s ustanovljenim boljim profilom sigurnosti primjene, osobito kada se doji novorođenče ili nedonošče.

Nije poznato izlučuju li se irbesartan ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko u ljudi.

Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci iz ispitivanja na štakorima pokazali su da se irbesartan ili njegovi metaboliti izlučuju u mlijeko ženki (za detalje vidjeti dio 5.3).

### Plodnost

Primjena irbesartana nije utjecala na plodnost ispitivanih štakora i njihovog potomstva, do doza koje su inducirale prve znakove parentalne toksičnosti (vidjeti dio 5.3).

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Na temelju farmakodinamičkih svojstava, irbesartan ne bi trebao utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Prilikom upravljanja vozilima i strojevima potrebno je uzeti u obzir da se tijekom terapije mogu pojaviti omaglica i umor.

## **4.8 Nuspojave**

U placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima u kojima su sudjelovali bolesnici s hipertenzijom, ukupna incidencija štetnih događaja nije se razlikovala između skupine koja je uzimala irbesartan (56,2%) i placebo skupine (56,5%). Prekid terapije zbog određenih kliničkih ili laboratorijskih štetnih događaja bio je manje čest u bolesnika liječenih irbesartanom (3,3%) nego u skupini bolesnika koji su primali placebo (4,5%). Incidencija štetnih događaja nije bila povezana s dozom (unutar preporučenog raspona doza), spolom, dobi, rasom ni trajanjem liječenja.

U bolesnika koji boluju od hipertenzije i šećerne bolesti s mikroalbuminurijom i normalnom bubrežnom funkcijom prijavljene su ortostatska omaglica i ortostatska hipotenzija u njih 0,5%, dakle manje često, ali s većom učestalošću nego kod placeba.

Sljedeća tablica prikazuje nuspojave prijavljene u placebo kontroliranim ispitivanjima, u kojima je 1965 hipertenzivnih bolesnika primalo irbesartan. Pojmovi označeni zvjezdicom (\*) odnose se na nuspojave koje su dodatno prijavljene u više od 2% dijabetičkih hipertenzivnih bolesnika s kroničnom insuficijencijom bubrega i manifestnom proteinurijom i to češće nego kod placeba.

Učestalost nuspojava u nastavku teksta definira se na sljedeći način: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ). U svakoj skupini učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Također su navedene dodatne nuspojave koje su prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet, a proizlaze iz spontanog prijavljivanja.

### Poremećaji krvi i limfnog sustava



Nepoznato: trombocitopenija

#### Poremećaji imunološkog sustava

Nepoznato: reakcije preosjetljivosti kao što su angioedem, osip, urtikarija, anafilaktička reakcija, anafilaktički šok

#### Poremećaji metabolizma i prehrane

Nepoznato: hiperkalijemija

#### Poremećaji živčanog sustava

Često: omaglica, ortostatska omaglica\*

Nepoznato: vrtoglavica, glavobolja

#### Poremećaji uha i labirinta

Nepoznato: tinitus

#### Srčani poremećaji

Manje često: tahikardija

#### Krvožilni poremećaji

Često: ortostatska hipotenzija\*

Manje često: crvenilo praćeno osjećajem vrućine

#### Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Manje često: kašalj

#### Poremećaji probavnog sustava

Često: mučnina/povraćanje

Manje često: proljev, dispepsija/žgaravica

Nepoznato: disgeuzija

#### Poremećaji jetre i žuči

Manje često: žutica

Nepoznato: hepatitis, abnormalna funkcija jetre

#### Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Nepoznato: leukocitoklastični vaskulitis

#### Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Često: mišićno-koštana bol\*

Nepoznato: artralgiya, mialgiya (u nekim slučajevima povezana s povećanom koncentracijom kreatin kinaze u plazmi), grčevi mišića

#### Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Nepoznato: oštećena funkcija bubrega, uključujući slučajeve zatajenja bubrega u rizičnoj skupini bolesnika (vidjeti dio 4.4.).

#### Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Manje često: seksualna disfunkcija

#### Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Često: umor

Manje često: bol u prsištu

#### Pretrage

Vrlo često: hiperkalijemija\* se javljala češće u bolesnika sa šećernom bolešću liječenih irbesartanom nego u skupini koja je primala placebo. U bolesnika sa šećernom bolešću i hipertenzijom, mikroalbuminurijom i normalnom bubrežnom funkcijom, hiperkalijemija ( $\geq 5,5$  mEq/L) se razvila u 29,4% bolesnika koji su primali 300 mg irbesartana i u 22% bolesnika u placebo skupini. U bolesnika sa šećernom bolešću i hipertenzijom s kroničnom bubrežnom insuficijencijom i manifestnom proteinurijom, hiperkalijemija ( $\geq 5,5$  mEq/L) se razvila u 46,3% bolesnika koji su primali irbesartan te u 26,3% bolesnika u placebo skupini.

Često: zabilježen je značajan porast kreatin kinaze u plazmi (1,7%) u bolesnika koji su uzimali irbesartan. Niti jedan od tih slučajeva nije povezan s poremećajima mišićno-koštanog sustava koje je bilo moguće utvrditi. Smanjenje razine hemoglobina\*, koje nije bilo klinički značajno, zabilježeno je u 1,7% hipertenzivnih bolesnika s uznapredovalom dijabetičkom bubrežnom bolešću koji su primali irbesartan.

#### Pedijatrijska populacija

U trotjednoj dvostruko slijepoj fazi randomiziranog kliničkog ispitivanja u koju je bilo uključeno 318 djece i adolescenata s hipertenzijom u dobi od 6 do 16 godina pojavile su se sljedeće nuspojave: glavobolja (7,9%), hipotenzija (2,2%), omaglica (1,9%), kašalj (0,9%). U otvorenom razdoblju ovoga ispitivanja, u trajanju od 26 tjedana, najčešće opažene laboratorijske abnormalnosti bile su povećana koncentracija kreatinina (6,5%) i povišene vrijednosti CK u 2% djece koja su primila lijek.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

### **4.9 Predoziranje**

Iskustvo je pokazalo da nije bilo toksičnog djelovanja irbesartana u odraslih ljudi koji su bili izloženi dozama do 900 mg/dan tijekom 8 tjedana. Najčešće očekivane manifestacije predoziranja su hipotenzija i tahikardija. Zbog predoziranja može se pojaviti i bradikardija. Nema dostupnih specifičnih podataka o liječenju predoziranja lijekom Karvea. Bolesnika je potrebno pomno nadzirati, a liječenje treba biti potporno i simptomatsko. Predložene mjere uključuju izazivanje povraćanja i/ili lavazu želuca. Za liječenje predoziranja može biti koristan aktivni ugljen. Irbesartan se ne uklanja hemodijalizom.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

## 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antagonisti angiotenzina II, čisti.

ATK oznaka: C09C A04

### Mehanizam djelovanja

Irbesartan je snažan, oralno aktivan, selektivni antagonist receptora angiotenzina II (tip AT<sub>1</sub>). Očekuje se da blokira sve aktivnosti angiotenzina II posredovane AT<sub>1</sub> receptorom, bez obzira na izvor ili put sinteze angiotenzina II. Selektivni antagonizam receptora angiotenzina II (AT<sub>1</sub>) za ishod ima povećanje razine renina u plazmi i razine angiotenzina II te snižavanje koncentracije aldosterona u plazmi. Pri preporučenim dozama irbesartan ne utječe značajno na razinu serumskog kalija. Irbesartan ne inhibira ACE (kininazu II), enzim koji stvara angiotenzin-II te degradira bradikinin u neaktivne metabolite. Irbesartan ne treba metaboličku aktivaciju za svoje djelovanje.

### Klinička djelotvornost

#### *Hipertenzija*

Irbesartan snižava krvni tlak uz minimalne promjene srčanog ritma. Sniženje krvnog tlaka ovisno je o dozi pri doziranju jedanput na dan, s tendencijom prema platou pri dozama većim od 300 mg. Doze od 150-300 mg jedanput na dan smanjuju krvni tlak u ležećem ili sjedećem položaju u vrijeme najniže koncentracije u krvi (to jest 24 sata nakon uzimanja doze) i to u prosjeku za 8-13/5-8 mmHg (sistolčki/dijastolčki) više od placeba.

Najveće sniženje tlaka postiže se unutar 3-6 sati nakon primjene, a učinak sniženog tlaka održava se najmanje 24 sata. U 24 sata snižavanje krvnog tlaka bilo je 60-70% vršnog dijastolčkog i sistolčkog odgovora pri preporučenim dozama. Jednokratno dnevno doziranje od 150 mg tijekom 24 sata pokazuje najniži i prosječni terapijski odgovor sličan doziranju iste ukupne doze dva puta na dan.

Učinak lijeka Karvea na snižavanje krvnog tlaka vidljiv je unutar 1-2 tjedna, s maksimalnim učinkom nakon 4-6 tjedana od početka terapije. Antihipertenzivni učinci održani su tijekom dugotrajnog liječenja. Nakon prekida liječenja, krvni tlak se postupno vraća na početne vrijednosti. Nije zabilježena pojava veće (*rebound*) hipertenzije.

Učinci irbesartana i tiazidskih diuretika na snižavanje krvnog tlaka su aditivni. U bolesnika u kojih irbesartan u monoterapiji nedostavno kontrolira krvni tlak dodavanje male doze hidroklorotiazida (12,5 mg) jedanput na dan za ishod ima dodatno snižavanje krvnog tlaka, korigirano za placebo, u vrijeme najniže koncentracije u krvi od 7-10/3-6 mmHg (sistolčki/dijastolčki).

Dob i spol ne utječu na djelotvornost lijeka Karvea. Kao što je to slučaj s ostalim lijekovima koji utječu na renin-angiotenzinski sustav, hipertenzivni bolesnici crne rase slabije reaguju na monoterapiju irbesartanom. Kada se irbesartan daje istodobno s niskom dozom hidroklorotiazida (npr. 12,5 mg dnevno), antihipertenzivni odgovor u bolesnika crne rase sličan je onome u pripadnika bijele rase.

Nema klinički važnog učinka na mokraćnu kiselinu u serumu niti na urinarno izlučivanje mokraćne kiseline.

#### *Pedijatrijska populacija*

Smanjenje krvnog tlaka ispitivano je tijekom tri tjedna pri primjeni ciljanih titriranih doza od 0,5 mg/kg (niska doza), 1,5 mg/kg (srednja doza) i 4,5 mg/kg (visoka doza) irbesartana u 318 djece i adolescenata s hipertenzijom ili rizikom od hipertenzije (šećerna bolest, hipertenzija u povijesti bolesti obitelji) u dobi od 6 do 16 godina. Nakon tri tjedna srednja vrijednost smanjenja krvnog tlaka u odnosu na početne vrijednosti za primarnu varijablu djelotvornosti, sistolčki krvni tlak u sjedećem položaju kod najniže koncentracije u krvi (SjSKT), iznosila je 11,7 mmHg (niska doza), 9,3 mmHg

(srednja doza) i 13,2 mmHg (visoka doza). Nije zapažena značajna razlika između doza. Prilagođena srednja vrijednost promjene dijastoličkog krvnog tlaka u sjedećem položaju (SjDKT) u „najnižoj točki djelovanja“ bila je sljedeća: 3,8 mmHg (niska doza), 3,2 mmHg (srednja doza) i 5,6 mmHg (visoka doza). Tijekom sljedeća dva tjedna kada su bolesnici ponovo randomizirani ili na lijek ili na placebo, bolesnici na placebo imali su porast od 2,4 i 2,0 mmHg za SjsKT i SjDKT, u usporedbi s promjenom od +0,1 i -0,3 mmHg u bolesnika na svim dozama irbesartana (vidjeti dio 4.2).

#### *Hipertenzija i šećerna bolest tipa 2 s bubrežnom bolešću*

Kliničko ispitivanje „Ispitivanje irbesartana u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom“ (*Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial, IDNT*) pokazuje da irbesartan smanjuje progresiju bubrežne bolesti u bolesnika s kroničnom bubrežnom insuficijencijom i manifestnom proteinurijom. IDNT je bilo dvostruko slijepo, kontrolirano ispitivanje morbiditeta i mortaliteta u kojem su uspoređivani Karvea, amlodipin i placebo. U 1715 hipertenzivnih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2, proteinurijom  $\geq 900$  mg/dan i serumskim kreatininom u rasponu od 1,0 do 3,0 mg/dl ispitivan je dugotrajan učinak lijeka Karvea (prosječno 2,6 godina) na progresiju bubrežne bolesti i svih uzroka mortaliteta. Bolesnici su titrirani od 75 mg do doze održavanja od 300 mg lijeka Karvea, od 2,5 mg do 10 mg amlodipina ili placeba do granice podnošljivosti.

Bolesnici u svim liječenim skupinama obično su uzimali između 2 i 4 antihipertenzivna lijeka (npr. diuretike, beta blokatore, alfa blokatore) kako bi postigli unaprijed definirani krvni tlak od  $\leq 135/85$  mmHg ili smanjenje sistoličkog tlaka za 10 mmHg ako je početna vrijednost bila  $> 160$  mmHg. U skupini koja je primala placebo 60% bolesnika postiglo je ciljni krvni tlak dok je ta vrijednost bila 76% u skupini koja je primala irbesartan, odnosno 78% u skupini koja je primala amlodipin. Irbesartan značajno snižava relativni rizik u primarnoj kombiniranoj mjeri ishoda udvostručavanja serumskog kreatinina, terminalne faze bubrežne bolesti ili svih uzroka mortaliteta. Približno 33% bolesnika u irbesartan skupini dostiglo je primarnu složenu mjeru ishoda ispitivanja za bubrežnu bolest, u usporedbi sa 39% u placebo i 41% u amlodipin skupini [smanjenje relativnog rizika za 20% u odnosu na placebo ( $p=0,024$ ) i smanjenje relativnog rizika za 23% u usporedbi s amlodipinom ( $p=0,006$ )]. Kad su se analizirale individualne komponente primarne mjere ishoda, nisu zabilježeni učinci na sve uzroke smrtnosti, dok je zabilježen pozitivan trend u smanjenju terminalne faze bubrežne bolesti i značajno smanjenje u udvostručavanju serumskog kreatinina.

Za učinak liječenja ocjenjivane su podskupine prema spolu, rasi, dobi, trajanju šećerne bolesti, početnom krvnom tlaku, serumskom kreatininu i brzini izlučivanja albumina. U podskupinama žena i pripadnika crne rase, koji su činili 32% odnosno 26% ukupne populacije u ispitivanju, nisu bili vidljivi povoljni učinci na bubrege, premda to intervali pouzdanosti nisu isključivali. Za sekundarnu mjeru ishoda ispitivanja, fatalne i nefatalne kardiovaskularne događaje, u sveukupnoj ispitivanoj populaciji nije bilo razlika između tri skupine, iako je zabilježena povećana incidencija nefatalnog infarkta miokarda u žena i smanjena incidencija nefatalnog infarkta miokarda u muškaraca u skupini koja je primala irbesartan u odnosu na onu koja je primala placebo. Povećana incidencija nefatalnog infarkta miokarda i moždanog udara zabilježena je u žena iz skupine koja je primala irbesartan u odnosu na skupinu koja je primala amlodipin, dok je u sveukupnoj populaciji hospitalizacija zbog srčanog zatajenja bila smanjena. Međutim nije pronađeno odgovarajuće objašnjenje ovih nalaza u žena.

Kliničko ispitivanje „Učinak irbesartana na mikroalbuminuriju u hipertenzivnih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 (IRMA 2)“ pokazuje da 300 mg irbesartana odgađa progresiju do izražene proteinurije u bolesnika s mikroalbuminurijom. IRMA 2 bilo je placebom kontrolirano, dvostruko slijepo ispitivanje morbiditeta u 590 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2, mikroalbuminurijom (30-300 mg/dan) i normalnom bubrežnom funkcijom (serumski kreatinin  $\leq 1,5$  mg/dl u muškaraca i  $< 1,1$  mg/dl u žena). U ispitivanju su ispitivani dugotrajni učinci (2 godine) lijeka Karvea na progresiju klinički izražene proteinurije (brzina izlučivanja albumina u mokraću  $> 300$  mg/dan i porast u vrijednostima brzine izlučivanja albumina u mokraću od najmanje 30% u odnosu na početne vrijednosti). Unaprijed definirani ciljni krvni tlak bio je  $\leq 135/85$  mmHg. Dodatni antihipertenzivi (isključujući ACE inhibitore, antagoniste receptora angiotenzina II i dihidropiridinske blokatore kalcijevih kanala) dodavani su prema potrebi kako bi se postigao ciljni krvni tlak. Dok je sličan krvni tlak postignut u svim ispitivanim skupinama, manje bolesnika u skupini koja je primala 300 mg irbesartana (5,2%) dostiglo je mjeru ishoda manifestne proteinurije u odnosu na skupinu koja je primala placebo (14,9%)

ili na skupinu koja je primala 150 mg irbesartana (9,7%), pokazujući smanjenje relativnog rizika za 70% pri primjeni veće doze u odnosu na placebo ( $p=0,0004$ ). Pridruženo poboljšanje brzine glomerularne filtracije nije zabilježeno tijekom prva tri mjeseca liječenja. Smanjenje progresije kliničke proteinurije bilo je vidljivo nakon tri mjeseca i nastavilo se tijekom 2 godine. Regresija do normoalbuminurije ( $< 30$  mg/dan) bila je češća u skupini koja je primala lijek Karvea u dozi od 300 mg (34%) nego u skupini koja je primala placebo (21%).

#### *Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)*

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (eng. ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (eng. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora. ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.

Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (eng. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Nakon peroralne primjene irbesartan se dobro apsorbira: ispitivanja apsolutne bioraspoloživosti pokazala su vrijednosti od približno 60-80%.

### Distribucija

Istodobno uzimanje s hranom ne utječe značajno na bioraspoloživost irbesartana. Vezivanje za proteine plazme iznosi približno 96%, s neznatnim vezanjem za krvne stanice. Volumen distribucije iznosi 53-93 litre.

### Biotransformacija

Nakon peroralne ili intravenske primjene  $^{14}\text{C}$  irbesartana, 80-85% cirkulirajuće radioaktivnosti u plazmi odnosi se na nepromijenjeni irbesartan. Irbesartan se metabolizira u jetri glukuronidnom konjugacijom i oksidacijom. Glavni cirkulirajući metabolit je irbesartan glukuronid (oko 6%). *In vitro* ispitivanja upućuju da se irbesartan primarno oksidira pomoću enzima CYP2C9 citokroma P450, dok izoenzim CYP3A4 ima neznatan učinak.

### Linearnost/nelinearnost

Irbesartan pokazuje linearnu farmakokinetiku proporcionalnu dozi pri rasponu doza od 10 do 600 mg. Zabilježen je neproporcionalan porast u oralnoj apsorpciji pri dozama većima od 600 mg (doza dvostruko veća od maksimalne preporučene doze), ali mehanizam ovoga je nepoznat. Vršne koncentracije u plazmi postižu se 1,5 do 2 sata nakon peroralne primjene. Ukupni tjelesni klirens iznosi 157–176 ml/min, a bubrežni klirens 3–3,5 ml/min. Terminalno poluvrijeme eliminacije irbesartana iznosi 11-15 sati. Koncentracija u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže postiže se 3 dana nakon uvođenja doziranja jedanput na dan. Ograničeno nakupljanje irbesartana (< 20%) zabilježeno je u plazmi nakon primjene opetovanih doza jedanput na dan. U ispitivanju su zabilježene nešto veće koncentracije irbesartana u plazmi u hipertenzivnih bolesnika. Međutim, nije bilo razlika što se tiče poluvijeka i nakupljanja irbesartana. Stoga nije potrebna prilagodba doze u žena. Vrijednosti AUC i  $C_{max}$  irbesartana također su bile nešto veće u starijih ispitanika ( $\geq 65$  godina) u usporedbi s mlađima (18-40 godina). Međutim, terminalni poluvijek nije bio značajno promijenjen. Stoga nije potrebna prilagodba doze u starijih osoba.

### Eliminacija

Irbesartan i njegovi metaboliti eliminiraju se putem žuči i bubrega. Nakon peroralne ili i.v. primjene  $^{14}C$  irbesartana, približno 20% radioaktivnosti pojavilo se u mokraći, a ostatak u stolici. Manje od 2% doze izlučuje se u obliku nepromijenjenog irbesartana.

### Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika irbesartana proučavana je tijekom 4 tjedna u 23 djece s hipertenzijom, nakon primjene jednokratne i višekratnih dnevnih doza (2 mg/kg) do maksimalne dnevne doze od 150 mg irbesartana. Od 23 djece, rezultati farmakokinetike za 21 dijete mogli su se usporediti s farmakokinetikom u odraslih (12 djece u dobi iznad 12 godina i 9 djece u dobi od 6 do 12 godina). Rezultati su pokazali da su  $C_{max}$ , AUC i brzine klirensa usporedivi s onima uočenim u odraslih bolesnika koji su uzimali 150 mg irbesartana na dan. Ograničeno nakupljanje irbesartana u plazmi (18%) opaženo je nakon ponovljenog doziranja jedanput dnevno.

### Oštećena funkcija bubrega

U bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom ili u bolesnika na hemodijalizi, farmakokinetički parametri irbesartana nisu bitno promijenjeni. Irbesartan se ne uklanja hemodijalizom.

### Oštećena funkcija jetre

U bolesnika s blagom do umjerenom cirozom farmakokinetički parametri irbesartana nisu bitno promijenjeni.

Nisu provedena ispitivanja u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Nije bilo znakova abnormalne sistemske toksičnosti niti toksičnosti za ciljni organ pri klinički relevantnim dozama. U nekliničkim ispitivanjima sigurnosti primjene, velike doze irbesartana ( $\geq 250$  mg/kg/dan u štakora i  $\geq 100$  mg/kg/dan u makaki majmuna) uzrokovale su smanjenje parametara crvenih krvnih stanica (eritrocita, hemoglobina, hematokrita). Pri vrlo visokim dozama ( $\geq 500$  mg/kg/dan) irbesartan je izazvao degenerativne promjene na bubrežima (poput intersticijskog nefritisa, tubularne distenzije, bazofilnih tubula, povećane koncentracije ureje i kreatinina u plazmi) u štakora i makaki majmuna, što se smatra posljedicom hipotenzivnih učinaka lijeka koji dovode do smanjenja perfuzije bubrega. Nadalje, irbesartan je izazivao hiperplaziju/hipertrofiju jukstaglomerularnih stanica (u štakora pri dozi od  $\geq 90$  mg/kg/dan, u makaki majmuna pri dozi od  $\geq 10$  mg/kg/dan). Sve navedene promjene uzrokovane su farmakološkim djelovanjem irbesartana. Nije izgledno da je, pri terapijskim dozama irbesartana u ljudi, hiperplazija/hipertrofija bubrežnih jukstaglomerularnih stanica od bilo kakve važnosti.

Nije bilo znakova mutagenosti, klastogenosti ni kancerogenosti.

Nije zabilježen utjecaj na plodnost i reproduktivnu učinkovitost u istraživanjima na mužjacima i ženjkama štakora, čak ni pri oralnim dozama irbesartana koje su uzrokovale određenu parentalnu toksičnost (doze od 50 do 650 mg/kg/dnevno), uključujući mortalitet pri najvišim dozama. Nije zabilježen značajan utjecaj na broj žutih tijela, broj implantacija niti broj živih fetusa. Irbesartan nije utjecao na preživljenje, razvoj ni reprodukciju potomstva. Istraživanja na životinjama pokazuju da je radioaktivno označeni irbesartan uočen u fetusima štakora i kunića. Irbesartan se izlučuje u mlijeko štakorica u laktaciji.

Ispitivanja irbesartana na životinjama pokazala su prolazne toksične učinke (povećana kavitacija bubrežnog pelvisa, hidroureter ili supkutani edem) u fetusa štakora, koji su se povukli nakon okota. Pobačaj ili rana resorpcija opaženi su u kunića pri dozama koje su uzrokovale značajnu toksičnost kod majke, uključujući i smrtnost. Nisu zabilježeni teratogeni učinci u štakora ni kunića.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

celuloza, mikrokristalična  
karmelozanatrij, umrežena  
laktoza hidrat  
magnezijev stearat  
silicijev dioksid, koloidni, hidratizirani  
kukuruzni škrob, prethodno geliran  
poloksamer 188

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Kutija s 14 tableta u PVC/PVDC/aluminij blisterima.  
Kutija s 28 tableta u PVC/PVDC/aluminij blisterima.  
Kutija s 56 tableta u PVC/PVDC/aluminij blisterima.  
Kutijas 98 tableta u PVC/PVDC/aluminij blisterima.  
Kutija s 56 x 1 tabletom u PVC/PVDC/aluminij perforiranim blisterima djeljivim na jedinične doze.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie  
F-75008 Pariz - Francuska

#### **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/97/049/007-009

EU/1/97/049/012

EU/1/97/049/015

#### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 27. kolovoza 1997.

Datum posljednje obnove: 27. kolovoza 2007.

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove  
<http://www.ema.europa.eu>.



## **1. NAZIV LIJEKA**

Karvea 75 mg filmom obložene tablete

## **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 75 mg irbesartana.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: 25,50 mg laktoze hidrata po filmom obloženoj tableti.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Filmom obložena tableta.

Bijela do gotovo bijela, bikonveksna, ovalna filmom obložena tableta, s utisnutom oznakom srca na jednoj i brojem 2871 na drugoj strani.

## **4. KLINIČKI PODACI**

### **4.1 Terapijske indikacije**

Karvea je indicirana za liječenje esencijalne hipertenzije u odraslih.

Također je indicirana za liječenje bubrežne bolesti u odraslih bolesnika s hipertenzijom i šećernom bolešću tipa 2 u sklopu antihipertenzivne terapije (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

### **4.2 Doziranje i način primjene**

#### Doziranje

Uobičajena preporučena početna doza i doza održavanja iznosi 150 mg jedanput na dan, s hranom ili bez nje. Doza od 150 mg lijeka Karvea jedanput na dan općenito osigurava bolju kontrolu krvnog tlaka u razdoblju od 24 sata nego doza od 75 mg. Međutim, u bolesnika na hemodijalizi i u bolesnika starijih od 75 godina može se razmotriti započinjanje terapije dozom od 75 mg.

U bolesnika u kojih se bolest ne može dostatno kontrolirati dozom od 150 mg jedanput na dan, doza lijeka Karvea može se povećati na 300 mg ili se mogu dodati drugi antihipertenzivi (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1). Pokazalo se da dodavanje diuretika poput hidroklorotiazida ostvaruje aditivan učinak s lijekom Karvea (vidjeti dio 4.5).

U hipertenzivnih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 liječenje treba započeti sa 150 mg irbesartana jedanput na dan i dozu titrirati do 300 mg jedanput na dan, što je doza održavanja koja se preporučuje za liječenje bubrežne bolesti.

