

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Karvea 75 mg tabletta.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

75 mg irbezartánt tartalmaz tablettánként.

Ismert hatású segédanyag: 15,37 mg laktóz-monohidrátot tartalmaz tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Tabletta.

Fehér vagy csaknem fehér, domború felületű, ovális alakú, egyik oldalán szív alakú mélynyomású, másik oldalán 2771 mélynyomású jelzéssel ellátott tabletta.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Karvea esszenciális hipertónia kezelésére javallott felnőttek részére.

Javallott továbbá hipertóniás, 2-es típusú diabéteszes felnőtt betegek vesebetegségének kezelésére, a vérnyomáscsökkentő gyógyszeres kezelés részeként (lásd 4.3, 4.4, 4.5 és 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A szokásos javasolt kezdő és fenntartó dózis naponta egyszer 150 mg, étkezés közben vagy attól függetlenül bevéve. Karvea 150 mg-os napi egyszeri dózisa a vérnyomást 24 órán át jobban szabályozza, mint a 75 mg-os dózis. Azonban megfontolandó a terápia 75 mg-mal való kezdése, különösen hemodializált betegek és 75 évesnél idősebbek esetében.

Azoknál a betegeknél, akiknek a vérnyomása napi egyszeri 150 mg-os dózissal nem állítható be, a Karvea dózisa 300 mg-ra emelhető, vagy más vérnyomáscsökkentővel kombinálható (lásd 4.3, 4.4, 4.5 és 5.1 pont). Különösen a diuretikumokkal való kombináció, pl. hidroklorotiazid additív hatását igazolták Karvea esetében (lásd 4.5 pont).

Hipertóniás, 2-es típusú diabéteszes betegek esetén a kezdő dózis napi egyszer 150 mg irbezartán, amely napi egyszer 300 mg-ig emelhető. Ez a vesebetegség kezelésének preferált fenntartó dózisa.

Hipertóniás, 2-es típusú diabéteszes betegeknél a Karvea vesére gyakorolt kedvező hatásainak igazolása olyan vizsgálatokon alapszik, amelyekben az irbezartánt a célvérnyomás elérése érdekében szükség szerint, más vérnyomáscsökkentő gyógyszerekkel együtt alkalmazták (lásd 4.3, 4.4, 4.5 és 5.1 pont).

Különleges betegcsoportok

Veseelégtelenség

Dózismódosításra nincs szükség vesekárosodásban szenvedő betegek esetében. Kisebb kezdő dózis (75 mg) alkalmazása megfontolandó hemodialízis alatt lévő betegeknél (lásd 4.4 pont).

Májkárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban dózismódosításra nincs szükség. Súlyos májkárosodással kapcsolatban nincs klinikai tapasztalat.

Idősek

Bár a terápia 75 mg-os dózissal való kezdése megfontolandó a 75 évesnél idősebb betegek esetében, dózismódosításra általában nincs szükség az időseknél.

Gyermekek és serdülők

A Karvea biztonságosságát és hatásosságát 0-18 éves gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8, 5.1 és 5.2 pontban található, de az adagolásra vonatkozó javaslat nem adható.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával, vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

A terhesség második és harmadik trimesztere (lásd 4.4 és 4.6 pont).

A Karvea egyidejű alkalmazása aliszkirén tartalmú készítményekkel ellenjavallt diabetes mellitusban szenvedő vagy károsodott veseműködésű betegeknél ($GFR < 60 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$) (lásd 4.5 és 5.1 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Intravasculáris volumendeplécio: szimptómás hipotenzió, főleg az első dózis után, előfordulhat olyan betegeknél, akik intenzív diuretikus terápia, sószegény étrend, hasmenés vagy hányás következtében volumen- és/vagy nátriumhiányos állapotban vannak. Ezeket az állapotokat a Karvea-kezelés megkezdése előtt rendezni kell.

Renovasculáris hypertonia: fokozott a súlyos hipotenzió és veseelégtelenség kockázata, ha kétoldali arteria renalis stenosisban vagy szoliter vese arteriájának stenosisában szenvedő betegeket a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszert befolyásoló gyógyszerekkel kezelnek. Bár ezt Karvea-val kapcsolatban nem írták le, hasonló hatással angiotenzin-II-receptor-antagonisták esetében számolni kell.

Vesekárosodás és vesetranszplantáció: ha a Karvea-t vesekárosodásban szenvedő betegeknek adagolják, javasolt a szérum kálium- és kreatininszintjének rendszeres ellenőrzése. Vesetranszplantáción frissen átesett betegek Karvea-kezelésével kapcsolatban nincs tapasztalat.

Hipertóniás, 2-es típusú diabéteszes és vesekárosodásban szenvedő betegek: egy előrehaladott vesebetegségben szenvedők körében végzett vizsgálat keretében készült analízisben az irbeztartán renalis és cardiovascularis eseményekre gyakorolt hatása nem volt azonos minden alcsoportban. Az eredmények különösen a nők és a nem fehér bőrszínű betegek esetében tűntek kevésbé kedvezőnek (lásd 5.1 pont).

A renin-angiotenzin-aldoszteron-rendszer (RAAS) kettős blokádja: bizonyíték van rá, hogy az ACE-gátlók, angiotenzin-II-receptor-blokkolók vagy aliszkirén egyidejű alkalmazása fokozza a hipotenzió, hiperkalémia és csökkent veseműködés (beleértve az akut veseelégtelenség) kockázatát. A RAAS ACE-gátlók, angiotenzin-II-receptor-blokkolók vagy aliszkirén kombinált alkalmazásával történő kettős blokádja ezért nem javasolt (lásd 4.5 és 5.1 pont).

Ha a kettős-blokád kezelést abszolút szükségesnek ítélik, ez csak szakorvos felügyeletével, a vesefunkció, elektrolitszintek és a vérnyomás gyakori és szoros ellenőrzése mellett történhet. Az ACE-gátlók és angiotenzin-II-receptor-blokkolók egyidejű alkalmazása diabeteses nephropathiában szenvedő betegeknél nem javasolt.

Hyperkalaemia: a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszert befolyásoló más gyógyszerekhez hasonlóan a Karvea-kezelés hatására is előfordulhat hyperkalaemia, főleg vesekárosodásban, diabeteses vesekárosodás esetén fennálló proteinuria során, és/vagy szívelégtelenségben. Javasolt a szérum káliumszintjének szoros monitorozása a kockázatnak kitett betegeknél (lásd 4.5 pont).

Hypoglykaemia: A Karvea hypoglykaemiát okozhat, különösen diabetesben szenvedő betegeknél. Inzulinnal vagy antidiabetikumokkal kezelt betegeknél mérlegelni kell a megfelelő vércukorszint-ellenőrzést és amennyiben indokolt, az inzulin vagy az antidiabetikum dózismódosítása szükséges lehet (lásd 4.5 pont).

Intestinalis angiooedema:

Intestinalis angiooedemáról számoltak be angiotenzin II-receptor-blokkolóval (többek között a Karvea-val) kezelt betegek esetén (lásd 4.8 pont). Ezeknél a betegeknél abdominalis fájdalom, hányinger, hányás és hasmenés jelentkezett. A tünetek az angiotenzin-II-receptor-blokkolóval végzett kezelés leállítását után megszűntek. Amennyiben intestinalis angiooedemát diagnosztizálnak, a Karvea-kezelést le kell állítani, és a beteget megfelelően monitorozni kell mindaddig, amíg a tünetek teljes mértékben meg nem szűnnek.

Lítium: a Karvea együttadása lítiummal nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Aorta és mitrális billentyű stenosis, obstruktív hypertrophiás cardiomyopathia: mint minden más értágítóval kapcsolatban, különös óvatosság ajánlott aorta stenosisban vagy mitralis stenosisban, illetve obstruktív hypertrophiás cardiomyopathiában szenvedő betegek kezelése esetében.

Primer aldosteronizmus: primer aldosteronizmusban szenvedő betegek általában nem reagálnak a renin-angiotenzin rendszer gátlása révén ható vérnyomáscsökkentő gyógyszerekre. Ezért Karvea alkalmazása nem javasolt.

Általános tudnivalók: olyan betegeknél, akiknek értónusa és veseműködése túlnyomórészt a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer aktivitásától függ (pl. súlyos pangásos szívelégtelenség vagy vesekárosodás, beleértve az arteria renalis stenosis), az ezen rendszert befolyásoló angiotenzinkonvertálóenzim-gátlókkal, illetve angiotenzin-II-receptor-antagonistákkal való kezelést akut hipotenzió, azotemia, oliguria, vagy ritkán akut veseelégtelenség kialakulásával hozták összefüggésbe (lásd 4.5 pont). Mint bármely más vérnyomáscsökkentő gyógyszer esetében, a vérnyomás túlzott mértékű csökkenése ischaemiás szívbetegségben vagy ischaemiás cardiovascularis betegségben szívinfarktus vagy stroke bekövetkezéséhez vezethet.

Mint ahogy az angiotenzinkonvertálóenzim-gátlóknál is észlelték, az irbezartán és más angiotenzin-antagonisták a vérnyomáscsökkentés tekintetében kevésbé hatékonyak a fekete bőrszínű betegeknél, mint a nem fekete bőrszínűek esetében, lehetséges hogy a fekete bőrszínű hipertóniás populációban nagyobb számban előforduló alacsony reninszint miatt (lásd 5.1 pont).

Terhesség: Angiotenzin-II (ATII)-receptor-antagonistával történő kezelést terhesség alatt nem szabad elkezdni. Hacsak az ATII-receptor-antagonistával történő kezelés folytatása nem elengedhetetlen, a terhességet tervező betegeket olyan más antihipertenzív kezelésre kell átállítani, melynek a terhesség alatti alkalmazásra vonatkozó biztonságossági profilja megalapozott. Terhesség megállapítását

követően az ATII-receptor-antagonista szedését azonnal abba kell hagyni és amennyiben szükséges, egy másik kezelést kell elkezdeni (lásd 4.3 és 4.6 pont).

Gyermekek és serdülők: az irbeartán 6 és 16 év közötti gyermekeknél és serdülőknél vizsgálták, de a jelenleg rendelkezésre álló adatok nem elegendőek az alkalmazás kiterjesztésére gyermekeknél és serdülőknél addig, amíg további adatok nem állnak rendelkezésre (lásd a 4.8, 5.1 és 5.2 pontokat).

Segédanyagok:

A Karvea 75 mg tabletta laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktázhiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

A Karvea 75 mg tabletta nátriumot tartalmaz. A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerköcsönhatások és egyéb interakciók

Diuretikumok és más vérnyomáscsökkentő gyógyszerek: más vérnyomáscsökkentő gyógyszerek fokozhatják az irbeartán hipotenzív hatását; mindazonáltal Karvea-t biztonságosan alkalmaztak más vérnyomáscsökkentőkkel, mint pl. béta-blokkolókkal, tartós hatású kalciumcsatorna-blokkolókkal és tiazid diuretikumokkal való kombinációkban. A Karvea-terápia megkezdésekor a diuretikumok nagy dóziséval végzett előzetes kezelés volumendepléciót okozhat és hipotenzio kockázatát okozhatja (lásd 4.4 pont).

Aliszkirén tartalmú készítmények vagy ACE-gátlók: a klinikai vizsgálati adatok azt mutatták, hogy a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszernek (RAAS) ACE-gátlók, angiotenzin-II-receptor-blokkolók vagy aliszkirén kombinációjával történő kettős blokkadja nagyobb gyakorisággal okoz mellékhatásokat, például hipotenziót, hiperkalémiát vagy beszűkült veseműködést (többek között akut veseelégtelenséget), mint csak egyféle RAAS-ra ható szer alkalmazása (lásd 4.3, 4.4 és 5.1 pont).

Káliumpótlók és káliummegtakarító diuretikumok: a renin-angiotenzin rendszert befolyásoló más gyógyszerekkel nyert tapasztalat alapján a káliummegtakarító diuretikumok, a káliumpótlók, a káliumtartalmú sópótlók vagy egyéb, a szérumban káliumszintjét növelő gyógyszerek (pl. heparin) együttes alkalmazása a szérumban káliumszint emelkedését idézheti elő, ezért együttadásuk nem ajánlott (lásd 4.4 pont).

Lítium: a lítium és az ACE-gátlók együttes alkalmazásakor a szérumban lítiumkoncentráció és toxicitás reverzibilis növekedéséről számoltak be. Ezideig nagyon ritkán hasonló hatást írtak le irbeartánnal. Ezért ez a kombináció nem ajánlott (lásd 4.4 pont). Amennyiben mégis szükséges a kombináció alkalmazása, akkor a szérumban lítiumszintjének gondos monitorozása ajánlott.

Nem-szteroid gyulladáscsökkentők: angiotenzin-II-receptor-antagonisták és nem-szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek egyidejű alkalmazásakor (pl. szelektív COX-2 gátlók, acetilszalicilsav [> 3 g/nap], és nem szelektív nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek) az antihipertenzív hatás csökkenése fordulhat elő.

Mint az ACE gátlók esetén, az angiotenzin-II-receptor-antagonisták és a nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek egyidejű alkalmazásakor a vesefunkció romlásának kockázata fokozódhat, beleértve a lehetséges akut veseelégtelenséget és a szérumban káliumszintjének emelkedését, különösen olyan betegeknél, akiknek már korábban is vesekárosodás állt fenn. Kombinációs kezelés alkalmazása körültekintést igényel, különösen az időseknél. A betegeket megfelelően hidratálni kell és megfontolandó a vesefunkció ellenőrzése az egyidejű terápia megkezdését követően, valamint azt követően rendszeresen.

Repaglinid: az irbeartán gátolhatja az OATP1B1 transzportert. Egy klinikai vizsgálatban arról számoltak be, hogy az irbeartán a repaglinid (OATP1B1 szubsztrát) C_{max} értékét 1,8-szorosra, az AUC-értékét pedig 1,3-szorosra növelte, amikor az irbeartánt 1 órával a repaglinid előtt alkalmazták. Egy másik vizsgálatban nem számoltak be releváns farmakokinetikai kölcsönhatásról a két gyógyszer

egyidejű alkalmazásakor. Ezért szükséges lehet az antidiabetikus kezelés, mint például a repaglinid adagolásának módosítása (lásd 4.4 pont).

Egyéb kölcsönhatások irbezartánnal: klinikai vizsgálatokban az irbezartán farmakokinetikáját a hidroklorotiazid nem befolyásolja. Az irbezartán főleg a CYP2C9 és kisebb mértékben glükuronidáció által metabolizálódik. Szignifikáns farmakokinetikai vagy farmakodinamikai kölcsönhatást nem tapasztaltak az irbezartán és a warfarin – a CYP2C9 által metabolizálódó gyógyszer – együttes alkalmazásakor. A CYP2C9 induktorok hatását – ilyen a rifampicin – nem vizsgálták az irbezartán farmakokinetikájára vonatkozóan. A digoxin farmakokinetikáját az irbezartán együttes adagolása nem befolyásolta.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Az ATII-receptor-antagonisták alkalmazása nem javasolt a terhesség első trimeszterében (lásd 4.4 pont). Az ATII-receptor-antagonisták alkalmazása ellenjavallt a terhesség második és harmadik trimeszterében (lásd 4.3 és 4.4 pont).

A terhesség első harmada alatti ACE-gátló expozíciót követő teratogenitási kockázatra vonatkozó epidemiológiai bizonyíték nem volt meggyőző, a kockázat kis mértékű növekedése azonban nem zárható ki. Bár az angiotenzin-II (ATII)-receptor-antagonisták alkalmazásával járó kockázatra vonatkozóan nem állnak rendelkezésre kontrolltalan epidemiológiai adatok, hasonló kockázattal lehet számolni ezen gyógyszer-csoport esetén is. Hacsak az angiotenzin-II (ATII)-receptor-antagonistákkal történő kezelés folytatása nem elengedhetetlen, a terhességet tervező betegeket olyan más antihipertenzív kezelésre kell átállítani, melynek a terhesség alatti alkalmazásra vonatkozó biztonságossági profilja megalapozott. Terhesség megállapítását követően az ATII-receptor-antagonista szedését azonnal abba kell hagyni és amennyiben szükséges, egy másik kezelést kell elkezdeni.

Az angiotenzin-II-receptor-antagonista kezelés a terhesség második és harmadik harmadában ismerten magzati toxicitást (csökkent vesefunkció, oligohydramnion, a koponya-csontosodás retardációja) és újszülöttkori toxicitást (veseelégtelenség, hipotenzió, hyperkalaemia) okoz (lásd 5.3 pont). Amennyiben az ATII-receptor-antagonista-expozíció a terhesség második trimeszterétől kezdve történt, a vesefunkció és a koponya ultrahangvizsgálata javasolt. Azokat a csecsemőket, akiknek édesanyja angiotenzin-II-receptor-antagonistát szedett, hipotenzió kialakulásának észlelése érdekében szoros megfigyelés alatt kell tartani (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Szoptatás

Mivel a Karvea szoptatás alatti alkalmazásával kapcsolatban nem áll rendelkezésre információ, a Karvea alkalmazása nem javasolt, és ajánlatos olyan másik kezeléseket előnyben részesíteni, melyek biztonságossági profiljai – a szoptatás alatti alkalmazásra vonatkozóan – jobban megalapozottak, különösen újszülöttek és koraszülöttek szoptatása esetén.

Nem ismert, hogy az irbezartán vagy az irbezartán metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. A rendelkezésre álló, patkányokon végzett kísérletek során nyert farmakodinamias / toxikológiai adatok az irbezartán vagy az irbezartán metabolitjainak kiválasztódását igazolták az anyatejbe (részletesen lásd 5.3 pont).

Termékenység

Az irbezartán nem volt hatással a kezelt patkányok és utódaik termékenységre olyan dózisszintekig, amelyek már előidézték a szülői toxicitás első jeleit (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A farmakodinamikai tulajdonságai alapján nem valószínű, hogy az irbezartán befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Járművezetés vagy gépek kezelése esetén azonban figyelembe kell venni, hogy a kezelés során esetleg szédülés vagy fáradtság fordulhat elő.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Magas vérnyomásban szenvedő betegek körében végzett placebo-kontrollos vizsgálatokban a mellékhatások előfordulása nem különbözött az irbezartán- (56,2%) és a placebo-csoport (56,5%) között. A kezelés bármely klinikai vagy laboratóriumi mellékhatás miatti megszakítása kevésbé volt gyakori az irbezartánnal (3,3%), mint a placebóval kezelt betegek esetében (4,5%). A mellékhatások gyakorisága nem volt összefüggésben a dózissal (a javasolt dózistartományban), a nemmel, az életkorral, a rasszal vagy a kezelés időtartamával.