Dokaz koristi lijeka Karvea na bubrežnu funkciju u hipertenzivnih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 zasniva se na ispitivanjima u kojima se irbesartan prema potrebi uzimao kao dopuna ostaloj antihipertenzivnoj terapiji za postizanje ciljnog krvnog tlaka (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

## Posebne populacije

### *Oštećenje funkcije bubrega*

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega. U bolesnika na hemodijalizi treba razmotriti započinjanje liječenja nižom početnom dozom od 75 mg (vidjeti dio 4.4).

### *Oštećenje funkcije jetre*

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Nema kliničkog iskustva u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

### *Starije osobe*

Iako za bolesnike starije od 75 godina treba razmotriti započinjanje terapije dozom od 75 mg, dozu obično nije potrebno prilagoditi u starijih osoba.

### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost lijeka Karvea u djece u dobi od 0 do 18 godina nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2, međutim, nije moguće dati preporuku o doziranju.

## Način primjene

Za peroralnu primjenu.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).

Istodobna primjena lijeka Karvea s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Smanjenje intravaskularnog volumena: simptomatska hipotenzija, posebice nakon prve doze, može se pojaviti u bolesnika sa hipovolemijom i/ili hiponatrijemijom zbog snažne diuretske terapije, restriktivne dijeta sa smanjenim unosom soli, proljeva ili povraćanja. Takva stanja treba korigirati prije primjene lijeka Karvea.

Renovaskularna hipertenzija: povećan je rizik od teške hipotenzije i insuficijencije bubrega u bolesnika koji se liječe lijekovima koji utječu na renin-angiotenzinski sustav, a imaju obostranu stenozu bubrežnih arterija ili stenozu arterije u jedinom funkcionalnom bubregu. Iako to još nije potvrđeno za lijek Karvea, sličan učinak može se očekivati s antagonistima receptora angiotenzina II.

Oštećena funkcija bubrega i transplantacija bubrega: kad lijek Karvea uzimaju bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega, preporučuje se periodički kontrolirati serumske razine kalija i kreatinina. Nema iskustava s primjenom lijeka Karvea u bolesnika kojima je nedavno transplantiran bubreg.

Hipertenzivni bolesnici sa šećernom bolešću tipa 2 i bubrežnom bolešću: učinak irbesartana na događaje povezane s bubrežima i kardiovaskularnim sustavom nije bio ujednačen u svim podskupinama u analizi rezultata ispitivanja bolesnika s uznapredovalom bubrežnom bolešću. Posebice je bio slabije izražen u žena i bolesnika koji nisu bijele rase (vidjeti dio 5.1).

#### Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS):

postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

Hiperkalijemija: kao i kod ostalih lijekova koji djeluju na renin-angiotenzin-aldosteronski sustav, tijekom liječenja lijekom Karvea može se pojaviti hiperkalijemija, posebice ako je prisutna oštećena bubrežna funkcija, izražena proteinurija zbog dijabetičke bubrežne bolesti i/ili zatajenje srca. Preporučuje se česta kontrola serumskog kalija u rizičnih bolesnika (vidjeti dio 4.5).

Litij: ne preporučuje se kombinacija litija i lijeka Karvea (vidjeti dio 4.5).

Stenoza aortnog ili mitralnog zaliska, opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija: kao što je to slučaj i s ostalim vazodilatatorima, poseban oprez indiciran je u bolesnika s aortnom ili mitralnom stenozom ili opstruktivnom hipertrofičnom kardiomiopatijom.

Primarni aldosteronizam: bolesnici s primarnim aldosteronizmom općenito ne reagiraju na antihipertenzivne lijekove koji djeluju putem inhibicije renin-angiotenzinskog sustava. Stoga se ne preporučuje primjena lijeka Karvea.

Općenito: u bolesnika u kojih vaskularni tonus i funkcija bubrega ovise najviše o aktivnosti renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (npr. bolesnici s teškim kongestivnim zatajenjem srca ili postojećom bolešću bubrega, uključujući stenozu bubrežne arterije) liječenje inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima ili antagonistima receptora angiotenzina II, koji utječu na taj sustav, povezano je s pojavom akutne hipotenzije, azotemije, oligurije i rijetko, akutnim zatajenjem bubrega (vidjeti dio 4.5). Kao i kod bilo kojeg antihipertenziva, prekomjerni pad krvnog tlaka u bolesnika s ishemijskom kardiopatijom ili ishemijskom kardiovaskularnom bolešću može dovesti do infarkta miokarda ili moždanog udara.

Kao što je zapaženo kod inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima, irbesartan i ostali antagonisti angiotenzina očigledno su manje učinkoviti u snižavanju krvnog tlaka u bolesnika crne rase nego u drugih rasa, vjerojatno zbog veće prevalencije stanja niskog renina u populaciji hipertoničara crne rase (vidjeti dio 5.1).

Trudnoća: tijekom trudnoće ne smiju se uvoditi antagonisti receptora angiotenzina II. Osim ako se nastavak terapije antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću trebaju prijeći na alternativnu antihipertenzivnu terapiju s utvrđenom sigurnošću primjene u trudnoći. Ako se utvrdi trudnoća, treba odmah prekinuti terapiju antagonistima receptora angiotenzina II te treba, ako je to primjereno, započeti s alternativnom terapijom (vidjeti dio 4.3 i 4.6).

Pedijatrijska populacija: irbesartan je ispitan u pedijatrijskoj populaciji u dobi od 6 do 16 godina, ali trenutni podaci nisu dostatni da bi podržali proširenje primjene na djecu, sve dok ne budu dostupni dodatni podaci (vidjeti dio 4.8, 5.1 i 5.2).

Laktoza: bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Diuretici i drugi antihipertenzivni lijekovi: drugi antihipertenzivi mogu pojačati hipotenzivni učinak irbesartana. Karvea se, međutim, pokazala sigurnom za primjenu s ostalim antihipertenzivnim lijekovima poput beta blokatora, dugodjelujućih blokatora kalcijevih kanala i tiazida. Prethodno

liječenje visokim dozama diuretika može dovesti do smanjenja volumena i rizika od pojave hipotenzije prilikom uvođenja terapije lijekom Karvea (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi koji sadrže aliskiren ili ACE inhibitori:

podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

Nadomjesci kalija i diuretici koji štede kalij: na temelju iskustva s ostalim lijekovima koji utječu na renin-angiotenzinski sustav, istodobno uzimanje diuretika koji štede kalij, nadomjestaka kalija, nadomjestaka soli koji sadrže kalij ili ostalih lijekova koji mogu povećati serumsku razinu kalija (npr. heparin) može izazvati porast serumskog kalija te se, stoga, ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

Litij: tijekom istodobne primjene litija i inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima prijavljen je reverzibilan porast koncentracije serumskog litija i njegove toksičnosti. Do sada su vrlo rijetko prijavljeni slični učinci s irbesartanom. Ta se kombinacija, stoga, ne preporučuje (vidjeti dio 4.4). Ako je kombinacija neophodna, preporučuje se pažljiva kontrola serumске razine litija.

Nesteroidni protuupalni lijekovi: kad se antagonisti angiotenzina II primjenjuju istodobno s nesteroidnim protuupalnim lijekovima (tj. selektivnim inhibitorima COX-2, acetilsalicilatnom kiselinom (> 3 g/dan) i neselektivnim NSAIL) moguć je oslabljeni antihipertenzivni učinak.

Kao i s ACE inhibitorima, istodobna primjena antagonista angiotenzina II i nesteroidnih protuupalnih lijekova može povećati rizik od pogoršanja bubrežne funkcije, uključujući moguće akutno zatajenje bubrega i porast serumskog kalija, posebice u bolesnika s postojećom slabom funkcijom bubrega. Kombinaciju treba primjenjivati s oprezom, posebice u starijih. Bolesnike treba na primjeren način hidrirati te na početku primjene istodobne terapije treba kontrolirati bubrežnu funkciju, kao i periodički nakon toga.

Dodatne informacije o interakcijama irbesartana: u kliničkim ispitivanjima hidroklorotiazid nije utjecao na farmakokinetiku irbesartana. Irbesartan se uglavnom metabolizira pomoću CYP2C9 i u manjoj mjeri glukuronidacijom. Nisu zabilježene značajne farmakokinetičke ni farmakodinamičke interakcije kod istodobne primjene irbesartana i varfarina, lijeka koji se metabolizira pomoću CYP2C9. Nisu ispitivani učinci induktora CYP2C9 poput rifampicina na farmakokinetiku irbesartana. Farmakokinetika digoksina nije se promijenila kod istodobne primjene irbesartana.

## 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

### Trudnoća

Uzimanje antagonista receptora angiotenzina II ne preporučuje se tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4), a kontraindicirano je tijekom drugog i trećeg tromjesečja (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).
--

Epidemiološki podaci koji se odnose na rizik od teratogenog učinka nakon izloženosti ACE inhibitorima tijekom prvog tromjesečja nisu bili dostatni za donošenje zaključaka. Manji porast rizika, međutim, ne može se isključiti. Iako ne postoje kontrolirani epidemiološki podaci o riziku kod primjene antagonista receptora angiotenzina II, slični rizici mogli bi postojati za ovu skupinu lijekova. Osim ako se nastavak terapije antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću trebaju prijeći na drugu antihipertenzivnu terapiju s potvrđenom sigurnošću primjene u trudnoći. Ako se utvrdi trudnoća, mora se odmah prekinuti terapija antagonistima receptora angiotenzina II te, ako je to primjereno, uvesti drugu terapiju.

Poznato je da u ljudi terapija antagonistima receptora angiotenzina II tijekom drugog i trećeg tromjesečja izaziva fetotoksičnost (smanjena bubrežna funkcija, oligohidramnion, usporavanje

okoštavanja lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalijemija) (vidjeti dio 5.3).

Ako je došlo do izloženosti antagonistima receptora angiotenzina II od drugog tromjesečja trudnoće nadalje, preporučuje se ultrazvučni pregled funkcije bubrega i lubanje.

Dojenčad čije su majke uzimale antagoniste receptora angiotenzina II treba pažljivo pratiti zbog moguće hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

### Dojenje

Budući da nema dostupnih podataka o upotrebi lijeka Karvea tijekom dojenja, ne preporučuje se njegova primjena tijekom dojenja i prednost treba dati drugoj terapiji s ustanovljenim boljim profilom sigurnosti primjene, osobito kada se doji novorođenče ili nedonošče.

Nije poznato izlučuju li se irbesartan ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko u ljudi.

Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci iz ispitivanja na štakorima pokazali su da se irbesartan ili njegovi metaboliti izlučuju u mlijeko (za detalje vidjeti dio 5.3).

### Plodnost

Primjena irbesartana nije utjecala na plodnost ispitivanih štakora i njihovog potomstva, do doza koje su inducirale prve znakove parentalne toksičnosti (vidjeti dio 5.3).

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Na temelju farmakodinamičkih svojstava, irbesartan ne bi trebao utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Prilikom upravljanja vozilima i strojevima potrebno je uzeti u obzir da se tijekom terapije mogu pojaviti omaglica i umor.

## **4.8 Nuspojave**

U placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima u kojima su sudjelovali bolesnici s hipertenzijom, ukupna incidencija štetnih događaja nije se razlikovala između skupine koja je uzimala irbesartan (56,2%) i placebo skupine (56,5%). Prekid terapije zbog određenih kliničkih ili laboratorijskih štetnih događaja bio je manje čest u bolesnika liječenih irbesartanom (3,3%) nego u skupini bolesnika koji su primali placebo (4,5%). Incidencija štetnih događaja nije bila povezana s dozom (unutar preporučenog raspona doza), spolom, dobi, rasom ni trajanjem liječenja.

U bolesnika koji boluju od hipertenzije i šećerne bolesti s mikroalbuminurijom i normalnom bubrežnom funkcijom prijavljene su ortostatska omaglica i ortostatska hipotenzija u njih 0,5%, dakle manje često, ali s većom učestalošću nego kod placeba.

Sljedeća tablica prikazuje nuspojave prijavljene u placebom kontroliranim ispitivanjima, u kojima je 1965 hipertenzivnih bolesnika primalo irbesartan. Pojmovi označeni zvjezdicom (\*) odnose se na nuspojave koje su dodatno prijavljene u više od 2% dijabetičkih hipertenzivnih bolesnika s kroničnom insuficijencijom bubrega i manifestnom proteinurijom i to češće nego kod placeba.

Učestalost nuspojava u nastavku teksta definira se na sljedeći način: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ). U svakoj skupini učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Također su navedene dodatne nuspojave koje su prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet, a proizlaze iz spontanog prijavljivanja.

### Poremećaji krvi i limfnog sustava

Nepoznato: trombocitopenija

#### Poremećaji imunološkog sustava

Nepoznato: reakcije preosjetljivosti kao što su angioedem, osip, urtikarija, anafilaktička reakcija, anafilaktički šok

#### Poremećaji metabolizma i prehrane

Nepoznato: hiperkalijemija

#### Poremećaji živčanog sustava

Često: omaglica, ortostatska omaglica\*

Nepoznato: vrtoglavica, glavobolja

#### Poremećaji uha i labirinta

Nepoznato: tinitus

#### Srčani poremećaji

Manje često: tahikardija

#### Krvožilni poremećaji

Često: ortostatska hipotenzija\*

Manje često: crvenilo praćeno osjećajem vrućine

#### Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Manje često: kašalj

#### Poremećaji probavnog sustava

Često: mučnina/povraćanje

Manje često: proljev, dispepsija/žgaravica

Nepoznato: disgeuzija

#### Poremećaji jetre i žuči

Manje često: žutica

Nepoznato: hepatitis, abnormalna funkcija jetre

#### Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Nepoznato: leukocitoklastični vaskulitis

#### Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Često: mišićno-koštana bol\*

Nepoznato: artralgiya, mialgiya (u nekim slučajevima povezana s povećanom koncentracijom kreatin kinaze u plazmi), grčevi mišića

#### Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Nepoznato: oštećena funkcija bubrega, uključujući slučajeve zatajenja bubrega u rizičnoj skupini bolesnika (vidjeti dio 4.4.).

#### Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Manje često: seksualna disfunkcija

#### Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Često: umor

Manje često: bol u prsištu

#### Pretrage

Vrlo često: hiperkalijemija\* se javljala češće u bolesnika sa šećernom bolešću liječenih irbesartanom nego u skupini koja je primala placebo. U bolesnika sa šećernom bolešću i hipertenzijom, mikroalbuminurijom i normalnom bubrežnom funkcijom, hiperkalijemija ( $\geq 5,5$  mEq/L) se razvila u 29,4% bolesnika koji su primali 300 mg irbesartana i u 22% bolesnika u placebo skupini. U bolesnika sa šećernom bolešću i hipertenzijom s kroničnom bubrežnom insuficijencijom i manifestnom proteinurijom, hiperkalijemija ( $\geq 5,5$  mEq/L) se razvila u 46,3% bolesnika koji su primali irbesartan te u 26,3% bolesnika u placebo skupini.

Često: zabilježen je značajan porast kreatin kinaze u plazmi (1,7%) u bolesnika koji su uzimali irbesartan. Niti jedan od tih slučajeva nije povezan s poremećajima mišićno-koštanog sustava koje je bilo moguće utvrditi. Smanjenje razine hemoglobina\*, koje nije bilo klinički značajno, zabilježeno je u 1,7% hipertenzivnih bolesnika s uznapredovalom dijabetičkom bubrežnom bolešću koji su primali irbesartan.

#### Pedijatrijska populacija

U trotjednoj dvostruko slijepoj fazi randomiziranog kliničkog ispitivanja u koju je bilo uključeno 318 djece i adolescenata s hipertenzijom u dobi od 6 do 16 godina pojavile su se sljedeće nuspojave: glavobolja (7,9%), hipotenzija (2,2%), omaglica (1,9%), kašalj (0,9%). U otvorenom razdoblju ovoga ispitivanja, u trajanju od 26 tjedana, najčešće opažene laboratorijske abnormalnosti bile su povećana koncentracija kreatinina (6,5%) i povišene vrijednosti CK u 2% djece koja su primila lijek.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

### **4.9 Predoziranje**

Iskustvo je pokazalo da nije bilo toksičnog djelovanja irbesartana u odraslih ljudi koji su bili izloženi dozama do 900 mg/dan tijekom 8 tjedana. Najčešće očekivane manifestacije predoziranja su hipotenzija i tahikardija. Zbog predoziranja može se pojaviti i bradikardija. Nema dostupnih specifičnih podataka o liječenju predoziranja lijekom Karvea. Bolesnika je potrebno pomno nadzirati, a liječenje treba biti potporno i simptomatsko. Predložene mjere uključuju izazivanje povraćanja i/ili lavazu želuca. Za liječenje predoziranja može biti koristan aktivni ugljen. Irbesartan se ne uklanja hemodijalizom.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

## 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antagonisti angiotenzina II, čisti.  
ATK oznaka: C09C A04

### Mehanizam djelovanja

Irbesartan je snažan, oralno aktivan, selektivni antagonist receptora angiotenzina II (tip AT<sub>1</sub>). Očekuje se da blokira sve aktivnosti angiotenzina II posredovane AT<sub>1</sub> receptorom, bez obzira na izvor ili put sinteze angiotenzina II. Selektivni antagonizam receptora angiotenzina II (AT<sub>1</sub>) za ishod ima povećanje razine renina u plazmi i razine angiotenzina II te snižavanje koncentracije aldosterona u plazmi. Pri preporučenim dozama irbesartan ne utječe značajno na razinu serumskog kalija. Irbesartan ne inhibira ACE (kininazu II), enzim koji stvara angiotenzin-II te degradira bradikinin u neaktivne metabolite. Irbesartan ne treba metaboličku aktivaciju za svoje djelovanje.

### Klinička djelotvornost

#### *Hipertenzija*

Irbesartan snižava krvni tlak uz minimalne promjene srčanog ritma. Sniženje krvnog tlaka ovisno je o dozi pri doziranju jedanput na dan, s tendencijom prema platou pri dozama većim od 300 mg. Doze od 150-300 mg jedanput na dan smanjuju krvni tlak u ležećem ili sjedećem položaju u vrijeme najniže koncentracije u krvi (to jest 24 sata nakon uzimanja doze) i to u prosjeku za 8-13/5-8 mmHg (sistolčki/dijastolčki) više od placeba.

Najveće sniženje tlaka postiže se unutar 3-6 sati nakon primjene, a učinak sniženog tlaka održava se najmanje 24 sata. U 24 sata snižavanje krvnog tlaka bilo je 60-70% vršnog dijastolčkog i sistolčkog odgovora pri preporučenim dozama. Jednokratno dnevno doziranje od 150 mg tijekom 24 sata pokazuje najniži i prosječni terapijski odgovor sličan doziranju iste ukupne doze dva puta na dan.

Učinak lijeka Karvea na snižavanje krvnog tlaka vidljiv je unutar 1-2 tjedna, s maksimalnim učinkom nakon 4-6 tjedana od početka terapije. Antihipertenzivni učinci održani su tijekom dugotrajnog liječenja. Nakon prekida liječenja, krvni tlak se postupno vraća na početne vrijednosti. Nije zabilježena pojava veće (*rebound*) hipertenzije.

Učinci irbesartana i tiazidskih diuretika na snižavanje krvnog tlaka su aditivni. U bolesnika u kojih irbesartan u monoterapiji nedostavno kontrolira krvni tlak dodavanje male doze hidroklorotiazida (12,5 mg) jedanput na dan za ishod ima dodatno snižavanje krvnog tlaka, korigirano za placebo, u vrijeme najniže koncentracije u krvi od 7-10/3-6 mmHg (sistolčki/dijastolčki).

Dob i spol ne utječu na djelotvornost lijeka Karvea. Kao što je to slučaj s ostalim lijekovima koji utječu na renin-angiotenzinski sustav, hipertenzivni bolesnici crne rase slabije reaguju na monoterapiju irbesartanom. Kada se irbesartan daje istodobno s niskom dozom hidroklorotiazida (npr. 12,5 mg dnevno), antihipertenzivni odgovor u bolesnika crne rase sličan je onome u pripadnika bijele rase.

Nema klinički važnog učinka na mokraćnu kiselinu u serumu niti na urinarno izlučivanje mokraćne kiseline.

#### *Pedijatrijska populacija*

Smanjenje krvnog tlaka ispitivano je tijekom tri tjedna pri primjeni ciljanih titriranih doza od 0,5 mg/kg (niska doza), 1,5 mg/kg (srednja doza) i 4,5 mg/kg (visoka doza) irbesartana u 318 djece i adolescenata s hipertenzijom ili rizikom od hipertenzije (šećerna bolest, hipertenzija u povijesti bolesti obitelji) u dobi od 6 do 16 godina. Nakon tri tjedna srednja vrijednost smanjenja krvnog tlaka u odnosu na početne vrijednosti za primarnu varijablu djelotvornosti, sistolčki krvni tlak u sjedećem položaju kod najniže koncentracije u krvi (SjSKT), iznosila je 11,7 mmHg (niska doza), 9,3 mmHg



(srednja doza) i 13,2 mmHg (visoka doza). Nije zapažena značajna razlika između doza. Prilagođena srednja vrijednost promjene dijastoličkog krvnog tlaka u sjedećem položaju (SjDKT) u „najnižoj točki djelovanja“ bila je sljedeća: 3,8 mmHg (niska doza), 3,2 mmHg (srednja doza) i 5,6 mmHg (visoka doza). Tijekom sljedeća dva tjedna kada su bolesnici ponovo randomizirani ili na lijek ili na placebo, bolesnici na placebo imali su porast od 2,4 i 2,0 mmHg za SjsKT i SjDKT, u usporedbi s promjenom od +0,1 i -0,3 mmHg u bolesnika na svim dozama irbesartana (vidjeti dio 4.2).

#### *Hipertenzija i šećerna bolest tipa 2 s bubrežnom bolešću*

Kliničko ispitivanje „Ispitivanje irbesartana u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom“ (*Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial, IDNT*) pokazuje da irbesartan smanjuje progresiju bubrežne bolesti u bolesnika s kroničnom bubrežnom insuficijencijom i manifestnom proteinurijom. IDNT je bilo dvostruko slijepo, kontrolirano ispitivanje morbiditeta i mortaliteta u kojem su uspoređivani Karvea, amlodipin i placebo. U 1715 hipertenzivnih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2, proteinurijom  $\geq 900$  mg/dan i serumskim kreatininom u rasponu od 1,0 do 3,0 mg/dl ispitivan je dugotrajan učinak lijeka Karvea (prosječno 2,6 godina) na progresiju bubrežne bolesti i svih uzroka mortaliteta. Bolesnici su titrirani od 75 mg do doze održavanja od 300 mg lijeka Karvea, od 2,5 mg do 10 mg amlodipina ili placeba do granice podnošljivosti.

Bolesnici u svim liječenim skupinama obično su uzimali između 2 i 4 antihipertenzivna lijeka (npr. diuretike, beta blokatore, alfa blokatore) kako bi postigli unaprijed definirani krvni tlak od  $\leq 135/85$  mmHg ili smanjenje sistoličkog tlaka za 10 mmHg ako je početna vrijednost bila  $> 160$  mmHg. U skupini koja je primala placebo 60% bolesnika postiglo je ciljni krvni tlak dok je ta vrijednost bila 76% u skupini koja je primala irbesartan, odnosno 78% u skupini koja je primala amlodipin. Irbesartan značajno snižava relativni rizik u primarnoj kombiniranoj mjeri ishoda udvostručavanja serumskog kreatinina, terminalne faze bubrežne bolesti ili svih uzroka mortaliteta. Približno 33% bolesnika u irbesartan skupini dostiglo je primarnu složenu mjeru ishoda ispitivanja za bubrežnu bolest, u usporedbi sa 39% u placebo i 41% u amlodipin skupini [smanjenje relativnog rizika za 20% u odnosu na placebo ( $p=0,024$ ) i smanjenje relativnog rizika za 23% u usporedbi s amlodipinom ( $p=0,006$ )]. Kad su se analizirale individualne komponente primarne mjere ishoda, nisu zabilježeni učinci na sve uzroke smrtnosti, dok je zabilježen pozitivan trend u smanjenju terminalne faze bubrežne bolesti i značajno smanjenje u udvostručavanju serumskog kreatinina.

Za učinak liječenja ocjenjivane su podskupine prema spolu, rasi, dobi, trajanju šećerne bolesti, početnom krvnom tlaku, serumskom kreatininu i brzini izlučivanja albumina. U podskupinama žena i pripadnika crne rase, koji su činili 32% odnosno 26% ukupne populacije u ispitivanju, nisu bili vidljivi povoljni učinci na bubrege, premda to intervali pouzdanosti nisu isključivali. Za sekundarnu mjeru ishoda ispitivanja, fatalne i nefatalne kardiovaskularne događaje, u sveukupnoj ispitivanoj populaciji nije bilo razlika između tri skupine, iako je zabilježena povećana incidencija nefatalnog infarkta miokarda u žena i smanjena incidencija nefatalnog infarkta miokarda u muškaraca u skupini koja je primala irbesartan u odnosu na onu koja je primala placebo. Povećana incidencija nefatalnog infarkta miokarda i moždanog udara zabilježena je u žena iz skupine koja je primala irbesartan u odnosu na skupinu koja je primala amlodipin, dok je u sveukupnoj populaciji hospitalizacija zbog srčanog zatajenja bila smanjena. Međutim nije pronađeno odgovarajuće objašnjenje ovih nalaza u žena.

Kliničko ispitivanje „Učinak irbesartana na mikroalbuminuriju u hipertenzivnih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 (IRMA 2)“ pokazuje da 300 mg irbesartana odgađa progresiju do izražene proteinurije u bolesnika s mikroalbuminurijom. IRMA 2 bilo je placebom kontrolirano, dvostruko slijepo ispitivanje morbiditeta u 590 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2, mikroalbuminurijom (30-300 mg/dan) i normalnom bubrežnom funkcijom (serumski kreatinin  $\leq 1,5$  mg/dl u muškaraca i  $< 1,1$  mg/dl u žena). U ispitivanju su ispitivani dugotrajni učinci (2 godine) lijeka Karvea na progresiju klinički izražene proteinurije (brzina izlučivanja albumina u mokraću  $> 300$  mg/dan i porast u vrijednostima brzine izlučivanja albumina u mokraću od najmanje 30% u odnosu na početne vrijednosti). Unaprijed definirani ciljni krvni tlak bio je  $\leq 135/85$  mmHg. Dodatni antihipertenzivi (isključujući ACE inhibitore, antagoniste receptora angiotenzina II i dihidropiridinske blokatore kalcijevih kanala) dodavani su prema potrebi kako bi se postigao ciljni krvni tlak. Dok je sličan krvni tlak postignut u svim ispitivanim skupinama, manje bolesnika u skupini koja je primala 300 mg irbesartana (5,2%) dostiglo je mjeru ishoda manifestne proteinurije u odnosu na skupinu koja je primala placebo (14,9%)

ili na skupinu koja je primala 150 mg irbesartana (9,7%), pokazujući smanjenje relativnog rizika za 70% pri primjeni veće doze u odnosu na placebo ( $p=0,0004$ ). Pridruženo poboljšanje brzine glomerularne filtracije nije zabilježeno tijekom prva tri mjeseca liječenja. Smanjenje progresije kliničke proteinurije bilo je vidljivo nakon tri mjeseca i nastavilo se tijekom 2 godine. Regresija do normoalbuminurije ( $< 30$  mg/dan) bila je češća u skupini koja je primala lijek Karvea u dozi od 300 mg (34%) nego u skupini koja je primala placebo (21%).