A mikroalbuminuriás, normális vesefunkcióval rendelkező diabéteszes hipertóniás betegeknél orthostatikus szédülést és orthostatikus hipotenziót jelentettek a betegek 0,5%-ánál (nem gyakori), de nagyobb arányban, mint a placebót kapóknál.

Az alábbi táblázat azokat a mellékhatásokat mutatja be, amelyekről az irbezartánnal kezelt, 1965 magas vérnyomással rendelkező beteget magába foglaló placebo-kontrollos vizsgálatokban számoltak be. A csillaggal jelzett kifejezések azokra a mellékhatásokra vonatkoznak, amelyeket diabéteszes, hipertóniás, krónikus veseelégtelenségben szenvedő és manifeszt proteinuriás betegek több mint 2%-ánál, és a placebo-csoportnál megfigyeltet meghaladó gyakorisággal jelentettek.

Az alább felsorolt mellékhatások előfordulási gyakoriságainak megadása a következő megállapodást követi: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

A további, forgalomba kerülés után szerzett tapasztalatok során jelentett mellékhatások szintén felsorolásra kerültek. Ezek a mellékhatások spontán jelentésekből származnak.

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Nem ismert: anaemia, thrombocytopenia

Immunrendszeri betegségek és tünetek

Nem ismert: túlérzékenységi reakciók, mint például angioödéma, bőrkiütések, urticaria
anafilaxiás reakció, anafilaxiás sokk

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek

Nem ismert: hyperkalaemia, hypoglykaemia

Idegrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: szédülés, orthostaticus szédülés*
Nem ismert: vertigo, fejfájás

A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei

Nem ismert: tinnitus

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

Nem gyakori: tachycardia

Érbetegségek és tünetek

Gyakori: orthostaticus hypotonia*

Nem gyakori: kipirulás

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

Nem gyakori: köhögés

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: hányinger/hányás

Nem gyakori: hasmenés, dyspepsia/gyomorégés

Ritka: intestinalis angiooedema

Nem ismert: dysgeusia

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

Nem gyakori: sárgaság

Nem ismert: hepatitis, májműködési zavar

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Nem ismert: leukocytoclasticus vasculitis

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei

Gyakori: csont- és izomfájdalmak*

Nem ismert: arthralgia, myalgia (mely néhány esetben emelkedett plazma kreatinin-kináz-szinttel társult), izomgörcsök

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek

Nem ismert: veseműködés károsodása, beleértve a kockázatnak kitett betegeknél a veseelégtelenséget is (lásd 4.4 pont)

A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek

Nem gyakori: szexuális diszfunkció

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

Gyakori: fáradtság

Nem gyakori: mellkasi fájdalom

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei

Nagyon gyakori: Hyperkalaemia* gyakrabban fordult elő az irbeizartánnal kezelt diabéteszes betegeknél, mint a placebocsoportban. A diabéteszes, hipertóniás, microalbuminuriás és normális vesefunkcióval rendelkező betegeknél a hyperkalaemia ($\geq 5,5$ mEq/l) előfordulási gyakorisága 29,4% volt a 300 mg irbeizartánt szedő csoportban, és 22% a placebocsoportban. A diabéteszes, hipertóniás, krónikus veseelégtelenségben szenvedő és manifeszt proteinuriás

Gyakori: betegeknél a hyperkalaemia ($\geq 5,5$ mEq/l) 46,3%-nál fordult elő az irbezartán-csoportban és 26,3%-nál a placebocsoportban.
az irbezartánnal kezelt betegekben gyakori (1,7%) a plazma kreatin-kináz-értékének jelentős emelkedése. Ezen esetek közül egyik sem volt összefüggésbe hozható valamilyen azonosítható klinikai csont-izomrendszeri eseménnyel.
A hipertóniás, előrehaladott stádiumú diabéteszes vesebetegségben szenvedő és irbezartánnal kezelt betegek 1,7%-ánál csökkent hemoglobinszintet* tapasztaltak, amely nem volt klinikailag jelentős.

Gyermekek és serdülők

318 hipertóniás 6 és 16 év közötti gyermeket és serdülőt vizsgáltak egy randomizált klinikai vizsgálatban, és a következő mellékhatások fordultak elő a háromhetes kettős vak fázis során: fejfájás (7,9%), hipotenzio (2,2%), szédülés (1,9%), köhögés (0,9%). A vizsgálat 26 hetes, nyílt elrendezésű részében a leggyakoribb laboratóriumi eltérés a kreatinin 6,5%-os emelkedése, valamint az emelkedett CK-értékek voltak a gyógyszerrel szedő gyermekek 2%-ának esetében.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Nem tapasztaltak toxikus hatást olyan felnőtteknél, akik maximum 900 mg napi dózist szedtek 8 héten át. A túlادagolás leggyakrabban várható tünetei hipotenzio és tachycardia; ugyanakkor bradycardia is előfordulhat a túlادagolás következtében. A Karvea túlادagolásának kezelésével kapcsolatos speciális információ nem áll rendelkezésre. A beteget szorosan monitorozni kell és tüneti, ill. szupportív kezelést kell alkalmazni. A javasolt eljárások közé tartozik a hánytatás és/vagy a gyomormosás. Az aktív szén hasznos lehet a túlادagolás kezelésében. Az irbezartán hemodialízissel nem távolítható el.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Angiotenzin-II-antagonisták önmagukban
ATC kód C09CA04.

Hatásmechanizmus

Az irbezartán hatékony, per os aktív, szelektív angiotenzin-II-receptor- (AT_1 típus) antagonistája. Várhatóan blokkolja az angiotenzin-II-nek az AT_1 receptor által közvetített minden hatását, függetlenül az angiotenzin-II szintézisének forrásától vagy útjától. Az angiotenzin-II (AT_1) receptorok szelektív antagonizmusa következtében emelkedik a plazma renin- és angiotenzin-II-szintje, és csökken a plazma aldoszteronkoncentrációja. A szérumban káliumszintet az irbezartán egyedül, az ajánlott dózisokban nem befolyásolja. Az irbezartán nem gátolja az ACE (kinináz-II) enzimét, amely az angiotenzin-II-t termeli és a bradikinint inaktív metabolitokká bontja le. Az irbezartán aktivitásához metabolikus aktivációra nincs szükség.

Klinikai hatásosság

Hipertónia

Az irbezartán a szívfrekvencia minimális változása mellett csökkenti a vérnyomást. A vérnyomás csökkenése dózisfüggő napi egyszeri adagolás mellett, 300 mg adagok fölött a tendencia egy plató

kialakulása felé mutat. Napi 150-300 mg dózisok a vérnyomást álló és ülő helyzetben a legalacsonyabb szint mellett is (azaz 24 órával a bevétel után) átlagosan 8-13/5-8 Hgmm-rel (szisztolés/diasztolés) nagyobb mértékben csökkentik, mint a placebo.

A vérnyomás maximális csökkenése a beadást követő 3-6 órában alakul ki, és a vérnyomáscsökkentő hatás legalább 24 órán át fennmarad. A 24. órában a vérnyomáscsökkenés az ajánlott dózisok melletti diasztolés és szisztolés csúcshatás 60 - 70%-ának felelt meg. A napi egyszeri 150 mg-os irbezartán dózis legkisebb és 24 óras átlagos hatása hasonló az ugyanakkora összdózis napi két részben történő bevétele esetén megfigyelt hatáshoz.

A Karvea vérnyomáscsökkentő hatása 1-2 héten belül jelentkezik, a maximális hatás pedig a kezelés kezdete után 4-6 héttel alakul ki. A vérnyomáscsökkentő hatás hosszútávú kezelés során is megmarad. A kezelés megszakítása után a vérnyomás fokozatosan visszatér a kiindulási értékre. Rebound hipertóniát nem figyeltek meg.

Az irbezartán és a tiazid típusú diuretikumok vérnyomáscsökkentő hatása additív. Azon betegek esetében, akiknek a vérnyomása irbezartánnal egyedül nem szabályozható megfelelően, hidroklorotiazid kis dóziséban (12,5 mg) az irbezartán napi dózisához történő hozzáadása további 7-10/3-6 Hgmm (szisztolés/diasztolés) vérnyomáscsökkenést eredményez a placebohoz képest.

A Karvea hatékonyságát sem a beteg életkora, sem a neme nem befolyásolja. Mint más, a renin-angiotenzin rendszert befolyásoló gyógyszerek esetében, a feketebőrű hipertóniás betegek kifejezetten kevésbé reagálnak az irbezartán-monoterápiára. Ha irbezartánt kis dózisú hidroklorotiaziddal (pl. napi 12,5 mg) adnak együtt, a vérnyomáscsökkentő válasz megközelíti a fehérbőrű betegek esetén kapottat.

Nincsen klinikailag számottevő hatása a szérumban húgysavszintre és a húgysav szekrécióra.

Gyermekek és serdülők

318 hipertóniás vagy kockázatnak kitett (diabéteszes, hipertónia a családi anamnézisben) 6 és 16 év közötti gyermek és serdülőkorú betegnél 3 hetes periódusban vizsgálták 0,5 mg/ttkg (kis dózis), 1,5 mg/ttkg (közepes dózis) és 4,5 mg/ttkg (nagy dózis) céldózisokra titrált irbezartán vérnyomáscsökkentő hatását.

A harmadik hét végére a kezdeti értékhez viszonyított átlagos vérnyomás csökkenés az elsődleges hatékonysági változóban, az ülő helyzetben mért legalacsonyabb szisztolés vérnyomásértékében (SeSBP) 11,7 Hgmm (kis dózis esetén), 9,3 Hgmm (közepes dózis esetén), és 13,2 Hgmm (nagy dózis esetén) volt. Ezek között a dózisok között nem volt szignifikáns eltérés tapasztalható. Az ülő helyzetben mért legalacsonyabb diasztolés vérnyomásérték (SeDBP) korrigált átlagos változásai a következők voltak: 3,8 Hgmm (kis dózis esetén), 3,2 Hgmm (közepes dózis esetén), 5,6 Hgmm (nagy dózis esetén). Az ezt követő két héten keresztül miután a betegek újra randomizálásra kerültek és vagy a hatóanyagra vagy placebo-ra lettek beállítva, a placebo-t kapó betegek SeSBP és SeDBP értékei sorrendben 2,4 Hgmm-es és 2,0 Hgmm-es emelkedést mutattak, összehasonlítva a minden irbezartán dózist kapók esetén észlelt ugyanazokat a paramétereket +0,1 Hgmm-es és -0,3 Hgmm-es változással (lásd a 4.2 pontot).

Hipertónia és 2-es típusú diabéteszes vesekárosodás

Az "Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)" vizsgálat igazolta, hogy az irbezartán csökkenti a krónikus veseelégtelenségben szenvedő és proteinuriás betegeknél a vesebetegség progresszióját. Az IDNT kettős vak, kontrolllos, morbiditási és mortalitási végpontokat követő klinikai vizsgálat volt, ahol az irbezartánt amlodipinnel és placebóval hasonlították össze. 1715 hipertóniás, 2-es típusú diabéteszes, ≥ 900 mg/nap proteinuriás és 1,0-3,0 mg/dl szérumban kreatininszintű betegnél végzett vizsgálatban a Karvea hosszútávú hatását (átlagosan 2,6 év) vizsgálták a vesebetegség progressziójára és az összmortalitásra. A betegeket 75 mg-ról a 300 mg-os fenntartó Karvea dóziséig titrálták, amlodipint 2,5-10 mg dózistartományban kaptak, míg a placebo-t a tolerálhatóságnak megfelelően szedték. A betegek minden csoportban rendszerint 2-4 egyéb vérnyomáscsökkentő gyógyszert is kaptak (azaz diuretikumot, béta-blokkolót és alfa-blokkolót) a $\leq 135/85$ Hgmm célvérnyomás elérése

érdekében, vagy > 160 Hgmm kiindulási szisztolés érték esetén 10 Hgmm-es csökkenés elérésére. A placebo csoportban a betegek 60%-a, az irbezartán csoportban 76%-a, az amlodipin csoportban pedig 78%-a érte el a célvérnyomást. Az irbezartán szignifikánsan csökkentette a relatív kockázatot az elsődleges kombinált végpont, azaz a szérum kreatininszintjének megduplázódása, a vesebetegség végstádiuma (ESRD), vagy az össz mortalitás vonatkozásában. Az elsődleges renális végpontot az irbezartán-csoportban a kezelt betegek hozzávetőlegesen 33%-a érte el, szemben a placebocsoport 39%-ával, ill. az amlodipin-csoport 41%-ával [20% relatív kockázatsökkenés a placebohoz ($p = 0,024$) és 23% relatív kockázatsökkenés az amlodipinhez ($p = 0,006$) képest]. Mikor az elsődleges végpont komponenseit külön elemezték, az össz mortalitást illetően nem észleltek hatást, de pozitív trend volt észlelhető az ESRD csökkenését illetően, és szignifikáns kisebb volt a szérum-kreatininszint megduplázódásának gyakorisága is.

A kezelés hatékonyságának értékelése során a nem, a rassz, az életkor, a diabétesz fennállásának időtartama, a kiindulási vérnyomás, a szérum kreatininszintje és az albumin ürülési ráta szerinti alcsoportok eredményeit elemezték. A nők és fekete bőrű betegek alcsoportjában, amelyek a vizsgálati betegpopuláció 32%-át ill. 26%-át képviselték, a renális hatékonyság nem volt bizonyított, bár a konfidenciaintervallum azt nem zárta ki. A fatális és nem fatális cardiovascularis eseményeket, mint másodlagos végpontokat illetően a teljes populációt figyelembe véve nem volt különbség a három csoport között, bár a nem fatális MI incidenciája a nők körében növekedett, és a nem fatális MI incidenciája a férfiak körében csökkent az irbezartán-csoportban a placebohoz viszonyítva. A nem fatális MI és stroke incidenciájának növekedése volt észlelhető nőknél az irbezartán-csoportban, az amlodipin-csoportéhoz viszonyítva, míg a szívelégtelenség miatti hospitalizáció a teljes populáció vonatkozásában csökkent. Mindazonáltal nincs megfelelő magyarázat a nők körében észlelt eredményt illetően.

Az "Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients With type 2 Diabetes Mellitus (IRMA 2)" vizsgálat kimutatta, hogy 300 mg irbezartán késlelteti a manifest proteinuria progresszóját microalbuminurás betegeknél. Az IRMA 2 placebokontrollos, kettős vak, morbiditási végpontot vizsgáló tanulmány volt, melyet 590, 2-es típusú diabéteszes, microalbuminuriás (30-300 mg/nap), normál vesefunkciójú (szérum kreatininszint $\leq 1,5$ mg/dl férfiaknál és $< 1,1$ mg/dl nőknél) beteg részvételével végeztek. A vizsgálat a Karvea hosszú távú (2 év) hatását vizsgálta a klinikai (manifest) proteinuria kialakulására (vizelet albumin exkréciós ráta (UAER) > 300 mg/nap és az UAER alapértékhez viszonyított legalább 30%-os növekedése). Az előre meghatározott célvérnyomás $\leq 135/85$ Hgmm volt. A betegek, amennyiben szükséges volt, más vérnyomáscsökkentőt is kaptak (kivéve ACE-gátlót, angiotenzin-II-receptor-blokkolót és dihidropiridin típusú kalciumcsatorna-blokkolót) a célvérnyomás elérése érdekében. Míg az összes csoportban hasonló vérnyomásérték volt elérhető, a 300 mg irbezartán-csoportban kevesebb beteg érte el a manifest proteinuria végpontot (5,2%), mint a placebót (14,9%), ill. a 150 mg irbezartánt szedő csoportban (9,7%). Ez 70%-os relatív kockázatsökkenést (RRR) jelentett a nagyobb irbezartán dózis javára a placebohoz képest ($p = 0,0004$). A kezelés első három hónapjában ezt nem kísérte a glomerulus filtrációs ráta javulása. A klinikai proteinuria progressziójának lassulása viszont már az első három hónap során jelentkezett, és a teljes 2 éves periódus alatt folytatódott. A normoalbuminuriás állapot helyreállása (< 30 mg/nap) nagyobb arányban fordult elő a 300 mg irbezartánnal kezelt csoportban (34%), mint a placebocsoportban (21%).

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) kettős blokádjá

Két nagy, randomizált, kontrollos vizsgálatban (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) és VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) vizsgálták egy ACE-gátló és egy angiotenzin-II-receptor-blokkoló kombinált alkalmazását. Az ONTARGET vizsgálatot olyan betegeken végezték, akiknek a kórtörténetében kardiovaszkuláris vagy cerebrovaszkuláris betegség, vagy szervkárosodással járó 2-es típusú diabetes mellitus szerepelt. A VA NEPHRON-D vizsgálatot 2-es típusú diabetesben és diabeteses nephropathiában szenvedő betegeknél végezték.

Ezek a vizsgálatok nem mutattak ki szignifikánsan előnyös hatásokat a renális és/vagy kardiovaszkuláris kimenetel és a mortalitás vonatkozásában, miközben a monoterápia esetén megfigyelthez képest nőtt a hiperkalémia, akut veseelégtelenség és/vagy hipotenzió kockázata. A hasonló farmakodinámiás tulajdonságok alapján ezek az eredmények más ACE-gátlók és angiotenzin-II-receptor-blokkolók esetében is relevánsak.

Az ACE-gátlók és angiotenzin-II-receptor-blokkolók nem alkalmazhatók egyidejűleg diabeteses nephropathiában szenvedő betegeknél.

Az ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) vizsgálat célja az volt, hogy megállapítsák, előnyös-e egy standard ACE-gátló- vagy egy angiotenzin-II-receptor-blokkoló-kezelés kiegészítése aliszkirénnel 2-es típusú diabetesben és krónikus vesebetegségben, illetve kardiovaszkuláris betegségben vagy mindkettőben szenvedő betegeknél. A vizsgálatot idő előtt leállították, mert nőtt a mellékhatások kockázata. A kardiovaszkuláris eredetű halál és a stroke szám szerint gyakoribb volt az aliszkirén-csoportban, mint a placebo-csoportban, és a jelentős mellékhatások illetve súlyos mellékhatások (hiperkalémia, hipotenzió és veseműködési zavar) is gyakoribbak voltak az aliszkirén-csoportban, mint a placebo-csoportban.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Per os adagolás után az irbezartán jól felszívódik: abszolút biohasznosulása a vizsgálatok szerint kb. 60-80%. Egyidejű étkezés nem befolyásolja az irbezartán biohasznosulását.

Eloszlás

Plazmafehérjéhez kötődése kb. 96%-os, a vér alakos elemeihez elhanyagolható mértékben kötődik. Eloszlási térfogata 53-93 liter.

Biotranszformáció

¹⁴C-izotóppal jelzett irbezartán *per os* vagy intravénás adagolását követően a plazma keringő radioaktivitásának 80-85%-a tulajdonítható változatlan irbezartánnak. Irbezartánt a máj metabolizálja glükuronidkonjugáció és oxidáció révén. A fő keringő metabolit az irbezartán-glükuronid (kb. 6%). *In vitro* vizsgálatok szerint irbezartánt elsősorban a citokróm P450 CYP2C9 enzim oxidálja; a CYP3A4 izoenzim hatása elhanyagolható.

Linearitás/nem-linearitás

Az irbezartán a 10 és 600 mg közötti dózistartományban lineáris és dózisfüggő farmakokinetikát mutat. Az arányosnál kisebb növekedést figyeltek meg 600 mg (a maximális javasolt dózis kétszerese) feletti adag *per os* bevétele után; aminek mechanizmusa nem ismert. A plazmakoncentráció csúcstértékét *per os* beadás után 1,5-2 órával éri el. A teljes test- és vese clearance értéke 157-176 ml/perc, ill. 3-3,5 ml/perc. Az irbezartán terminális eliminációs felezési ideje 11-15 óra. Dinamikus egyensúlyi plazmakoncentráció 3 nappal a napi egyszeri adagolás megkezdése után áll be. Ismételt napi egyszeri adagolás után az irbezartán limitált kumulációja (< 20%) figyelhető meg a plazmában. Egy vizsgálatban kissé magasabb irbezartán plazmakoncentrációkat mértek hipertóniás nőknél. Azonban az irbezartán felezési idejében és akkumulációjában nem volt különbség. Dózismódosításra a nőknél nem volt szükség. Az irbezartán AUC és C_{max} értékei magasabbak voltak időseknél (≥ 65 év), mint fiatal egyéneknél (18-40 év). Azonban a terminális felezési idő jelentősen nem változott. Dózismódosításra idősek esetében nem volt szükség.

Elimináció

Az irbezartán és metabolitjai részben az epével, részben a vesén át választódnak ki. ^{14}C -izotóppal jelzett irbezartán *per os* és intravénás adagolása után a radioaktivitás kb. 20%-a nyerhető vissza a vizeletből és a többi a székletből. A dózis kevesebb mint 2%-a ürül a vizeletben változatlan irbezartán formájában.

Gyermekek és serdülők:

Az irbezartán farmakokinetikáját 23 hipertóniás gyermeknél vizsgálták napi egyszeri és többszöri dózis (2 mg/ttkg) beadása után naponta maximum 150 mg-ot adva, 4 héten keresztül. A 23 gyermek közül 21 gyermeknél lehetett a farmakokinetikát a felnőttekével összehasonlítani (12 gyermek 12 év feletti, 9 gyermek 6 és 12 év közötti). Az eredmények azt mutatták, hogy a $C_{\max}$, AUC és clearance-értékek hasonlóak azokkal a felnőtt betegekkel megfigyelt adatokkal, akik naponta 150 mg irbezartánt kaptak. Az irbezartán korlátozott akkumulációját (18%) figyelték meg a plazmában a napi egyszeri dózis ismételt beadása esetén.

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő vagy hemodialízis kezelésben részesülő betegeknek az irbezartán farmakokinetikai paraméterei nem változnak szignifikánsan. Az irbezartán hemodialízissel nem távolítható el.

Májkárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos cirrhosisban szenvedő betegekben az irbezartán farmakokinetikai paraméterei nem változnak szignifikánsan. Súlyos májkárosodásban nem végeztek vizsgálatokat.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Nem-klinikai biztonságossági vizsgálatokban irbezartán nagy dózisa a vörösvértest paraméterek csökkenését okozták. Nagyon nagy dózisokban patkányoknál és makákóknál a vese degeneratív elváltozásait idézte elő (intersticiális nephritis, tubularis distensio, bazofil tubulusok, a plazma karbamid- és kreatinin-koncentráció emelkedése), amelyeket az irbezartán vérnyomáscsökkentő hatása következtében lecsökkent vesepperfúzió tulajdonítanak. Ezen felül az irbezartán a juxtaglomeruláris sejtek hyperplasiáját/ hypertrophiáját okozta. Ezt az elváltozást az irbezartán farmakológiai hatásának tulajdonították, amelynek klinikai jelentősége csekély.

Mutagenitásra, klasztogenitásra vagy karcinogenitásra utaló bizonyítékok nem voltak észlelhetők.

A hím és nőstény patkányokkal végzett vizsgálatokban nem befolyásolta a termékenységet és a szaporodási teljesítményt.

Állatoknál végzett vizsgálatok során az irbezartán patkány foetusokban átmeneti toxikus hatásokat okozott (fokozott vesemedence cavitatio, uretertágulat vagy subcutan oedema), amelyek a születés után megszűntek. Nyulak esetében szignifikáns anyai toxicitást, egyebek között mortalitást okozó dózisok mellett abortust és korai felszívódást tapasztaltak. Teratogén hatást sem patkánynál, sem nyúlánál nem figyeltek meg. Az állatoknál végzett vizsgálatokban a radioaktív izotóppal jelölt irbezartánt kimutatták a patkány- és nyúlmagzatokban. Az irbezartán kiválasztódott a szoptató patkányok tejébe.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

mikrokristályos cellulóz
kroszkarmellóz-nátrium

laktóz-monohidrát
magnézium-sztearát,
víztartalmú kolloid szilícium-dioxid
előzselatinizált kukoricakeményítő
poloxamer 188

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

14 db tabletta PVC/PVDC//alumínium buboréksomagolásban, dobozban.
28 db tabletta PVC/PVDC//alumínium buboréksomagolásban, dobozban.
56 db tabletta PVC/PVDC//alumínium buboréksomagolásban, dobozban.
98 db tabletta PVC/PVDC//alumínium buboréksomagolásban, dobozban.
56 x 1 tabletta adagonként perforált, PVC/PVDC//alumínium buboréksomagolásban, dobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/97/049/001-003
EU/1/97/049/010
EU/1/97/049/013

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 1997. augusztus 27.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2007. augusztus 27.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján <http://www.ema.europa.eu/> található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Karvea 150 mg tabletta.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

150 mg irbezzartánt tartalmaz tablettánként.

Ismert hatású segédanyag: 30,75 mg laktóz-monohidrátot tartalmaz tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Tabletta.

Fehér vagy csaknem fehér, domború felületű, ovális alakú, egyik oldalán szív alakú mélynyomású jelzéssel, másik oldalán 2772 mélynyomású jelzéssel ellátott tabletta.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Karvea esszenciális hipertónia kezelésére javallott felnőttek részére.

Javallott továbbá hipertóniás, 2-es típusú diabéteszes felnőtt betegek vesebetegségének kezelésére, a vérnyomáscsökkentő gyógyszeres kezelés részeként (lásd 4.3, 4.4, 4.5 és 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A szokásos javasolt kezdő és fenntartó dózis naponta egyszer 150 mg, étkezés közben vagy attól függetlenül bevéve. Karvea 150 mg-os napi egyszeri dózisa a vérnyomást 24 órán át jobban szabályozza, mint a 75 mg-os dózis. Azonban megfontolandó a terápia 75 mg-mal való kezdése, különösen hemodializált betegek és 75 évesnél idősebb személyek esetében.

Azoknál a betegeknél, akiknek a vérnyomása napi egyszeri 150 mg-os dózissal nem állítható be, a Karvea dózisa 300 mg-ra emelhető, vagy más vérnyomáscsökkentővel kombinálható (lásd 4.3, 4.4, 4.5 és 5.1 pont). Különösen a diuretikumokkal való kombináció, pl. hidroklorotiazid additív hatását igazolták Karvea esetében (lásd 4.5 pont).

Hipertóniás, 2-es típusú diabéteszes betegek esetén a kezdő dózis napi egyszer 150 mg irbezzartán, amely napi egyszer 300 mg-ig emelhető. Ez a vesebetegség kezelésének preferált fenntartó dózisa.

Hipertóniás, 2-es típusú diabéteszes betegeknél a Karvea vesére gyakorolt kedvező hatásainak igazolása olyan vizsgálatokon alapszik, amelyekben az irbezzartán a célvérnyomás elérése érdekében szükség szerint, más vérnyomáscsökkentő gyógyszerekkel együtt alkalmazták (lásd 4.3, 4.4, 4.5 és 5.1 pont).

Különleges betegcsoportok

Veseelégtelenség

Dózismódosításra nincs szükség vesekárosodásban szenvedő betegek esetében. Kisebb kezdő dózis (75 mg) alkalmazása megfontolandó hemodialízis alatt lévő betegeknél (lásd 4.4 pont).

Májkárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban dózismódosításra nincs szükség. Súlyos májkárosodással kapcsolatban nincs klinikai tapasztalat.

Idősek

Bár a terápia 75 mg-os dózissal való kezdése megfontolandó a 75 évesnél idősebb betegek esetében, dózismódosításra általában nincs szükség az időseknél.

Gyermekek és serdülők

A Karvea biztonságosságát és hatásosságát 0-18 éves gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8, 5.1 és 5.2 pontban található, de az adagolásra vonatkozó javaslat nem adható.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával, vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

A terhesség második és harmadik trimesztere (lásd 4.4 és 4.6 pont).

A Karvea egyidejű alkalmazása aliszkirén tartalmú készítményekkel ellenjavallt diabetes mellitusban szenvedő vagy károsodott veseműködésű betegeknél ($GFR < 60 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$) (lásd 4.5 és 5.1 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Intravasculáris volumendepléció: szimptómás hipotenzió, főleg az első dózis után, előfordulhat olyan betegeknél, akik intenzív diuretikus terápia, sószegény étrend, hasmenés vagy hányás következtében volumen- és/vagy nátriumhiányos állapotban vannak. Ezeket az állapotokat a Karvea-kezelés megkezdése előtt rendezni kell.

Renovasculáris hypertonia: fokozott a súlyos hipotenzió és veseelégtelenség kockázata, ha kétoldali arteria renalis stenosisban vagy szoliter vese arteriájának stenosisában szenvedő betegeket a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszert befolyásoló gyógyszerekkel kezelnek. Bár ezt Karvea-val kapcsolatban nem írták le, hasonló hatással angiotenzin-II-receptor-antagonisták esetében számolni kell.

Vesekárosodás és vesetranszplantáció: ha a Karvea-t vesekárosodásban szenvedő betegeknek adagolják, javasolt a szérum kálium- és kreatininszintjének rendszeres ellenőrzése. Vesetranszplantáción frissen átesett betegek Karvea-kezelésével kapcsolatban nincs tapasztalat.

Hipertóniás, 2-es típusú diabéteszes és vesekárosodásban szenvedő betegek: egy előrehaladott vesebetegségben szenvedők körében végzett vizsgálat keretében készült analízisben az irbezartán renalis és cardiovascularis eseményekre gyakorolt hatása nem volt azonos minden alcsoportban. Az eredmények különösen a nők és a nem fehér bőrszínű betegek esetében tűntek kevésbé kedvezőnek (lásd 5.1 pont).

A renin-angiotenzin-aldoszteron-rendszer (RAAS) kettős blokádjára: bizonyíték van rá, hogy az ACE-gátlók, angiotenzin-II-receptor-blokkolók vagy aliszkirén egyidejű alkalmazása fokozza a hipotenzió, hiperkalémia és csökkent veseműködés (beleértve az akut veseelégtelenség) kockázatát. A RAAS ACE-gátlók, angiotenzin-II-receptor-blokkolók vagy aliszkirén kombinált alkalmazásával történő kettős blokádjára ezért nem javasolt (lásd 4.5 és 5.1 pont).

Ha a kettős-blokád kezelést abszolút szükségesnek ítélik, ez csak szakorvos felügyeletével, a vesefunkció, elektrolitszintek és a vérnyomás gyakori és szoros ellenőrzése mellett történhet. Az ACE-gátlók és angiotenzin-II-receptor-blokkolók egyidejű alkalmazása diabeteses nephropathiában szenvedő betegeknél nem javasolt.

Hyperkalaemia: a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszert befolyásoló más gyógyszerekhez hasonlóan a Karvea-kezelés hatására is előfordulhat hyperkalaemia, főleg vesekárosodásban, diabeteses vesekárosodás esetén fennálló proteinuria során, és/vagy szívelégtelenségben. Javasolt a szérum káliumszintjének szoros monitorozása a kockázatnak kitett betegeknél (lásd 4.5 pont).

Hypoglykaemia: A Karvea hypoglykaemiát okozhat, különösen diabetesben szenvedő betegeknél. Inzulinnal vagy antidiabetikumokkal kezelt betegeknél mérlegelni kell a megfelelő vércukorszint-ellenőrzést és amennyiben indokolt, az inzulin vagy az antidiabetikum dózismódosítása szükséges lehet (lásd 4.5 pont).

Intestinalis angiooedema:

Intestinalis angiooedemáról számoltak be angiotenzin-II-receptor-blokkolóval (többek között a Karvea-val) kezelt betegek esetén (lásd 4.8 pont). Ezeknél a betegeknél abdominalis fájdalom, hányinger, hányás és hasmenés jelentkezett. A tünetek az angiotenzin-II-receptor-blokkolóval végzett kezelés leállítását követően megszűntek. Amennyiben intestinalis angiooedemát diagnosztizálnak, a Karvea-kezelést le kell állítani, és a beteget megfelelően monitorozni kell mindaddig, amíg a tünetek teljes mértékben meg nem szűnnek.

Lítium: a Karvea együttadása lítiummal nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Aorta és mitrális billentyű stenosis, obstruktív hypertrophiás cardiomyopathia: mint minden más értágítóval kapcsolatban, különös óvatosság ajánlott aorta stenosisban vagy mitralis stenosisban, illetve obstruktív hypertrophiás cardiomyopathiában szenvedő betegek kezelése esetében.

Primer aldosteronizmus: primer aldosteronizmusban szenvedő betegek általában nem reagálnak a renin-angiotenzin rendszer gátlása révén ható vérnyomáscsökkentő gyógyszerekre. Ezért Karvea alkalmazása nem javasolt.

Általános tudnivalók: olyan betegeknél, akiknek értónusa és veseműködése túlnyomórészt a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer aktivitásától függ (pl. súlyos pangásos szívelégtelenség vagy vesekárosodás, beleértve az arteria renalis stenosis), az ezen rendszert befolyásoló angiotenzinkonvertálóenzim-gátlókkal, illetve angiotenzin-II-receptor-antagonistákkal való kezelést akut hipotenzió, azotémia, oliguria, vagy ritkán akut veseelégtelenség kialakulásával hozták összefüggésbe (lásd 4.5 pont). Mint bármely más vérnyomáscsökkentő gyógyszer esetében, a vérnyomás túlzott mértékű csökkenése ischaemiás szívbetegségben vagy ischaemiás cardiovascularis betegségben szívinfarktus vagy stroke bekövetkezéséhez vezethet.

Mint ahogy az angiotenzinkonvertálóenzim-gátlóknál is észlelték, az irbezartán és más angiotenzin-antagonisták a vérnyomáscsökkentés tekintetében kevésbé hatékonyak a fekete bőrszínű betegeknél, mint a nem fekete bőrszínűek esetében, lehetséges hogy a fekete bőrszínű hipertóniás populációban nagyobb számban előforduló alacsony reninszint miatt (lásd 5.1 pont).

Terhesség: angiotenzin-II (ATII)-receptor-antagonistával történő kezelést terhesség alatt nem szabad elkezdni. Hacsak az ATII-receptor-antagonistával történő kezelés folytatása nem elengedhetetlen, a terhességet tervező betegeket olyan más antihipertenzív kezelésre kell átállítani, melynek a terhesség alatti alkalmazásra vonatkozó biztonságossági profilja megalapozott. Terhesség megállapítását

követően az ATII-receptor-antagonista szedését azonnal abba kell hagyni és amennyiben szükséges, egy másik kezelést kell elkezdni (lásd 4.3 és 4.6 pont).

Gyermekek és serdülők: az irbezartán 6 és 16 év közötti gyermekeknél és serdülőknél vizsgálták, de a jelenleg rendelkezésre álló adatok nem elegendőek az alkalmazás kiterjesztésére gyermekeknél és serdülőknél addig, amíg további adatok nem állnak rendelkezésre (lásd a 4.8, 5.1 és 5.2 pontokat).

Segédanyagok:

A Karvea 150 mg tabletta laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktázhiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

A Karvea 150 mg tabletta nátriumot tartalmaz. A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Diuretikumok és más vérnyomáscsökkentő gyógyszerek: más vérnyomáscsökkentő gyógyszerek fokozhatják az irbezartán hipotenzív hatását; mindazonáltal Karvea-t biztonságosan alkalmaztak más vérnyomáscsökkentőkkel, mint pl. béta-blokkolókkal, tartós hatású kalciumcsatorna-blokkolókkal és tiazid diuretikumokkal való kombinációkban. A Karvea-terápia megkezdésekor a diuretikumok nagy dóziséval végzett előzetes kezelés volumendepléciót okozhat és hipotenzió kockázatát okozhatja (lásd 4.4 pont).

Aliszkirén-tartalmú készítmények vagy ACE-gátlók: a klinikai vizsgálati adatok azt mutatták, hogy a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszernek (RAAS) ACE-gátlók, angiotenzin-II-receptor-blokkolók vagy aliszkirén kombinációjával történő kettős blokkja nagyobb gyakorisággal okoz mellékhatásokat, például hipotóniát, hiperkalémiát vagy beszűkült veseműködést (többek között akut veseelégtelenséget), mint csak egyféle RAAS-ra ható szer alkalmazása (lásd 4.3, 4.4 és 5.1 pont).

Káliumpótlók és káliummegtakarító diuretikumok: a renin-angiotenzin rendszert befolyásoló más gyógyszerekkel nyert tapasztalat alapján a káliummegtakarító diuretikumok, a káliumpótlók, a káliumtartalmú sópótlók vagy egyéb, a szérumban káliumszintjét növelő gyógyszerek (pl. heparin) együttes alkalmazása a szérumban káliumszint emelkedését idézheti elő, ezért együttadásuk nem ajánlott (lásd 4.4 pont).

Lítium: a lítium és az ACE-gátlók együttes alkalmazásakor a szérumban lítiumkoncentráció és toxicitás reverzibilis növekedéséről számoltak be. Ezideig nagyon ritkán hasonló hatást írtak le irbezartánnal. Ezért ez a kombináció nem ajánlott (lásd 4.4 pont). Amennyiben mégis szükséges a kombináció alkalmazása, akkor a szérumban lítiumszintjének gondos monitorozása ajánlott.