#### *Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)*

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (eng. ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (eng. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora. ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.

Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (eng. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Nakon peroralne primjene irbesartan se dobro apsorbira: ispitivanja apsolutne bioraspoloživosti pokazala su vrijednosti od približno 60-80%. Istodobno uzimanje s hranom ne utječe značajno na bioraspoloživost irbesartana.

### Distribucija

Vezivanje za proteine plazme iznosi približno 96%, s neznatnim vezanjem za krvne stanice. Volumen distribucije iznosi 53-93 litre.

### Biotransformacija

Nakon peroralne ili intravenske primjene  $^{14}\text{C}$  irbesartana, 80-85% cirkulirajuće radioaktivnosti u plazmi odnosi se na nepromijenjeni irbesartan. Irbesartan se metabolizira u jetri glukuronidnom konjugacijom i oksidacijom. Glavni cirkulirajući metabolit je irbesartan glukuronid (oko 6%). *In vitro* ispitivanja upućuju da se irbesartan primarno oksidira pomoću enzima CYP2C9 citokroma P450, dok izoenzim CYP3A4 ima neznatan učinak.

### Linearnost/nelinearnost

Irbesartan pokazuje linearnu farmakokinetiku proporcionalnu dozi pri rasponu doza od 10 do 600 mg. Zabilježen je neproporcionalan porast u oralnoj apsorpciji pri dozama većima od 600 mg (doza dvostruko veća od maksimalne preporučene doze), ali mehanizam ovoga je nepoznat. Vršne koncentracije u plazmi postižu se 1,5 do 2 sata nakon peroralne primjene. Ukupni tjelesni klirens iznosi 157–176 ml/min, a bubrežni klirens 3–3,5 ml/min. Terminalno poluvrijeme eliminacije irbesartana iznosi 11-15 sati. Koncentracija u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže postiže se 3 dana nakon uvođenja doziranja jedanput na dan. Ograničeno nakupljanje irbesartana (< 20%) zabilježeno je u plazmi nakon primjene opetovanih doza jedanput na dan. U ispitivanju su zabilježene nešto veće koncentracije irbesartana u plazmi u hipertenzivnih bolesnika. Međutim, nije bilo razlika što se tiče poluvijeka i nakupljanja irbesartana. Stoga nije potrebna prilagodba doze u žena. Vrijednosti AUC i  $C_{max}$  irbesartana također su bile nešto veće u starijih ispitanika ( $\geq 65$  godina) u usporedbi s mlađima (18-40 godina). Međutim, terminalni poluvijek nije bio značajno promijenjen. Stoga nije potrebna prilagodba doze u starijih osoba.

### Eliminacija

Irbesartan i njegovi metaboliti eliminiraju se putem žuči i bubrega. Nakon peroralne ili i.v. primjene  $^{14}C$  irbesartana, približno 20% radioaktivnosti pojavilo se u mokraći, a ostatak u stolici. Manje od 2% doze izlučuje se u obliku nepromijenjenog irbesartana.

### Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika irbesartana proučavana je tijekom 4 tjedna u 23 djece s hipertenzijom, nakon primjene jednokratne i višekratnih dnevnih doza (2 mg/kg) do maksimalne dnevne doze od 150 mg irbesartana. Od 23 djece, rezultati farmakokinetike za 21 dijete mogli su se usporediti s farmakokinetikom u odraslih (12 djece u dobi iznad 12 godina i 9 djece u dobi od 6 do 12 godina). Rezultati su pokazali da su  $C_{max}$ , AUC i brzine klirensa usporedivi s onima uočenim u odraslih bolesnika koji su uzimali 150 mg irbesartana na dan. Ograničeno nakupljanje irbesartana u plazmi (18%) opaženo je nakon ponovljenog doziranja jedanput dnevno.

### Oštećena funkcija bubrega

U bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom ili u bolesnika na hemodijalizi, farmakokinetički parametri irbesartana nisu bitno promijenjeni. Irbesartan se ne uklanja hemodijalizom.

### Oštećena funkcija jetre

U bolesnika s blagom do umjerenom cirozom farmakokinetički parametri irbesartana nisu bitno promijenjeni.

Nisu provedena ispitivanja u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Nije bilo znakova abnormalne sistemske toksičnosti niti toksičnosti za ciljni organ pri klinički relevantnim dozama. U nekliničkim ispitivanjima sigurnosti primjene, velike doze irbesartana ( $\geq 250$  mg/kg/dan u štakora i  $\geq 100$  mg/kg/dan u makaki majmuna) uzrokovale su smanjenje parametara crvenih krvnih stanica (eritrocita, hemoglobina, hematokrita). Pri vrlo visokim dozama ( $\geq 500$  mg/kg/dan) irbesartan je izazvao degenerativne promjene na bubrezima (poput intersticijskog nefritisa, tubularne distenzije, bazofilnih tubula, povećane koncentracije ureje i kreatinina u plazmi) u štakora i makaki majmuna, što se smatra posljedicom hipotenzivnih učinaka lijeka koji dovode do smanjenja perfuzije bubrega. Nadalje, irbesartan je izazivao hiperplaziju/hipertrofiju jukstaglomerularnih stanica (u štakora pri dozi od  $\geq 90$  mg/kg/dan, u makaki majmuna pri dozi od  $\geq 10$  mg/kg/dan). Sve navedene promjene uzrokovane su farmakološkim djelovanjem irbesartana. Nije izgledno da je, pri terapijskim dozama irbesartana u ljudi, hiperplazija/hipertrofija bubrežnih jukstaglomerularnih stanica od bilo kakve važnosti.

Nije bilo znakova mutagenosti, klastogenosti ni kancerogenosti.

Nije zabilježen utjecaj na plodnost i reproduktivnu učinkovitost u istraživanjima na mužjacima i ženama štakora, čak ni pri oralnim dozama irbesartana koje su uzrokovale određenu parentalnu toksičnost (doze od 50 do 650 mg/kg/dnevno), uključujući mortalitet pri najvišim dozama. Nije zabilježen značajan utjecaj na broj žutih tijela, broj implantacija niti broj živih fetusa. Irbesartan nije utjecao na preživljenje, razvoj ni reprodukciju potomstva. Istraživanja na životinjama pokazuju da je radioaktivno označeni irbesartan uočen u fetusima štakora i kunića. Irbesartan se izlučuje u mlijeko štakorica u laktaciji.

Ispitivanja irbesartana na životinjama pokazala su prolazne toksične učinke (povećana kavitacija bubrežnog pelvisa, hidroureter ili supkutani edem) u fetusa štakora, koji su se povukli nakon okota. Pobačaj ili rana resorpcija opaženi su u kunića pri dozama koje su uzrokovale značajnu toksičnost kod majke, uključujući i smrtnost. Nisu zabilježeni teratogeni učinci u štakora ni kunića.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

Jezgra tablete:

laktoza hidrat

celuloza, mikrokristalična

karmelozanatrij, umrežena

hipromeloza

silicijev dioksid

magnezijev stearat

Film-ovojnica:

laktoza hidrat

hipromeloza

titanijev dioksid

makrogol 3000

karnauba vosak

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Kutija s 14 filmom obloženih tableta u PVC/PVDC/aluminij blisterima.

Kutija s 28 filmom obloženih tableta u PVC/PVDC/aluminij blisterima.

Kutija s 30 filmom obloženih tableta u PVC/PVDC/aluminij blisterima.

Kutija s 56 filmom obloženih tableta u PVC/PVDC/aluminij blisterima.

Kutija s 84 filmom obloženih tableta u PVC/PVDC/aluminij blisterima.

Kutija s 90 filmom obloženih tableta u PVC/PVDC/aluminij blisterima.

Kutija s 98 filmom obloženih tableta u PVC/PVDC/aluminij blisterima.

Kutija s 56 x 1 filmom obloženom tabletom u PVC/PVDC/aluminij perforiranim blisterima djeljivim na jedinične doze.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

#### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie  
F-75008 Pariz - Francuska

### **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 27. kolovoza 1997.  
Datum posljednje obnove: 27. kolovoza 2007.

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. NAZIV LIJEKA**

Karvea 150 mg filmom obložene tablete

## **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 150 mg irbesartana.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: 51,00 mg laktoze hidrata po filmom obloženoj tableti.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Filmom obložena tableta.

Bijela do gotovo bijela, bikonveksna, ovalna filmom obložena tableta, s oznakom srca na jednoj i brojem 2872 na drugoj strani.

## **4. KLINIČKI PODACI**

### **4.1 Terapijske indikacije**

Karvea je indicirana za liječenje esencijalne hipertenzije u odraslih.

Također je indicirana za liječenje bubrežne bolesti u odraslih bolesnika s hipertenzijom i šećernom bolešću tipa 2 u sklopu antihipertenzivne terapije (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

### **4.2 Doziranje i način primjene**

#### Doziranje

Uobičajena preporučena početna doza i doza održavanja iznosi 150 mg jedanput na dan, s hranom ili bez nje. Doza od 150 mg lijeka Karvea jedanput na dan općenito osigurava bolju kontrolu krvnog tlaka u razdoblju od 24 sata nego doza od 75 mg. Međutim, u bolesnika na hemodijalizi i u bolesnika starijih od 75 godina može se razmotriti započinjanje terapije dozom od 75 mg.

U bolesnika u kojih se bolest ne može dostatno kontrolirati dozom od 150 mg jedanput na dan, doza lijeka Karvea može se povećati na 300 mg ili se mogu dodati drugi antihipertenzivi (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1). Pokazalo se da dodavanje diuretika poput hidroklorotiazida ostvaruje aditivan učinak s lijekom Karvea (vidjeti dio 4.5).

U hipertenzivnih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 liječenje treba započeti sa 150 mg irbesartana jedanput na dan i dozu titrirati do 300 mg jedanput na dan, što je doza održavanja koja se preporučuje za liječenje bubrežne bolesti.

Dokaz koristi lijeka Karvea na bubrežnu funkciju u hipertenzivnih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 zasniva se na ispitivanjima u kojima se irbesartan prema potrebi uzimao kao dopuna ostaloj antihipertenzivnoj terapiji za postizanje ciljnog krvnog tlaka (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

## Posebne populacije

### *Oštećenje funkcije bubrega*

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega. U bolesnika na hemodijalizi treba razmotriti započinjanje liječenja nižom početnom dozom od 75 mg (vidjeti dio 4.4).

### *Oštećenje funkcije jetre*

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Nema kliničkog iskustva u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

### *Starije osobe*

Iako za bolesnike starije od 75 godina treba razmotriti započinjanje terapije dozom od 75 mg, dozu obično nije potrebno prilagoditi u starijih osoba.

### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost lijeka Karvea u djece u dobi od 0 do 18 godina nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2, međutim, nije moguće dati preporuku o doziranju.

## Način primjene

Za peroralnu primjenu.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).

Istodobna primjena lijeka Karvea s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Smanjenje intravaskularnog volumena: simptomatska hipotenzija, posebice nakon prve doze, može se pojaviti u bolesnika sa hipovolemijom i/ili hiponatrijemijom zbog snažne diuretske terapije, restriksijske dijeta sa smanjenim unosom soli, proljeva ili povraćanja. Takva stanja treba korigirati prije primjene lijeka Karvea.

Renovaskularna hipertenzija: povećan je rizik od teške hipotenzije i insuficijencije bubrega u bolesnika koji se liječe lijekovima koji utječu na renin-angiotenzinski sustav, a imaju obostranu stenozu bubrežnih arterija ili stenozu arterije u jedinom funkcionalnom bubregu. Iako to još nije potvrđeno za lijek Karvea, sličan učinak može se očekivati s antagonistima receptora angiotenzina II.

Oštećena funkcija bubrega i transplantacija bubrega: kad lijek Karvea uzimaju bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega, preporučuje se periodički kontrolirati serumske razine kalija i kreatinina. Nema iskustava s primjenom lijeka Karvea u bolesnika kojima je nedavno transplantiran bubreg.

Hipertenzivni bolesnici sa šećernom bolešću tipa 2 i bubrežnom bolešću: učinak irbesartana na događaje povezane s bubrežima i kardiovaskularnim sustavom nije bio ujednačen u svim podskupinama u analizi rezultata ispitivanja bolesnika s uznapredovalom bubrežnom bolešću. Posebice je bio slabije izražen u žena i bolesnika koji nisu bijele rase (vidjeti dio 5.1).

#### Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS):

postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

Hiperkalijemija: kao i kod ostalih lijekova koji djeluju na renin-angiotenzin-aldosteronski sustav, tijekom liječenja lijekom Karvea može se pojaviti hiperkalijemija, posebice ako je prisutna oštećena bubrežna funkcija, izražena proteinurija zbog dijabetičke bubrežne bolesti i/ili zatajenje srca. Preporučuje se česta kontrola serumskog kalija u rizičnih bolesnika (vidjeti dio 4.5).

Litij: ne preporučuje se kombinacija litija i lijeka Karvea (vidjeti dio 4.5).

Stenoza aortnog ili mitralnog zaliska, opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija: kao što je to slučaj i s ostalim vazodilatatorima, poseban oprez indiciran je u bolesnika s aortnom ili mitralnom stenozom ili opstruktivnom hipertrofičnom kardiomiopatijom.

Primarni aldosteronizam: bolesnici s primarnim aldosteronizmom općenito ne reagiraju na antihipertenzivne lijekove koji djeluju putem inhibicije renin-angiotenzinskog sustava. Stoga se ne preporučuje primjena lijeka Karvea.

Općenito: u bolesnika u kojih vaskularni tonus i funkcija bubrega ovise najviše o aktivnosti renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (npr. bolesnici s teškim kongestivnim zatajenjem srca ili postojećom bolešću bubrega, uključujući stenozu bubrežne arterije) liječenje inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima ili antagonistima receptora angiotenzina II, koji utječu na taj sustav, povezano je s pojavom akutne hipotenzije, azotemije, oligurije i rijetko, akutnim zatajenjem bubrega (vidjeti dio 4.5). Kao i kod bilo kojeg antihipertenziva, prekomjerni pad krvnog tlaka u bolesnika s ishemijskom kardiopatijom ili ishemijskom kardiovaskularnom bolešću može dovesti do infarkta miokarda ili moždanog udara.

Kao što je zapaženo kod inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima, irbesartan i ostali antagonisti angiotenzina očigledno su manje učinkoviti u snižavanju krvnog tlaka u bolesnika crne rase nego u drugih rasa, vjerojatno zbog veće prevalencije stanja niskog renina u populaciji hipertoničara crne rase (vidjeti dio 5.1).

Trudnoća: tijekom trudnoće ne smiju se uvoditi antagonisti receptora angiotenzina II. Osim ako se nastavak terapije antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću trebaju prijeći na alternativnu antihipertenzivnu terapiju s utvrđenom sigurnošću primjene u trudnoći. Ako se utvrdi trudnoća, treba odmah prekinuti terapiju antagonistima receptora angiotenzina II te treba, ako je to primjereno, započeti s alternativnom terapijom (vidjeti dio 4.3 i 4.6).

Pedijatrijska populacija: irbesartan je ispitan u pedijatrijskoj populaciji u dobi od 6 do 16 godina, ali trenutni podaci nisu dostatni da bi podržali proširenje primjene na djecu, sve dok ne budu dostupni dodatni podaci (vidjeti dio 4.8, 5.1 i 5.2).

Laktoza: bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Diuretici i drugi antihipertenzivni lijekovi: drugi antihipertenzivi mogu pojačati hipotenzivni učinak irbesartana. Karvea se, međutim, pokazala sigurnom za primjenu s ostalim antihipertenzivnim lijekovima poput beta blokatora, dugodjelujućih blokatora kalcijevih kanala i tiazida. Prethodno



liječenje visokim dozama diuretika može dovesti do smanjenja volumena i rizika od pojave hipotenzije prilikom uvođenja terapije lijekom Karvea (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi koji sadrže aliskiren ili ACE inhibitori:

podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

Nadomjesci kalija i diuretici koji štede kalij: na temelju iskustva s ostalim lijekovima koji utječu na renin-angiotenzinski sustav, istodobno uzimanje diuretika koji štede kalij, nadomjestaka kalija, nadomjestaka soli koji sadrže kalij ili ostalih lijekova koji mogu povećati serumsku razinu kalija (npr. heparin) može izazvati porast serumskog kalija te se, stoga, ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

Litij: tijekom istodobne primjene litija i inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima prijavljen je reverzibilan porast koncentracije serumskog litija i njegove toksičnosti. Do sada su vrlo rijetko prijavljeni slični učinci s irbesartanom. Ta se kombinacija, stoga, ne preporučuje (vidjeti dio 4.4). Ako je kombinacija neophodna, preporučuje se pažljiva kontrola serumске razine litija.

Nesteroidni protuupalni lijekovi: kad se antagonisti angiotenzina II primjenjuju istodobno s nesteroidnim protuupalnim lijekovima (tj. selektivnim inhibitorima COX-2, acetilsalicilatnom kiselinom (> 3 g/dan) i neselektivnim NSAIL) moguć je oslabljeni antihipertenzivni učinak.

Kao i s ACE inhibitorima, istodobna primjena antagonista angiotenzina II i nesteroidnih protuupalnih lijekova može povećati rizik od pogoršanja bubrežne funkcije, uključujući moguće akutno zatajenje bubrega i porast serumskog kalija, posebice u bolesnika s postojećom slabom funkcijom bubrega. Kombinaciju treba primjenjivati s oprezom, posebice u starijih. Bolesnike treba na primjeren način hidrirati te na početku primjene istodobne terapije treba kontrolirati bubrežnu funkciju, kao i periodički nakon toga.

Dodatne informacije o interakcijama irbesartana: u kliničkim ispitivanjima hidroklorotiazid nije utjecao na farmakokinetiku irbesartana. Irbesartan se uglavnom metabolizira pomoću CYP2C9 i u manjoj mjeri glukuronidacijom. Nisu zabilježene značajne farmakokinetičke ni farmakodinamičke interakcije kod istodobne primjene irbesartana i varfarina, lijeka koji se metabolizira pomoću CYP2C9. Nisu ispitivani učinci induktora CYP2C9 poput rifampicina na farmakokinetiku irbesartana. Farmakokinetika digoksina nije se promijenila kod istodobne primjene irbesartana.

## 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

### Trudnoća

Uzimanje antagonista receptora angiotenzina II ne preporučuje se tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4), a kontraindicirano je tijekom drugog i trećeg tromjesečja (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).
--

Epidemiološki podaci koji se odnose na rizik od teratogenog učinka nakon izloženosti ACE inhibitorima tijekom prvog tromjesečja nisu bili dostatni za donošenje zaključaka. Manji porast rizika, međutim, ne može se isključiti. Iako ne postoje kontrolirani epidemiološki podaci o riziku kod primjene antagonista receptora angiotenzina II, slični rizici mogli bi postojati za ovu skupinu lijekova. Osim ako se nastavak terapije antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću trebaju prijeći na drugu antihipertenzivnu terapiju s potvrđenom sigurnošću primjene u trudnoći. Ako se utvrdi trudnoća, mora se odmah prekinuti terapija antagonistima receptora angiotenzina II te, ako je to primjereno, uvesti drugu terapiju.

Poznato je da u ljudi terapija antagonistima receptora angiotenzina II tijekom drugog i trećeg tromjesečja izaziva fetotoksičnost (smanjena bubrežna funkcija, oligohidramnion, usporavanje

okoštavanja lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalijemija) (vidjeti dio 5.3).

Ako je došlo do izloženosti antagonistima receptora angiotenzina II od drugog tromjesečja trudnoće nadalje, preporučuje se ultrazvučni pregled funkcije bubrega i lubanje.

Dojenčad čije su majke uzimale antagoniste receptora angiotenzina II treba pažljivo pratiti zbog moguće hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

### Dojenje

Budući da nema dostupnih podataka o upotrebi lijeka Karvea tijekom dojenja, ne preporučuje se njegova primjena tijekom dojenja i prednost treba dati drugoj terapiji s ustanovljenim boljim profilom sigurnosti primjene, osobito kada se doji novorođenče ili nedonošče.

Nije poznato izlučuju li se irbesartan ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko u ljudi.

Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci iz ispitivanja na štakorima pokazali su da se irbesartan ili njegovi metaboliti izlučuju u mlijeko (za detalje vidjeti dio 5.3).

### Plodnost

Primjena irbesartana nije utjecala na plodnost ispitivanih štakora i njihovog potomstva, do doza koje su inducirale prve znakove parentalne toksičnosti (vidjeti dio 5.3).

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Na temelju farmakodinamičkih svojstava, irbesartan ne bi trebao utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Prilikom upravljanja vozilima i strojevima potrebno je uzeti u obzir da se tijekom terapije mogu pojaviti omaglica i umor.

## **4.8 Nuspojave**

U placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima u kojima su sudjelovali bolesnici s hipertenzijom, ukupna incidencija štetnih događaja nije se razlikovala između skupine koja je uzimala irbesartan (56,2%) i placebo skupine (56,5%). Prekid terapije zbog određenih kliničkih ili laboratorijskih štetnih događaja bio je manje čest u bolesnika liječenih irbesartanom (3,3%) nego u skupini bolesnika koji su primali placebo (4,5%). Incidencija štetnih događaja nije bila povezana s dozom (unutar preporučenog raspona doza), spolom, dobi, rasom ni trajanjem liječenja.

U bolesnika koji boluju od hipertenzije i šećerne bolesti s mikroalbuminurijom i normalnom bubrežnom funkcijom prijavljene su ortostatska omaglica i ortostatska hipotenzija u njih 0,5%, dakle manje često, ali s većom učestalošću nego kod placeba.

Sljedeća tablica prikazuje nuspojave prijavljene u placebom kontroliranim ispitivanjima, u kojima je 1965 hipertenzivnih bolesnika primalo irbesartan. Pojmovi označeni zvjezdicom (\*) odnose se na nuspojave koje su dodatno prijavljene u više od 2% dijabetičkih hipertenzivnih bolesnika s kroničnom insuficijencijom bubrega i manifestnom proteinurijom i to češće nego kod placeba.

Učestalost nuspojava u nastavku teksta definira se na sljedeći način: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ). U svakoj skupini učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Također su navedene dodatne nuspojave koje su prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet, a proizlaze iz spontanog prijavljivanja.

### Poremećaji krvi i limfnog sustava

Nepoznato: trombocitopenija

#### Poremećaji imunološkog sustava

Nepoznato: reakcije preosjetljivosti kao što su angioedem, osip, urtikarija, anafilaktička reakcija, anafilaktički šok

#### Poremećaji metabolizma i prehrane

Nepoznato: hiperkalijemija

#### Poremećaji živčanog sustava

Često: omaglica, ortostatska omaglica\*

Nepoznato: vrtoglavica, glavobolja

#### Poremećaji uha i labirinta

Nepoznato: tinitus

#### Srčani poremećaji

Manje često: tahikardija

#### Krvožilni poremećaji

Često: ortostatska hipotenzija\*

Manje često: crvenilo praćeno osjećajem vrućine

#### Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Manje često: kašalj

#### Poremećaji probavnog sustava

Često: mučnina/povraćanje

Manje često: proljev, dispepsija/žgaravica

Nepoznato: disgeuzija

#### Poremećaji jetre i žuči

Manje često: žutica

Nepoznato: hepatitis, abnormalna funkcija jetre

#### Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Nepoznato: leukocitoklastični vaskulitis

#### Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Često: mišićno-koštana bol\*

Nepoznato: artralgiya, mialgiya (u nekim slučajevima povezana s povećanom koncentracijom kreatin kinaze u plazmi), grčevi mišića

#### Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Nepoznato: oštećena funkcija bubrega, uključujući slučajeve zatajenja bubrega u rizičnoj skupini bolesnika (vidjeti dio 4.4.).

#### Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Manje često: seksualna disfunkcija

#### Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Često: umor

Manje često: bol u prsištu

#### Pretrage

Vrlo često: hiperkalijemija\* se javljala češće u bolesnika sa šećernom bolešću liječenih irbesartanom nego u skupini koja je primala placebo. U bolesnika sa šećernom bolešću i hipertenzijom, mikroalbuminurijom i normalnom bubrežnom funkcijom, hiperkalijemija ( $\geq 5,5$  mEq/L) se razvila u 29,4% bolesnika koji su primali 300 mg irbesartana i u 22% bolesnika u placebo skupini. U bolesnika sa šećernom bolešću i hipertenzijom s kroničnom bubrežnom insuficijencijom i manifestnom proteinurijom, hiperkalijemija ( $\geq 5,5$  mEq/L) se razvila u 46,3% bolesnika koji su primali irbesartan te u 26,3% bolesnika u placebo skupini.

Često: zabilježen je značajan porast kreatin kinaze u plazmi (1,7%) u bolesnika koji su uzimali irbesartan. Niti jedan od tih slučajeva nije povezan s poremećajima mišićno-koštanog sustava koje je bilo moguće utvrditi. Smanjenje razine hemoglobina\*, koje nije bilo klinički značajno, zabilježeno je u 1,7% hipertenzivnih bolesnika s uznapredovalom dijabetičkom bubrežnom bolešću koji su primali irbesartan.

#### Pedijatrijska populacija

U trotjednoj dvostruko slijepoj fazi randomiziranog kliničkog ispitivanja u koju je bilo uključeno 318 djece i adolescenata s hipertenzijom u dobi od 6 do 16 godina pojavile su se sljedeće nuspojave: glavobolja (7,9%), hipotenzija (2,2%), omaglica (1,9%), kašalj (0,9%). U otvorenom razdoblju ovoga ispitivanja, u trajanju od 26 tjedana, najčešće opažene laboratorijske abnormalnosti bile su povećana koncentracija kreatinina (6,5%) i povišene vrijednosti CK u 2% djece koja su primila lijek.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka nacionalnog sustava prijave nuspojave: [navedenog u Dodatku V](#).

### **4.9 Predoziranje**

Iskustvo je pokazalo da nije bilo toksičnog djelovanja irbesartana u odraslih ljudi koji su bili izloženi dozama do 900 mg/dan tijekom 8 tjedana. Najčešće očekivane manifestacije predoziranja su hipotenzija i tahikardija. Zbog predoziranja može se pojaviti i bradikardija. Nema dostupnih specifičnih podataka o liječenju predoziranja lijekom Karvea. Bolesnika je potrebno pomno nadzirati, a liječenje treba biti potporno i simptomatsko. Predložene mjere uključuju izazivanje povraćanja i/ili lavazu želuca. Za liječenje predoziranja može biti koristan aktivni ugljen. Irbesartan se ne uklanja hemodijalizom.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

## 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antagonisti angiotenzina II, čisti.  
ATK oznaka: C09C A04

### Mehanizam djelovanja

Irbesartan je snažan, oralno aktivan, selektivni antagonist receptora angiotenzina II (tip AT<sub>1</sub>). Očekuje se da blokira sve aktivnosti angiotenzina II posredovane AT<sub>1</sub> receptorom, bez obzira na izvor ili put sinteze angiotenzina II. Selektivni antagonizam receptora angiotenzina II (AT<sub>1</sub>) za ishod ima povećanje razine renina u plazmi i razine angiotenzina II te snižavanje koncentracije aldosterona u plazmi. Pri preporučenim dozama irbesartan ne utječe značajno na razinu serumskog kalija. Irbesartan ne inhibira ACE (kininazu II), enzim koji stvara angiotenzin-II te degradira bradikinin u neaktivne metabolite. Irbesartan ne treba metaboličku aktivaciju za svoje djelovanje.

### Klinička djelotvornost

#### *Hipertenzija*

Irbesartan snižava krvni tlak uz minimalne promjene srčanog ritma. Sniženje krvnog tlaka ovisno je o dozi pri doziranju jedanput na dan, s tendencijom prema platou pri dozama većim od 300 mg. Doze od 150-300 mg jedanput na dan smanjuju krvni tlak u ležećem ili sjedećem položaju u vrijeme najniže koncentracije u krvi (to jest 24 sata nakon uzimanja doze) i to u prosjeku za 8-13/5-8 mmHg (sistolčki/dijastolčki) više od placeba.

Najveće sniženje tlaka postiže se unutar 3-6 sati nakon primjene, a učinak sniženog tlaka održava se najmanje 24 sata. U 24 sata snižavanje krvnog tlaka bilo je 60-70% vršnog dijastolčkog i sistolčkog odgovora pri preporučenim dozama. Jednokratno dnevno doziranje od 150 mg tijekom 24 sata pokazuje najniži i prosječni terapijski odgovor sličan doziranju iste ukupne doze dva puta na dan.

Učinak lijeka Karvea na snižavanje krvnog tlaka vidljiv je unutar 1-2 tjedna, s maksimalnim učinkom nakon 4-6 tjedana od početka terapije. Antihipertenzivni učinci održani su tijekom dugotrajnog liječenja. Nakon prekida liječenja, krvni tlak se postupno vraća na početne vrijednosti. Nije zabilježena pojava veće (*rebound*) hipertenzije.

Učinci irbesartana i tiazidskih diuretika na snižavanje krvnog tlaka su aditivni. U bolesnika u kojih irbesartan u monoterapiji nedostavno kontrolira krvni tlak dodavanje male doze hidroklorotiazida (12,5 mg) jedanput na dan za ishod ima dodatno snižavanje krvnog tlaka, korigirano za placebo, u vrijeme najniže koncentracije u krvi od 7-10/3-6 mmHg (sistolčki/dijastolčki).

Dob i spol ne utječu na djelotvornost lijeka Karvea. Kao što je to slučaj s ostalim lijekovima koji utječu na renin-angiotenzinski sustav, hipertenzivni bolesnici crne rase slabije reagiraju na monoterapiju irbesartanom. Kada se irbesartan daje istodobno s niskom dozom hidroklorotiazida (npr. 12,5 mg dnevno), antihipertenzivni odgovor u bolesnika crne rase sličan je onome u pripadnika bijele rase.

Nema klinički važnog učinka na mokraćnu kiselinu u serumu niti na urinarno izlučivanje mokraćne kiseline.

#### *Pedijatrijska populacija*

Smanjenje krvnog tlaka ispitivano je tijekom tri tjedna pri primjeni ciljanih titriranih doza od 0,5 mg/kg (niska doza), 1,5 mg/kg (srednja doza) i 4,5 mg/kg (visoka doza) irbesartana u 318 djece i adolescenata s hipertenzijom ili rizikom od hipertenzije (šećerna bolest, hipertenzija u povijesti bolesti obitelji) u dobi od 6 do 16 godina. Nakon tri tjedna srednja vrijednost smanjenja krvnog tlaka u odnosu na početne vrijednosti za primarnu varijablu djelotvornosti, sistolčki krvni tlak u sjedećem položaju kod najniže koncentracije u krvi (SjSKT), iznosila je 11,7 mmHg (niska doza), 9,3 mmHg

(srednja doza) i 13,2 mmHg (visoka doza). Nije zapažena značajna razlika između doza. Prilagođena srednja vrijednost promjene dijastoličkog krvnog tlaka u sjedećem položaju (SjDKT) u „najnižoj točki djelovanja“ bila je sljedeća: 3,8 mmHg (niska doza), 3,2 mmHg (srednja doza) i 5,6 mmHg (visoka doza). Tijekom sljedeća dva tjedna kada su bolesnici ponovo randomizirani ili na lijek ili na placebo, bolesnici na placebo imali su porast od 2,4 i 2,0 mmHg za SjsKT i SjDKT, u usporedbi s promjenom od +0,1 i -0,3 mmHg u bolesnika na svim dozama irbesartana (vidjeti dio 4.2).

#### *Hipertenzija i šećerna bolest tipa 2 s bubrežnom bolešću*

Kliničko ispitivanje „Ispitivanje irbesartana u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom“ (*Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial, IDNT*) pokazuje da irbesartan smanjuje progresiju bubrežne bolesti u bolesnika s kroničnom bubrežnom insuficijencijom i manifestnom proteinurijom. IDNT je bilo dvostruko slijepo, kontrolirano ispitivanje morbiditeta i mortaliteta u kojem su uspoređivani Karvea, amlodipin i placebo. U 1715 hipertenzivnih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2, proteinurijom  $\geq 900$  mg/dan i serumskim kreatininom u rasponu od 1,0 do 3,0 mg/dl ispitivan je dugotrajan učinak lijeka Karvea (prosječno 2,6 godina) na progresiju bubrežne bolesti i svih uzroka mortaliteta. Bolesnici su titrirani od 75 mg do doze održavanja od 300 mg lijeka Karvea, od 2,5 mg do 10 mg amlodipina ili placeba do granice podnošljivosti.

Bolesnici u svim liječenim skupinama obično su uzimali između 2 i 4 antihipertenzivna lijeka (npr. diuretike, beta blokatore, alfa blokatore) kako bi postigli unaprijed definirani krvni tlak od  $\leq 135/85$  mmHg ili smanjenje sistoličkog tlaka za 10 mmHg ako je početna vrijednost bila  $> 160$  mmHg. U skupini koja je primala placebo 60% bolesnika postiglo je ciljni krvni tlak dok je ta vrijednost bila 76% u skupini koja je primala irbesartan, odnosno 78% u skupini koja je primala amlodipin. Irbesartan značajno snižava relativni rizik u primarnoj kombiniranoj mjeri ishoda udvostručavanja serumskog kreatinina, terminalne faze bubrežne bolesti ili svih uzroka mortaliteta. Približno 33% bolesnika u irbesartan skupini dostiglo je primarnu složenu mjeru ishoda ispitivanja za bubrežnu bolest, u usporedbi sa 39% u placebo i 41% u amlodipin skupini [smanjenje relativnog rizika za 20% u odnosu na placebo ( $p=0,024$ ) i smanjenje relativnog rizika za 23% u usporedbi s amlodipinom ( $p=0,006$ )]. Kad su se analizirale individualne komponente primarne mjere ishoda, nisu zabilježeni učinci na sve uzroke smrtnosti, dok je zabilježen pozitivan trend u smanjenju terminalne faze bubrežne bolesti i značajno smanjenje u udvostručavanju serumskog kreatinina.

Za učinak liječenja ocjenjivane su podskupine prema spolu, rasi, dobi, trajanju šećerne bolesti, početnom krvnom tlaku, serumskom kreatininu i brzini izlučivanja albumina. U podskupinama žena i pripadnika crne rase, koji su činili 32% odnosno 26% ukupne populacije u ispitivanju, nisu bili vidljivi povoljni učinci na bubrege, premda to intervali pouzdanosti nisu isključivali. Za sekundarnu mjeru ishoda ispitivanja, fatalne i nefatalne kardiovaskularne događaje, u sveukupnoj ispitivanoj populaciji nije bilo razlika između tri skupine, iako je zabilježena povećana incidencija nefatalnog infarkta miokarda u žena i smanjena incidencija nefatalnog infarkta miokarda u muškaraca u skupini koja je primala irbesartan u odnosu na onu koja je primala placebo. Povećana incidencija nefatalnog infarkta miokarda i moždanog udara zabilježena je u žena iz skupine koja je primala irbesartan u odnosu na skupinu koja je primala amlodipin, dok je u sveukupnoj populaciji hospitalizacija zbog srčanog zatajenja bila smanjena. Međutim nije pronađeno odgovarajuće objašnjenje ovih nalaza u žena.

Kliničko ispitivanje „Učinak irbesartana na mikroalbuminuriju u hipertenzivnih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 (IRMA 2)“ pokazuje da 300 mg irbesartana odgađa progresiju do izražene proteinurije u bolesnika s mikroalbuminurijom. IRMA 2 bilo je placebo kontrolirano, dvostruko slijepo ispitivanje morbiditeta u 590 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2, mikroalbuminurijom (30-300 mg/dan) i normalnom bubrežnom funkcijom (serumski kreatinin  $\leq 1,5$  mg/dl u muškaraca i  $< 1,1$  mg/dl u žena). U ispitivanju su ispitivani dugotrajni učinci (2 godine) lijeka Karvea na progresiju klinički izražene proteinurije (brzina izlučivanja albumina u mokraću  $> 300$  mg/dan i porast u vrijednostima brzine izlučivanja albumina u mokraću od najmanje 30% u odnosu na početne vrijednosti). Unaprijed definirani ciljni krvni tlak bio je  $\leq 135/85$  mmHg. Dodatni antihipertenzivi (isključujući ACE inhibitore, antagoniste receptora angiotenzina II i dihidropiridinske blokatore kalcijevih kanala) dodavani su prema potrebi kako bi se postigao ciljni krvni tlak. Dok je sličan krvni tlak postignut u svim ispitivanim skupinama, manje bolesnika u skupini koja je primala 300 mg irbesartana (5,2%) dostiglo je mjeru ishoda manifestne proteinurije u odnosu na skupinu koja je primala placebo (14,9%)

ili na skupinu koja je primala 150 mg irbesartana (9,7%), pokazujući smanjenje relativnog rizika za 70% pri primjeni veće doze u odnosu na placebo ( $p=0,0004$ ). Pridruženo poboljšanje brzine glomerularne filtracije nije zabilježeno tijekom prvih tri mjeseca liječenja. Smanjenje progresije kliničke proteinurije bilo je vidljivo nakon tri mjeseca i nastavilo se tijekom 2 godine. Regresija do normoalbuminurije ( $< 30$  mg/dan) bila je češća u skupini koja je primala lijek Karvea u dozi od 300 mg (34%) nego u skupini koja je primala placebo (21%).

#### *Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)*

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (eng. ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (eng. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora. ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.

Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (eng. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Nakon peroralne primjene irbesartan se dobro apsorbira: ispitivanja apsolutne bioraspoloživosti pokazala su vrijednosti od približno 60-80%. Istodobno uzimanje s hranom ne utječe značajno na bioraspoloživost irbesartana.

### Distribucija

Vezivanje za proteine plazme iznosi približno 96%, s neznatnim vezanjem za krvne stanice. Volumen distribucije iznosi 53-93 litre.

### Biotransformacija

Nakon peroralne ili intravenske primjene  $^{14}\text{C}$  irbesartana, 80-85% cirkulirajuće radioaktivnosti u plazmi odnosi se na nepromijenjeni irbesartan. Irbesartan se metabolizira u jetri glukuronidnom konjugacijom i oksidacijom. Glavni cirkulirajući metabolit je irbesartan glukuronid (oko 6%). *In vitro* ispitivanja upućuju da se irbesartan primarno oksidira pomoću enzima CYP2C9 citokroma P450, dok izoenzim CYP3A4 ima neznatan učinak.

### Linearnost/nelinearnost

Irbesartan pokazuje linearnu farmakokinetiku proporcionalnu dozi pri rasponu doza od 10 do 600 mg. Zabilježen je neproporcionalan porast u oralnoj apsorpciji pri dozama većima od 600 mg (doza dvostruko veća od maksimalne preporučene doze), ali mehanizam ovoga je nepoznat. Vršne koncentracije u plazmi postižu se 1,5 do 2 sata nakon peroralne primjene. Ukupni tjelesni klirens iznosi 157–176 ml/min, a bubrežni klirens 3–3,5 ml/min. Terminalno poluvrijeme eliminacije irbesartana iznosi 11-15 sati. Koncentracija u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže postiže se 3 dana nakon uvođenja doziranja jedanput na dan. Ograničeno nakupljanje irbesartana (< 20%) zabilježeno je u plazmi nakon primjene opetovanih doza jedanput na dan. U ispitivanju su zabilježene nešto veće koncentracije irbesartana u plazmi u hipertenzivnih bolesnika. Međutim, nije bilo razlika što se tiče poluvijeka i nakupljanja irbesartana. Stoga nije potrebna prilagodba doze u žena. Vrijednosti AUC i  $C_{max}$  irbesartana također su bile nešto veće u starijih ispitanika ( $\geq 65$  godina) u usporedbi s mlađima (18-40 godina). Međutim, terminalni poluvijek nije bio značajno promijenjen. Stoga nije potrebna prilagodba doze u starijih osoba.

### Eliminacija

Irbesartan i njegovi metaboliti eliminiraju se putem žuči i bubrega. Nakon peroralne ili i.v. primjene  $^{14}C$  irbesartana, približno 20% radioaktivnosti pojavilo se u mokraći, a ostatak u stolici. Manje od 2% doze izlučuje se u obliku nepromijenjenog irbesartana.

### Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika irbesartana proučavana je tijekom 4 tjedna u 23 djece s hipertenzijom, nakon primjene jednokratne i višekratnih dnevnih doza (2 mg/kg) do maksimalne dnevne doze od 150 mg irbesartana. Od 23 djece, rezultati farmakokinetike za 21 dijete mogli su se usporediti s farmakokinetikom u odraslih (12 djece u dobi iznad 12 godina i 9 djece u dobi od 6 do 12 godina). Rezultati su pokazali da su  $C_{max}$ , AUC i brzine klirensa usporedivi s onima uočenim u odraslih bolesnika koji su uzimali 150 mg irbesartana na dan. Ograničeno nakupljanje irbesartana u plazmi (18%) opaženo je nakon ponovljenog doziranja jedanput dnevno.

### Oštećena funkcija bubrega

U bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom ili u bolesnika na hemodijalizi, farmakokinetički parametri irbesartana nisu bitno promijenjeni. Irbesartan se ne uklanja hemodijalizom.

### Oštećena funkcija jetre

U bolesnika s blagom do umjerenom cirozom farmakokinetički parametri irbesartana nisu bitno promijenjeni.

Nisu provedena ispitivanja u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Nije bilo znakova abnormalne sistemske toksičnosti niti toksičnosti za ciljni organ pri klinički relevantnim dozama. U nekliničkim ispitivanjima sigurnosti primjene, velike doze irbesartana ( $\geq 250$  mg/kg/dan u štakora i  $\geq 100$  mg/kg/dan u makaki majmuna) uzrokovale su smanjenje parametara crvenih krvnih stanica (eritrocita, hemoglobina, hematokrita). Pri vrlo visokim dozama ( $\geq 500$  mg/kg/dan) irbesartan je izazvao degenerativne promjene na bubrežima (poput intersticijskog nefritisa, tubularne distenzije, bazofilnih tubula, povećane koncentracije ureje i kreatinina u plazmi) u štakora i makaki majmuna, što se smatra posljedicom hipotenzivnih učinaka lijeka koji dovode do smanjenja perfuzije bubrega. Nadalje, irbesartan je izazivao hiperplaziju/hipertrofiju jukstaklomerularnih stanica (u štakora pri dozi od  $\geq 90$  mg/kg/dan, u makaki majmuna pri dozi od  $\geq 10$  mg/kg/dan). Sve navedene promjene uzrokovane su farmakološkim djelovanjem irbesartana. Nije izgledno da je, pri terapijskim dozama irbesartana u ljudi, hiperplazija/hipertrofija bubrežnih jukstaklomerularnih stanica od bilo kakve važnosti.



Nije bilo znakova mutagenosti, klastogenosti ni kancerogenosti.

Nije zabilježen utjecaj na plodnost i reproduktivnu učinkovitost u istraživanjima na mužjacima i ženjkama štakora, čak ni pri oralnim dozama irbesartana koje su uzrokovale određenu parentalnu toksičnost (doze od 50 do 650 mg/kg/dnevno), uključujući mortalitet pri najvišim dozama. Nije zabilježen značajan utjecaj na broj žutih tijela, broj implantacija niti broj živih fetusa. Irbesartan nije utjecao na preživljenje, razvoj ni reprodukciju potomstva. Istraživanja na životinjama pokazuju da je radioaktivno označeni irbesartan uočen u fetusima štakora i kunića. Irbesartan se izlučuje u mlijeko štakorica u laktaciji.

Ispitivanja irbesartana na životinjama pokazala su prolazne toksične učinke (povećana kavitacija bubrežnog pelvisa, hidroureter ili supkutani edem) u fetusa štakora, koji su se povukli nakon okota. Pobačaj ili rana resorpcija opaženi su u kunića pri dozama koje su uzrokovale značajnu toksičnost kod majke, uključujući i smrtnost. Nisu zabilježeni teratogeni učinci u štakora ni kunića.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

Jezgra tablete:

laktoza hidrat

celuloza, mikrokristalična

karmelozanatrij, umrežena

hipromeloza

silicijev dioksid

magnezijev stearat

Film-ovojnica:

laktoza hidrat

hipromeloza

titanijev dioksid

makrogol 3000

karnauba vosak

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Kutija s 14 filmom obloženih tableta u PVC/PVDC/aluminij blisterima.

Kutija s 28 filmom obloženih tableta u PVC/PVDC/aluminij blisterima.

Kutija s 30 filmom obloženih tableta u PVC/PVDC/aluminij blisterima.

Kutija s 56 filmom obloženih tableta u PVC/PVDC/aluminij blisterima.

Kutija s 84 filmom obloženih tableta u PVC/PVDC/aluminij blisterima.

Kutija s 90 filmom obloženih tableta u PVC/PVDC/aluminij blisterima.

Kutija s 98 filmom obloženih tableta u PVC/PVDC/aluminij blisterima.

Kutija s 56 x 1 filmom obloženom tabletom u PVC/PVDC/aluminij perforiranim blisterima djeljivim na jedinične doze.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

#### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie  
F-75008 Pariz - Francuska

### **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 27. kolovoza 1997.  
Datum posljednje obnove: 27. kolovoza 2007.

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. NAZIV LIJEKA**

Karvea 300 mg filmom obložene tablete

## **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 300 mg irbesartana.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: 102,00 mg laktoze hidrata po filmom obloženoj tableti.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Filmom obložena tableta.

Bijela do gotovo bijela, bikonveksna, ovalna filmom obložena tableta, s utisnutom oznakom srca na jednoj i brojem 2873 na drugoj strani.

## **4. KLINIČKI PODACI**

### **4.1 Terapijske indikacije**

Karvea je indicirana za liječenje esencijalne hipertenzije u odraslih.

Također je indicirana za liječenje bubrežne bolesti u odraslih bolesnika s hipertenzijom i šećernom bolešću tipa 2 u sklopu antihipertenzivne terapije (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

### **4.2 Doziranje i način primjene**

#### Doziranje

Uobičajena preporučena početna doza i doza održavanja iznosi 150 mg jedanput na dan, s hranom ili bez nje. Doza od 150 mg lijeka Karvea jedanput na dan općenito osigurava bolju kontrolu krvnog tlaka u razdoblju od 24 sata nego doza od 75 mg. Međutim, u bolesnika na hemodijalizi i u bolesnika starijih od 75 godina može se razmotriti započinjanje terapije dozom od 75 mg.

U bolesnika u kojih se bolest ne može dostatno kontrolirati dozom od 150 mg jedanput na dan, doza lijeka Karvea može se povećati na 300 mg ili se mogu dodati drugi antihipertenzivi (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1). Pokazalo se da dodavanje diuretika poput hidroklorotiazida ostvaruje aditivan učinak s lijekom Karvea (vidjeti dio 4.5).

U hipertenzivnih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 liječenje treba započeti sa 150 mg irbesartana jedanput na dan i dozu titrirati do 300 mg jedanput na dan, što je doza održavanja koja se preporučuje za liječenje bubrežne bolesti.

Dokaz koristi lijeka Karvea na bubrežnu funkciju u hipertenzivnih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 zasniva se na ispitivanjima u kojima se irbesartan prema potrebi uzimao kao dopuna ostaloj antihipertenzivnoj terapiji za postizanje ciljnog krvnog tlaka (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

## Posebne populacije

### *Oštećenje funkcije bubrega*

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega. U bolesnika na hemodijalizi treba razmotriti započinjanje liječenja nižom početnom dozom od 75 mg (vidjeti dio 4.4).

### *Oštećenje funkcije jetre*

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Nema kliničkog iskustva u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

### *Starije osobe*

Iako za bolesnike starije od 75 godina treba razmotriti započinjanje terapije dozom od 75 mg, dozu obično nije potrebno prilagoditi u starijih osoba.

### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost lijeka Karvea u djece u dobi od 0 do 18 godina nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2, međutim, nije moguće dati preporuku o doziranju.

## Način primjene

Za peroralnu primjenu.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).

Istodobna primjena lijeka Karvea s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Smanjenje intravaskularnog volumena: simptomatska hipotenzija, posebice nakon prve doze, može se pojaviti u bolesnika sa hipovolemijom i/ili hiponatrijemijom zbog snažne diuretske terapije, restriksijske dijetete sa smanjenim unosom soli, proljeva ili povraćanja. Takva stanja treba korigirati prije primjene lijeka Karvea.

Renovaskularna hipertenzija: povećan je rizik od teške hipotenzije i insuficijencije bubrega u bolesnika koji se liječe lijekovima koji utječu na renin-angiotenzinski sustav, a imaju obostranu stenozu bubrežnih arterija ili stenozu arterije u jedinom funkcionalnom bubregu. Iako to još nije potvrđeno za lijek Karvea, sličan učinak može se očekivati s antagonistima receptora angiotenzina II.

Oštećena funkcija bubrega i transplantacija bubrega: kad lijek Karvea uzimaju bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega, preporučuje se periodički kontrolirati serumske razine kalija i kreatinina. Nema iskustava s primjenom lijeka Karvea u bolesnika kojima je nedavno transplantiran bubreg.

Hipertenzivni bolesnici sa šećernom bolešću tipa 2 i bubrežnom bolešću: učinak irbesartana na događaje povezane s bubrežima i kardiovaskularnim sustavom nije bio ujednačen u svim podskupinama u analizi rezultata ispitivanja bolesnika s uznapredovalom bubrežnom bolešću. Posebice je bio slabije izražen u žena i bolesnika koji nisu bijele rase (vidjeti dio 5.1).

#### Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS):

postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

Hiperkalijemija: kao i kod ostalih lijekova koji djeluju na renin-angiotenzin-aldosteronski sustav, tijekom liječenja lijekom Karvea može se pojaviti hiperkalijemija, posebice ako je prisutna oštećena bubrežna funkcija, izražena proteinurija zbog dijabetičke bubrežne bolesti i/ili zatajenje srca. Preporučuje se česta kontrola serumskog kalija u rizičnih bolesnika (vidjeti dio 4.5).

Litij: ne preporučuje se kombinacija litija i lijeka Karvea (vidjeti dio 4.5).

Stenoza aortnog ili mitralnog zaliska, opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija: kao što je to slučaj i s ostalim vazodilatatorima, poseban oprez indiciran je u bolesnika s aortnom ili mitralnom stenozom ili opstruktivnom hipertrofičnom kardiomiopatijom.

Primarni aldosteronizam: bolesnici s primarnim aldosteronizmom općenito ne reagiraju na antihipertenzivne lijekove koji djeluju putem inhibicije renin-angiotenzinskog sustava. Stoga se ne preporučuje primjena lijeka Karvea.

Općenito: u bolesnika u kojih vaskularni tonus i funkcija bubrega ovise najviše o aktivnosti renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (npr. bolesnici s teškim kongestivnim zatajenjem srca ili postojećom bolešću bubrega, uključujući stenozu bubrežne arterije) liječenje inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima ili antagonistima receptora angiotenzina II, koji utječu na taj sustav, povezano je s pojavom akutne hipotenzije, azotemije, oligurije i rijetko, akutnim zatajenjem bubrega (vidjeti dio 4.5). Kao i kod bilo kojeg antihipertenziva, prekomjerni pad krvnog tlaka u bolesnika s ishemijskom kardiopatijom ili ishemijskom kardiovaskularnom bolešću može dovesti do infarkta miokarda ili moždanog udara.

Kao što je zapaženo kod inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima, irbesartan i ostali antagonisti angiotenzina očigledno su manje učinkoviti u snižavanju krvnog tlaka u bolesnika crne rase nego u drugih rasa, vjerojatno zbog veće prevalencije stanja niskog renina u populaciji hipertoničara crne rase (vidjeti dio 5.1).

Trudnoća: tijekom trudnoće ne smiju se uvoditi antagonisti receptora angiotenzina II. Osim ako se nastavak terapije antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću trebaju prijeći na alternativnu antihipertenzivnu terapiju s utvrđenom sigurnošću primjene u trudnoći. Ako se utvrdi trudnoća, treba odmah prekinuti terapiju antagonistima receptora angiotenzina II te treba, ako je to primjereno, započeti s alternativnom terapijom (vidjeti dio 4.3 i 4.6).

Pedijatrijska populacija: irbesartan je ispitivan u pedijatrijskoj populaciji u dobi od 6 do 16 godina, ali trenutni podaci nisu dostatni da bi podržali proširenje primjene na djecu, sve dok ne budu dostupni dodatni podaci (vidjeti dio 4.8, 5.1 i 5.2).

Laktoza: bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Diuretici i drugi antihipertenzivni lijekovi: drugi antihipertenzivi mogu pojačati hipotenzivni učinak irbesartana. Karvea se, međutim, pokazala sigurnom za primjenu s ostalim antihipertenzivnim lijekovima poput beta blokatora, dugodjelujućih blokatora kalcijevih kanala i tiazida. Prethodno

liječenje visokim dozama diuretika može dovesti do smanjenja volumena i rizika od pojave hipotenzije prilikom uvođenja terapije lijekom Karvea (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi koji sadrže aliskiren ili ACE inhibitori:

podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

Nadomjesci kalija i diuretici koji štede kalij: na temelju iskustva s ostalim lijekovima koji utječu na renin-angiotenzinski sustav, istodobno uzimanje diuretika koji štede kalij, nadomjestaka kalija, nadomjestaka soli koji sadrže kalij ili ostalih lijekova koji mogu povećati serumsku razinu kalija (npr. heparin) može izazvati porast serumskog kalija te se, stoga, ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

Litij: tijekom istodobne primjene litija i inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima prijavljen je reverzibilan porast koncentracije serumskog litija i njegove toksičnosti. Do sada su vrlo rijetko prijavljeni slični učinci s irbesartanom. Ta se kombinacija, stoga, ne preporučuje (vidjeti dio 4.4). Ako je kombinacija neophodna, preporučuje se pažljiva kontrola serumске razine litija.