Nem-szteroid gyulladáscsökkentők: angiotenzin-II-receptor-antagonisták és nem-szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek egyidejű alkalmazásakor (pl. szelektív COX-2 gátlók, acetilszalicilsav [> 3 g/nap], és nem szelektív nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek) az antihipertenzív hatás csökkenése fordulhat elő.

Mint az ACE gátlók esetén, az angiotenzin-II receptor antagonisták és a nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek egyidejű alkalmazásakor a vesefunkció romlásának kockázata fokozódhat, beleértve a lehetséges akut veseelégtelenséget és a szérumban káliumszintjének emelkedését, különösen olyan betegeknél, akiknek már korábban is vesekárosodás állt fenn. Kombinációs kezelés alkalmazása körültekintést igényel, különösen az időseknél. A betegeket megfelelően hidratálni kell és megfontolandó a vesefunkció ellenőrzése az egyidejű terápia megkezdését követően, valamint azt követően rendszeresen.

Repaglinid: az irbezartán gátolhatja az OATP1B1 transzportert. Egy klinikai vizsgálatban arról számoltak be, hogy az irbezartán a repaglinid (OATP1B1 szubsztrát) C_{max} értékét 1,8-szorosra, az AUC értékét pedig 1,3-szorosra növelte, amikor az irbezartánt 1 órával a repaglinid előtt alkalmazták. Egy másik vizsgálatban nem számoltak be releváns farmakokinetikai kölcsönhatásról a két gyógyszer

egyidejű alkalmazásakor. Ezért szükséges lehet az antidiabetikus kezelés, mint például a repaglinid adagolásának módosítása (lásd 4.4 pont).

Egyéb kölcsönhatások irbezartánnal: klinikai vizsgálatokban az irbezartán farmakokinetikáját a hidroklorotiazid nem befolyásolja. Az irbezartán főleg a CYP2C9 és kisebb mértékben glükuronidáció által metabolizálódik. Szignifikáns farmakokinetikai vagy farmakodinamikai kölcsönhatást nem tapasztaltak az irbezartán és a warfarin – a CYP2C9 által metabolizálódó gyógyszer – együttes alkalmazásakor. A CYP2C9 induktorok hatását – ilyen a rifampicin – nem vizsgálták az irbezartán farmakokinetikájára vonatkozóan. A digoxin farmakokinetikáját az irbezartán együttes adagolása nem befolyásolta.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Az ATII-receptor-antagonisták alkalmazása nem javasolt a terhesség első trimeszterében (lásd 4.4 pont). Az ATII-receptor-antagonisták alkalmazása ellenjavallt a terhesség második és harmadik trimeszterében (lásd 4.3 és 4.4 pont).

A terhesség első harmada alatti ACE-gátló expozíciót követő teratogenitási kockázatra vonatkozó epidemiológiai bizonyíték nem volt meggyőző, a kockázat kis mértékű növekedése azonban nem zárható ki. Bár az angiotenzin-II (ATII)-receptor-antagonisták alkalmazásával járó kockázatra vonatkozóan nem állnak rendelkezésre kontrolltalan epidemiológiai adatok, hasonló kockázattal lehet számolni ezen gyógyszer-csoport esetén is. Hacsak az angiotenzin-II (ATII)-receptor-antagonistákkal történő kezelés folytatása nem elengedhetetlen, a terhességet tervező betegeket olyan más antihipertenzív kezelésre kell átállítani, melynek a terhesség alatti alkalmazásra vonatkozó biztonságossági profilja megalapozott. Terhesség megállapítását követően az ATII-receptor-antagonista szedését azonnal abba kell hagyni és amennyiben szükséges, egy másik kezelést kell elkezdeni.

Az angiotenzin-II-receptor-antagonista kezelés a terhesség második és harmadik harmadában ismerten magzati toxicitást (csökkent vesefunkció, oligohydramnion, a koponya-csontosodás retardációja) és újszülöttkori toxicitást (veseelégtelenség, hipotenzió, hyperkalaemia) okoz (lásd 5.3 pont). Amennyiben az ATII-receptor-antagonista-expozíció a terhesség második trimeszterétől kezdve történt, a vesefunkció és a koponya ultrahangvizsgálata javasolt. Azokat a csecsemőket, akiknek édesanyja angiotenzin-II-receptor-antagonistát szedett, hipotenzió kialakulásának észlelése érdekében szoros megfigyelés alatt kell tartani (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Szoptatás:

Mivel a Karvea szoptatás alatti alkalmazásával kapcsolatban nem áll rendelkezésre információ, a Karvea alkalmazása nem javasolt, és ajánlatos olyan másik kezeléseket előnyben részesíteni, melyek biztonságossági profiljai – a szoptatás alatti alkalmazásra vonatkozóan – jobban megalapozottak, különösen újszülöttek és koraszülöttek szoptatása esetén.

Nem ismert, hogy az irbezartán vagy az irbezartán metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe.

A rendelkezésre álló, patkányokon végzett kísérletek során nyert farmakodinamiai / toxikológiai adatok az irbezartán vagy az irbezartán metabolitjainak kiválasztódását igazolták az anyatejbe (részletesen lásd 5.3 pont).

Termékenység

Az irbezartán nem volt hatással a kezelt patkányok és utódaik termékenységére olyan dózisszintekig, amelyek már előidézték a szülői toxicitás első jeleit (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A farmakodinamikai tulajdonságai alapján nem valószínű, hogy az irbezartán befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Járművezetés vagy gépek kezelése esetén azonban figyelembe kell venni, hogy a kezelés során esetleg szédülés vagy fáradtság fordulhat elő.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Magas vérnyomásban szenvedő betegek körében végzett placebo-kontrollos vizsgálatokban a mellékhatások előfordulása nem különbözött az irbezartán- (56,2%) és a placebo-csoport (56,5%) között. A kezelés bármely klinikai vagy laboratóriumi mellékhatás miatti megszakítása kevésbé volt gyakori az irbezartánnal (3,3%), mint a placebóval kezelt betegek esetében (4,5%). A mellékhatások gyakorisága nem volt összefüggésben a dózissal (a javasolt dózistartományban), a nemmel, az életkorral, a rasszal vagy a kezelés időtartamával.

A mikroalbuminuriás, normális vesefunkcióval rendelkező diabéteszes hipertóniás betegeknél orthostatikus szédülést és orthostatikus hipotenziót jelentettek a betegek 0,5%-ánál (nem gyakori), de nagyobb arányban, mint a placebót kapóknál.

Az alábbi táblázat azokat a mellékhatásokat mutatja be, amelyekről az irbezartánnal kezelt, 1965 magas vérnyomással rendelkező beteget magába foglaló placebo-kontrollos vizsgálatokban számoltak be. A csillaggal jelzett kifejezések azokra a mellékhatásokra vonatkoznak, amelyeket diabéteszes, hipertóniás, krónikus veseelégtelenségben szenvedő és manifeszt proteinuriás betegek több mint 2%-ánál, és a placebo-csoportnál megfigyeltet meghaladó gyakorisággal jelentettek.

Az alább felsorolt mellékhatások előfordulási gyakoriságainak megadása a következő megállapodást követi: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

A további, forgalomba kerülés után szerzett tapasztalatok során jelentett mellékhatások szintén felsorolásra kerültek. Ezek a mellékhatások spontán jelentésekből származnak.

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Nem ismert: anaemia, thrombocytopenia

Immunrendszeri betegségek és tünetek

Nem ismert: túlérzékenységi reakciók, mint például angioödéma, bőrkiütések, urticaria
anafilaxiás reakció, anafilaxiás sokk

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek

Nem ismert: hyperkalaemia, hypoglykaemia

Idegrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: szédülés, orthostaticus szédülés*
Nem ismert: vertigo, fejfájás

A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei

Nem ismert: tinnitus

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

Nem gyakori: tachycardia

Érbetegségek és tünetek

Gyakori: orthostaticus hypotonia*

Nem gyakori: kipurulás

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

Nem gyakori: köhögés

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: hányinger/hányás

Nem gyakori: hasmenés, dyspepsia/gyomorégés

Ritka: intestinalis angiooedema

Nem ismert: dysgeusia

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

Nem gyakori: sárgaság

Nem ismert: hepatitis, májműködési zavar

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Nem ismert: leukocytoclasticus vasculitis

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei

Gyakori: csont- és izomfájdalmak*

Nem ismert: arthralgia, myalgia (mely néhány esetben emelkedett plazma kreatinin-kináz-szinttel társult), izomgörcsök

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek

Nem ismert: veseműködés károsodása, beleértve a kockázatnak kitett betegeknél a veseelégtelenséget is (lásd 4.4 pont)

A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek

Nem gyakori: szexuális diszfunkció

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

Gyakori: fáradtság

Nem gyakori: mellkasi fájdalom

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei

Nagyon gyakori: Hyperkalaemia* gyakrabban fordult elő az irbeizartánnal kezelt diabéteszes betegeknél, mint a placebocsoportban. A diabéteszes, hipertóniás, microalbuminuriás és normális vesefunkcióval rendelkező betegeknél a hyperkalaemia ($\geq 5,5$ mEq/l) előfordulási gyakorisága 29,4% volt a 300 mg irbeizartánt szedő csoportban, és 22% a placebo-csoportban. A diabéteszes, hipertóniás, krónikus veseelégtelenségben szenvedő és manifeszt proteinuriás

betegknél a hyperkalaemia ($\geq 5,5$ mEq/l) 46,3%-nál fordult elő az irbezartán-csoportban és 26,3%-nál a placebocsoportban.

Gyakori: az irbezartánnal kezelt betegknél gyakori (1,7%) a plazma kreatin-kináz-értékének jelentős emelkedése. Ezen esetek közül egyik sem volt összefüggésbe hozható valamilyen azonosítható klinikai csont-izomrendszeri eseménnyel.

A hipertóniás, előrehaladott stádiumú diabéteszes vesebetegségben szenvedő és irbezartánnal kezelt betegek 1,7%-ánál csökkent hemoglobinszintet* tapasztaltak, amely nem volt klinikailag jelentős.

Gyermekek és serdülők

318 hipertóniás 6 és 16 év közötti gyermeket és serdülőt vizsgáltak egy randomizált klinikai vizsgálatban, és a következő mellékhatások fordultak elő a háromhetes kettős vak fázis során: fejfájás (7,9%), hipotenzió (2,2%), szédülés (1,9%), köhögés (0,9%). A vizsgálat 26 hetes, nyílt elrendezésű részében a leggyakoribb laboratóriumi eltérés a kreatinin 6,5%-os emelkedése, valamint az emelkedett CK-értékek voltak a gyógyszer szedő gyermekek 2%-ának esetében.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Nem tapasztaltak toxikus hatást olyan felnőtteknél, akik maximum 900 mg napi dózist szedtek 8 héten át. A túlادagolás leggyakrabban várható tünetei hipotenzió és tachycardia; ugyanakkor bradycardia is előfordulhat a túlادagolás következtében. A Karvea túlادagolásának kezelésével kapcsolatos speciális információ nem áll rendelkezésre. A beteget szorosan monitorozni kell és tüneti, ill. szupportív kezelést kell alkalmazni. A javasolt eljárások közé tartozik a hánytatás és/vagy a gyomormosás. Az aktív szén hasznos lehet a túlادagolás kezelésében. Az irbezartán hemodialízissel nem távolítható el.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Angiotenzin-II-antagonisták önmagukban

ATC kód C09CA04.

Hatásmechanizmus

Az irbezartán hatékony, *per os* aktív, szelektív angiotenzin-II-receptor- (AT_1 típus) antagonistája. Várhatóan blokkolja az angiotenzin-II-nek az AT_1 receptor által közvetített minden hatását, függetlenül az angiotenzin-II szintézisének forrásától vagy útjától. Az angiotenzin-II (AT_1) receptorok szelektív antagonizmusa következtében emelkedik a plazma renin- és angiotenzin-II-szintje, és csökken a plazma aldoszteron-koncentrációja. A szérumban a káliumszintet az irbezartán egyedül, az ajánlott dózisokban nem befolyásolja. Az irbezartán nem gátolja az ACE (kinináz-II) enzimet, amely az angiotenzin-II-t termeli és a bradikinin inaktív metabolitokká bontja le. Az irbezartán aktivitásához metabolikus aktivációra nincs szükség.

Klinikai hatásosság

Hipertónia

Az irbezartán a szívfrekvencia minimális változása mellett csökkenti a vérnyomást. A vérnyomás csökkenése dózisfüggő napi egyszeri adagolás mellett, 300 mg adagok fölött a tendencia egy plató kialakulása felé mutat. Napi 150-300 mg dózisok a vérnyomást álló és ülő helyzetben a legalacsonyabb szint mellett is (azaz 24 órával a bevétel után) átlagosan 8-13/5-8 Hgmm-rel (szisztolés/diasztolés) nagyobb mértékben csökkentik, mint a placebo.

A vérnyomás maximális csökkenése a beadást követő 3-6 órában alakul ki, és a vérnyomáscsökkentő hatás legalább 24 órán át fennmarad. A 24. órában a vérnyomáscsökkenés az ajánlott dózisok melletti diasztolés és szisztolés csúcshatás 60-70%-ának felelt meg. A napi egyszeri 150 mg-os irbezartán dózis legkisebb és 24 órás átlagos hatása hasonló az ugyanakkora összdózis napi két részben történő bevétele esetén megfigyelt hatáshoz.

A Karvea vérnyomáscsökkentő hatása 1-2 héten belül jelentkezik, a maximális hatás pedig a kezelés kezdete után 4-6 héttel alakul ki. A vérnyomáscsökkentő hatás hosszútávú kezelés során is megmarad. A kezelés megszakítása után a vérnyomás fokozatosan visszatér a kiindulási értékre. Rebound hipertóniát nem figyeltek meg.

Az irbezartán és a tiazid típusú diuretikumok vérnyomáscsökkentő hatása additív. Azon betegek esetében, akiknek a vérnyomása irbezartánnal egyedül nem szabályozható megfelelően, hidroklorotiazid alacsony dózisának (12,5 mg) az irbezartán napi dózisához történő hozzáadása további 7-10/3-6 Hgmm (szisztolés/diasztolés) vérnyomáscsökkenést eredményez a placebohoz képest.

A Karvea hatékonyságát sem a beteg életkora, sem a neme nem befolyásolja. Mint más, a renin-angiotenzin rendszert befolyásoló gyógyszerek esetében, a feketebőrű hipertóniás betegek kifejezetten kevésbé reagálnak az irbezartán monoterápiára. Ha irbezartánt kis dózisú hidroklorotiaziddal (pl. napi 12,5 mg) adnak együtt, a vérnyomáscsökkentő válasz megközelíti a fehérbőrű betegek esetén kapottat.

Nincsen klinikailag számottevő hatása a szérum húgysavszintre és a húgysav szekrécióra.

Gyermekek és serdülők:

318 hipertóniás vagy kockázatnak kitett (diabéteszes, hipertónia a családi anamnézisben) 6 és 16 év közötti gyermek és serdülőkorú betegnél 3 hetes periódusban vizsgálták 0,5 mg/ttkg (kis dózis), 1,5 mg/ttkg (közepes dózis) és 4,5 mg/ttkg (magas dózis) céldózisokra titrált irbezartán vérnyomáscsökkentő hatását.

A harmadik hét végére a kezdeti értékhez viszonyított átlagos vérnyomás csökkenés az elsődleges hatékonysági változóban, az ülő helyzetben mért legalacsonyabb szisztolés vérnyomásértékében (SeSBP) 11,7 Hgmm (kis dózis esetén), 9,3 Hgmm (közepes dózis esetén), és 13,2 Hgmm (nagy dózis esetén) volt. Ezek között a dózisok között nem volt szignifikáns eltérés tapasztalható. Az ülő helyzetben mért legalacsonyabb diasztolés vérnyomásérték (SeDBP) korrigált átlagos változásai a következők voltak: 3,8 Hgmm (kis dózis esetén), 3,2 Hgmm (közepes dózis esetén), 5,6 Hgmm (nagy dózis esetén). Az ezt követő két héten keresztül miután a betegek újra randomizálásra kerültek és vagy a hatóanyagra vagy placebóra lettek beállítva, a placebót kapó betegek SeSBP és SeDBP értékei sorrendben 2,4 Hgmm-es és 2,0 Hgmm-es emelkedést mutattak, összehasonlítva a minden irbezartán dózist kapók esetén észlelt ugyanazn paraméterek +0,1 Hgmm-es és -0,3 Hgmm-es változásával (lásd a 4.2 pontot).

Hipertónia és 2-es típusú diabéteszes vesekárosodás:

Az "Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)" vizsgálat igazolta, hogy az irbezartán csökkenti a krónikus veseelégtelenségben szenvedő és proteinuriás betegeknél a vesebetegség progresszióját. Az IDNT kettősvak, kontrolllos, morbiditási és mortalitási végpontokat követő klinikai vizsgálat volt, ahol

az irbezartánt amlodipinnel és placebóval hasonlították össze. 1715 hipertóniás, 2-es típusú diabéteszes, ≥ 900 mg/nap proteinuriás és 1,0-3,0 mg/dl szérumban kreatininszintű betegnél végzett vizsgálatban a Karvea hosszútávú hatását (átlagosan 2,6 év) vizsgálták a vesebetegség progressziójára és az önmortalitásra. A betegeket 75 mg-ról a 300 mg-os fenntartó Karvea dóziséig titrálták, amlodipint 2,5-10 mg dózistartományban kaptak, míg a placebót a tolerálhatóságnak megfelelően szedték. A betegek minden csoportban rendszerint 2-4 egyéb vérnyomáscsökkentő gyógyszert is kaptak (azaz diuretikumot, béta-blokkolót és alfa-blokkolót) a $\leq 135/85$ Hgmm célvérnyomás elérése érdekében, vagy > 160 Hgmm kiindulási szisztolés érték esetén 10 Hgmm-es csökkenés elérésére. A placebo csoportban a betegek 60%-a, az irbezartán-csoportban 76%-a, az amlodipin-csoportban pedig 78%-a érte el a célvérnyomást. Az irbezartán szignifikánsan csökkentette a relatív kockázatot az elsődleges kombinált végpont, azaz a szérumban kreatinin megduplázódása, a vesebetegség végstádiuma (ESRD), vagy az önmortalitás vonatkozásában. Az elsődleges renális végpontot az irbezartán-csoportban a kezelt betegek hozzávetőlegesen 33%-a érte el, szemben a placebocsoport 39%-ával, ill. az amlodipin-csoport 41%-ával [20% relatív kockázatszkkenés a placebóhoz ($p = 0,024$) és 23% relatív kockázatszkkenés az amlodipinhez ($p = 0,006$) képest]. Mikor az elsődleges végpont komponenseit külön elemezték, az önmortalitást illetően nem észleltek hatást, de pozitív trend volt észlelhető az ESRD csökkenését illetően, és szignifikáns kisebb volt a szérumban kreatininszint megduplázódásának gyakorisága is.