Nesteroidni protuupalni lijekovi: kad se antagonisti angiotenzina II primjenjuju istodobno s nesteroidnim protuupalnim lijekovima (tj. selektivnim inhibitorima COX-2, acetilsalicilatnom kiselinom (> 3 g/dan) i neselektivnim NSAIL) moguć je oslabljeni antihipertenzivni učinak.

Kao i s ACE inhibitorima, istodobna primjena antagonista angiotenzina II i nesteroidnih protuupalnih lijekova može povećati rizik od pogoršanja bubrežne funkcije, uključujući moguće akutno zatajenje bubrega i porast serumskog kalija, posebice u bolesnika s postojećom slabom funkcijom bubrega. Kombinaciju treba primjenjivati s oprezom, posebice u starijih. Bolesnike treba na primjeren način hidrirati te na početku primjene istodobne terapije treba kontrolirati bubrežnu funkciju, kao i periodički nakon toga.

Dodatne informacije o interakcijama irbesartana: u kliničkim ispitivanjima hidroklorotiazid nije utjecao na farmakokinetiku irbesartana. Irbesartan se uglavnom metabolizira pomoću CYP2C9 i u manjoj mjeri glukuronidacijom. Nisu zabilježene značajne farmakokinetičke ni farmakodinamičke interakcije kod istodobne primjene irbesartana i varfarina, lijeka koji se metabolizira pomoću CYP2C9. Nisu ispitivani učinci induktora CYP2C9 poput rifampicina na farmakokinetiku irbesartana. Farmakokinetika digoksina nije se promijenila kod istodobne primjene irbesartana.

## 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

### Trudnoća

Uzimanje antagonista receptora angiotenzina II ne preporučuje se tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4), a kontraindicirano je tijekom drugog i trećeg tromjesečja (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).
--

Epidemiološki podaci koji se odnose na rizik od teratogenog učinka nakon izloženosti ACE inhibitorima tijekom prvog tromjesečja nisu bili dostatni za donošenje zaključaka. Manji porast rizika, međutim, ne može se isključiti. Iako ne postoje kontrolirani epidemiološki podaci o riziku kod primjene antagonista receptora angiotenzina II, slični rizici mogli bi postojati za ovu skupinu lijekova. Osim ako se nastavak terapije antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću trebaju prijeći na drugu antihipertenzivnu terapiju s potvrđenom sigurnošću primjene u trudnoći. Ako se utvrdi trudnoća, mora se odmah prekinuti terapija antagonistima receptora angiotenzina II te, ako je to primjereno, uvesti drugu terapiju.

Poznato je da u ljudi terapija antagonistima receptora angiotenzina II tijekom drugog i trećeg tromjesečja izaziva fetotoksičnost (smanjena bubrežna funkcija, oligohidramnion, usporavanje

okoštavanja lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalijemija) (vidjeti dio 5.3).

Ako je došlo do izloženosti antagonistima receptora angiotenzina II od drugog tromjesečja trudnoće nadalje, preporučuje se ultrazvučni pregled funkcije bubrega i lubanje.

Dojenčad čije su majke uzimale antagoniste receptora angiotenzina II treba pažljivo pratiti zbog moguće hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

### Dojenje

Budući da nema dostupnih podataka o upotrebi lijeka Karvea tijekom dojenja, ne preporučuje se njegova primjena tijekom dojenja i prednost treba dati drugoj terapiji s ustanovljenim boljim profilom sigurnosti primjene, osobito kada se doji novorođenče ili nedonošče.

Nije poznato izlučuju li se irbesartan ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko u ljudi.

Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci iz ispitivanja na štakorima pokazali su da se irbesartan ili njegovi metaboliti izlučuju u mlijeko (za detalje vidjeti dio 5.3).

### Plodnost

Primjena irbesartana nije utjecala na plodnost ispitivanih štakora i njihovog potomstva, do doza koje su inducirale prve znakove parentalne toksičnosti (vidjeti dio 5.3).

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Na temelju farmakodinamičkih svojstava, irbesartan ne bi trebao utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Prilikom upravljanja vozilima i strojevima potrebno je uzeti u obzir da se tijekom terapije mogu pojaviti omaglica i umor.

## **4.8 Nuspojave**

U placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima u kojima su sudjelovali bolesnici s hipertenzijom, ukupna incidencija štetnih događaja nije se razlikovala između skupine koja je uzimala irbesartan (56,2%) i placebo skupine (56,5%). Prekid terapije zbog određenih kliničkih ili laboratorijskih štetnih događaja bio je manje čest u bolesnika liječenih irbesartanom (3,3%) nego u skupini bolesnika koji su primali placebo (4,5%). Incidencija štetnih događaja nije bila povezana s dozom (unutar preporučenog raspona doza), spolom, dobi, rasom ni trajanjem liječenja.

U bolesnika koji boluju od hipertenzije i šećerne bolesti s mikroalbuminurijom i normalnom bubrežnom funkcijom prijavljene su ortostatska omaglica i ortostatska hipotenzija u njih 0,5%, dakle manje često, ali s većom učestalošću nego kod placeba.

Sljedeća tablica prikazuje nuspojave prijavljene u placebom kontroliranim ispitivanjima, u kojima je 1965 hipertenzivnih bolesnika primalo irbesartan. Pojmovi označeni zvjezdicom (\*) odnose se na nuspojave koje su dodatno prijavljene u više od 2% dijabetičkih hipertenzivnih bolesnika s kroničnom insuficijencijom bubrega i manifestnom proteinurijom i to češće nego kod placeba.

Učestalost nuspojava u nastavku teksta definira se na sljedeći način: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ). U svakoj skupini učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Također su navedene dodatne nuspojave koje su prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet, a proizlaze iz spontanog prijavljivanja.

### Poremećaji krvi i limfnog sustava

Nepoznato: trombocitopenija

#### Poremećaji imunološkog sustava

Nepoznato: reakcije preosjetljivosti kao što su angioedem, osip, urtikarija, anafilaktička reakcija, anafilaktički šok

#### Poremećaji metabolizma i prehrane

Nepoznato: hiperkalijemija

#### Poremećaji živčanog sustava

Često: omaglica, ortostatska omaglica\*

Nepoznato: vrtoglavica, glavobolja

#### Poremećaji uha i labirinta

Nepoznato: tinitus

#### Srčani poremećaji

Manje često: tahikardija

#### Krvožilni poremećaji

Često: ortostatska hipotenzija\*

Manje često: crvenilo praćeno osjećajem vrućine

#### Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Manje često: kašalj

#### Poremećaji probavnog sustava

Često: mučnina/povraćanje

Manje često: proljev, dispepsija/žgaravica

Nepoznato: disgeuzija

#### Poremećaji jetre i žuči

Manje često: žutica

Nepoznato: hepatitis, abnormalna funkcija jetre

#### Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Nepoznato: leukocitoklastični vaskulitis

#### Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Često: mišićno-koštana bol\*

Nepoznato: artralgiya, mialgiya (u nekim slučajevima povezana s povećanom koncentracijom kreatin kinaze u plazmi), grčevi mišića

#### Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava



Nepoznato: oštećena funkcija bubrega, uključujući slučajeve zatajenja bubrega u rizičnoj skupini bolesnika (vidjeti dio 4.4.).

#### Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Manje često: seksualna disfunkcija

#### Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Često: umor

Manje često: bol u prsištu

#### Pretrage

Vrlo često: hiperkalijemija\* se javljala češće u bolesnika sa šećernom bolešću liječenih irbesartanom nego u skupini koja je primala placebo. U bolesnika sa šećernom bolešću i hipertenzijom, mikroalbuminurijom i normalnom bubrežnom funkcijom, hiperkalijemija ( $\geq 5,5$  mEq/L) se razvila u 29,4% bolesnika koji su primali 300 mg irbesartana i u 22% bolesnika u placebo skupini. U bolesnika sa šećernom bolešću i hipertenzijom s kroničnom bubrežnom insuficijencijom i manifestnom proteinurijom, hiperkalijemija ( $\geq 5,5$  mEq/L) se razvila u 46,3% bolesnika koji su primali irbesartan te u 26,3% bolesnika u placebo skupini.

Često: zabilježen je značajan porast kreatin kinaze u plazmi (1,7%) u bolesnika koji su uzimali irbesartan. Niti jedan od tih slučajeva nije povezan s poremećajima mišićno-koštanog sustava koje je bilo moguće utvrditi. Smanjenje razine hemoglobina\*, koje nije bilo klinički značajno, zabilježeno je u 1,7% hipertenzivnih bolesnika s uznapredovalom dijabetičkom bubrežnom bolešću koji su primali irbesartan.

#### Pedijatrijska populacija

U trotjednoj dvostruko slijepoj fazi randomiziranog kliničkog ispitivanja u koju je bilo uključeno 318 djece i adolescenata s hipertenzijom u dobi od 6 do 16 godina pojavile su se sljedeće nuspojave: glavobolja (7,9%), hipotenzija (2,2%), omaglica (1,9%), kašalj (0,9%). U otvorenom razdoblju ovoga ispitivanja, u trajanju od 26 tjedana, najčešće opažene laboratorijske abnormalnosti bile su povećana koncentracija kreatinina (6,5%) i povišene vrijednosti CK u 2% djece koja su primila lijek.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

### **4.9 Predoziranje**

Iskustvo je pokazalo da nije bilo toksičnog djelovanja irbesartana u odraslih ljudi koji su bili izloženi dozama do 900 mg/dan tijekom 8 tjedana. Najčešće očekivane manifestacije predoziranja su hipotenzija i tahikardija. Zbog predoziranja može se pojaviti i bradikardija. Nema dostupnih specifičnih podataka o liječenju predoziranja lijekom Karvea. Bolesnika je potrebno pomno nadzirati, a liječenje treba biti potporno i simptomatsko. Predložene mjere uključuju izazivanje povraćanja i/ili lavazu želuca. Za liječenje predoziranja može biti koristan aktivni ugljen. Irbesartan se ne uklanja hemodijalizom.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

## 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antagonisti angiotenzina II, čisti.  
ATK oznaka: C09C A04

### Mehanizam djelovanja

Irbesartan je snažan, oralno aktivan, selektivni antagonist receptora angiotenzina II (tip AT<sub>1</sub>). Očekuje se da blokira sve aktivnosti angiotenzina II posredovane AT<sub>1</sub> receptorom, bez obzira na izvor ili put sinteze angiotenzina II. Selektivni antagonizam receptora angiotenzina II (AT<sub>1</sub>) za ishod ima povećanje razine renina u plazmi i razine angiotenzina II te snižavanje koncentracije aldosterona u plazmi. Pri preporučenim dozama irbesartan ne utječe značajno na razinu serumskog kalija. Irbesartan ne inhibira ACE (kininazu II), enzim koji stvara angiotenzin-II te degradira bradikinin u neaktivne metabolite. Irbesartan ne treba metaboličku aktivaciju za svoje djelovanje.

### Klinička djelotvornost:

#### *Hipertenzija*

Irbesartan snižava krvni tlak uz minimalne promjene srčanog ritma. Sniženje krvnog tlaka ovisno je o dozi pri doziranju jedanput na dan, s tendencijom prema platou pri dozama većim od 300 mg. Doze od 150-300 mg jedanput na dan smanjuju krvni tlak u ležećem ili sjedećem položaju u vrijeme najniže koncentracije u krvi (to jest 24 sata nakon uzimanja doze) i to u prosjeku za 8-13/5-8 mmHg (sistolčki/dijastolčki) više od placeba.

Najveće sniženje tlaka postiže se unutar 3-6 sati nakon primjene, a učinak sniženog tlaka održava se najmanje 24 sata. U 24 sata snižavanje krvnog tlaka bilo je 60-70% vršnog dijastolčkog i sistolčkog odgovora pri preporučenim dozama. Jednokratno dnevno doziranje od 150 mg tijekom 24 sata pokazuje najniži i prosječni terapijski odgovor sličan doziranju iste ukupne doze dva puta na dan.

Učinak lijeka Karvea na snižavanje krvnog tlaka vidljiv je unutar 1-2 tjedna, s maksimalnim učinkom nakon 4-6 tjedana od početka terapije. Antihipertenzivni učinci održani su tijekom dugotrajnog liječenja. Nakon prekida liječenja, krvni tlak se postupno vraća na početne vrijednosti. Nije zabilježena pojava veće (*rebound*) hipertenzije.

Učinci irbesartana i tiazidskih diuretika na snižavanje krvnog tlaka su aditivni. U bolesnika u kojih irbesartan u monoterapiji nedostavno kontrolira krvni tlak dodavanje male doze hidroklorotiazida (12,5 mg) jedanput na dan za ishod ima dodatno snižavanje krvnog tlaka, korigirano za placebo, u vrijeme najniže koncentracije u krvi od 7-10/3-6 mmHg (sistolčki/dijastolčki).

Dob i spol ne utječu na djelotvornost lijeka Karvea. Kao što je to slučaj s ostalim lijekovima koji utječu na renin-angiotenzinski sustav, hipertenzivni bolesnici crne rase slabije reagiraju na monoterapiju irbesartanom. Kada se irbesartan daje istodobno s niskom dozom hidroklorotiazida (npr. 12,5 mg dnevno), antihipertenzivni odgovor u bolesnika crne rase sličan je onome u pripadnika bijele rase.

Nema klinički važnog učinka na mokraćnu kiselinu u serumu niti na urinarno izlučivanje mokraćne kiseline.

#### *Pedijatrijska populacija*

Smanjenje krvnog tlaka ispitivano je tijekom tri tjedna pri primjeni ciljanih titriranih doza od 0,5 mg/kg (niska doza), 1,5 mg/kg (srednja doza) i 4,5 mg/kg (visoka doza) irbesartana u 318 djece i adolescenata s hipertenzijom ili rizikom od hipertenzije (šećerna bolest, hipertenzija u povijesti bolesti obitelji) u dobi od 6 do 16 godina. Nakon tri tjedna srednja vrijednost smanjenja krvnog tlaka u odnosu na početne vrijednosti za primarnu varijablu djelotvornosti, sistolčki krvni tlak u sjedećem položaju kod najniže koncentracije u krvi (SjSKT), iznosila je 11,7 mmHg (niska doza), 9,3 mmHg

(srednja doza) i 13,2 mmHg (visoka doza). Nije zapažena značajna razlika između doza. Prilagođena srednja vrijednost promjene dijastoličkog krvnog tlaka u sjedećem položaju (SjDKT) u „najnižoj točki djelovanja“ bila je sljedeća: 3,8 mmHg (niska doza), 3,2 mmHg (srednja doza) i 5,6 mmHg (visoka doza). Tijekom sljedeća dva tjedna kada su bolesnici ponovo randomizirani ili na lijek ili na placebo, bolesnici na placebo imali su porast od 2,4 i 2,0 mmHg za SjsKT i SjDKT, u usporedbi s promjenom od +0,1 i -0,3 mmHg u bolesnika na svim dozama irbesartana (vidjeti dio 4.2).

### *Hipertenzija i šećerna bolest tipa 2 s bubrežnom bolešću*

Kliničko ispitivanje „Ispitivanje irbesartana u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom“ (*Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial, IDNT*) pokazuje da irbesartan smanjuje progresiju bubrežne bolesti u bolesnika s kroničnom bubrežnom insuficijencijom i manifestnom proteinurijom. IDNT je bilo dvostruko slijepo, kontrolirano ispitivanje morbiditeta i mortaliteta u kojem su uspoređivani Karvea, amlodipin i placebo. U 1715 hipertenzivnih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2, proteinurijom  $\geq 900$  mg/dan i serumskim kreatininom u rasponu od 1,0 do 3,0 mg/dl ispitivan je dugotrajan učinak lijeka Karvea (prosječno 2,6 godina) na progresiju bubrežne bolesti i svih uzroka mortaliteta. Bolesnici su titrirani od 75 mg do doze održavanja od 300 mg lijeka Karvea, od 2,5 mg do 10 mg amlodipina ili placeba do granice podnošljivosti.

Bolesnici u svim liječenim skupinama obično su uzimali između 2 i 4 antihipertenzivna lijeka (npr. diuretike, beta blokatore, alfa blokatore) kako bi postigli unaprijed definirani krvni tlak od  $\leq 135/85$  mmHg ili smanjenje sistoličkog tlaka za 10 mmHg ako je početna vrijednost bila  $> 160$  mmHg. U skupini koja je primala placebo 60% bolesnika postiglo je ciljni krvni tlak dok je ta vrijednost bila 76% u skupini koja je primala irbesartan, odnosno 78% u skupini koja je primala amlodipin. Irbesartan značajno snižava relativni rizik u primarnoj kombiniranoj mjeri ishoda udvostručavanja serumskog kreatinina, terminalne faze bubrežne bolesti ili svih uzroka mortaliteta. Približno 33% bolesnika u irbesartan skupini dostiglo je primarnu složenu mjeru ishoda ispitivanja za bubrežnu bolest, u usporedbi sa 39% u placebo i 41% u amlodipin skupini [smanjenje relativnog rizika za 20% u odnosu na placebo ( $p=0,024$ ) i smanjenje relativnog rizika za 23% u usporedbi s amlodipinom ( $p=0,006$ )]. Kad su se analizirale individualne komponente primarne mjere ishoda, nisu zabilježeni učinci na sve uzroke smrtnosti, dok je zabilježen pozitivan trend u smanjenju terminalne faze bubrežne bolesti i značajno smanjenje u udvostručavanju serumskog kreatinina.

Za učinak liječenja ocjenjivane su podskupine prema spolu, rasi, dobi, trajanju šećerne bolesti, početnom krvnom tlaku, serumskom kreatininu i brzini izlučivanja albumina. U podskupinama žena i pripadnika crne rase, koji su činili 32% odnosno 26% ukupne populacije u ispitivanju, nisu bili vidljivi povoljni učinci na bubrege, premda to intervali pouzdanosti nisu isključivali. Za sekundarnu mjeru ishoda ispitivanja, fatalne i nefatalne kardiovaskularne događaje, u sveukupnoj ispitivanoj populaciji nije bilo razlika između tri skupine, iako je zabilježena povećana incidencija nefatalnog infarkta miokarda u žena i smanjena incidencija nefatalnog infarkta miokarda u muškaraca u skupini koja je primala irbesartan u odnosu na onu koja je primala placebo. Povećana incidencija nefatalnog infarkta miokarda i moždanog udara zabilježena je u žena iz skupine koja je primala irbesartan u odnosu na skupinu koja je primala amlodipin, dok je u sveukupnoj populaciji hospitalizacija zbog srčanog zatajenja bila smanjena. Međutim nije pronađeno odgovarajuće objašnjenje ovih nalaza u žena.

Kliničko ispitivanje „Učinak irbesartana na mikroalbuminuriju u hipertenzivnih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 (IRMA 2)“ pokazuje da 300 mg irbesartana odgađa progresiju do izražene proteinurije u bolesnika s mikroalbuminurijom. IRMA 2 bilo je placebom kontrolirano, dvostruko slijepo ispitivanje morbiditeta u 590 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2, mikroalbuminurijom (30-300 mg/dan) i normalnom bubrežnom funkcijom (serumski kreatinin  $\leq 1,5$  mg/dl u muškaraca i  $< 1,1$  mg/dl u žena). U ispitivanju su ispitivani dugotrajni učinci (2 godine) lijeka Karvea na progresiju klinički izražene proteinurije (brzina izlučivanja albumina u mokraću  $> 300$  mg/dan i porast u vrijednostima brzine izlučivanja albumina u mokraću od najmanje 30% u odnosu na početne vrijednosti). Unaprijed definirani ciljni krvni tlak bio je  $\leq 135/85$  mmHg. Dodatni antihipertenzivi (isključujući ACE inhibitore, antagoniste receptora angiotenzina II i dihidropiridinske blokatore kalcijevih kanala) dodavani su prema potrebi kako bi se postigao ciljni krvni tlak. Dok je sličan krvni tlak postignut u svim ispitivanim skupinama, manje bolesnika u skupini koja je primala 300 mg irbesartana (5,2%) dostiglo je mjeru ishoda manifestne proteinurije u odnosu na skupinu koja je primala placebo (14,9%)

ili na skupinu koja je primala 150 mg irbesartana (9,7%), pokazujući smanjenje relativnog rizika za 70% pri primjeni veće doze u odnosu na placebo ( $p=0,0004$ ). Pridruženo poboljšanje brzine glomerularne filtracije nije zabilježeno tijekom prva tri mjeseca liječenja. Smanjenje progresije kliničke proteinurije bilo je vidljivo nakon tri mjeseca i nastavilo se tijekom 2 godine. Regresija do normoalbuminurije ( $< 30$  mg/dan) bila je češća u skupini koja je primala lijek Karvea u dozi od 300 mg (34%) nego u skupini koja je primala placebo (21%).

#### *Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)*

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (eng. ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (eng. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora. ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.

Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (eng. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Nakon peroralne primjene irbesartan se dobro apsorbira: ispitivanja apsolutne bioraspoloživosti pokazala su vrijednosti od približno 60-80%.

### Distribucija

Istodobno uzimanje s hranom ne utječe značajno na bioraspoloživost irbesartana. Vezivanje za proteine plazme iznosi približno 96%, s neznatnim vezanjem za krvne stanice. Volumen distribucije iznosi 53-93 litre.

### Biotransformacija

Nakon peroralne ili intravenske primjene  $^{14}\text{C}$  irbesartana, 80-85% cirkulirajuće radioaktivnosti u plazmi odnosi se na nepromijenjeni irbesartan. Irbesartan se metabolizira u jetri glukuronidnom konjugacijom i oksidacijom. Glavni cirkulirajući metabolit je irbesartan glukuronid (oko 6%). *In vitro* ispitivanja upućuju da se irbesartan primarno oksidira pomoću enzima CYP2C9 citokroma P450, dok izoenzim CYP3A4 ima neznatan učinak.

### Linearnost/nelinearnost

Irbesartan pokazuje linearnu farmakokinetiku proporcionalnu dozi pri rasponu doza od 10 do 600 mg. Zabilježen je neproporcionalan porast u oralnoj apsorpciji pri dozama većima od 600 mg (doza dvostruko veća od maksimalne preporučene doze), ali mehanizam ovoga je nepoznat. Vršne koncentracije u plazmi postižu se 1,5 do 2 sata nakon peroralne primjene. Ukupni tjelesni klirens iznosi 157–176 ml/min, a bubrežni klirens 3–3,5 ml/min. Terminalno poluvrijeme eliminacije irbesartana iznosi 11-15 sati. Koncentracija u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže postiže se 3 dana nakon uvođenja doziranja jedanput na dan. Ograničeno nakupljanje irbesartana (< 20%) zabilježeno je u plazmi nakon primjene opetovanih doza jedanput na dan. U ispitivanju su zabilježene nešto veće koncentracije irbesartana u plazmi u hipertenzivnih bolesnika. Međutim, nije bilo razlika što se tiče poluvijeka i nakupljanja irbesartana. Stoga nije potrebna prilagodba doze u žena. Vrijednosti AUC i  $C_{max}$  irbesartana također su bile nešto veće u starijih ispitanika ( $\geq 65$  godina) u usporedbi s mlađima (18-40 godina). Međutim, terminalni poluvijek nije bio značajno promijenjen. Stoga nije potrebna prilagodba doze u starijih osoba.

### Eliminacija

Irbesartan i njegovi metaboliti eliminiraju se putem žuči i bubrega. Nakon peroralne ili i.v. primjene  $^{14}C$  irbesartana, približno 20% radioaktivnosti pojavilo se u mokraći, a ostatak u stolici. Manje od 2% doze izlučuje se u obliku nepromijenjenog irbesartana.

### Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika irbesartana proučavana je tijekom 4 tjedna u 23 djece s hipertenzijom, nakon primjene jednokratne i višekratnih dnevnih doza (2 mg/kg) do maksimalne dnevne doze od 150 mg irbesartana. Od 23 djece, rezultati farmakokinetike za 21 dijete mogli su se usporediti s farmakokinetikom u odraslih (12 djece u dobi iznad 12 godina i 9 djece u dobi od 6 do 12 godina). Rezultati su pokazali da su  $C_{max}$ , AUC i brzine klirensa usporedivi s onima uočenim u odraslih bolesnika koji su uzimali 150 mg irbesartana na dan. Ograničeno nakupljanje irbesartana u plazmi (18%) opaženo je nakon ponovljenog doziranja jedanput dnevno.

### Oštećena funkcija bubrega

U bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom ili u bolesnika na hemodijalizi, farmakokinetički parametri irbesartana nisu bitno promijenjeni. Irbesartan se ne uklanja hemodijalizom.

### Oštećena funkcija jetre

U bolesnika s blagom do umjerenom cirozom farmakokinetički parametri irbesartana nisu bitno promijenjeni.

Nisu provedena ispitivanja u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Nije bilo znakova abnormalne sistemske toksičnosti niti toksičnosti za ciljni organ pri klinički relevantnim dozama. U nekliničkim ispitivanjima sigurnosti primjene, velike doze irbesartana ( $\geq 250$  mg/kg/dan u štakora i  $\geq 100$  mg/kg/dan u makaki majmuna) uzrokovale su smanjenje parametara crvenih krvnih stanica (eritrocita, hemoglobina, hematokrita). Pri vrlo visokim dozama ( $\geq 500$  mg/kg/dan) irbesartan je izazvao degenerativne promjene na bubrezima (poput intersticijskog nefritisa, tubularne distenzije, bazofilnih tubula, povećane koncentracije ureje i kreatinina u plazmi) u štakora i makaki majmuna, što se smatra posljedicom hipotenzivnih učinaka lijeka koji dovode do smanjenja perfuzije bubrega. Nadalje, irbesartan je izazivao hiperplaziju/hipertrofiju jukstaglomerularnih stanica (u štakora pri dozi od  $\geq 90$  mg/kg/dan, u makaki majmuna pri dozi od  $\geq 10$  mg/kg/dan). Sve navedene promjene uzrokovane su farmakološkim djelovanjem irbesartana. Nije izgledno da je, pri terapijskim dozama irbesartana u ljudi, hiperplazija/hipertrofija bubrežnih jukstaglomerularnih stanica od bilo kakve važnosti.

Nije bilo znakova mutagenosti, klastogenosti ni kancerogenosti.

Nije zabilježen utjecaj na plodnost i reproduktivnu učinkovitost u istraživanjima na mužjacima i ženjkama štakora, čak ni pri oralnim dozama irbesartana koje su uzrokovale određenu parentalnu toksičnost (doze od 50 do 650 mg/kg/dnevno), uključujući mortalitet pri najvišim dozama. Nije zabilježen značajan utjecaj na broj žutih tijela, broj implantacija niti broj živih fetusa. Irbesartan nije utjecao na preživljenje, razvoj ni reprodukciju potomstva. Istraživanja na životinjama pokazuju da je radioaktivno označeni irbesartan uočen u fetusima štakora i kunića. Irbesartan se izlučuje u mlijeko štakorica u laktaciji.