A kezelés hatékonyságának értékelése során a nem, a rassz, az életkor, a diabétesz fennállásának időtartama, a kiindulási vérnyomás, a szérumban kreatininszintje és az albumin ürülési ráta szerinti alcsoportok eredményeit elemezték. A nők és fekete bőrű betegek alcsoportjában, amelyek a vizsgálati betegpopuláció 32%-át ill. 26%-át képviselték, a renális hatékonyság nem volt bizonyított, bár a konfidencia intervallum azt nem zárta ki. A fatális és nem fatális cardiovascularis eseményeket, mint másodlagos végpontokat illetően a teljes populációt figyelembe véve nem volt különbség a három csoport között, bár a nem fatális MI incidenciája a nők körében növekedett, és a nem fatális MI incidenciája a férfiak körében csökkent az irbezartán-csoportban a placebóhoz viszonyítva. A nem fatális MI és stroke incidenciájának növekedése volt észlelhető nőknél az irbezartán csoportban, az amlodipin-csoporthoz viszonyítva, míg a szívelégtelenség miatti hospitalizáció a teljes populáció vonatkozásában csökkent. Mindazonáltal nincs megfelelő magyarázat a nők körében észlelt eredményt illetően.

Az "Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients With type 2 Diabetes Mellitus (IRMA 2)" vizsgálat kimutatta, hogy 300 mg irbezartán késlelteti a manifest proteinuria progresszióját microalbuminuriás betegeknél. Az IRMA 2 placebokontrollos, kettős vak, morbiditási végpontot vizsgáló tanulmány volt, melyet 590, 2-es típusú diabéteszes, microalbuminuriás (30-300 mg/nap), normál vesefunkciójú (szérumban kreatininszint $\leq 1,5$ mg/dl férfiaknál és $< 1,1$ mg/dl nőknél) beteg részvételével végeztek. A vizsgálat a Karvea hosszú távú (2 év) hatását vizsgálta a klinikai (manifest) proteinuria kialakulására (vizelet albumin exkreciós ráta (UAER) > 300 mg/nap és az UAER alapértékhez viszonyított legalább 30%-os növekedése). Az előre meghatározott célvérnyomás $\leq 135/85$ Hgmm volt. A betegek, amennyiben szükséges volt, más vérnyomáscsökkentőt is kaptak (kivéve ACE-gátlót, angiotenzin-II-receptor-blokkolót és dihidropiridin típusú kalciumcsatorna-blokkolót) a célvérnyomás elérése érdekében. Míg az összes csoportban hasonló vérnyomásérték volt elérhető, a 300 mg irbezartán-csoportban kevesebb beteg érte el a manifest proteinuria végpontot (5,2%), mint a placebót (14,9%), ill. a 150 mg irbezartánt szedő csoportban (9,7%). Ez 70%-os relatív kockázatszkkenést (RRR) jelentett a nagyobb irbezartán dózis javára a placebóhoz képest ($p = 0,0004$). A kezelés első három hónapjában ezt nem kísérte a glomerulus filtrációs ráta javulása. A klinikai proteinuria progressziójának lassulása viszont már az első három hónap során jelentkezett, és a teljes 2 éves periódus alatt folytatódott. A normoalbuminuriás állapot helyreállása (< 30 mg/nap) nagyobb arányban fordult elő a 300 mg irbezartánnal kezelt csoportban (34%), mint a placebocsoportban (21%).

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) kettős blokádjá

Két nagy, randomizált, kontrollos vizsgálatban (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) és VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs

Nephropathy in Diabetes)) vizsgálták egy ACE-gátló és egy angiotenzin-II-receptor-blokkoló kombinált alkalmazását. Az ONTARGET vizsgálatot olyan betegeknek végezték, akiknek a kórtörténetében kardiovaszkuláris vagy cerebrovaszkuláris betegség, vagy szervkárosodással járó 2-es típusú diabetes mellitus szerepelt. A VA NEPHRON-D vizsgálatot 2-es típusú diabetesben és diabeteses nephropathiában szenvedő betegeknek végezték.

Ezek a vizsgálatok nem mutattak ki szignifikánsan előnyös hatásokat a renális és/vagy kardiovaszkuláris kimenetel és a mortalitás vonatkozásában, miközben a monoterápia esetén megfigyelthez képest nőtt a hiperkalémia, akut veseelégtelenség és/vagy hipotenzió kockázata. A hasonló farmakodinámiai tulajdonságok alapján ezek az eredmények más ACE-gátlók és angiotenzin-II-receptor-blokkolók esetében is relevánsak.

Az ACE-gátlók és angiotenzin-II-receptor-blokkolók nem alkalmazhatók egyidejűleg diabeteses nephropathiában szenvedő betegeknek.

Az ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) vizsgálat célja az volt, hogy megállapítsák, előnyös-e egy standard ACE-gátló- vagy egy angiotenzin-II-receptor-blokkoló-kezelés kiegészítése aliszkirénnel 2-es típusú diabetesben és krónikus vesebetegségben, illetve kardiovaszkuláris betegségben vagy mindkettőben szenvedő betegeknek. A vizsgálatot idő előtt leállították, mert nőtt a mellékhatások kockázata. A kardiovaszkuláris eredetű halál és a stroke szám szerint gyakoribb volt az aliszkirén-csoportban, mint a placebocsoportban, és a jelentős mellékhatások illetve súlyos mellékhatások (hiperkalémia, hipotenzió és veseműködési zavar) is gyakoribbak voltak az aliszkirén-csoportban, mint a placebocsoportban.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Per os adagolás után az irbeztartán jól felszívódik: abszolút biohasznosulása a vizsgálatok szerint kb. 60-80%. Egyidejű étkezés nem befolyásolja az irbeztartán biohasznosulását.

Eloszlás

Plazmafehérjéhez kötődése kb. 96%-os, a vér alakos elemeihez elhanyagolható mértékben kötődik. Eloszlási térfogata 53-93 liter.

Biotranszformáció

¹⁴C-izotóppal jelzett irbeztartán *per os* vagy intravénás adagolását követően a plazma keringő radioaktivitásának 80-85%-a tulajdonítható változatlan irbeztartánnak. Irbeztartánt a máj metabolizálja glükuronidkonjugáció és oxidáció révén. A fő keringő metabolit az irbeztartán-glükuronid (kb. 6%). *In vitro* vizsgálatok szerint irbeztartánt elsősorban a citokróm P450 CYP2C9 enzim oxidálja; a CYP3A4 izoenzim hatása elhanyagolható.

Linearitás/nem-linearitás

Az irbeztartán a 10 és 600 mg közötti dózistartományban lineáris és dózisfüggő farmakokinetikát mutat. Az arányosnál kisebb növekedést figyeltek meg 600 mg (a maximális javasolt dózis kétszerese) feletti adag *per os* bevétele után; aminek mechanizmusa nem ismert. A plazmakoncentráció csúcstértékét *per os* beadás után 1,5-2 órával éri el. A teljes test- és vese clearance értéke 157-176 ml/perc, ill. 3-3,5 ml/perc. Az irbeztartán terminális eliminációs felezési ideje 11-15 óra. Dinamikus egyensúlyi plazmakoncentráció 3 nappal a napi egyszeri adagolás megkezdése után áll be. Ismételt napi egyszeri adagolás után az irbeztartán limitált kumulációja (< 20%) figyelhető meg a plazmában. Egy vizsgálatban kissé magasabb irbeztartán plazmakoncentrációkat mértek hipertóniás nőknél. Azonban az irbeztartán felezési idejében és akkumulációjában nem volt különbség. Dózismódosításra a nőknél nem volt szükség. Az irbeztartán AUC és C_{max} értékei magasabbak voltak

időseknél (≥ 65 év), mint fiatal egyéneknél (18-40 év). Azonban a terminális felezési idő jelentősen nem változott. Dózismódosításra idős emberek esetében nem volt szükség.

Elimináció

Az irbezartán és metabolitjai részben az epével, részben a vesén át választódnak ki. ^{14}C -izotóppal jelzett irbezartán *per os* és intravénás adagolása után a radioaktivitás kb. 20%-a nyerhető vissza a vizeletből és a többi a székletből. A dózis kevesebb mint 2%-a ürül a vizeletben változatlan irbezartán formájában.

Gyermekek és serdülők

Az irbezartán farmakokinetikáját 23 hipertóniás gyereknél vizsgálták napi egyszeri és többszöri dózis (2 mg/ttkg) beadása után naponta maximum 150 mg-ot adva, 4 héten keresztül. A 23 gyermek közül 21 gyermeknél lehetett a farmakokinetikát a felnőttekével összehasonlítani (12 gyermek 12 év feletti, 9 gyermek 6 és 12 év közötti). Az eredmények azt mutatták, hogy a $C_{\max}$, AUC és clearance-értékek hasonlóak azokkal a felnőtt betegekkel megfigyelt adatokkal, akik naponta 150 mg irbezartánt kaptak. Az irbezartán korlátozott akkumulációját (18%) figyelték meg a plazmában a napi egyszeri dózis ismételt beadása esetén.

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő vagy hemodialízis kezelésben részesülő betegeknek az irbezartán farmakokinetikai paraméterei nem változnak szignifikánsan. Az irbezartán hemodialízissel nem távolítható el.

Májkárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos cirrhosisban szenvedő betegeknek az irbezartán farmakokinetikai paraméterei nem változnak szignifikánsan.

Súlyos májkárosodásban nem végeztek vizsgálatokat.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Nem-klinikai biztonságossági vizsgálatokban irbezartán nagy dózisa a vörösvértest paraméterek csökkenését okozták. Nagyon nagy dózisokban patkányoknál és makákóknál a vese degeneratív elváltozásait idézte elő (interstitialis nephritis, tubularis distensio, bazofil tubulusok, a plazma karbamid- és kreatinin-koncentráció emelkedése), amelyeket az irbezartán vérnyomáscsökkentő hatása következtében lecsökkent veseperfúzió tulajdonítanak. Ezen felül az irbezartán a juxtaglomeruláris sejtek hyperplasiáját/ hypertrophiáját okozta. Ezt az elváltozást az irbezartán farmakológiai hatásának tulajdonították, amelynek klinikai jelentősége csekély.

Mutagenitásra, klasztogenitásra vagy karcinogenitásra utaló bizonyítékok nem voltak észlelhetők.

A hím és nőstény patkányokkal végzett vizsgálatokban nem befolyásolta a termékenységet és a szaporodási teljesítményt.

Állatoknál végzett vizsgálatok során az irbezartán patkány foetusokban átmeneti toxikus hatásokat okozott (fokozott vesemedence cavitatio, uretertágulat vagy subcutan oedema), amelyek a születés után megszűntek. Nyulak esetében szignifikáns anyai toxicitást, egyebek között mortalitást okozó dózisok mellett abortust és korai felszívódást tapasztaltak. Teratogén hatást sem patkánynál, sem nyúlánál nem figyeltek meg. Az állatoknál végzett vizsgálatokban a radioaktív izotóppal jelölt irbezartánt kimutatták a patkány- és nyúlmagzatokban. Az irbezartán kiválasztódott a szoptató patkányok tejébe.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

mikrokristályos cellulóz
kroszkarmellóz-nátrium
laktóz-monohidrát
magnézium-sztearát,
víztartalmú kolloid szilícium-dioxid
előzselatinizált kukoricakeményítő
poloxamer 188

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

14 db tabletta PVC/PVDC//alumínium buboréksomagolásban, dobozban.
28 db tabletta PVC/PVDC//alumínium buboréksomagolásban, dobozban.
56 db tabletta PVC/PVDC//alumínium buboréksomagolásban, dobozban.
98 db tabletta PVC/PVDC//alumínium buboréksomagolásban, dobozban.
56 x 1 tabletta adagonként perforált, PVC/PVDC//alumínium buboréksomagolásban, dobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 1997. augusztus 27.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2007. augusztus 27.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
<http://www.ema.europa.eu/> található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Karvea 300 mg tabletta.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

300 mg irbezartánt tartalmaz tablettánként.

Ismert hatású segédanyag: 61,50 mg laktóz-monohidrátot tartalmaz tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Tabletta.

Fehér vagy csaknem fehér, domború felületű, ovális alakú, egyik oldalán szív alakú mélynyomású jelzéssel, másik oldalán 2773 mélynyomású jelzéssel ellátott tabletta.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Karvea esszenciális hipertónia kezelésére javallott felnőttek részére.

Javallott továbbá hipertóniás, 2-es típusú diabéteszes felnőtt betegek vesebetegségének kezelésére, a vérnyomáscsökkentő gyógyszeres kezelés részeként (lásd 4.3, 4.4, 4.5 és 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A szokásos javasolt kezdő és fenntartó dózis naponta egyszer 150 mg, étkezés közben vagy attól függetlenül bevéve. Karvea 150 mg-os napi egyszeri dózisa a vérnyomást 24 órán át jobban szabályozza, mint a 75 mg-os dózis. Azonban megfontolandó a terápia 75 mg-mal való kezdése, különösen hemodializált betegek és 75 évesnél idősebbek esetében.

Azoknál a betegeknél, akiknek a vérnyomása napi egyszeri 150 mg-os dózissal nem állítható be, a Karvea dózisa 300 mg-ra emelhető, vagy más vérnyomáscsökkentővel kombinálható (lásd 4.3, 4.4, 4.5 és 5.1 pont). Különösen a diuretikumokkal való kombináció, pl. hidroklorotiazid additív hatását igazolták Karvea esetében (lásd 4.5 pont).

Hipertóniás, 2-es típusú diabéteszes betegek esetén a kezdő dózis napi egyszer 150 mg irbezartán, amely napi egyszer 300 mg-ig emelhető. Ez a vesebetegség kezelésének preferált fenntartó dózisa.

Hipertóniás, 2-es típusú diabéteszes betegeknél a Karvea vesére gyakorolt kedvező hatásainak igazolása olyan vizsgálatokon alapszik, amelyekben az irbezartánt a célvérnyomás elérése érdekében szükség szerint, más vérnyomáscsökkentő gyógyszerekkel együtt alkalmazták (lásd 4.3, 4.4, 4.5 és 5.1 pont).

Különleges betegcsoportok

Veseelégtelenség

Dózismódosításra nincs szükség vesekárosodásban szenvedő betegek esetében. Kisebb kezdő dózis (75 mg) alkalmazása megfontolandó hemodialízis alatt lévő betegeknél (lásd 4.4 pont).

Májkárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban dózismódosításra nincs szükség. Súlyos májkárosodással kapcsolatban nincs klinikai tapasztalat.

Idősek

Bár a terápia 75 mg-os dózissal való kezdése megfontolandó a 75 évesnél idősebb betegek esetében, dózismódosításra általában nincs szükség az időseknél.

Gyermekek és serdülők

A Karvea biztonságosságát és hatásosságát 0-18 éves gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8, 5.1 és 5.2 pontban található, de az adagolásra vonatkozó javaslat nem adható.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával, vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

A terhesség második és harmadik trimesztere (lásd 4.4 és 4.6 pont).

A Karvea egyidejű alkalmazása aliszkirén-tartalmú készítményekkel ellenjavallt diabetes mellitusban szenvedő vagy károsodott veseműködésű betegeknél ($GFR < 60 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$) (lásd 4.5 és 5.1 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Intravasculáris volumendeplécio: szimptómás hipotenzió, főleg az első dózis után, előfordulhat olyan betegeknél, akik intenzív diuretikus terápia, sószegény étrend, hasmenés vagy hányás következtében volumen- és/vagy nátriumhiányos állapotban vannak. Ezeket az állapotokat a Karvea-kezelés megkezdése előtt rendezni kell.

Renovascularis hypertonia: fokozott a súlyos hipotenzió és veseelégtelenség kockázata, ha kétoldali arteria renalis stenosisban vagy szoliter vese arteriájának stenosisában szenvedő betegeket a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszert befolyásoló gyógyszerekkel kezelnek. Bár ezt Karvea-val kapcsolatban nem írták le, hasonló hatással angiotenzin-II-receptor-antagonisták esetében számolni kell.

Vesekárosodás és vesetranszplantáció: ha a Karvea-t vesekárosodásban szenvedő betegeknek adagolják, javasolt a szérum kálium- és kreatininszintjének rendszeres ellenőrzése. Vesetranszplantáción frissen átesett betegek Karvea-kezelésével kapcsolatban nincs tapasztalat.

Hipertóniás, 2-es típusú diabéteszes és vesekárosodásban szenvedő betegek: egy előrehaladott vesebetegségben szenvedők körében végzett vizsgálat keretében készült analízisben az irbeztartán renalis és cardiovascularis eseményekre gyakorolt hatása nem volt azonos minden alcsoportban. Az eredmények különösen a nők és a nem fehér bőrszínű betegek esetében tűntek kevésbé kedvezőnek (lásd 5.1 pont).

A renin-angiotenzin-aldoszteron-rendszer (RAAS) kettős blokádjá: bizonyíték van rá, hogy az ACE-gátlók, angiotenzin-II-receptor-blokkolók vagy aliszkirén egyidejű alkalmazása fokozza a hipotenzió, hiperkalémia és csökkent veseműködés (beleértve az akut veseelégtelenség) kockázatát. A RAAS ACE-gátlók, angiotenzin-II-receptor-blokkolók vagy aliszkirén kombinált alkalmazásával történő kettős blokádjá ezért nem javasolt (lásd 4.5 és 5.1 pont).

Ha a kettős-blokád kezelést abszolút szükségesnek ítélik, ez csak szakorvos felügyeletével, a vesefunkció, elektrolitszintek és a vérnyomás gyakori és szoros ellenőrzése mellett történhet. Az ACE-gátlók és angiotenzin-II-receptor-blokkolók egyidejű alkalmazása diabeteses nephropathiában szenvedő betegeknél nem javasolt.

Hyperkalaemia: a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszert befolyásoló más gyógyszerekhez hasonlóan a Karvea-kezelés hatására is előfordulhat hyperkalaemia, főleg vesekárosodásban, diabeteses vesekárosodás esetén fennálló proteinuria során, és/vagy szívelégtelenségben. Javasolt a szérum káliumszintjének szoros monitorozása a kockázatnak kitett betegeknél (lásd 4.5 pont).

Hypoglykaemia: A Karvea hypoglykaemiát okozhat, különösen diabetesben szenvedő betegeknél. Insulinnal vagy antidiabetikumokkal kezelt betegeknél mérlegelni kell a megfelelő vércukorszint-ellenőrzést és amennyiben indokolt, az inzulin vagy az antidiabetikum dózismódosítása szükséges lehet (lásd 4.5 pont).