Ispitivanja irbesartana na životinjama pokazala su prolazne toksične učinke (povećana kavitacija bubrežnog pelvisa, hidroureter ili supkutani edem) u fetusa štakora, koji su se povukli nakon okota. Pobačaj ili rana resorpcija opaženi su u kunića pri dozama koje su uzrokovale značajnu toksičnost kod majke, uključujući i smrtnost. Nisu zabilježeni teratogeni učinci u štakora ni kunića.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

Jezgra tablete:

laktoza hidrat

celuloza, mikrokristalična

karmelozanatrij, umrežena

hipromeloza

silicijev dioksid

magnezijev stearat

Film-ovojnica:

laktoza hidrat

hipromeloza

titanijev dioksid

makrogol 3000

karnauba vosak

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Kutija s 14 filmom obloženih tableta u PVC/PVDC/aluminij blisterima.

Kutija s 28 filmom obloženih tableta u PVC/PVDC/aluminij blisterima.

Kutija s 30 filmom obloženih tableta u PVC/PVDC/aluminij blisterima.

Kutija s 56 filmom obloženih tableta u PVC/PVDC/aluminij blisterima.

Kutija s 84 filmom obloženih tableta u PVC/PVDC/aluminij blisterima.

Kutija s 90 filmom obloženih tableta u PVC/PVDC/aluminij blisterima.

Kutija s 98 filmom obloženih tableta u PVC/PVDC/aluminij blisterima.

Kutija s 56 x 1 filmom obloženom tabletom u PVC/PVDC/aluminij perforiranim blisterima djeljivim na jedinične doze.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

#### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie  
F-75008 Pariz - Francuska

### **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 27. kolovoza 1997.  
Datum posljednje obnove: 27. kolovoza 2007.

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**



## **A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

### Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

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

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

Chinoin Private Co. Ltd.  
Lévai u.5.  
2112 Veresegyhaz  
Mađarska

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na recept.

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Nositelj odobrenja će periodička izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek podnositi u skladu s referentnim popisom datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107.(c) stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nije primjenjivo.

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Karvea 75 mg tablete  
irbesartan

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tableta sadrži 75 mg irbesartana

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: također sadrži laktozu hidrat. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

14 tableta  
28 tableta  
56 tableta  
56 x 1 tableta  
98 tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Primjena kroz usta. Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie  
F-75008 Pariz - Francuska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/97/049/010 - 14 tableta  
EU/1/97/049/001 - 28 tableta  
EU/1/97/049/002 - 56 tableta  
EU/1/97/049/013 - 56 x 1 tableta  
EU/1/97/049/003 - 98 tableta

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Karvea 75 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**1. NAZIV LIJEKA**

Karvea 75 mg tablete  
irbesartan

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

sanofi-aventis groupe

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

14 - 28 - 56 - 98 tableta:

PON  
UTO  
SRI  
ČET  
PET  
SUB  
NED

56 x 1 tableta:

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Karvea 150 mg tablete  
irbesartan

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tableta sadrži 150 mg irbesartana

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: također sadrži laktozu hidrat. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

14 tableta  
28 tableta  
56 tableta  
56 x 1 tableta  
98 tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Primjena kroz usta. Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie  
F-75008 Pariz - Francuska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/97/049/011 - 14 tableta  
EU/1/97/049/004 - 28 tableta  
EU/1/97/049/005 - 56 tableta  
EU/1/97/049/014 - 56 x 1 tableta  
EU/1/97/049/006 - 98 tableta

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Karvea 150 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:



**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**1. NAZIV LIJEKA**

Karvea 150 mg tablete  
irbesartan

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

sanofi-aventis groupe

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

14 - 28 - 56 - 98 tableta:

PON  
UTO  
SRI  
ČET  
PET  
SUB  
NED

56 x 1 tableta:

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Karvea 300 mg tablete  
irbesartan

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tableta sadrži 300 mg irbesartana

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: također sadrži laktozu hidrat. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

14 tableta  
28 tableta  
56 tableta  
56 x 1 tableta  
98 tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Primjena kroz usta. Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie  
F-75008 Pariz - Francuska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/97/049/012 - 14 tableta  
EU/1/97/049/007 - 28 tableta  
EU/1/97/049/008 - 56 tableta  
EU/1/97/049/015 - 56 x 1 tableta  
EU/1/97/049/009 - 98 tableta

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Karvea 300 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**1. NAZIV LIJEKA**

Karvea 300 mg tablete  
irbesartan

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

sanofi-aventis groupe

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

14 - 28 - 56 - 98 tableta:

PON  
UTO  
SRI  
ČET  
PET  
SUB  
NED

56 x 1 tableta:

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Karvea 75 mg filmom obložene tablete  
irbesartan

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tableta sadrži 75 mg irbesartana

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: također sadrži laktozu hidrat. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

14 tableta  
28 tableta  
30 tableta  
56 tableta  
56 x 1 tableta  
84 tableta  
90 tableta  
98 tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Primjena kroz usta. Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie  
F-75008 Pariz - Francuska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/97/049/016 - 14 tableta  
EU/1/97/049/017 - 28 tableta  
EU/1/97/049/034 - 30 tableta  
EU/1/97/049/018 - 56 tableta  
EU/1/97/049/019 - 56 x 1 tableta  
EU/1/97/049/031 - 84 tableta  
EU/1/97/049/037 - 90 tableta  
EU/1/97/049/020 - 98 tableta

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Karvea 75 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**1. NAZIV LIJEKA**

Karvea 75 mg tablete  
irbesartan

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

sanofi-aventis groupe

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

14 - 28 - 56 - 84 - 98 tableta:

PON  
UTO  
SRI  
ČET  
PET  
SUB  
NED

30 - 56 x 1 - 90 tableta:

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Karvea 150 mg filmom obložene tablete  
irbesartan

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tableta sadrži 150 mg irbesartana

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: također sadrži laktozu hidrat. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

14 tableta  
28 tableta  
30 tableta  
56 tableta  
56 x 1 tableta  
84 tableta  
90 tableta  
98 tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Primjena kroz usta. Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.



**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie  
F-75008 Pariz - Francuska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Karvea 150 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**1. NAZIV LIJEKA**

Karvea 150 mg tablete  
irbesartan

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

sanofi-aventis groupe

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

14 - 28 - 56 - 84 - 98 tableta:

PON  
UTO  
SRI  
ČET  
PET  
SUB  
NED

30 - 56 x 1 - 90 tableta:

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Karvea 300 mg filmom obložene tablete  
irbesartan

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tableta sadrži 300 mg irbesartana.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: također sadrži laktozu hidrat. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

14 tableta  
28 tableta  
30 tableta  
56 tableta  
56 x 1 tableta  
84 tableta  
90 tableta  
98 tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Primjena kroz usta. Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie  
F-75008 Pariz - Francuska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/97/049/026 - 14 tableta  
EU/1/97/049/027 - 28 tableta  
EU/1/97/049/036 - 30 tableta  
EU/1/97/049/028 - 56 tableta  
EU/1/97/049/029 - 56 x 1 tableta  
EU/1/97/049/033 - 84 tableta  
EU/1/97/049/039 - 90 tableta  
EU/1/97/049/030 - 98 tableta

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Karvea 300 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**1. NAZIV LIJEKA**

Karvea 300 mg tablete  
irbesartan

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

sanofi-aventis groupe

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

14 - 28 - 56 - 84 - 98 tableta:

PON  
UTO  
SRI  
ČET  
PET  
SUB  
NED

30 - 56 x 1 - 90 tableta:

## **B. UPUTA O LIJEKU**

**Uputa o lijeku: Informacija za korisnika**  
**Karvea 75 mg tablete**  
irbesartan

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

**Što se nalazi u ovoj uputi**

1. Što je Karvea i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Karvea
3. Kako uzimati lijek Karvea
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Karvea
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

**1. Što je Karvea i za što se koristi**

Karvea pripada skupini lijekova koja se naziva antagonisti receptora angiotenzina II. Angiotenzin II je tvar koja se stvara u tijelu i koja se veže na receptore u krvnim žilama te uzrokuje njihovo sužavanje. To dovodi do povišenja krvnog tlaka. Karvea sprječava vezanje angiotenzina II na te receptore uzrokujući opuštanje krvnih žila i sniženje krvnog tlaka. Karvea usporava slabljenje bubrežne funkcije u bolesnika koji imaju povišen krvni tlak i boluju od šećerne bolesti tipa 2.

Karvea se primjenjuje u odraslih bolesnika za

- liječenje visokog krvnog tlaka (*esencijalne hipertenzije*)
- zaštitu bubrega u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 koji imaju povišeni krvni tlak i laboratorijski dokazanu oslabljenu bubrežnu funkciju.

**2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Karvea**

**Nemojte uzimati lijek Karvea**

- ako ste **alergični** na irbesartan ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste **trudni više od 3 mjeseca** (također se preporučuje izbjegavati lijek Karvea i u ranoj trudnoći - vidjeti dio o trudnoći)
- **ako imate šećernu bolest ili oštećenu bubrežnu funkciju** i liječite se lijekom za snižavanje krvnog tlaka koji sadrži aliskiren

**Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete lijek Karvea **ako se nešto od dolje navedenog odnosi na Vas:**

- ako Vas muči **prekomjerno povraćanje ili proljev**
- ako imate **problema s bubrežima**
- ako imate **srčanih problema**
- ako uzimate lijek Karvea zbog **dijabetičke bolesti bubrega**. U tom će Vam slučaju Vaš liječnik možda raditi redovite pretrage krvi, posebno određivanje koncentracije kalija u krvi u slučaju oslabljene funkcije bubrega
- ako trebate **ići na bilo kakav kirurški zahvat** ili trebate **primiti anestetike**
- ako uzimate bilo koji od lijekova navedenih u nastavku, koji se koriste za liječenje visokog krvnog tlaka:

- ACE inhibitor (primjerice enalapril, lisinopril, ramipril), osobito ako imate bubrežne tegobe povezane sa šećernom bolešću.
- aliskiren

Liječnik Vam može provjeravati bubrežnu funkciju, krvni tlak i količinu elektrolita (npr. kalija) u krvi u redovitim intervalima.

Vidjeti također informacije pod naslovom „Nemojte uzimati lijek Karvea“.

Ako mislite da ste trudni (ili biste mogli zatrudnjeti), morate obavijestiti svog liječnika. Karvea se ne preporučuje uzimati u ranoj trudnoći. Ne smijete je uzimati nakon trećeg mjeseca trudnoće jer može ozbiljno naškoditi Vašem djetetu ako je uzimate u tom stadiju (vidjeti dio o trudnoći).

### **Djeca i adolescenti**

Ovaj lijek ne smiju uzimati djeca ni adolescenti jer sigurnost i djelotvornost lijeka nisu još u potpunosti utvrđene.

### **Drugi lijekovi i Karvea**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Liječnik će Vam možda morati promijeniti dozu i/ili poduzeti druge mjere opreza:

Ako uzimate ACE inhibitor ili aliskiren (vidjeti također informacije pod naslovima “Nemojte uzimati lijek Karvea” i “Upozorenja i mjere opreza”).

### **Možda ćete trebati obaviti pretrage krvi ako uzimate:**

- nadomjeske kalija
- nadomjeske soli koji sadrže kalij
- lijekove koji čuvaju kalij (kao što su neki diuretici)
- lijekove koji sadrže litij

Učinak irbesartana može se smanjiti ako uzimate lijekove protiv bolova poznate kao nesteroidni protuupalni lijekovi.

### **Karvea s hranom i pićem**

Karvea se može uzeti s hranom ili bez nje.

### **Trudnoća i dojenje**

#### **Trudnoća**

Ako mislite da ste trudni (ili biste mogli zatrudnjeti), morate obavijestiti svog liječnika. Vaš će Vam liječnik obično preporučiti da prestanete uzimati lijek Karvea prije nego što zatrudnite ili čim saznate da ste trudni te će Vam savjetovati da uzmete neki drugi lijek umjesto lijeka Karvea. Karvea se ne preporučuje u ranoj trudnoći te se ne smije uzimati nakon trećeg mjeseca trudnoće jer može ozbiljno naškoditi Vašem djetetu ako je uzimate u tom razdoblju.

#### **Dojenje**

Ako dojite ili trebate početi s dojenjem, obavijestite svog liječnika. Karvea se ne preporučuje majkama koje doje, a Vaš liječnik može izabrati drugu terapiju ako želite dojiti, osobito ako se radi o dojenju novorođenčeta ili nedonoščeta.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Karvea ne bi trebala utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Međutim, za vrijeme liječenja povišenog krvnog tlaka povremeno se mogu pojaviti omaglica ili umor. Ako osjetite te simptome, trebate se savjetovati sa svojim liječnikom prije nego što pokušate voziti ili upravljati strojevima.

**Karvea sadrži laktozu.** Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere (npr. laktozu), obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.



### 3. Kako uzimati lijek Karvea

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

#### Način primjene

Karvea je namijenjena za **primjenu kroz usta**. Tablete treba progutati s dovoljnom količinom tekućine (npr. jednom čašom vode). Karvea se može uzimati s hranom ili bez nje. Nastojte uzimati svoju dnevnu dozu svaki dan u isto vrijeme. Važno je da nastavite uzimati lijek Karvea sve dok Vam liječnik ne kaže drukčije.

- **Bolesnici s visokim krvnim tlakom**  
Uobičajena doza iznosi 150 mg jedanput na dan (dvije tablete na dan). Doza se kasnije može povećati na 300 mg (četiri tablete na dan) jedanput na dan, ovisno o vrijednostima krvnog tlaka.
- **Bolesnici s visokim krvnim tlakom i šećernom bolešću tipa 2 te bolešću bubrega**  
U bolesnika koji imaju visoki krvni tlak i boluju od šećerne bolesti tipa 2 preporučena doza održavanja za liječenje pridružene bolesti bubrega iznosi 300 mg (četiri tablete na dan) jedanput na dan.

Liječnik može preporučiti nižu dozu, posebice na početku liječenja određene skupine bolesnika kao što su **bolesnici na hemodijalizi ili stariji od 75 godina**.

Maksimalan učinak na sniženje krvnog tlaka trebao bi se postići za 4-6 tjedana nakon početka liječenja.

#### Primjena u djece i adolescenata

Karvea se ne smije davati djeci mlađoj od 18 godina. Ako dijete proguta tablete, odmah se obratite svom liječniku.

#### Ako uzmete više lijeka Karvea nego što se trebali

Ako slučajno uzmete previše tableta, odmah se obratite svom liječniku.

#### Ako ste zaboravili uzeti lijek Karvea

Ako slučajno zaboravite uzeti dnevnu dozu, uzmite sljedeću dozu kao što to obično i činite. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovoga lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

### 4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Neke od tih nuspojava mogu biti teške i mogu zahtijevati medicinsku skrb.

Kao i kod ostalih sličnih lijekova, zabilježeni su rijetki slučajevi alergijskih kožnih reakcija (osip, urtikarija), kao i lokalizirano oticanje lica, usnica i/ili jezika u bolesnika koji su uzimali irbesartan. Ako primijetite bilo koji od ovih simptoma ili osjetite nedostatak zraka, **prestanite uzimati lijek Karvea i odmah se javite liječniku**.

Učestalost dolje navedenih nuspojava definirana je na sljedeći način:

vrlo često: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

često: mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba

manje često: mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba

U kliničkim ispitivanjima s bolesnicima liječenima lijekom Karvea prijavljene su sljedeće nuspojave:

- Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba): ako imate povišen krvni tlak i šećernu bolest tipa 2 te bolest bubrega, krvne pretrage mogu pokazati povišene vrijednosti kalija.
- Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba): omaglica, mučnina/povraćanje, umor, a krvne pretrage mogu pokazati povišenu razinu enzima specifičnog za mišićnu i srčanu funkciju (enzim kreatinin kinaza). U bolesnika s povišenim krvnim tlakom, šećernom bolešću tipa 2 i bubrežnom bolešću također su prijavljeni omaglica i nizak krvni tlak nakon ustajanja iz sjedećeg ili ležećeg položaja, bol u zglobovima ili mišićima i smanjene razine proteina u crvenim krvnim stanicama (hemoglobina).
- Manje često (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba): ubrzan srčani ritam, crvenilo praćeno osjećajem vrućine, kašalj, proljev, probavni poremećaji/žgaravica, problemi sa seksualnom funkcijom, bol u prsištu.

Neke nuspojave prijavljene su otkad je Karvea na tržištu. Nuspojave čija učestalost nije poznata su: vrtoglavica, glavobolja, poremećaji okusa, zvonjenje u ušima, grčevi u mišićima, bol u zglobovima i mišićima, smanjen broj krvnih pločica, poremećaj funkcije jetre, povišena razina kalija u krvi, oslabljena funkcija bubrega, upala malih krvnih žila koja uglavnom zahvaća kožu (stanje poznato kao leukocitoklastični vaskulitis) i teške alergijske reakcije (anafilaktički šok). Prijavljeni su i manje česti slučajevi žutice (žuta boja kože i/ili bjeloočnica).

#### Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati lijek Karvea**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne trebate. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Karvea sadrži**

- Djelatna tvar je irbesartan. Jedna Karvea 75 mg tableta sadrži 75 mg irbesartana.
- Drugi sastojci su mikrokristalična celuloza, umrežena karmelozanatrij, laktoza hidrat, magnezijev stearat, koloidni hidratizirani silicijev dioksid, prethodno geliran kukuruzni škrob i poloksamer 188. Vidjeti dio 2., „Karvea sadrži laktozu“

### **Kako Karvea izgleda i sadržaj pakiranja**

Karvea 75 mg tablete su bijele do gotovo bijele, bikonveksne i ovalne, s utisnutom oznakom srca na jednoj i brojem 2771 na drugoj strani.

Karvea 75 mg tablete dostupne su u blister pakiranjima s 14, 28, 56 ili 98 tableta. Dostupna su i pakiranja s 56 x 1 tabletom u blisterima djeljivim na jedinične doze za primjenu u bolnicama.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

**Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:**

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

**Proizvođač:**

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE  
1, rue de la Vierge  
Ambarès & Lagrave  
F-33565 Carbon Blanc Cedex - Francuska

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE  
30-36 Avenue Gustave Eiffel, BP 7166  
F-37071 Tours Cedex 2 - Francuska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

UAB sanofi-aventis Lietuva  
Tel: +370 5 2755224

**България**

Sanofi Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

Sanofi S.p.A.  
Tel: +39 02 39394275

**Deutschland**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Tel: 0800 52 52 010  
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

**Nederland**

sanofi-aventis Netherlands B.V.  
Tel: +31 20 245 4000

**Eesti**

sanofi-aventis Estonia OÜ  
Tel: +372 627 34 88

**Norge**

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

**Ελλάδα**

sanofi-aventis AEBE  
Τηλ: +30 210 900 16 00

**Österreich**

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

**España**

sanofi-aventis, S.A.  
Tel: +34 93 485 94 00

**Polska**

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

**France**

sanofi-aventis France  
Tél: 0 800 222 555  
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

**Hrvatska**

sanofi-aventis Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 600 34 00

**Ireland**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Sanofi S.p.A.  
Tel: 800.536389

**Κύπρος**

sanofi-aventis Cyprus Ltd.  
Τηλ: +357 22 871600

**Latvija**

sanofi-aventis Latvia SIA  
Tel: +371 67 33 24 51

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

sanofi-aventis d.o.o.  
Tel: +386 1 560 48 00

**Slovenská republika**

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 33 100 100

**Suomi/Finland**

Sanofi Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

**Sverige**

Sanofi AB  
Tel: +46 (0)8 634 50 00

**United Kingdom**

Sanofi  
Tel: +44 (0) 845 372 7101

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

**Uputa o lijeku: Informacija za korisnika**  
**Karvea 150 mg tablete**  
irbesartan

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

**Što se nalazi u ovoj uputi**

1. Što je Karvea i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Karvea
3. Kako uzimati lijek Karvea
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Karvea
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

**1. Što je Karvea i za što se koristi**

Karvea pripada skupini lijekova koja se naziva antagonisti receptora angiotenzina II. Angiotenzin II je tvar koja se stvara u tijelu i koja se veže na receptore u krvnim žilama te uzrokuje njihovo sužavanje. To dovodi do povišenja krvnog tlaka. Karvea sprječava vezanje angiotenzina II na te receptore uzrokujući opuštanje krvnih žila i sniženje krvnog tlaka. Karvea usporava slabljenje bubrežne funkcije u bolesnika koji imaju povišen krvni tlak i boluju od šećerne bolesti tipa 2.

Karvea se primjenjuje u odraslih bolesnika za

- liječenje visokog krvnog tlaka (*esencijalne hipertenzije*)
- zaštitu bubrega u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 koji imaju povišeni krvni tlak i laboratorijski dokazanu oslabljenu bubrežnu funkciju.

**2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Karvea**

**Nemojte uzimati lijek Karvea**

- ako ste **alergični** na irbesartan ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste **trudni više od 3 mjeseca** (također se preporučuje izbjegavati Karvea i u ranoj trudnoći - vidjeti dio o trudnoći)
- **ako imate šećernu bolest ili oštećenu bubrežnu funkciju** i liječite se lijekom za snižavanje krvnog tlaka koji sadrži aliskiren

**Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete lijek Karvea **ako se nešto od dolje navedenog odnosi na Vas:**

- ako Vas muči **prekomjerno povraćanje ili proljev**
- ako imate **problema s bubrežima**
- ako imate **srčanih problema**
- ako uzimate lijek Karvea zbog **dijabetičke bolesti bubrega**. U tom će Vam slučaju Vaš liječnik možda raditi redovite pretrage krvi, posebno određivanje koncentracije kalija u krvi u slučaju oslabljene funkcije bubrega
- ako trebate **ići na bilo kakav kirurški zahvat** ili trebate **primiti anestetike**
- ako uzimate bilo koji od lijekova navedenih u nastavku, koji se koriste za liječenje visokog krvnog tlaka:

- ACE inhibitor (primjerice enalapril, lisinopril, ramipril), osobito ako imate bubrežne tegobe povezane sa šećernom bolešću.
- aliskiren

Liječnik Vam može provjeravati bubrežnu funkciju, krvni tlak i količinu elektrolita (npr. kalija) u krvi u redovitim intervalima.

Vidjeti također informacije pod naslovom „Nemojte uzimati lijek Karvea“.

Ako mislite da ste trudni (ili biste mogli zatrudnjeti), morate obavijestiti svog liječnika. Karvea se ne preporučuje uzimati u ranoj trudnoći. Ne smijete je uzimati nakon trećeg mjeseca trudnoće jer može ozbiljno naškoditi Vašem djetetu ako je uzimate u tom stadiju (vidjeti dio o trudnoći).

### **Djeca i adolescenti**

Ovaj lijek ne smiju uzimati djeca ni adolescenti jer sigurnost i djelotvornost lijeka nisu još u potpunosti utvrđene.

### **Drugi lijekovi i Karvea**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Liječnik će Vam možda morati promijeniti dozu i/ili poduzeti druge mjere opreza:

Ako uzimate ACE inhibitor ili aliskiren (vidjeti također informacije pod naslovima “Nemojte uzimati lijek Karvea” i “Upozorenja i mjere opreza”).

### **Možda ćete trebati obaviti pretrage krvi ako uzimate:**

- nadomjeske kalija
- nadomjeske soli koji sadrže kalij
- lijekove koji čuvaju kalij (kao što su neki diuretici)
- lijekove koji sadrže litij

Učinak irbesartana može se smanjiti ako uzimate lijekove protiv bolova poznate kao nesteroidni protuupalni lijekovi.

### **Karvea s hranom i pićem**

Karvea se može uzeti s hranom ili bez nje.

### **Trudnoća i dojenje**

#### **Trudnoća**

Ako mislite da ste trudni (ili biste mogli zatrudnjeti), morate obavijestiti svog liječnika. Vaš će Vam liječnik obično preporučiti da prestanete uzimati lijek Karvea prije nego što zatrudnite ili čim saznate da ste trudni te će Vam savjetovati da uzmete neki drugi lijek umjesto lijeka Karvea. Karvea se ne preporučuje u ranoj trudnoći te se ne smije uzimati nakon trećeg mjeseca trudnoće jer može ozbiljno naškoditi Vašem djetetu ako je uzimate u tom razdoblju.

#### **Dojenje**

Ako dojite ili trebate početi s dojenjem, obavijestite svog liječnika. Karvea se ne preporučuje majkama koje doje, a Vaš liječnik može izabrati drugu terapiju ako želite dojiti, osobito ako se radi o dojenju novorođenčeta ili nedonoščeta.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Karvea ne bi trebala utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Međutim, za vrijeme liječenja povišenog krvnog tlaka povremeno se mogu pojaviti omaglica ili umor. Ako osjetite te simptome, trebate se savjetovati sa svojim liječnikom prije nego što pokušate voziti ili upravljati strojevima.

**Karvea sadrži laktozu.** Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere (npr. laktozu), obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

### 3. Kako uzimati lijek Karvea

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

#### Način primjene

Karvea je namijenjena za **primjenu kroz usta**. Tablete treba progutati s dovoljnom količinom tekućine (npr. jednom čašom vode). Karvea se može uzimati s hranom ili bez nje. Nastojte uzimati svoju dnevnu dozu svaki dan u isto vrijeme. Važno je da nastavite uzimati lijek Karvea sve dok Vam liječnik ne kaže drukčije.

- **Bolesnici s visokim krvnim tlakom**  
Uobičajena doza iznosi 150 mg jedanput na dan. Doza se kasnije može povećati na 300 mg (dvijetablete na dan) jedanput na dan, ovisno o vrijednostima krvnog tlaka.
- **Bolesnici s visokim krvnim tlakom i šećernom bolešću tipa 2 te bolešću bubrega**  
U bolesnika koji imaju visoki krvni tlak i boluju od šećerne bolesti tipa 2 preporučena doza održavanja za liječenje pridružene bolesti bubrega iznosi 300 mg (dvije tablete na dan) jedanput na dan.

Liječnik može preporučiti nižu dozu, posebice na početku liječenja određene skupine bolesnika kao što su **bolesnici na hemodijalizi ili stariji od 75 godina**.

Maksimalan učinak na sniženje krvnog tlaka trebao bi se postići za 4-6 tjedana nakon početka liječenja.

#### Primjena u djece i adolescenata

Karvea se ne smije davati djeci mlađoj od 18 godina. Ako dijete proguta tablete, odmah se obratite svom liječniku.

#### Ako uzmete više lijeka Karvea nego što se trebali

Ako slučajno uzmete previše tableta, odmah se obratite svom liječniku.

#### Ako ste zaboravili uzeti lijek Karvea

Ako slučajno zaboravite uzeti dnevnu dozu, uzmite sljedeću dozu kao što to obično i činite. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovoga lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

### 4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Neke od tih nuspojava mogu biti teške i mogu zahtijevati medicinsku skrb.