Intestinalis angiooedema:

Intestinalis angiooedemáról számoltak be angiotenzin II-receptor-blokkolóval (többek között a Karvea-val) kezelt betegek esetén (lásd 4.8 pont). Ezeknél a betegeknél abdominalis fájdalom, hányinger, hányás és hasmenés jelentkezett. A tünetek az angiotenzin-II-receptor-blokkolóval végzett kezelés leállítását követően megszűntek. Amennyiben intestinalis angiooedemát diagnosztizálnak, a Karvea-kezelést le kell állítani, és a beteget megfelelően monitorozni kell mindaddig, amíg a tünetek teljes mértékben meg nem szűnnek.

Lítium: a Karvea együttadása lítiummal nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Aorta és mitrális billentyű stenosis, obstruktív hypertrophiás cardiomyopathia: mint minden más értágítóval kapcsolatban, különös óvatosság ajánlott aorta stenosisban vagy mitralis stenosisban, illetve obstruktív hypertrophiás cardiomyopathiában szenvedő betegek kezelése esetében.

Primer aldosteronizmus: primer aldosteronizmusban szenvedő betegek általában nem reagálnak a renin-angiotenzin rendszer gátlása révén ható vérnyomáscsökkentő gyógyszerekre. Ezért Karvea alkalmazása nem javasolt.

Általános tudnivalók: olyan betegeknél, akiknek értónusa és veseműködése túlnyomórészt a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer aktivitásától függ (pl. súlyos pangásos szívelégtelenség vagy vesekárosodás, beleértve az arteria renalis stenosis), az ezen rendszert befolyásoló angiotenzinkonvertálóenzim-gátlókkal, illetve angiotenzin-II-receptor-antagonistákkal való kezelést akut hipotenzió, azotemia, oliguria, vagy ritkán akut veseelégtelenség kialakulásával hozták összefüggésbe (lásd 4.5 pont). Mint bármely más vérnyomáscsökkentő gyógyszer esetében, a vérnyomás túlzott mértékű csökkenése ischaemiás szívbetegségben vagy ischaemiás cardiovascularis betegségben szívinfarktus vagy stroke bekövetkezéséhez vezethet.

Mint ahogy az angiotenzinkonvertálóenzim-gátlóknál is észlelték, az irbezartán és más angiotenzin-antagonisták a vérnyomáscsökkentés tekintetében kevésbé hatékonyak a fekete bőrszínű betegeknél, mint a nem fekete bőrszínűek esetében, lehetséges hogy a fekete bőrszínű hipertóniás populációban nagyobb számban előforduló alacsony reninszint miatt (lásd 5.1 pont).

Terhesség: angiotenzin-II (ATII)-receptor-antagonistával történő kezelést terhesség alatt nem szabad elkezdni. Hacsak az ATII-receptor-antagonistával történő kezelés folytatása nem elengedhetetlen, a terhességet tervező betegeket olyan más antihipertenzív kezelésre kell átállítani, melynek a terhesség alatti alkalmazásra vonatkozó biztonságossági profilja megalapozott. Terhesség megállapítását

követően az ATII-receptor-antagonista szedését azonnal abba kell hagyni és amennyiben szükséges, egy másik kezelést kell elkezdeni (lásd 4.3 és 4.6 pont).

Gyermekek és serdülők: az irbezartán 6 és 16 év közötti gyermekeknél és serdülőknél vizsgálták, de a jelenleg rendelkezésre álló adatok nem elegendőek az alkalmazás kiterjesztésére gyermekeknél és serdülőknél addig, amíg további adatok nem állnak rendelkezésre (lásd a 4.8, 5.1 és 5.2 pontokat).

Segédanyagok:

A Karvea 300 mg tabletta laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktázhiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

A Karvea 300 mg tabletta nátriumot tartalmaz. A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerköcsönhatások és egyéb interakciók

Diuretikumok és más vérnyomáscsökkentő gyógyszerek: más vérnyomáscsökkentő gyógyszerek fokozhatják az irbezartán hipotenzív hatását; mindazonáltal Karvea-t biztonságosan alkalmaztak más vérnyomáscsökkentőkkel, mint pl. béta-blokkolókkal, tartós hatású kalciumcsatorna-blokkolókkal és tiazid diuretikumokkal való kombinációkban. A Karvea-terápia megkezdésekor a diuretikumok nagy dóziséval végzett előzetes kezelés volumendepléciót okozhat és hipotenzió kockázatát okozhatja (lásd 4.4 pont).

Aliszkirén-tartalmú készítmények vagy ACE-gátlók: a klinikai vizsgálati adatok azt mutatták, hogy a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszernek (RAAS) ACE-gátlók, angiotenzin-II-receptor-blokkolók vagy aliszkirén kombinációjával történő kettős blokkádja nagyobb gyakorisággal okoz mellékhatásokat, például hipotenziót, hiperkalémiát vagy beszűkült veseműködést (többek között akut veseelégtelenséget), mint csak egyféle RAAS-ra ható szer alkalmazása (lásd 4.3, 4.4 és 5.1 pont).

Káliumpótlók és káliummegtakarító diuretikumok: a renin-angiotenzin rendszert befolyásoló más gyógyszerekkel nyert tapasztalat alapján a káliummegtakarító diuretikumok, a káliumpótlók, a káliumtartalmú sópótlók vagy egyéb, a szérumban káliumszintjét növelő gyógyszerek (pl. heparin) együttes alkalmazása a szérumban káliumszint emelkedését idézheti elő, ezért együttadásuk nem ajánlott (lásd 4.4 pont).

Lítium: a lítium és az ACE-gátlók együttes alkalmazásakor a szérumban lítiumkoncentráció és toxicitás reverzibilis növekedéséről számoltak be. Ezideig nagyon ritkán hasonló hatást írtak le irbezartánnal. Ezért ez a kombináció nem ajánlott (lásd 4.4 pont). Amennyiben mégis szükséges a kombináció alkalmazása, akkor a szérumban lítiumszintjének gondos monitorozása ajánlott.

Nem-szteroid gyulladáscsökkentők: angiotenzin-II-receptor-antagonisták és nem-szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek egyidejű alkalmazásakor (pl. szelektív COX-2 gátlók, acetilszalicilsav [> 3 g/nap], és nem szelektív nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek) az antihipertenzív hatás csökkenése fordulhat elő.

Mint az ACE gátlók esetén, az angiotenzin-II-receptor-antagonisták és a nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek egyidejű alkalmazásakor a vesefunkció romlásának kockázata fokozódhat, beleértve a lehetséges akut veseelégtelenséget és a szérumban káliumszintjének emelkedését, különösen olyan betegeknél, akiknek már korábban is vesekárosodás állt fenn. Kombinációs kezelés alkalmazása körültekintést igényel, különösen az időseknél. A betegeket megfelelően hidratálni kell és megfontolandó a vesefunkció ellenőrzése az egyidejű terápia megkezdését követően, valamint azt követően rendszeresen.

Repaglinid: az irbezartán gátolhatja az OATP1B1 transzportert. Egy klinikai vizsgálatban arról számoltak be, hogy az irbezartán a repaglinid (OATP1B1 szubsztrát) C_{max} értékét 1,8-szorosra, az AUC értékét pedig 1,3-szorosra növelte, amikor az irbezartánt 1 órával a repaglinid előtt alkalmazták. Egy másik vizsgálatban nem számoltak be releváns farmakokinetikai kölcsönhatásról a két gyógyszer

egyidejű alkalmazásakor. Ezért szükséges lehet az antidiabetikus kezelés, mint például a repaglinid adagolásának módosítása (lásd 4.4 pont).

Egyéb kölcsönhatások irbezartánnal: klinikai vizsgálatokban az irbezartán farmakokinetikáját a hidroklorotiazid nem befolyásolja. Az irbezartán főleg a CYP2C9 és kisebb mértékben glükuronidáció által metabolizálódik. Szignifikáns farmakokinetikai vagy farmakodinamikai kölcsönhatást nem tapasztaltak az irbezartán és a warfarin – a CYP2C9 által metabolizálódó gyógyszer – együttes alkalmazásakor. A CYP2C9 induktorok hatását – ilyen a rifampicin – nem vizsgálták az irbezartán farmakokinetikájára vonatkozóan. A digoxin farmakokinetikáját az irbezartán együttes adagolása nem befolyásolta.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Az ATII-receptor-antagonisták alkalmazása nem javasolt a terhesség első trimeszterében (lásd 4.4 pont). Az ATII-receptor-antagonisták alkalmazása ellenjavallt a terhesség második és harmadik trimeszterében (lásd 4.3 és 4.4 pont).

A terhesség első harmada alatti ACE-gátló expozíciót követő teratogenitási kockázatra vonatkozó epidemiológiai bizonyíték nem volt meggyőző, a kockázat kis mértékű növekedése azonban nem zárható ki. Mivel az angiotenzin-II (ATII)-receptor-antagonisták alkalmazásával járó kockázatra vonatkozóan nem állnak rendelkezésre kontrolltalan epidemiológiai adatok, hasonló kockázattal lehet számolni ezen gyógyszer-csoport esetén is. Hacsak az angiotenzin-II (ATII)-receptor-antagonistákkal történő kezelés folytatása nem elengedhetetlen, a terhességet tervező betegeket olyan más antihipertenzív kezelésre kell átállítani, melynek a terhesség alatti alkalmazásra vonatkozó biztonságossági profilja megalapozott. Terhesség megállapítását követően az ATII-receptor-antagonista szedését azonnal abba kell hagyni és amennyiben szükséges, egy másik kezelést kell elkezdeni.

Az angiotenzin-II-receptor-antagonista kezelés a terhesség második és harmadik harmadában ismerten magzati toxicitást (csökkent vesefunkció, oligohydramnion, a koponya-csontosodás retardációja) és újszülöttkori toxicitást (veseelégtelenség, hipotenzió, hyperkalaemia) okoz (lásd 5.3 pont). Amennyiben az ATII-receptor-antagonista-expozíció a terhesség második trimeszterétől kezdve történt, a vesefunkció és a koponya ultrahangvizsgálata javasolt. Azokat a csecsemőket, akiknek édesanyja angiotenzin-II-receptor-antagonistát szedett, hipotenzió kialakulásának észlelése érdekében szoros megfigyelés alatt kell tartani (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Szoptatás

Mivel a Karvea szoptatás alatti alkalmazásával kapcsolatban nem áll rendelkezésre információ, a Karvea alkalmazása nem javasolt, és ajánlatos olyan másik kezeléseket előnyben részesíteni, melyek biztonságossági profiljai – a szoptatás alatti alkalmazásra vonatkozóan – jobban megalapozottak, különösen újszülöttek és koraszülöttek szoptatása esetén.

Nem ismert, hogy az irbezartán vagy az irbezartán metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe.

A rendelkezésre álló, patkányokon végzett kísérletek során nyert farmakodinamiai / toxikológiai adatok az irbezartán vagy az irbezartán metabolitjainak kiválasztódását igazolták az anyatejbe (részletesen lásd 5.3 pont).

Termékenység

Az irbezartán nem volt hatással a kezelt patkányok és utódaik termékenységére olyan dózisszintekig, amelyek már előidézték a szülői toxicitás első jeleit (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A farmakodinamikai tulajdonságai alapján nem valószínű, hogy az irbezartán befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Járművezetés vagy gépek kezelése esetén azonban figyelembe kell venni, hogy a kezelés során esetleg szédülés vagy fáradtság fordulhat elő.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Magas vérnyomásban szenvedő betegek körében végzett placebokontrollos vizsgálatokban a mellékhatások előfordulása nem különbözött az irbezartán- (56,2%) és a placebocsoport (56,5%) között. A kezelés bármely klinikai vagy laboratóriumi mellékhatás miatti megszakítása kevésbé volt gyakori az irbezartánnal (3,3%), mint a placebóval kezelt betegek esetében (4,5%). A mellékhatások gyakorisága nem volt összefüggésben a dózissal (a javasolt dózistartományban), a nemmel, az életkorral, a rasszal vagy a kezelés időtartamával.

A mikroalbuminuriás, normális vesefunkcióval rendelkező diabéteszes hipertóniás betegeknek orthostatikus szédülést és orthostatikus hipotenziót jelentettek a betegek 0,5%-ánál (nem gyakori), de nagyobb arányban, mint a placebót kapóknál meghaladó mértékben.

Az alábbi táblázat azokat a mellékhatásokat mutatja be, amelyekről az irbezartánnal kezelt, 1965 magas vérnyomással rendelkező beteget magába foglaló placebokontrollos vizsgálatokban számoltak be. A csillaggal jelzett kifejezések azokra a mellékhatásokra vonatkoznak, amelyeket diabéteszes, hipertóniás, krónikus veseelégtelenségben szenvedő és manifeszt proteinuriás betegek több mint 2%-ánál, és a placebocsoportnál megfigyeltet meghaladó gyakorisággal jelentettek.

Az alább felsorolt mellékhatások előfordulási gyakoriságainak megadása a következő megállapodást követi: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

A további, forgalomba kerülés után szerzett tapasztalatok során jelentett mellékhatások szintén felsorolásra kerültek. Ezek a mellékhatások spontán jelentésekből származnak.

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Nem ismert: anaemia, thrombocytopenia

Immunrendszeri betegségek és tünetek

Nem ismert: túlérzékenységi reakciók, mint például angioödéma, bőrkiütések, urticaria
anafilaxiás reakció, anafilaxiás sokk

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek

Nem ismert: hyperkalaemia, hypoglykaemia

Idegrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: szédülés, orthostaticus szédülés*
Nem ismert: vertigo, fejfájás

A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei

Nem ismert: tinnitus

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

Nem gyakori: tachycardia

Érbetegségek és tünetek

Gyakori: orthostaticus hypotonia*

Nem gyakori: kipirulás

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

Nem gyakori: köhögés

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: hányinger/hányás

Nem gyakori: hasmenés, dyspepsia/gyomorégés

Ritka: intestinalis angiooedema

Nem ismert: dysgeusia

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

Nem gyakori: sárgaság

Nem ismert: hepatitis, májműködési zavar

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Nem ismert: leukocytoclasticus vasculitis

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei

Gyakori: csont- és izomfájdalmak*

Nem ismert: arthralgia, myalgia (mely néhány esetben emelkedett plazma kreatinin-kináz-szinttel társult), izomgörcsök

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek

Nem ismert: veseműködés károsodása, beleértve a kockázatnak kitett betegeknek a veseelégtelenséget is (lásd 4.4 pont)

A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek

Nem gyakori: szexuális diszfunkció

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

Gyakori: fáradtság

Nem gyakori: mellkasi fájdalom

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei

Nagyon gyakori: Hyperkalaemia* gyakrabban fordult elő az irbeizartánnal kezelt diabéteszes betegeknek, mint a placebo-csoportban. A diabéteszes, hipertóniás, microalbuminuriás és normális vesefunkcióval rendelkező betegeknek a hyperkalaemia ($\geq 5,5$ mEq/l) előfordulási gyakorisága 29,4% volt a 300 mg irbeizartánt szedő csoportban, és 22% a placebo-csoportban. A diabéteszes, hipertóniás, krónikus veseelégtelenségben szenvedő és manifeszt proteinuriás

betegknél a hyperkalaemia ($\geq 5,5$ mEq/l) 46,3%-nál fordult elő az irbezartán-csoportban és 26,3%-nál a placebocsoportban.

Gyakori: az irbezartánnal kezelt betegknél gyakori (1,7%) a plazma kreatin-kináz-értékének jelentős emelkedése. Ezen esetek közül egyik sem volt összefüggésbe hozható valamilyen azonosítható klinikai csont-izomrendszeri eseménnyel.

A hipertóniás, előrehaladott stádiumú diabéteszes vesebetegségben szenvedő és irbezartánnal kezelt betegek 1,7%-ánál csökkent hemoglobinszintet* tapasztaltak, amely nem volt klinikailag jelentős.

Gyermekek és serdülők

318 hipertóniás 6 és 16 év közötti gyermeket és serdülőt vizsgáltak egy randomizált klinikai vizsgálatban, és a következő mellékhatások fordultak elő a háromhetes kettős vak fázis során: fejfájás (7,9%), hipotenzio (2,2%), szédülés (1,9%), köhögés (0,9%). A vizsgálat 26 hetes, nyílt elrendezésű részében a leggyakoribb laboratóriumi eltérés a kreatinin 6,5%-os emelkedése, valamint az emelkedett CK-értékek voltak a gyógyszer szedő gyermekek 2%-ának esetében.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Nem tapasztaltak toxikus hatást olyan felnőtteknél, akik maximum 900 mg napi dózist szedtek 8 héten át. A túlادagolás leggyakrabban várható tünetei hipotenzio és tachycardia; ugyanakkor bradycardia is előfordulhat a túlادagolás következtében. A Karvea túlادagolásának kezelésével kapcsolatos speciális információ nem áll rendelkezésre. A beteget szorosan monitorozni kell és tüneti, ill. szupportív kezelést kell alkalmazni. A javasolt eljárások közé tartozik a hánytatás és/vagy a gyomormosás. Az aktív szén hasznos lehet a túlادagolás kezelésében. Az irbezartán hemodialízissel nem távolítható el.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Angiotenzin-II-antagonisták önmagukban
ATC kód C09CA04.

Hatásmechanizmus

Az irbezartán hatékony, per os aktív, szelektív angiotenzin-II-recepto-r (AT_1 típus) antagonistája. Várhatóan blokkolja az angiotenzin-II-nek az AT_1 receptor által közvetített minden hatását, függetlenül az angiotenzin-II szintézisének forrásától vagy útjától. Az angiotenzin-II (AT_1) receptorok szelektív antagonizmusa következtében emelkedik a plazma renin- és angiotenzin-II-szintje, és csökken a plazma aldoszteron-koncentrációja. A szérumban káliumszintet az irbezartán egyedül, az ajánlott dózisokban nem befolyásolja. Az irbezartán nem gátolja az ACE (kinináz-II) enzimét, amely az angiotenzin-II-t termeli és a bradikinint inaktív metabolitokká bontja le. Az irbezartán aktivitásához metabolikus aktivációra nincs szükség.

Klinikai hatásosság

Hipertónia

Az irbezartán a szívfrekvencia minimális változása mellett csökkenti a vérnyomást. A vérnyomás csökkenése dózisfüggő napi egyszeri adagolás mellett, 300 mg adagok fölött a tendencia egy plató

kialakulása felé mutat. Napi 150-300 mg dózisok a vérnyomást álló és ülő helyzetben a legalacsonyabb szint mellett is (azaz 24 órával a bevétel után) átlagosan 8-13/5-8 Hgmm-rel (szisztolés/diasztolés) nagyobb mértékben csökkentik, mint a placebo.

A vérnyomás maximális csökkenése a beadást követő 3-6 órában alakul ki, és a vérnyomáscsökkentő hatás legalább 24 órán át fennmarad. A 24. órában a vérnyomáscsökkenés az ajánlott adagok melletti diasztolés és szisztolés csúcshatás 60-70%-ának felelt meg. A napi egyszeri 150 mg-os irbezartán dózis legkisebb és 24 órás átlagos hatása hasonló az ugyanakkora összdózis napi két részben történő bevétele esetén megfigyelt hatáshoz.

A Karvea vérnyomáscsökkentő hatása 1-2 héten belül jelentkezik, a maximális hatás pedig a kezelés kezdete után 4-6 héttel alakul ki. A vérnyomáscsökkentő hatás hosszútávú kezelés során is megmarad. A kezelés megszakítása után a vérnyomás fokozatosan visszatér a kiindulási értékre. Rebound hipertóniát nem figyeltek meg.

Az irbezartán és a tiazid típusú diuretikumok vérnyomáscsökkentő hatása additív. Azon betegek esetében, akiknek a vérnyomása irbezartánnal egyedül nem szabályozható megfelelően, hidroklorotiazid kis dózisének (12,5 mg) az irbezartán napi dóziséhez történő hozzáadása további 7-10/3-6 Hgmm (szisztolés/diasztolés) vérnyomáscsökkenést eredményez a placebohoz képest.

A Karvea hatékonyságát sem a beteg életkora, sem a neme nem befolyásolja. Mint más, a renin-angiotenzin rendszert befolyásoló gyógyszerek esetében, a feketebőrű hipertóniás betegek kifejezetten kevésbé reagálnak az irbezartán monoterápiára. Ha irbezartánt kis dózisú hidroklorotiaziddal (pl. napi 12,5 mg) adnak együtt, a vérnyomáscsökkentő válasz megközelíti a fehérbőrű betegek esetén kapottat.

Nincsen klinikailag számottevő hatása a szérum húgysavszintre és a húgysav szekrécióra.

Gyermekek és serdülők

318 hipertóniás vagy kockázatnak kitett (diabéteszes, hipertónia a családi anamnézisben) 6 és 16 év közötti gyermek és serdülőkorú betegnél 3 hetes periódusban vizsgálták 0,5 mg/ttkg (kis dózis), 1,5 mg/ttkg (közepes dózis) és 4,5 mg/ttkg (nagy dózis) céldózisokra titrált irbezartán vérnyomáscsökkentő hatását.

A harmadik hét végére a kezdeti értékhez viszonyított átlagos vérnyomás csökkenés az elsődleges hatékonysági változóban, az ülő helyzetben mért legalacsonyabb szisztolés vérnyomásértékében (SeSBP) 11,7 Hgmm (kis dózis esetén), 9,3 Hgmm (közepes dózis esetén), és 13,2 Hgmm (nagy dózis esetén) volt. Ezek között a dózisok között nem volt szignifikáns eltérés tapasztalható. Az ülő helyzetben mért legalacsonyabb diasztolés vérnyomásérték (SeDBP) korrigált átlagos változásai a következők voltak: 3,8 Hgmm (kis dózis esetén), 3,2 Hgmm (közepes dózis esetén), 5,6 Hgmm (nagy dózis esetén). Az ezt követő két héten keresztül miután a betegek újra randomizálásra kerültek és vagy a hatóanyagra vagy placebo-ra lettek beállítva, a placebót kapó betegek SeSBP és SeDBP értékei sorrendben 2,4 Hgmm-es és 2,0 Hgmm-es emelkedést mutattak, összehasonlítva a minden irbezartán dózist kapók esetén észlelt ugyanazn paraméterek +0,1 Hgmm-es és -0,3 Hgmm-es változásával (lásd a 4.2 pontot).

Hipertónia és 2-es típusú diabéteszes vesekárosodás

Az "Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)" vizsgálat igazolta, hogy az irbezartán csökkenti a krónikus veseelégtelenségben szenvedő és proteinuriás betegeknél a vesebetegség progresszióját. Az IDNT kettős vak, kontrolllos, morbiditási és mortalitási végpontokat követő klinikai vizsgálat volt, ahol az irbezartánt amlodipinnel és placebóval hasonlították össze. 1715 hipertóniás, 2-es típusú diabéteszes, ≥ 900 mg/nap proteinuriás és 1,0-3,0 mg/dl szérum kreatininszintű betegnél végzett vizsgálatban a Karvea hosszútávú hatását (átlagosan 2,6 év) vizsgálták a vesebetegség progressziójára és az összmortalitásra. A betegeket 75 mg-ról a 300 mg-os fenntartó Karvea dóziséig titrálták, amlodipint 2,5-10 mg dózistartományban kaptak, míg a placebót a tolerálhatóságnak megfelelően szedték. A betegek minden csoportban rendszerint 2-4 egyéb vérnyomáscsökkentő gyógyszert is kaptak (azaz diuretikumot, béta-blokkolót és alfa-blokkolót) a $\leq 135/85$ Hgmm célvérnyomás elérése érdekében, vagy > 160 Hgmm kiindulási szisztolés érték esetén 10 Hgmm-es csökkenés elérésére. A

placebo csoportban a betegek 60%-a, az irbezartán-csoportban 76%-a, az amlodipin-csoportban pedig 78%-a érte el a célvérnyomást. Az irbezartán szignifikánsan csökkentette a relatív kockázatot az elsődleges kombinált végpont, azaz a szérum kreatininszintjének megduplázódása, a vesebetegség végstádiuma (ESRD), vagy az össz mortalitás vonatkozásában. Az elsődleges renális végpontot az irbezartán-csoportban a kezelt betegek hozzávetőlegesen 33%-a érte el, szemben a placebocsoport 39%-ával, ill. az amlodipin-csoport 41%-ával [20% relatív kockázatsökkenés a placebóhoz ($p = 0,024$) és 23% relatív kockázatsökkenés az amlodipinhez ($p = 0,006$) képest]. Mikor az elsődleges végpont komponenseit külön elemezték, az össz mortalitást illetően nem észleltek hatást, de pozitív trend volt észlelhető az ESRD csökkenését illetően, és szignifikáns kisebb volt a szérum kreatininszint megduplázódásának gyakorisága is.

A kezelés hatékonyságának értékelése során a nem, a rassz, az életkor, a diabétesz fennállásának időtartama, a kiindulási vérnyomás, a szérum kreatininszintje és az albumin ürülési ráta szerinti alcsoportok eredményeit elemezték. A nők és fekete bőrű betegek alcsoportjában, amelyek a vizsgálati betegpopuláció 32%-át ill. 26%-át képviselték, a renális hatékonyság nem volt bizonyított, bár a konfidencia intervallum azt nem zárta ki. A fatális és nem fatális cardiovascularis eseményeket, mint másodlagos végpontokat illetően a teljes populációt figyelembe véve nem volt különbség a három csoport között, bár a nem fatális MI incidenciája a nők körében növekedett, és a nem fatális MI incidenciája a férfiak körében csökkent az irbezartán csoportban a placebóhoz viszonyítva. A nem fatális MI és stroke incidenciájának növekedése volt észlelhető nőknél az irbezartán-csoportban, az amlodipin-csoporthoz viszonyítva, míg a szívelégtelenség miatti hospitalizáció a teljes populáció vonatkozásában csökkent. Mindazonáltal nincs megfelelő magyarázat a nők körében észlelt eredményt illetően.

Az "Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients With type 2 Diabetes Mellitus (IRMA 2)" vizsgálat kimutatta, hogy 300 mg irbezartán késlelteti a manifest proteinuria progresszióját microalbuminurás betegeknél. Az IRMA 2 placebokontrollos, kettős vak, morbiditási végpontot vizsgáló tanulmány volt, melyet 590, 2-es típusú diabéteszes, microalbuminuriás (30-300 mg/nap), normál vesefunkciójú (szérum kreatininszint $\leq 1,5$ mg/dl férfiaknál és $< 1,1$ mg/dl nőknél) beteg részvételével végeztek. A vizsgálat a Karvea hosszú távú (2 év) hatását vizsgálta a klinikai (manifest) proteinuria kialakulására (vizelet albumin exkréciós ráta (UAER) > 300 mg/nap és az UAER alapértékhez viszonyított legalább 30%-os növekedése). Az előre meghatározott célvérnyomás $\leq 135/85$ Hgmm volt. A betegek, amennyiben szükséges volt, más vérnyomáscsökkentőt is kaptak (kivéve ACE-gátlót, angiotenzin-II-receptor-blokkolót és dihidropiridin típusú kalciumcsatorna-blokkolót) a célvérnyomás elérése érdekében. Míg az összes csoportban hasonló vérnyomásérték volt elérhető, a 300 mg irbezartán-csoportban kevesebb beteg érte el a manifest proteinuria végpontot (5,2%), mint a placebót (14,9%), ill. a 150 mg irbezartánt szedő csoportban (9,7%). Ez 70%-os relatív kockázatsökkenést (RRR) jelentett a nagyobb irbezartán dózis javára a placebóhoz képest ($p = 0,0004$). A kezelés első három hónapjában ezt nem kísérte a glomerulus filtrációs ráta javulása. A klinikai proteinuria progressziójának lassulása viszont már az első három hónap során jelentkezett, és a teljes 2 éves periódus alatt folytatódott. A normoalbuminuriás állapot helyreállása (< 30 mg/nap) nagyobb arányban fordult elő a 300 mg irbezartánnal kezelt csoportban (34%), mint a placebocsoportban (21%).

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) kettős blokádjá

Két nagy, randomizált, kontrollos vizsgálatban (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) és VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) vizsgálták egy ACE-gátló és egy angiotenzin-II-receptor-blokkoló kombinált alkalmazását. Az ONTARGET vizsgálatot olyan betegeknél végezték, akiknek a kórtörténetében kardiovaszkuláris vagy cerebrovaszkuláris betegség, vagy szervkárosodással járó 2-es típusú diabetes mellitus szerepelt. A VA NEPHRON-D vizsgálatot 2-es típusú diabetesben és diabeteses nephropathiában szenvedő betegeknél végezték.

Ezek a vizsgálatok nem mutattak ki szignifikánsan előnyös hatásokat a renális és/vagy kardiovaszkuláris kimenetel és a mortalitás vonatkozásában, miközben a monoterápia esetén megfigyelthez képest nőtt a hiperkalémia, akut veseelégtelenség és/vagy hipotenzió kockázata. A hasonló farmakodinámiás tulajdonságok alapján ezek az eredmények más ACE-gátlók és angiotenzin-II-receptor-blokkolók esetében is relevánsak.

Az ACE-gátlók és angiotenzin-II-receptor-blokkolók nem alkalmazhatók egyidejűleg diabeteses nephropathiában szenvedő betegeknél.

Az ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) vizsgálat célja az volt, hogy megállapítsák, előnyös-e egy standard ACE-gátló- vagy egy angiotenzin-II-receptor-blokkoló-kezelés kiegészítése aliszkirénnel 2-es típusú diabetesben és krónikus vesebetegségben, illetve kardiovaszkuláris betegségben vagy mindkettőben szenvedő betegeknél. A vizsgálatot idő előtt leállították, mert nőtt a mellékhatások kockázata. A kardiovaszkuláris eredetű halál és a stroke szám szerint gyakoribb volt az aliszkirén-csoportban, mint a placebo-csoportban, és a jelentős mellékhatások illetve súlyos mellékhatások (hiperkalémia, hipotenzió és veseműködési zavar) is gyakoribbak voltak az aliszkirén-csoportban, mint a placebo csoportban.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Per os adagolás után az irbezartán jól felszívódik: abszolút biohasznosulása a vizsgálatok szerint kb. 60-80%. Egyidejű étkezés nem befolyásolja az irbezartán biohasznosulását.

Eloszlás

Plazmafehérjéhez kötődése kb. 96%-os, a vér alakos elemeihez elhanyagolható mértékben kötődik. Eloszlási térfogata 53-93 liter.

Biotranszformáció

¹⁴C-izotóppal jelzett irbezartán *per os* vagy intravénás adagolását követően a plazma keringő radioaktivitásának 80 - 85%-a tulajdonítható változatlan irbezartánnak. Irbezartánt a máj metabolizálja glükuronidkonjugáció és oxidáció révén. A fő keringő metabolit az irbezartán-glükuronid (kb. 6%). *In vitro* vizsgálatok szerint irbezartánt elsősorban a citokróm P450 CYP2C9 enzim oxidálja; a CYP3A4 izoenzim hatása elhanyagolható.

Linearitás/nem-linearitás

Az irbezartán a 10 és 600 mg közötti dózistartományban lineáris és dózisfüggő farmakokinetikát mutat. Az arányosnál kisebb növekedést figyeltek meg 600 mg (a maximális javasolt dózis kétszerese) feletti adag *per os* bevétele után; aminek mechanizmusa nem ismert. A plazmakoncentráció csúcstértékét *per os* beadás után 1,5-2 órával éri el. A teljes test- és vese clearance értéke 157-176 ml/perc, ill. 3-3,5 ml/perc. Az irbezartán terminális eliminációs felezési ideje 11-15 óra. Dinamikus egyensúlyi plazmakoncentráció 3 nappal a napi egyszeri adagolás megkezdése után áll be. Ismételt napi egyszeri adagolás után az irbezartán limitált kumulációja (< 20%) figyelhető meg a plazmában. Egy vizsgálatban kissé magasabb irbezartán plazmakoncentrációkat mértek hipertóniás nőknél. Azonban az irbezartán felezési idejében és akkumulációjában nem volt különbség. Dózismódosításra a nőknél nem volt szükség. Az irbezartán AUC és C_{max} értékei magasabbak voltak idősekben (≥ 65 év), mint fiatal egyéneknél (18-40 év). Azonban a terminális felezési idő jelentősen nem változott. Dózismódosításra idősek esetében nem volt szükség.

Elimináció

Az irbezartán és metabolitjai részben az epével, részben a vesén át választódnak ki. ^{14}C izotóppal jelzett irbezartán orális és intravénás adagolása után a radioaktivitás kb. 20%-a nyerhető vissza a vizeletből és a többi a székletből. A dózis kevesebb mint 2%-a ürül a vizeletben változatlan irbezartán formájában.

Gyermekek és serdülők

Az irbezartán farmakokinetikáját 23 hipertóniás gyermeknél vizsgálták napi egyszeri és többszöri dózis (2 mg/ttkg) beadása után naponta maximum 150 mg-ot adva, 4 héten keresztül. A 23 gyermek közül 21 gyermeknél lehetett a farmakokinetikát a felnőttekével összehasonlítani (12 gyermek 12 év feletti, 9 gyermek 6 és 12 év közötti). Az eredmények azt mutatták, hogy a $C_{\max}$, AUC és clearance-értékek hasonlóak azokkal a felnőtt betegekkel megfigyelt adatokkal, akik naponta 150 mg irbezartánt kaptak. Az irbezartán korlátozott akkumulációját (18%) figyelték meg a plazmában a napi egyszeri dózis ismételt beadása esetén.

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő vagy hemodialízis kezelésben részesülő betegekkel az irbezartán farmakokinetikai paraméterei nem változnak szignifikánsan. Az irbezartán hemodialízissel nem távolítható el.

Májkárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos cirrhosisban szenvedő betegekben az irbezartán farmakokinetikai paraméterei nem változnak szignifikánsan.

Súlyos májkárosodásban nem végeztek vizsgálatokat.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Nem-klinikai biztonságossági vizsgálatokban irbezartán nagy dózisa a vörösvértest paraméterek csökkenését okozták. Nagyon nagy dózsokban patkányoknál és makákóknál a vese degeneratív elváltozásait idézte elő (interstitialis nephritis, tubularis distensio, bazofil tubulusok, a plazma karbamid- és kreatinin-koncentráció emelkedése), amelyeket az irbezartán vérnyomáscsökkentő hatása következtében lecsökkent vesepperfúzió tulajdonítanak. Ezen felül az irbezartán a juxtaglomeruláris sejtek hyperplasiáját/ hypertrophiáját okozta. Ezt az elváltozást az irbezartán farmakológiai hatásának tulajdonították, amelynek klinikai jelentősége csekély.

Mutagenitásra, klasztogenitásra vagy karcinogenitásra utaló bizonyítékok nem voltak észlelhetők.

A hím és nőstény patkányokkal végzett vizsgálatokban nem befolyásolta a termékenységet és a szaporodási teljesítményt.

Állatoknál végzett vizsgálatok során az irbezartán patkány foetusokban átmeneti toxikus hatásokat okozott (fokozott vesemedence cavitatio, uretertágulat vagy subcutan oedema), amelyek a születés után megszűntek. Nyulak esetében szignifikáns anyai toxicitást, egyebek között mortalitást okozó dózisok mellett abortust és korai felszívódást tapasztaltak. Teratogén hatást sem patkánynál, sem nyúlánál nem figyeltek meg. Az állatoknál végzett vizsgálatokban a radioaktív izotóppal jelölt irbezartánt kimutatták a patkány- és nyúlmagzatokban. Az irbezartán kiválasztódott a szoptató patkányok tejébe.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

mikrokristályos cellulóz

kroszkarmellóz-nátrium
laktóz-monohidrát
magnézium-sztearát,
víztartalmú kolloid szilícium-dioxid
előzselatinizált kukoricakeményítő
poloxamer 188

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

14 db tabletta PVC/PVDC//alumínium buboréksomagolásban, dobozban.
28 db tabletta PVC/PVDC//alumínium buboréksomagolásban, dobozban.
56 db tabletta PVC/PVDC//alumínium buboréksomagolásban, dobozban.
98 db tabletta PVC/PVDC//alumínium buboréksomagolásban, dobozban.
56 x 1 tabletta adagonként perforált, PVC/PVDC//alumínium buboréksomagolásban, dobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 1997. augusztus 27.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2007. augusztus 27.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján <http://www.ema.europa.eu/> található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Karvea 75 mg filmtabletta.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

75 mg irbezartánt tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag: 25,50 mg laktóz-monohidrátot tartalmaz filmtablettánként

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Fehér vagy csaknem fehér, domború felületű, ovális alakú, egyik oldalán szív alakú mélynyomású jelzéssel, másik oldalán 2871 mélynyomású jelzéssel ellátott tablett.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Karvea esszenciális hipertónia kezelésére javallott felnőttek részére.

Javallott továbbá hipertóniás, 2-es típusú diabéteszes felnőtt betegek vesebetegségének kezelésére, a vérnyomáscsökkentő gyógyszeres kezelés részeként (lásd 4.3, 4.4, 4.5 és 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A szokásos javasolt kezdő és fenntartó dózis naponta egyszer 150 mg, étkezés közben vagy attól függetlenül bevéve. Karvea 150 mg napi egyszeri dózisa a vérnyomást 24 órán át jobban szabályozza, mint a 75 mg-os dózis. Azonban megfontolandó a terápia 75 mg-mal való kezdése, különösen hemodializált betegek és 75 évesnél idősebbek esetében.