Kao i kod ostalih sličnih lijekova, zabilježeni su rijetki slučajevi alergijskih kožnih reakcija (osip, urtikarija), kao i lokalizirano oticanje lica, usnica i/ili jezika u bolesnika koji su uzimali irbesartan. Ako primijetite bilo koji od ovih simptoma ili osjetite nedostatak zraka, **prestanite uzimati lijek Karvea i odmah se javite liječniku**.

Učestalost dolje navedenih nuspojava definirana je na sljedeći način:

vrlo često: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

često: mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba

manje često: mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba

U kliničkim ispitivanjima s bolesnicima liječenima lijekom Karvea prijavljene su sljedeće nuspojave:

- Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba): ako imate povišen krvni tlak i šećernu bolest tipa 2 te bolest bubrega, krvne pretrage mogu pokazati povišene vrijednosti kalija.
- Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba): omaglica, mučnina/povraćanje, umor, a krvne pretrage mogu pokazati povišenu razinu enzima specifičnog za mišićnu i srčanu funkciju (enzim kreatinin kinaza). U bolesnika s povišenim krvnim tlakom, šećernom bolešću tipa 2 i bubrežnom bolešću također su prijavljeni omaglica i nizak krvni tlak nakon ustajanja iz sjedećeg ili ležećeg položaja, bol u zglobovima ili mišićima i smanjene razine proteina u crvenim krvnim stanicama (hemoglobina).
- Manje često (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba): ubrzan srčani ritam, crvenilo praćeno osjećajem vrućine, kašalj, proljev, probavni poremećaji/žgaravica, problemi sa seksualnom funkcijom, bol u prsištu.

Neke nuspojave prijavljene su otkad je Karvea na tržištu. Nuspojave čija učestalost nije poznata su: vrtoglavica, glavobolja, poremećaji okusa, zvonjenje u ušima, grčevi u mišićima, bol u zglobovima i mišićima, smanjen broj krvnih pločica, poremećaj funkcije jetre, povišena razina kalija u krvi, oslabljena funkcija bubrega, upala malih krvnih žila koja uglavnom zahvaća kožu (stanje poznato kao leukocitoklastični vaskulitis) i teške alergijske reakcije (anafilaktički šok). Prijavljeni su i manje česti slučajevi žutice (žuta boja kože i/ili bjeloočnica).

#### Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati lijek Karvea**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne trebate. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Karvea sadrži**

- Djelatna tvar je irbesartan. Jedna Karvea 150 mg tableta sadrži 150 mg irbesartana.
- Drugi sastojci su mikrokristalična celuloza, umrežena karmelozanatrij, laktoza hidrat, magnezijev stearat, koloidni hidratizirani silicijev dioksid, prethodno geliran kukuruzni škrob i poloksamer 188. Vidjeti dio 2., „Karvea sadrži laktozu“

### **Kako Karvea izgleda i sadržaj pakiranja**

Karvea 150 mg tablete su bijele do gotovo bijele, bikonveksne i ovalne, s utisnutom oznakom srca na jednoj i brojem 2772 na drugoj strani.

Karvea 150 mg tablete dostupne su u blister pakiranjima s 14, 28, 56 ili 98 tableta. Dostupna su i pakiranja s 56 x 1 tabletom u blisterima djeljivim na jedinične doze za primjenu u bolnicama.



Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

**Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:**

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

**Proizvođač:**

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE  
1, rue de la Vierge  
Ambarès & Lagrave  
F-33565 Carbon Blanc Cedex - Francuska

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE  
30-36 Avenue Gustave Eiffel, BP 7166  
F-37071 Tours Cedex 2 - Francuska

CHINOIN PRIVATE CO. LTD.  
Lévai u.5.  
2112 Veresegyhaz - Mađarska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

UAB sanofi-aventis Lietuva  
Tel: +370 5 2755224

**България**

Sanofi Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

Sanofi S.p.A.  
Tel: +39 02 39394275

**Deutschland**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Tel: 0800 52 52 010  
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

**Nederland**

sanofi-aventis Netherlands B.V.  
Tel: +31 20 245 4000

**Eesti**

sanofi-aventis Estonia OÜ  
Tel: +372 627 34 88

**Norge**

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

**Ελλάδα**

sanofi-aventis AEBE  
Τηλ: +30 210 900 16 00

**Österreich**

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

**España**

sanofi-aventis, S.A.  
Tel: +34 93 485 94 00

**France**

sanofi-aventis France  
Tél: 0 800 222 555  
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

**Hrvatska**

sanofi-aventis Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 600 34 00

**Ireland**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Sanofi S.p.A.  
Tel: 800.536389

**Κύπρος**

sanofi-aventis Cyprus Ltd.  
Τηλ: +357 22 871600

**Latvija**

sanofi-aventis Latvia SIA  
Tel: +371 67 33 24 51

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

sanofi-aventis d.o.o.  
Tel: +386 1 560 48 00

**Slovenská republika**

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 33 100 100

**Suomi/Finland**

Sanofi Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

**Sverige**

Sanofi AB  
Tel: +46 (0)8 634 50 00

**United Kingdom**

Sanofi  
Tel: +44 (0) 845 372 7101

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

**Uputa o lijeku: Informacija za korisnika**  
**Karvea 300 mg tablete**  
irbesartan

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

**Što se nalazi u ovoj uputi**

1. Što je Karvea i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Karvea
3. Kako uzimati lijek Karvea
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Karvea
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

**1. Što je Karvea i za što se koristi**

Karvea pripada skupini lijekova koja se naziva antagonisti receptora angiotenzina II. Angiotenzin II je tvar koja se stvara u tijelu i koja se veže na receptore u krvnim žilama te uzrokuje njihovo sužavanje. To dovodi do povišenja krvnog tlaka. Karvea sprječava vezanje angiotenzina II na te receptore uzrokujući opuštanje krvnih žila i sniženje krvnog tlaka. Karvea usporava slabljenje bubrežne funkcije u bolesnika koji imaju povišen krvni tlak i boluju od šećerne bolesti tipa 2.

Karvea se primjenjuje u odraslih bolesnika za

- liječenje visokog krvnog tlaka (*esencijalne hipertenzije*)
- zaštitu bubrega u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 koji imaju povišeni krvni tlak i laboratorijski dokazanu oslabljenu bubrežnu funkciju.

**2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Karvea**

**Nemojte uzimati lijek Karvea**

- ako ste **alergični** na irbesartan ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste **trudni više od 3 mjeseca** (također se preporučuje izbjegavati lijek Karvea i u ranoj trudnoći - vidjeti dio o trudnoći)
- **ako imate šećernu bolest ili oštećenu bubrežnu funkciju** i liječite se lijekom za snižavanje krvnog tlaka koji sadrži aliskiren

**Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete lijek Karvea **ako se nešto od dolje navedenog odnosi na Vas:**

- ako Vas muči **prekomjerno povraćanje ili proljev**
- ako imate **problema s bubrežima**
- ako imate **srčanih problema**
- ako uzimate lijek Karvea zbog **dijabetičke bolesti bubrega**. U tom će Vam slučaju Vaš liječnik možda raditi redovite pretrage krvi, posebno određivanje koncentracije kalija u krvi u slučaju oslabljene funkcije bubrega
- ako trebate **ići na bilo kakav kirurški zahvat** ili trebate **primiti anestetike**
- ako uzimate bilo koji od lijekova navedenih u nastavku, koji se koriste za liječenje visokog krvnog tlaka:

- ACE inhibitor (primjerice enalapril, lisinopril, ramipril), osobito ako imate bubrežne tegobe povezane sa šećernom bolešću.
- aliskiren

Liječnik Vam može provjeravati bubrežnu funkciju, krvni tlak i količinu elektrolita (npr. kalija) u krvi u redovitim intervalima.

Vidjeti također informacije pod naslovom „Nemojte uzimati lijek Karvea“.

Ako mislite da ste trudni (ili biste mogli zatrudnjeti), morate obavijestiti svog liječnika. Karvea se ne preporučuje uzimati u ranoj trudnoći. Ne smijete je uzimati nakon trećeg mjeseca trudnoće jer može ozbiljno naškoditi Vašem djetetu ako je uzimate u tom stadiju (vidjeti dio o trudnoći).

### **Djeca i adolescenti**

Ovaj lijek ne smiju uzimati djeca ni adolescenti jer sigurnost i djelotvornost lijeka nisu još u potpunosti utvrđene.

### **Drugi lijekovi i Karvea**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Liječnik će Vam možda morati promijeniti dozu i/ili poduzeti druge mjere opreza:

Ako uzimate ACE inhibitor ili aliskiren (vidjeti također informacije pod naslovima “Nemojte uzimati lijek Karvea” i “Upozorenja i mjere opreza”).

### **Možda ćete trebati obaviti pretrage krvi ako uzimate:**

- nadomjeske kalija
- nadomjeske soli koji sadrže kalij
- lijekove koji čuvaju kalij (kao što su neki diuretici)
- lijekove koji sadrže litij

Učinak irbesartana može se smanjiti ako uzimate lijekove protiv bolova poznate kao nesteroidni protuupalni lijekovi.

### **Karvea s hranom i pićem**

Karvea se može uzeti s hranom ili bez nje.

### **Trudnoća i dojenje**

#### **Trudnoća**

Ako mislite da ste trudni (ili biste mogli zatrudnjeti), morate obavijestiti svog liječnika. Vaš će Vam liječnik obično preporučiti da prestanete uzimati lijek Karvea prije nego što zatrudnite ili čim saznate da ste trudni te će Vam savjetovati da uzmete neki drugi lijek umjesto lijeka Karvea. Karvea se ne preporučuje u ranoj trudnoći te se ne smije uzimati nakon trećeg mjeseca trudnoće jer može ozbiljno naškoditi Vašem djetetu ako je uzimate u tom razdoblju.

#### **Dojenje**

Ako dojite ili trebate početi s dojenjem, obavijestite svog liječnika. Karvea se ne preporučuje majkama koje doje, a Vaš liječnik može izabrati drugu terapiju ako želite dojiti, osobito ako se radi o dojenju novorođenčeta ili nedonoščeta.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Karvea ne bi trebala utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Međutim, za vrijeme liječenja povišenog krvnog tlaka povremeno se mogu pojaviti omaglica ili umor. Ako osjetite te simptome, trebate se savjetovati sa svojim liječnikom prije nego što pokušate voziti ili upravljati strojevima.

**Karvea sadrži laktozu.** Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere (npr. laktozu), obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

### 3. Kako uzimati lijek Karvea

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

#### Način primjene

Karvea je namijenjena za **primjenu kroz usta**. Tablete treba progutati s dovoljnom količinom tekućine (npr. jednom čašom vode). Karvea se može uzimati s hranom ili bez nje. Nastojte uzimati svoju dnevnu dozu svaki dan u isto vrijeme. Važno je da nastavite uzimati lijek Karvea sve dok Vam liječnik ne kaže drukčije.

- **Bolesnici s visokim krvnim tlakom**  
Uobičajena doza iznosi 150 mg jedanput na dan. Doza se kasnije može povećati na 300 mg jedanput na dan, ovisno o vrijednostima krvnog tlaka.
- **Bolesnici s visokim krvnim tlakom i šećernom bolešću tipa 2 te bolešću bubrega**  
U bolesnika koji imaju visoki krvni tlak i boluju od šećerne bolesti tipa 2 preporučena doza održavanja za liječenje pridružene bolesti bubrega iznosi 300 mg jedanput na dan.

Liječnik može preporučiti nižu dozu, posebice na početku liječenja određene skupine bolesnika kao što su **bolesnici na hemodijalizi ili stariji od 75 godina**.

Maksimalan učinak na sniženje krvnog tlaka trebao bi se postići za 4-6 tjedana nakon početka liječenja.

#### Primjena u djece i adolescenata

Karvea se ne smije davati djeci mlađoj od 18 godina. Ako dijete proguta tablete, odmah se obratite svom liječniku.

#### Ako uzmete više lijeka Karvea nego što se trebali

Ako slučajno uzmete previše tableta, odmah se obratite svom liječniku.

#### Ako ste zaboravili uzeti lijek Karvea

Ako slučajno zaboravite uzeti dnevnu dozu, uzmite sljedeću dozu kao što to obično i činite. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovoga lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

### 4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Neke od tih nuspojava mogu biti teške i mogu zahtijevati medicinsku skrb.

Kao i kod ostalih sličnih lijekova, zabilježeni su rijetki slučajevi alergijskih kožnih reakcija (osip, urtikarija), kao i lokalizirano oticanje lica, usnica i/ili jezika u bolesnika koji su uzimali irbesartan. Ako primijetite bilo koji od ovih simptoma ili osjetite nedostatak zraka, **prestanite uzimati lijek Karvea i odmah se javite liječniku**.

Učestalost dolje navedenih nuspojava definirana je na sljedeći način:

vrlo često: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

često: mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba

manje često: mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba

U kliničkim ispitivanjima s bolesnicima liječenima lijekom Karvea prijavljene su sljedeće nuspojave:

- Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba): ako imate povišen krvni tlak i šećernu bolest tipa 2 te bolest bubrega, krvne pretrage mogu pokazati povišene vrijednosti kalija.
- Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba): omaglica, mučnina/povraćanje, umor, a krvne pretrage mogu pokazati povišenu razinu enzima specifičnog za mišićnu i srčanu funkciju (enzim kreatinin kinaza). U bolesnika s povišenim krvnim tlakom, šećernom bolešću tipa 2 i bubrežnom bolešću također su prijavljeni omaglica i nizak krvni tlak nakon ustajanja iz sjedećeg ili ležećeg položaja, bol u zglobovima ili mišićima i smanjene razine proteina u crvenim krvnim stanicama (hemoglobina).
- Manje često (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba): ubrzan srčani ritam, crvenilo praćeno osjećajem vrućine, kašalj, proljev, probavni poremećaji/žgaravica, problemi sa seksualnom funkcijom, bol u prsištu.

Neke nuspojave prijavljene su otkad je Karvea na tržištu. Nuspojave čija učestalost nije poznata su: vrtoglavica, glavobolja, poremećaji okusa, zvonjenje u ušima, grčevi u mišićima, bol u zglobovima i mišićima, smanjen broj krvnih pločica, poremećaj funkcije jetre, povišena razina kalija u krvi, oslabljena funkcija bubrega, upala malih krvnih žila koja uglavnom zahvaća kožu (stanje poznato kao leukocitoklastični vaskulitis) i teške alergijske reakcije (anafilaktički šok). Prijavljeni su i manje česti slučajevi žutice (žuta boja kože i/ili bjeloočnica).

#### Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati lijek Karvea**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne trebate. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Karvea sadrži**

- Djelatna tvar je irbesartan. Jedna Karvea 300 mg tableta sadrži 300 mg irbesartana.
- Drugi sastojci su mikrokristalična celuloza, umrežena karmelozanatrij, laktoza hidrat, magnezijev stearat, koloidni hidratizirani silicijev dioksid, prethodno geliran kukuruzni škrob i poloksamer 188. Vidjeti dio 2., „Karvea sadrži laktozu“

### **Kako Karvea izgleda i sadržaj pakiranja**

Karvea 300 mg tablete su bijele do gotovo bijele, bikonveksne i ovalne, s utisnutom oznakom srca na jednoj i brojem 2773 na drugoj strani.

Karvea 300 mg tablete dostupne su u blister pakiranjima s 14, 28, 56 ili 98 tableta. Dostupna su i pakiranja s 56 x 1 tabletom u blisterima djeljivim na jedinične doze za primjenu u bolnicama.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

**Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:**

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

**Proizvođač:**

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE  
1, rue de la Vierge  
Ambarès & Lagrave  
F-33565 Carbon Blanc Cedex - Francuska

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE  
30-36 Avenue Gustave Eiffel, BP 7166  
F-37071 Tours Cedex 2 - Francuska

CHINOIN PRIVATE CO. LTD.  
Lévai u.5.  
2112 Veresegyhaz - Mađarska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Sanofi Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Tel: 0800 52 52 010  
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

**Eesti**

sanofi-aventis Estonia OÜ  
Tel: +372 627 34 88

**Ελλάδα**

sanofi-aventis AEBE  
Τηλ: +30 210 900 16 00

**España**

sanofi-aventis, S.A.  
Tel: +34 93 485 94 00

**Lietuva**

UAB sanofi-aventis Lietuva  
Tel: +370 5 2755224

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Sanofi S.p.A.  
Tel: +39 02 39394275

**Nederland**

sanofi-aventis Netherlands 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

**France**

sanofi-aventis France  
Tél: 0 800 222 555  
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

**Hrvatska**

sanofi-aventis Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 600 34 00

**Ireland**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Sanofi S.p.A.  
Tel: 800.536389

**Κύπρος**

sanofi-aventis Cyprus Ltd.  
Τηλ: +357 22 871600

**Latvija**

sanofi-aventis Latvia SIA  
Tel: +371 67 33 24 51

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

sanofi-aventis d.o.o.  
Tel: +386 1 560 48 00

**Slovenská republika**

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 33 100 100

**Suomi/Finland**

Sanofi Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

**Sverige**

Sanofi AB  
Tel: +46 (0)8 634 50 00

**United Kingdom**

Sanofi  
Tel: +44 (0) 845 372 7101

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.



**Uputa o lijeku: Informacija za korisnika**  
**Karvea 75 mg filmom obložene tablete**  
irbesartan

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

**Što se nalazi u ovoj uputi**

1. Što je Karvea i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Karvea
3. Kako uzimati lijek Karvea
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Karvea
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

**1. Što je Karvea i za što se koristi**

Karvea pripada skupini lijekova koja se naziva antagonisti receptora angiotenzina II. Angiotenzin II je tvar koja se stvara u tijelu i koja se veže na receptore u krvnim žilama te uzrokuje njihovo sužavanje. To dovodi do povišenja krvnog tlaka. Karvea sprječava vezanje angiotenzina II na te receptore uzrokujući opuštanje krvnih žila i sniženje krvnog tlaka. Karvea usporava slabljenje bubrežne funkcije u bolesnika koji imaju povišen krvni tlak i boluju od šećerne bolesti tipa 2.

Karvea se primjenjuje u odraslih bolesnika za

- liječenje visokog krvnog tlaka (*esencijalne hipertenzije*)
- zaštitu bubrega u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 koji imaju povišeni krvni tlak i laboratorijski dokazanu oslabljenu bubrežnu funkciju.

**2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Karvea**

**Nemojte uzimati lijek Karvea**

- ako ste **alergični** na irbesartan ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste **trudni više od 3 mjeseca** (također se preporučuje izbjegavati lijek Karvea i u ranoj trudnoći - vidjeti dio o trudnoći)
- **ako imate šećernu bolest ili oštećenu bubrežnu funkciju** i liječite se lijekom za snižavanje krvnog tlaka koji sadrži aliskiren

**Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete lijek Karvea **ako se nešto od dolje navedenog odnosi na Vas:**

- ako Vas muči **prekomjerno povraćanje ili proljev**
- ako imate **problema s bubrežima**
- ako imate **srčanih problema**
- ako uzimate lijek Karvea zbog **dijabetičke bolesti bubrega**. U tom će Vam slučaju Vaš liječnik možda raditi redovite pretrage krvi, posebno određivanje koncentracije kalija u krvi u slučaju oslabljene funkcije bubrega
- ako trebate **ići na bilo kakav kirurški zahvat** ili trebate **primiti anestetike**
- ako uzimate bilo koji od lijekova navedenih u nastavku, koji se koriste za liječenje visokog krvnog tlaka:

- ACE inhibitor (primjerice enalapril, lisinopril, ramipril), osobito ako imate bubrežne tegobe povezane sa šećernom bolešću.
- aliskiren

Liječnik Vam može provjeravati bubrežnu funkciju, krvni tlak i količinu elektrolita (npr. kalija) u krvi u redovitim intervalima.

Vidjeti također informacije pod naslovom „Nemojte uzimati lijek Karvea“.

Ako mislite da ste trudni (ili biste mogli zatrudnjeti), morate obavijestiti svog liječnika. Karvea se ne preporučuje uzimati u ranoj trudnoći. Ne smijete je uzimati nakon trećeg mjeseca trudnoće jer može ozbiljno naškoditi Vašem djetetu ako je uzimate u tom stadiju (vidjeti dio o trudnoći).

### **Djeca i adolescenti**

Ovaj lijek ne smiju uzimati djeca ni adolescenti jer sigurnost i djelotvornost lijeka nisu još u potpunosti utvrđene.

### **Drugi lijekovi i Karvea**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Liječnik će Vam možda morati promijeniti dozu i/ili poduzeti druge mjere opreza:

Ako uzimate ACE inhibitor ili aliskiren (vidjeti također informacije pod naslovima “Nemojte uzimati lijek Karvea” i “Upozorenja i mjere opreza”).

### **Možda ćete trebati obaviti pretrage krvi ako uzimate:**

- nadomjeske kalija
- nadomjeske soli koji sadrže kalij
- lijekove koji čuvaju kalij (kao što su neki diuretici)
- lijekove koji sadrže litij

Učinak irbesartana može se smanjiti ako uzimate lijekove protiv bolova poznate kao nesteroidni protuupalni lijekovi.

### **Karvea s hranom i pićem**

Karvea se može uzeti s hranom ili bez nje.

### **Trudnoća i dojenje**

#### **Trudnoća**

Ako mislite da ste trudni (ili biste mogli zatrudnjeti), morate obavijestiti svog liječnika. Vaš će Vam liječnik obično preporučiti da prestanete uzimati lijek Karvea prije nego što zatrudnite ili čim saznate da ste trudni te će Vam savjetovati da uzmete neki drugi lijek umjesto lijeka Karvea. Karvea se ne preporučuje u ranoj trudnoći te se ne smije uzimati nakon trećeg mjeseca trudnoće jer može ozbiljno naškoditi Vašem djetetu ako je uzimate u tom razdoblju.

#### **Dojenje**

Ako dojite ili trebate početi s dojenjem, obavijestite svog liječnika. Karvea se ne preporučuje majkama koje doje, a Vaš liječnik može izabrati drugu terapiju ako želite dojiti, osobito ako se radi o dojenju novorođenčeta ili nedonoščeta.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Karvea ne bi trebala utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Međutim, za vrijeme liječenja povišenog krvnog tlaka povremeno se mogu pojaviti omaglica ili umor. Ako osjetite te simptome, trebate se savjetovati sa svojim liječnikom prije nego što pokušate voziti ili upravljati strojevima.

**Karvea sadrži laktozu.** Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere (npr. laktozu), obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

### 3. Kako uzimati lijek Karvea

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

#### Način primjene

Karvea je namijenjena za **primjenu kroz usta**. Tablete treba progutati s dovoljnom količinom tekućine (npr. jednom čašom vode). Karvea se može uzimati s hranom ili bez nje. Nastojte uzimati svoju dnevnu dozu svaki dan u isto vrijeme. Važno je da nastavite uzimati lijek Karvea sve dok Vam liječnik ne kaže drukčije.

- **Bolesnici s visokim krvnim tlakom**  
Uobičajena doza iznosi 150 mg jedanput na dan (dvije tablete na dan). Doza se kasnije može povećati na 300 mg (četiri tablete na dan) jedanput na dan, ovisno o vrijednostima krvnog tlaka.
- **Bolesnici s visokim krvnim tlakom i šećernom bolešću tipa 2 te bolešću bubrega**  
U bolesnika koji imaju visoki krvni tlak i boluju od šećerne bolesti tipa 2 preporučena doza održavanja za liječenje pridružene bolesti bubrega iznosi 300 mg (četiri tablete na dan) jedanput na dan.

Liječnik može preporučiti nižu dozu, posebice na početku liječenja određene skupine bolesnika kao što su **bolesnici na hemodijalizi ili stariji od 75 godina**.

Maksimalan učinak na sniženje krvnog tlaka trebao bi se postići za 4-6 tjedana nakon početka liječenja.

#### Primjena u djece i adolescenata

Karvea se ne smije davati djeci mlađoj od 18 godina. Ako dijete proguta tablete, odmah se obratite svom liječniku.

#### Ako uzmete više lijeka Karvea nego što se trebali

Ako slučajno uzmete previše tableta, odmah se obratite svom liječniku.

#### Ako ste zaboravili uzeti lijek Karvea

Ako slučajno zaboravite uzeti dnevnu dozu, uzmite sljedeću dozu kao što to obično i činite. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovoga lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

### 4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Neke od tih nuspojava mogu biti teške i mogu zahtijevati medicinsku skrb.

Kao i kod ostalih sličnih lijekova, zabilježeni su rijetki slučajevi alergijskih kožnih reakcija (osip, urtikarija), kao i lokalizirano oticanje lica, usnica i/ili jezika u bolesnika koji su uzimali irbesartan. Ako primijetite bilo koji od ovih simptoma ili osjetite nedostatak zraka, **prestanite uzimati lijek Karvea i odmah se javite liječniku**.

Učestalost dolje navedenih nuspojava definirana je na sljedeći način:

vrlo često: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

često: mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba

manje često: mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba

U kliničkim ispitivanjima s bolesnicima liječenima lijekom Karvea prijavljene su sljedeće nuspojave:

- Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba): ako imate povišen krvni tlak i šećernu bolest tipa 2 te bolest bubrega, krvne pretrage mogu pokazati povišene vrijednosti kalija.
- Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba): omaglica, mučnina/povraćanje, umor, a krvne pretrage mogu pokazati povišenu razinu enzima specifičnog za mišićnu i srčanu funkciju (enzim kreatinin kinaza). U bolesnika s povišenim krvnim tlakom, šećernom bolešću tipa 2 i bubrežnom bolešću također su prijavljeni omaglica i nizak krvni tlak nakon ustajanja iz sjedećeg ili ležećeg položaja, bol u zglobovima ili mišićima i smanjene razine proteina u crvenim krvnim stanicama (hemoglobina).
- Manje često (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba): ubrzan srčani ritam, crvenilo praćeno osjećajem vrućine, kašalj, proljev, probavni poremećaji/žgaravica, problemi sa seksualnom funkcijom, bol u prsištu.

Neke nuspojave prijavljene su otkad je Karvea na tržištu. Nuspojave čija učestalost nije poznata su: vrtoglavica, glavobolja, poremećaji okusa, zvonjenje u ušima, grčevi u mišićima, bol u zglobovima i mišićima, smanjen broj krvnih pločica, poremećaj funkcije jetre, povišena razina kalija u krvi, oslabljena funkcija bubrega, upala malih krvnih žila koja uglavnom zahvaća kožu (stanje poznato kao leukocitoklastični vaskulitis) i teške alergijske reakcije (anafilaktički šok). Prijavljeni su i manje česti slučajevi žutice (žuta boja kože i/ili bjeloočnica).

#### Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati lijek Karvea**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne trebate. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Karvea sadrži**

- Djelatna tvar je irbesartan. Jedna Karvea 75 mg tableta sadrži 75 mg irbesartana.
- Drugi sastojci su laktoza hidrat, mikrokristalična celuloza, umrežena karmelozanatrij, hipromeloza, silicijev dioksid, magnezijev stearat, titanijev dioksid, makrogol 3000, karnauba vosak. Vidjeti dio 2., „Karvea sadrži laktozu“

### **Kako Karvea izgleda i sadržaj pakiranja**

Karvea 75 mg filmom obložene tablete su bijele do gotovo bijele, bikonveksne i ovalne, s utisnutom oznakom srca na jednoj i brojem 2871 na drugoj strani.

Karvea 75 mg filmom obložene tablete dostupne su u blister pakiranjima s 14, 28, 30, 56, 84, 90 ili 98 filmom obloženih tableta. Dostupna su i pakiranja s 56 x 1 filmom obloženom tabletom u blisterima djeljivim na jedinične doze za primjenu u bolnicama.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

**Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:**

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

**Proizvođač:**

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE  
1, rue de la Vierge  
Ambarès & Lagrave  
F-33565 Carbon Blanc Cedex - Francuska

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE  
30-36 Avenue Gustave Eiffel, BP 7166  
F-37071 Tours Cedex 2 - Francuska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Sanofi Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Tel: 0800 52 52 010  
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

**Eesti**

sanofi-aventis Estonia OÜ  
Tel: +372 627 34 88

**Ελλάδα**

sanofi-aventis AEBE  
Τηλ: +30 210 900 16 00

**España**

sanofi-aventis, S.A.  
Tel: +34 93 485 94 00

**Lietuva**

UAB sanofi-aventis Lietuva  
Tel: +370 5 2755224

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Sanofi S.p.A.  
Tel: +39 02 39394275

**Nederland**

sanofi-aventis Netherlands 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

**France**

sanofi-aventis France  
Tél: 0 800 222 555  
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

**Hrvatska**

sanofi-aventis Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 600 34 00

**Ireland**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Sanofi S.p.A.  
Tel: 800.536389

**Κύπρος**

sanofi-aventis Cyprus Ltd.  
Τηλ: +357 22 871600

**Latvija**

sanofi-aventis Latvia SIA  
Tel: +371 67 33 24 51

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

sanofi-aventis d.o.o.  
Tel: +386 1 560 48 00

**Slovenská republika**

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 33 100 100

**Suomi/Finland**

Sanofi Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

**Sverige**

Sanofi AB  
Tel: +46 (0)8 634 50 00

**United Kingdom**

Sanofi  
Tel: +44 (0) 845 372 7101

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

**Uputa o lijeku: Informacija za korisnika**  
**Karvea 150 mg filmom obložene tablete**  
irbesartan

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

**Što se nalazi u ovoj uputi**

1. Što je Karvea i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Karvea
3. Kako uzimati lijek Karvea
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Karvea
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

**1. Što je Karvea i za što se koristi**

Karvea pripada skupini lijekova koja se naziva antagonisti receptora angiotenzina II. Angiotenzin II je tvar koja se stvara u tijelu i koja se veže na receptore u krvnim žilama te uzrokuje njihovo sužavanje. To dovodi do povišenja krvnog tlaka. Karvea sprječava vezanje angiotenzina II na te receptore uzrokujući opuštanje krvnih žila i sniženje krvnog tlaka. Karvea usporava slabljenje bubrežne funkcije u bolesnika koji imaju povišen krvni tlak i boluju od šećerne bolesti tipa 2.

Karvea se primjenjuje u odraslih bolesnika za

- liječenje visokog krvnog tlaka (*esencijalne hipertenzije*)
- zaštitu bubrega u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 koji imaju povišeni krvni tlak i laboratorijski dokazanu oslabljenu bubrežnu funkciju.

**2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Karvea**

**Nemojte uzimati lijek Karvea**

- ako ste **alergični** na irbesartan ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste **trudni više od 3 mjeseca** (također se preporučuje izbjegavati lijek Karvea i u ranoj trudnoći - vidjeti dio o trudnoći)
- **ako imate šećernu bolest ili oštećenu bubrežnu funkciju** i liječite se lijekom za snižavanje krvnog tlaka koji sadrži aliskiren

**Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete lijek Karvea **ako se nešto od dolje navedenog odnosi na Vas:**

- ako Vas muči **prekomjerno povraćanje ili proljev**
- ako imate **problema s bubrežima**
- ako imate **srčanih problema**
- ako uzimate lijek Karvea zbog **dijabetičke bolesti bubrega**. U tom će Vam slučaju Vaš liječnik možda raditi redovite pretrage krvi, posebno određivanje koncentracije kalija u krvi u slučaju oslabljene funkcije bubrega
- ako trebate **ići na bilo kakav kirurški zahvat** ili trebate **primiti anestetike**
- ako uzimate bilo koji od lijekova navedenih u nastavku, koji se koriste za liječenje visokog krvnog tlaka:

- ACE inhibitor (primjerice enalapril, lisinopril, ramipril), osobito ako imate bubrežne tegobe povezane sa šećernom bolešću.
- aliskiren

Liječnik Vam može provjeravati bubrežnu funkciju, krvni tlak i količinu elektrolita (npr. kalija) u krvi u redovitim intervalima.

Vidjeti također informacije pod naslovom „Nemojte uzimati lijek Karvea“.

Ako mislite da ste trudni (ili biste mogli zatrudnjeti), morate obavijestiti svog liječnika. Karvea se ne preporučuje uzimati u ranoj trudnoći. Ne smijete je uzimati nakon trećeg mjeseca trudnoće jer može ozbiljno naškoditi Vašem djetetu ako je uzimate u tom stadiju (vidjeti dio o trudnoći).

### **Djeca i adolescenti**

Ovaj lijek ne smiju uzimati djeca ni adolescenti jer sigurnost i djelotvornost lijeka nisu još u potpunosti utvrđene.

### **Drugi lijekovi i Karvea**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Liječnik će Vam možda morati promijeniti dozu i/ili poduzeti druge mjere opreza:

Ako uzimate ACE inhibitor ili aliskiren (vidjeti također informacije pod naslovima “Nemojte uzimati lijek Karvea” i “Upozorenja i mjere opreza”).

### **Možda ćete trebati obaviti pretrage krvi ako uzimate:**

- nadomjeske kalija
- nadomjeske soli koji sadrže kalij
- lijekove koji čuvaju kalij (kao što su neki diuretici)
- lijekove koji sadrže litij

Učinak irbesartana može se smanjiti ako uzimate lijekove protiv bolova poznate kao nesteroidni protuupalni lijekovi.

### **Karvea s hranom i pićem**

Karvea se može uzeti s hranom ili bez nje.

### **Trudnoća i dojenje**

#### **Trudnoća**

Ako mislite da ste trudni (ili biste mogli zatrudnjeti), morate obavijestiti svog liječnika. Vaš će Vam liječnik obično preporučiti da prestanete uzimati lijek Karvea prije nego što zatrudnite ili čim saznate da ste trudni te će Vam savjetovati da uzmete neki drugi lijek umjesto lijeka Karvea. Karvea se ne preporučuje u ranoj trudnoći te se ne smije uzimati nakon trećeg mjeseca trudnoće jer može ozbiljno naškoditi Vašem djetetu ako je uzimate u tom razdoblju.

#### **Dojenje**

Ako dojite ili trebate početi s dojenjem, obavijestite svog liječnika. Karvea se ne preporučuje majkama koje doje, a Vaš liječnik može izabrati drugu terapiju ako želite dojiti, osobito ako se radi o dojenju novorođenčeta ili nedonoščeta.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Karvea ne bi trebala utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Međutim, za vrijeme liječenja povišenog krvnog tlaka povremeno se mogu pojaviti omaglica ili umor. Ako osjetite te simptome, trebate se savjetovati sa svojim liječnikom prije nego što pokušate voziti ili upravljati strojevima.

**Karvea sadrži laktozu.** Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere (npr. laktozu), obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.



### 3. Kako uzimati lijek Karvea

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

#### Način primjene

Karvea je namijenjena za **primjenu kroz usta**. Tablete treba progutati s dovoljnom količinom tekućine (npr. jednom čašom vode). Karvea se može uzimati s hranom ili bez nje. Nastojte uzimati svoju dnevnu dozu svaki dan u isto vrijeme. Važno je da nastavite uzimati lijek Karvea sve dok Vam liječnik ne kaže drukčije.

- **Bolesnici s visokim krvnim tlakom**  
Uobičajena doza iznosi 150 mg jedanput na dan. Doza se kasnije može povećati na 300 mg (dvije tablete na dan) jedanput na dan, ovisno o vrijednostima krvnog tlaka.
- **Bolesnici s visokim krvnim tlakom i šećernom bolešću tipa 2 te bolešću bubrega**  
U bolesnika koji imaju visoki krvni tlak i boluju od šećerne bolesti tipa 2 preporučena doza održavanja za liječenje pridružene bolesti bubrega iznosi 300 mg (dvije tablete na dan) jedanput na dan.

Liječnik može preporučiti nižu dozu, posebice na početku liječenja određene skupine bolesnika kao što su **bolesnici na hemodijalizi ili stariji od 75 godina**.

Maksimalan učinak na sniženje krvnog tlaka trebao bi se postići za 4-6 tjedana nakon početka liječenja.

#### Primjena u djece i adolescenata

Karvea se ne smije davati djeci mlađoj od 18 godina. Ako dijete proguta tablete, odmah se obratite svom liječniku.

#### Ako uzmete više lijeka Karvea nego što se trebali

Ako slučajno uzmete previše tableta, odmah se obratite svom liječniku.

#### Ako ste zaboravili uzeti lijek Karvea

Ako slučajno zaboravite uzeti dnevnu dozu, uzmite sljedeću dozu kao što to obično i činite. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovoga lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

### 4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Neke od tih nuspojava mogu biti teške i mogu zahtijevati medicinsku skrb.

Kao i kod ostalih sličnih lijekova, zabilježeni su rijetki slučajevi alergijskih kožnih reakcija (osip, urtikarija), kao i lokalizirano oticanje lica, usnica i/ili jezika u bolesnika koji su uzimali irbesartan. Ako primijetite bilo koji od ovih simptoma ili osjetite nedostatak zraka, **prestanite uzimati lijek Karvea i odmah se javite liječniku**.

Učestalost dolje navedenih nuspojava definirana je na sljedeći način:

vrlo često: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

često: mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba

manje često: mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba

U kliničkim ispitivanjima s bolesnicima liječenima lijekom Karvea prijavljene su sljedeće nuspojave:

- Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba): ako imate povišen krvni tlak i šećernu bolest tipa 2 te bolest bubrega, krvne pretrage mogu pokazati povišene vrijednosti kalija.
- Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba): omaglica, mučnina/povraćanje, umor, a krvne pretrage mogu pokazati povišenu razinu enzima specifičnog za mišićnu i srčanu funkciju (enzim kreatinin kinaza). U bolesnika s povišenim krvnim tlakom, šećernom bolešću tipa 2 i bubrežnom bolešću također su prijavljeni omaglica i nizak krvni tlak nakon ustajanja iz sjedećeg ili ležećeg položaja, bol u zglobovima ili mišićima i smanjene razine proteina u crvenim krvnim stanicama (hemoglobina).
- Manje često (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba): ubrzan srčani ritam, crvenilo praćeno osjećajem vrućine, kašalj, proljev, probavni poremećaji/žgaravica, problemi sa seksualnom funkcijom, bol u prsištu.

Neke nuspojave prijavljene su otkad je Karvea na tržištu. Nuspojave čija učestalost nije poznata su: vrtoglavica, glavobolja, poremećaji okusa, zvonjenje u ušima, grčevi u mišićima, bol u zglobovima i mišićima, smanjen broj krvnih pločica, poremećaj funkcije jetre, povišena razina kalija u krvi, oslabljena funkcija bubrega, upala malih krvnih žila koja uglavnom zahvaća kožu (stanje poznato kao leukocitoklastični vaskulitis) i teške alergijske reakcije (anafilaktički šok). Prijavljeni su i manje česti slučajevi žutice (žuta boja kože i/ili bjeloočnica).

#### Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati lijek Karvea**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne trebate. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Karvea sadrži**

- Djelatna tvar je irbesartan. Jedna Karvea 150 mg tableta sadrži 150 mg irbesartana.
- Drugi sastojci su laktoza hidrat, mikrokristalična celuloza, umrežena karmelozanatrij, hipromeloza, silicijev dioksid, magnezijev stearat, titanijev dioksid, makrogol 3000, karnauba vosak. Vidjeti dio 2., „Karvea sadrži laktozu“

### **Kako Karvea izgleda i sadržaj pakiranja**

Karvea 150 mg filmom obložene tablete su bijele do gotovo bijele, bikonveksne i ovalne, s utisnutom oznakom srca na jednoj i brojem 2872 na drugoj strani.

Karvea 150 mg filmom obložene tablete dostupne su u blister pakiranjima s 14, 28, 30, 56, 84 i 98 filmom obloženih tableta. Dostupna su i pakiranja s 56 x 1 filmom obloženom tabletom u blisterima djeljivim na jedinične doze za primjenu u bolnicama.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

**Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:**

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

**Proizvođač:**

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE  
1, rue de la Vierge  
Ambarès & Lagrave  
F-33565 Carbon Blanc Cedex - Francuska

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE  
30-36 Avenue Gustave Eiffel, BP 7166  
F-37071 Tours Cedex 2 - Francuska

CHINOIN PRIVATE CO. LTD.  
Lévai u.5.  
2112 Veresegyhaz - Mađarska

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Sanofi Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Tel: 0800 52 52 010  
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

**Lietuva**

UAB sanofi-aventis Lietuva  
Tel: +370 5 2755224

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Sanofi S.p.A.  
Tel: +39 02 39394275

**Nederland**

sanofi-aventis Netherlands B.V.  
Tel: +31 20 245 4000

**Eesti**

sanofi-aventis Estonia OÜ  
Tel: +372 627 34 88

**Ελλάδα**

sanofi-aventis AEBE  
Τηλ: +30 210 900 16 00

**España**

sanofi-aventis, S.A.  
Tel: +34 93 485 94 00

**France**

sanofi-aventis France  
Tél: 0 800 222 555  
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

**Hrvatska**

sanofi-aventis Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 600 34 00

**Ireland**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Sanofi S.p.A.  
Tel: 800.536389

**Κύπρος**

sanofi-aventis Cyprus Ltd.  
Τηλ: +357 22 871600

**Latvija**

sanofi-aventis Latvia SIA  
Tel: +371 67 33 24 51

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

sanofi-aventis d.o.o.  
Tel: +386 1 560 48 00

**Slovenská republika**

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 33 100 100

**Suomi/Finland**

Sanofi Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

**Sverige**

Sanofi AB  
Tel: +46 (0)8 634 50 00

**United Kingdom**

Sanofi  
Tel: +44 (0) 845 372 7101

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

**Uputa o lijeku: Informacija za korisnika**  
**Karvea 300 mg filmom obložene tablete**  
irbesartan

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

**Što se nalazi u ovoj uputi**

1. Što je Karvea i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Karvea
3. Kako uzimati lijek Karvea
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Karvea
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

**1. Što je Karvea i za što se koristi**

Karvea pripada skupini lijekova koja se naziva antagonisti receptora angiotenzina II. Angiotenzin II je tvar koja se stvara u tijelu i koja se veže na receptore u krvnim žilama te uzrokuje njihovo sužavanje. To dovodi do povišenja krvnog tlaka. Karvea sprječava vezanje angiotenzina II na te receptore uzrokujući opuštanje krvnih žila i sniženje krvnog tlaka. Karvea usporava slabljenje bubrežne funkcije u bolesnika koji imaju povišen krvni tlak i boluju od šećerne bolesti tipa 2.

Karvea se primjenjuje u odraslih bolesnika za

- liječenje visokog krvnog tlaka (*esencijalne hipertenzije*)
- zaštitu bubrega u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 koji imaju povišeni krvni tlak i laboratorijski dokazanu oslabljenu bubrežnu funkciju.

**2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Karvea**

**Nemojte uzimati lijek Karvea**

- ako ste **alergični** na irbesartan ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste **trudni više od 3 mjeseca** (također se preporučuje izbjegavati lijek Karvea i u ranoj trudnoći - vidjeti dio o trudnoći)
- **ako imate šećernu bolest ili oštećenu bubrežnu funkciju** i liječite se lijekom za snižavanje krvnog tlaka koji sadrži aliskiren

**Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete lijek Karvea **ako se nešto od dolje navedenog odnosi na Vas:**

- ako Vas muči **prekomjerno povraćanje ili proljev**
- ako imate **problema s bubrežima**
- ako imate **srčanih problema**
- ako uzimate lijek Karvea zbog **dijabetičke bolesti bubrega**. U tom će Vam slučaju Vaš liječnik možda raditi redovite pretrage krvi, posebno određivanje koncentracije kalija u krvi u slučaju oslabljene funkcije bubrega
- ako trebate **ići na bilo kakav kirurški zahvat** ili trebate **primiti anestetike**
- ako uzimate bilo koji od lijekova navedenih u nastavku, koji se koriste za liječenje visokog krvnog tlaka:

- ACE inhibitor (primjerice enalapril, lisinopril, ramipril), osobito ako imate bubrežne tegobe povezane sa šećernom bolešću.
- aliskiren

Liječnik Vam može provjeravati bubrežnu funkciju, krvni tlak i količinu elektrolita (npr. kalija) u krvi u redovitim intervalima.

Vidjeti također informacije pod naslovom „Nemojte uzimati lijek Karvea“.

Ako mislite da ste trudni (ili biste mogli zatrudnjeti), morate obavijestiti svog liječnika. Karvea se ne preporučuje uzimati u ranoj trudnoći. Ne smijete je uzimati nakon trećeg mjeseca trudnoće jer može ozbiljno naškoditi Vašem djetetu ako je uzimate u tom stadiju (vidjeti dio o trudnoći).

### **Djeca i adolescenti**

Ovaj lijek ne smiju uzimati djeca ni adolescenti jer sigurnost i djelotvornost lijeka nisu još u potpunosti utvrđene.

### **Drugi lijekovi i Karvea**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Liječnik će Vam možda morati promijeniti dozu i/ili poduzeti druge mjere opreza:

Ako uzimate ACE inhibitor ili aliskiren (vidjeti također informacije pod naslovima “Nemojte uzimati lijek Karvea” i “Upozorenja i mjere opreza”).

### **Možda ćete trebati obaviti pretrage krvi ako uzimate:**

- nadomjeske kalija
- nadomjeske soli koji sadrže kalij
- lijekove koji čuvaju kalij (kao što su neki diuretici)
- lijekove koji sadrže litij

Učinak irbesartana može se smanjiti ako uzimate lijekove protiv bolova poznate kao nesteroidni protuupalni lijekovi.

### **Karvea s hranom i pićem**

Karvea se može uzeti s hranom ili bez nje.

### **Trudnoća i dojenje**

#### **Trudnoća**

Ako mislite da ste trudni (ili biste mogli zatrudnjeti), morate obavijestiti svog liječnika. Vaš će Vam liječnik obično preporučiti da prestanete uzimati lijek Karvea prije nego što zatrudnite ili čim saznate da ste trudni te će Vam savjetovati da uzmete neki drugi lijek umjesto lijeka Karvea. Karvea se ne preporučuje u ranoj trudnoći te se ne smije uzimati nakon trećeg mjeseca trudnoće jer može ozbiljno naškoditi Vašem djetetu ako je uzimate u tom razdoblju.

#### **Dojenje**

Ako dojite ili trebate početi s dojenjem, obavijestite svog liječnika. Karvea se ne preporučuje majkama koje doje, a Vaš liječnik može izabrati drugu terapiju ako želite dojiti, osobito ako se radi o dojenju novorođenčeta ili nedonoščeta.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Karvea ne bi trebala utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Međutim, za vrijeme liječenja povišenog krvnog tlaka povremeno se mogu pojaviti omaglica ili umor. Ako osjetite te simptome, trebete se savjetovati sa svojim liječnikom prije nego što pokušate voziti ili upravljati strojevima.

**Karvea sadrži laktozu.** Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere (npr. laktozu), obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

### 3. Kako uzimati Karvea

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

#### Način primjene

Karvea je namijenjena za **primjenu kroz usta**. Tablete treba progutati s dovoljnom količinom tekućine (npr. jednom čašom vode). Karvea se može uzimati s hranom ili bez nje. Nastojte uzimati svoju dnevnu dozu svaki dan u isto vrijeme. Važno je da nastavite uzimati lijek Karvea sve dok Vam liječnik ne kaže drukčije.

- **Bolesnici s visokim krvnim tlakom**  
Uobičajena doza iznosi 150 mg jedanput na dan. Doza se kasnije može povećati na 300 mg jedanput na dan, ovisno o vrijednostima krvnog tlaka.
- **Bolesnici s visokim krvnim tlakom i šećernom bolešću tipa 2 te bolešću bubrega**  
U bolesnika koji imaju visoki krvni tlak i boluju od šećerne bolesti tipa 2 preporučena doza održavanja za liječenje pridružene bolesti bubrega iznosi 300 mg jedanput na dan.

Liječnik može preporučiti nižu dozu, posebice na početku liječenja određene skupine bolesnika kao što su **bolesnici na hemodijalizi ili stariji od 75 godina**.

Maksimalan učinak na sniženje krvnog tlaka trebao bi se postići za 4-6 tjedana nakon početka liječenja.

#### Primjena u djece i adolescenata

Karvea se ne smije davati djeci mlađoj od 18 godina. Ako dijete proguta tablete, odmah se obratite svom liječniku.

#### Ako uzmete više lijeka Karvea nego što se trebali

Ako slučajno uzmete previše tableta, odmah se obratite svom liječniku.

#### Ako ste zaboravili uzeti lijek Karvea

Ako slučajno zaboravite uzeti dnevnu dozu, uzmite sljedeću dozu kao što to obično i činite. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovoga lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

### 4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Neke od tih nuspojava mogu biti teške i mogu zahtijevati medicinsku skrb.

Kao i kod ostalih sličnih lijekova, zabilježeni su rijetki slučajevi alergijskih kožnih reakcija (osip, urtikarija), kao i lokalizirano oticanje lica, usnica i/ili jezika u bolesnika koji su uzimali irbesartan. Ako primijetite bilo koji od ovih simptoma ili osjetite nedostatak zraka, **prestanite uzimati lijek Karvea i odmah se javite liječniku**.

Učestalost dolje navedenih nuspojava definirana je na sljedeći način:

vrlo često: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

često: mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba

manje često: mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba

U kliničkim ispitivanjima s bolesnicima liječenima lijekom Karvea prijavljene su sljedeće nuspojave:

- Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba): ako imate povišen krvni tlak i šećernu bolest tipa 2 te bolest bubrega, krvne pretrage mogu pokazati povišene vrijednosti kalija.
- Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba): omaglica, mučnina/povraćanje, umor, a krvne pretrage mogu pokazati povišenu razinu enzima specifičnog za mišićnu i srčanu funkciju (enzim kreatinin kinaza). U bolesnika s povišenim krvnim tlakom, šećernom bolešću tipa 2 i bubrežnom bolešću također su prijavljeni omaglica i nizak krvni tlak nakon ustajanja iz sjedećeg ili ležećeg položaja, bol u zglobovima ili mišićima i smanjene razine proteina u crvenim krvnim stanicama (hemoglobina).
- Manje često (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba): ubrzan srčani ritam, crvenilo praćeno osjećajem vrućine, kašalj, proljev, probavni poremećaji/žgaravica, problemi sa seksualnom funkcijom, bol u prsištu.

Neke nuspojave prijavljene su otkad je Karvea na tržištu. Nuspojave čija učestalost nije poznata su: vrtoglavica, glavobolja, poremećaji okusa, zvonjenje u ušima, grčevi u mišićima, bol u zglobovima i mišićima, smanjen broj krvnih pločica, poremećaj funkcije jetre, povišena razina kalija u krvi, oslabljena funkcija bubrega, upala malih krvnih žila koja uglavnom zahvaća kožu (stanje poznato kao leukocitoklastični vaskulitis) i teške alergijske reakcije (anafilaktički šok). Prijavljeni su i manje česti slučajevi žutice (žuta boja kože i/ili bjeloočnica).

#### Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati lijek Karvea**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne trebate. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Karvea sadrži**

- Djelatna tvar je irbesartan. Jedna Karvea 300 mg tableta sadrži 300 mg irbesartana.
- Drugi sastojci su laktoza hidrat, mikrokristalična celuloza, umrežena karmelozanatrij, hipromeloza, silicijev dioksid, magnezijev stearat, titanijev dioksid, makrogol 3000 i karnauba vosak. Vidjeti dio 2., „Karvea sadrži laktozu“

### **Kako Karvea izgleda i sadržaj pakiranja**

Karvea 300 mg filmom obložene tablete su bijele do gotovo bijele, bikonveksne i ovalne, s utisnutom oznakom srca na jednoj i brojem 2873 na drugoj strani.

Karvea 300 mg filmom obložene tablete dostupne su u blister pakiranjima s 14, 28, 30, 56, 84 i 98 filmom obloženih tableta. Dostupna su i pakiranja s 56 x 1 filmom obloženom tabletom u blisterima djeljivim na jedinične doze za primjenu u bolnicama.



Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

**Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:**

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

**Proizvođač:**

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE  
1, rue de la Vierge  
Ambarès & Lagrave  
F-33565 Carbon Blanc Cedex - Francuska

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE  
30-36 Avenue Gustave Eiffel, BP 7166  
F-37071 Tours Cedex 2 - Francuska

CHINOIN PRIVATE CO. LTD.  
Lévai u.5.  
2112 Veresegyhaz - Mađarska

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Sanofi Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Tel: 0800 52 52 010  
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

**Eesti**

sanofi-aventis Estonia OÜ  
Tel: +372 627 34 88

**Lietuva**

UAB sanofi-aventis Lietuva  
Tel: +370 5 2755224

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Sanofi S.p.A.  
Tel: +39 02 39394275

**Nederland**

sanofi-aventis Netherlands B.V.  
Tel: +31 20 245 4000

**Norge**

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

**Ελλάδα**

sanofi-aventis AEBE  
Τηλ: +30 210 900 16 00

**España**

sanofi-aventis, S.A.  
Tel: +34 93 485 94 00

**France**

sanofi-aventis France  
Tél: 0 800 222 555  
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

**Hrvatska**

sanofi-aventis Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 600 34 00

**Ireland**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Sanofi S.p.A.  
Tel: 800.536389

**Κύπρος**

sanofi-aventis Cyprus Ltd.  
Τηλ: +357 22 871600

**Latvija**

sanofi-aventis Latvia SIA  
Tel: +371 67 33 24 51

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

sanofi-aventis d.o.o.  
Tel: +386 1 560 48 00

**Slovenská republika**

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 33 100 100

**Suomi/Finland**

Sanofi Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

**Sverige**

Sanofi AB  
Tel: +46 (0)8 634 50 00

**United Kingdom**

Sanofi  
Tel: +44 (0) 845 372 7101

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.