Azoknál a betegeknél, akiknek a vérnyomása napi egyszeri 150 mg-os dózissal nem állítható be, a Karvea dózisa 300 mg-ra emelhető, vagy más vérnyomáscsökkentővel kombinálható (lásd 4.3, 4.4, 4.5 és 5.1 pont). Különösen a diuretikumokkal való kombináció, pl. hidroklorotiazid additív hatását igazolták Karvea esetében (lásd 4.5 pont).

Hipertóniás, 2-es típusú diabéteszes betegek esetén a kezdő dózis napi egyszer 150 mg irbezartán, amely napi egyszer 300 mg-ig emelhető. Ez a vesebetegség kezelésének preferált fenntartó dózisa.

Hipertóniás, 2-es típusú diabéteszes betegeknél a Karvea vesére gyakorolt kedvező hatásainak igazolása olyan vizsgálatokon alapszik, amelyekben az irbezartán a célvérnyomás elérése érdekében szükség szerint, más vérnyomáscsökkentő gyógyszerekkel együtt alkalmazták (lásd 4.3, 4.4, 4.5 és 5.1 pont).

Különleges betegcsoportok

Veseelégtelenség

Dózismódosításra nincs szükség vesekárosodásban szenvedő betegek esetében. Kisebb kezdő dózis (75 mg) alkalmazása megfontolandó hemodialízis alatt lévő betegeknél (lásd 4.4. pont).

Májkárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban dózismódosításra nincs szükség. Súlyos májkárosodással kapcsolatban nincs klinikai tapasztalat.

Idősek

Bár a terápia 75 mg-os dózissal való kezdése megfontolandó a 75 évesnél idősebb betegek esetében, dózismódosításra általában nincs szükség az időseknél.

Gyermekek és serdülők

A Karvea biztonságosságát és hatásosságát 0-18 éves gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8, 5.1 és 5.2 pontban található, de az adagolásra vonatkozó javaslat nem adható.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával, vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

A terhesség második és harmadik trimesztere (lásd 4.4 és 4.6 pont).

A Karvea egyidejű alkalmazása aliszkirén-tartalmú készítményekkel ellenjavallt diabetes mellitusban szenvedő vagy károsodott veseműködésű betegeknél ($GFR < 60 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$) (lásd 4.5 és 5.1 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Intravasculáris volumendepléció: szimptómás hipotenzió, főleg az első dózis után, előfordulhat olyan betegeknél, akik intenzív diuretikus terápia, sószegény étrend, hasmenés vagy hányás következtében volumen- és/vagy nátriumhiányos állapotban vannak. Ezeket az állapotokat a Karvea-kezelés megkezdése előtt rendezni kell.

Renovasculáris hypertonia: fokozott a súlyos hipotenzió és veseelégtelenség kockázata, ha kétoldali arteria renalis stenosisban vagy szoliter vese arteriájának stenosisában szenvedő betegeket a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszert befolyásoló gyógyszerekkel kezelnek. Bár ezt Karvea-val kapcsolatban nem írták le, hasonló hatással angiotenzin-II-receptor-antagonisták esetében számolni kell.

Vesekárosodás és vesetranszplantáció: ha a Karvea-t vesekárosodásban szenvedő betegeknek adagolják, javasolt a szérumban kálium- és kreatininszintjének rendszeres ellenőrzése. Vesetranszplantáción frissen átesett betegek Karvea-kezelésével kapcsolatban nincs tapasztalat.

Hipertóniás, 2-es típusú diabéteszes és vesekárosodásban szenvedő betegek: egy előrehaladott vesebetegségben szenvedők körében végzett vizsgálat keretében készült analízisben az irbeizartán renalis és cardiovascularis eseményekre gyakorolt hatása nem volt azonos minden alcsoportban. Az eredmények különösen a nők és a nem fehér bőrszínű betegek esetében tűntek kevésbé kedvezőnek (lásd 5.1 pont).

A renin-angiotenzin-aldoszteron-rendszer (RAAS) kettős blokádjára: bizonyíték van rá, hogy az ACE-gátlók, angiotenzin-II-receptor-blokkolók vagy aliszkirén egyidejű alkalmazása fokozza a hipotenzió, hiperkalémia és csökkent veseműködés (beleértve az akut veseelégtelenség) kockázatát. A RAAS ACE-gátlók, angiotenzin-II-receptor-blokkolók vagy aliszkirén kombinált alkalmazásával történő kettős blokádjára ezért nem javasolt (lásd 4.5 és 5.1 pont).

Ha a kettős-blokád kezelést abszolút szükségesnek ítélik, ez csak szakorvos felügyeletével, a vesefunkció, elektrolitszintek és a vérnyomás gyakori és szoros ellenőrzése mellett történhet. Az ACE-gátlók és angiotenzin-II-receptor-blokkolók egyidejű alkalmazása diabeteses nephropathiában szenvedő betegeknél nem javasolt.

Hyperkalaemia: a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszert befolyásoló más gyógyszerekhez hasonlóan a Karvea-kezelés hatására is előfordulhat hyperkalaemia, főleg vesekárosodásban, diabeteses vesekárosodás esetén fennálló proteinuria során, és/vagy szívelégtelenségben. Javasolt a szérum káliumszintjének szoros monitorozása a kockázatnak kitett betegekben (lásd 4.5 pont).

Hypoglykaemia: A Karvea hypoglykaemiát okozhat, különösen diabetesben szenvedő betegeknél. Inzulinnal vagy antidiabetikumokkal kezelt betegeknél mérlegelni kell a megfelelő vércukorszint-ellenőrzést és amennyiben indokolt, az inzulin vagy az antidiabetikum dózismódosítása szükséges lehet (lásd 4.5 pont).

Intestinalis angiooedema:

Intestinalis angiooedemáról számoltak be angiotenzin II-receptor-blokkolóval (többek között a Karvea-val) kezelt betegek esetén (lásd 4.8 pont). Ezeknél a betegeknél abdominalis fájdalom, hányinger, hányás és hasmenés jelentkezett. A tünetek az angiotenzin-II-receptor-blokkolóval végzett kezelés leállítását követően megszűntek. Amennyiben intestinalis angiooedemát diagnosztizálnak, a Karvea-kezelést le kell állítani, és a beteget megfelelően monitorozni kell mindaddig, amíg a tünetek teljes mértékben meg nem szűnnek.

Lítium: a Karvea együttadása lítiummal nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Aorta és mitrális billentyű stenosis, obstruktív hypertrophiás cardiomyopathia: mint minden más értágítóval kapcsolatban, különös óvatosság ajánlott aorta stenosisban vagy mitralis stenosisban, illetve obstruktív hypertrophiás cardiomyopathiában szenvedő betegek kezelése esetében.

Primer aldosteronizmus: primer aldosteronizmusban szenvedő betegek általában nem reagálnak a renin-angiotenzin rendszer gátlása révén ható vérnyomáscsökkentő gyógyszerekre. Ezért Karvea alkalmazása nem javasolt.

Általános tudnivalók: olyan betegekben, akiknek értónusa és veseműködése túlnyomórészt a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer aktivitásától függ (pl. súlyos pangásos szívelégtelenség vagy vesekárosodás, beleértve az arteria renalis stenosis), az ezen rendszert befolyásoló angiotenzinkonvertálóenzim-gátlókkal, illetve angiotenzin-II-receptor-antagonistákkal való kezelést akut hipotenzió, azotemia, oliguria, vagy ritkán akut veseelégtelenség kialakulásával hozták összefüggésbe (lásd 4.5 pont). Mint bármely más vérnyomáscsökkentő gyógyszer esetében, a vérnyomás túlzott mértékű csökkenése ischaemiás szívbetegségben vagy ischaemiás cardiovascularis betegségben szívinfarktus vagy stroke bekövetkezéséhez vezethet.

Mint ahogy az angiotenzinkonvertálóenzim-gátlóknál is észlelték, az irbezartán és más angiotenzin-antagonisták a vérnyomáscsökkentés tekintetében kevésbé hatékonyak a fekete bőrszínű betegeknél, mint a nem fekete bőrszínűek esetében, lehetséges hogy a fekete bőrszínű hipertóniás populációban nagyobb számban előforduló alacsony reninszint miatt (lásd 5.1 pont).

Terhesség: angiotenzin-II (ATII)-receptor-antagonistával történő kezelést terhesség alatt nem szabad elkezdni. Hacsak az ATII-receptor-antagonistával történő kezelés folytatása nem elengedhetetlen, a terhességet tervező betegeket olyan más, antihipertenzív kezelésre kell átállítani, melynek a terhesség alatti alkalmazásra vonatkozó biztonságossági profilja megalapozott. Terhesség megállapítását

követően az ATII-receptor-antagonista szedését azonnal abba kell hagyni és amennyiben szükséges, egy másik kezelést kell elkezdni (lásd 4.3 és 4.6 pont).

Gyermekek és serdülők: az irbezartán 6 és 16 év közötti gyermekeknél és serdülőknél vizsgálták, de a jelenleg rendelkezésre álló adatok nem elegendőek az alkalmazás kiterjesztésére gyermekeknél és serdülőknél addig, amíg további adatok nem állnak rendelkezésre (lásd a 4.8, 5.1 és 5.2 pontokat).

Segédanyagok:

A Karvea 75 mg filmtabletta laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktázhiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

A Karvea 75 mg filmtabletta nátriumot tartalmaz. A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”

4.5 Gyógyszerköcsönhatások és egyéb interakciók

Diuretikumok és más vérnyomáscsökkentő gyógyszerek: más vérnyomáscsökkentő gyógyszerek fokozhatják az irbezartán hipotenzív hatását; mindazonáltal Karvea-t biztonságosan alkalmaztak más vérnyomáscsökkentőkkel, mint pl. béta-blokkolókkal, tartós hatású kalciumcsatorna-blokkolókkal és tiazid diuretikumokkal való kombinációkban. A Karvea-terápia megkezdésekor a diuretikumok nagy dóziséval végzett előzetes kezelés volumendepléciót okozhat és hipotenzio kockázatát okozhatja idézheti elő (lásd 4.4 pont).

Aliszkirén-tartalmú készítmények vagy ACE-gátlók: A klinikai vizsgálati adatok azt mutatták, hogy a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszernek (RAAS) ACE-gátlók, angiotenzin-II-receptor-blokkolók vagy aliszkirén kombinációjával történő kettős blokkadja nagyobb gyakorisággal okoz mellékhatásokat, például hipotenziót, hiperkalémiát vagy beszűkült veseműködést (többek között akut veseelégtelenséget), mint csak egyféle RAAS-ra ható szer alkalmazása (lásd 4.3, 4.4 és 5.1 pont).

Káliumpótlók és káliummegtakarító diuretikumok: a renin-angiotenzin rendszert befolyásoló más gyógyszerekkel nyert tapasztalat alapján a káliummegtakarító diuretikumok, a káliumpótlók, a káliumtartalmú sópótlók vagy egyéb, a szérumban káliumszintjét növelő gyógyszerek (pl. heparin) együttes alkalmazása a szérumban káliumszint emelkedését idézheti elő, ezért együttadásuk nem ajánlott (lásd 4.4 pont).

Lítium: a lítium és az ACE-gátlók együttes alkalmazásakor a szérumban lítiumkoncentráció és toxicitás reverzibilis növekedéséről számoltak be. Ezideig nagyon ritkán hasonló hatást írtak le irbezartánnal. Ezért ez a kombináció nem ajánlott (lásd 4.4 pont). Amennyiben mégis szükséges a kombináció alkalmazása, akkor a szérumban lítiumszintjének gondos monitorozása ajánlott.

Nem-szteroid gyulladáscsökkentők: angiotenzin-II-receptor-antagonisták és nem-szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek egyidejű alkalmazásakor (pl. szelektív COX-2 gátlók, acetilszalicilsav [> 3 g/nap], és nem szelektív nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek) az antihipertenzív hatás csökkenése fordulhat elő.

Mint az ACE gátlók esetén, az angiotenzin-II-receptor-antagonisták és a nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek egyidejű alkalmazásakor a vesefunkció romlásának kockázata fokozódhat, beleértve a lehetséges akut veseelégtelenséget és a szérumban káliumszintjének emelkedését, különösen olyan betegeknél, akiknek már korábban is vesekárosodás állt fenn. Kombinációs kezelés alkalmazása körültekintést igényel, különösen az időseknél. A betegeket megfelelően hidratálni kell és megfontolandó a vesefunkció ellenőrzése az egyidejű terápia megkezdését követően, valamint azt követően rendszeresen.

Repaglinid: az irbezartán gátolhatja az OATP1B1 transzportert. Egy klinikai vizsgálatban arról számoltak be, hogy az irbezartán a repaglinid (OATP1B1 szubsztrát) C_{max} értékét 1,8-szorosra, az AUC értékét pedig 1,3-szorosra növelte, amikor az irbezartánt 1 órával a repaglinid előtt alkalmazták. Egy másik vizsgálatban nem számoltak be releváns farmakokinetikai kölcsönhatásról a két gyógyszer

egyidejű alkalmazásakor. Ezért szükséges lehet az antidiabetikus kezelés, mint például a repaglinid adagolásának módosítása (lásd 4.4 pont).

Egyéb kölcsönhatások irbezartánnal: klinikai vizsgálatokban az irbezartán farmakokinetikáját a hidroklorotiazid nem befolyásolja. Az irbezartán főleg a CYP2C9 és kisebb mértékben glükuronidáció által metabolizálódik. Szignifikáns farmakokinetikai vagy farmakodinamikai kölcsönhatást nem tapasztaltak az irbezartán és a warfarin – a CYP2C9 által metabolizálódó gyógyszer – együttes alkalmazásakor. A CYP2C9 induktorok hatását – ilyen a rifampicin – nem vizsgálták az irbezartán farmakokinetikájára vonatkozóan. A digoxin farmakokinetikáját az irbezartán együttes adagolása nem befolyásolta.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Az ATII-receptor-antagonisták alkalmazása nem javasolt a terhesség első trimeszterében (lásd 4.4 pont). Az ATII-receptor-antagonisták alkalmazása ellenjavallt a terhesség második és harmadik trimeszterében (lásd 4.3 és 4.4 pont).

A terhesség első harmada alatti ACE-gátló expozíciót követő teratogenitási kockázatra vonatkozó epidemiológiai bizonyíték nem volt meggyőző, a kockázat kis mértékű növekedése azonban nem zárható ki. Bár az angiotenzin-II (ATII)-receptor-antagonisták alkalmazásával járó kockázatra vonatkozóan nem állnak rendelkezésre kontrolltalan epidemiológiai adatok, hasonló kockázattal lehet számolni ezen gyógyszer-csoport esetén is. Hacsak az angiotenzin-II (ATII)-receptor-antagonistákkal történő kezelés folytatása nem elengedhetetlen, a terhességet tervező betegeket olyan más antihipertenzív kezelésre kell átállítani, melynek a terhesség alatti alkalmazásra vonatkozó biztonságossági profilja megalapozott. Terhesség megállapítását követően az ATII-receptor-antagonista szedését azonnal abba kell hagyni és amennyiben szükséges, egy másik kezelést kell elkezdeni.

Az angiotenzin-II-receptor-antagonista kezelés a terhesség második és harmadik harmadában ismerten magzati toxicitást (csökkent vesefunkció, oligohydramnion, a koponya-csontosodás retardációja) és újszülöttkori toxicitást (veseelégtelenség, hipotenzió, hyperkalaemia) okoz (lásd 5.3 pont). Amennyiben az ATII-receptor-antagonista-expozíció a terhesség második trimeszterétől kezdve történt a vesefunkció és a koponya ultrahangvizsgálata javasolt. Azokat a csecsemőket, akiknek édesanyja angiotenzin-II-receptor-antagonistát szedett, hipotenzió kialakulásának észlelése érdekében szoros megfigyelés alatt kell tartani (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Szoptatás

Mivel a Karvea szoptatás alatti alkalmazásával kapcsolatban nem áll rendelkezésre információ, a Karvea alkalmazása nem javasolt, és ajánlatos olyan másik kezeléseket előnyben részesíteni, melyek biztonságossági profiljai – a szoptatás alatti alkalmazásra vonatkozóan – jobban megalapozottak, különösen újszülöttek és koraszülöttek szoptatása esetén.

Nem ismert, hogy az irbezartán vagy az irbezartán metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe.

A rendelkezésre álló, patkányokon végzett kísérletek során nyert farmakodinamiai / toxikológiai adatok az irbezartán vagy az irbezartán metabolitjainak kiválasztódását igazolták az anyatejbe (részletesen lásd 5.3 pont).

Termékenység

Az irbezartán nem volt hatással a kezelt patkányok és utódaik termékenységére olyan dózisszintekig, amelyek már előidézték a szülői toxicitás első jeleit (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A farmakodinamikai tulajdonságai alapján nem valószínű, hogy az irbezartán befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Járművezetés vagy gépek kezelése esetén azonban figyelembe kell venni, hogy a kezelés során esetleg szédülés vagy fáradtság fordulhat elő.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Magas vérnyomásban szenvedő betegek körében végzett placebo-kontrollos vizsgálatokban a mellékhatások előfordulása nem különbözött az irbezartán- (56,2%) és a placebo-csoport (56,5%) között. A kezelés bármely klinikai vagy laboratóriumi mellékhatás miatti megszakítása kevésbé volt gyakori az irbezartánnal (3,3%), mint a placebóval kezelt betegek esetében (4,5%). A mellékhatások gyakorisága nem volt összefüggésben a dózissal (a javasolt dózistartományban), a nemmel, az életkorral, a rasszal vagy a kezelés időtartamával.

A mikroalbuminuriás, normális vesefunkcióval rendelkező diabéteszes hipertóniás betegeknél orthostatikus szédülést és orthostatikus hipotenziót jelentettek a betegek 0,5%-ánál (nem gyakori), de nagyobb arányban, mint a placebót kapóknál.

Az alábbi táblázat azokat a mellékhatásokat mutatja be, amelyekről az irbezartánnal kezelt, 1965 magas vérnyomással rendelkező beteget magába foglaló placebo-kontrollos vizsgálatokban számoltak be. A csillaggal (*) jelzett kifejezések azokra a mellékhatásokra vonatkoznak, amelyeket diabéteszes, hipertóniás, krónikus veseelégtelenségben szenvedő és manifeszt proteinuriás betegek több mint 2%-ánál, és a placebo-csoportnál megfigyeltet meghaladó gyakorisággal jelentettek.

Az alább felsorolt mellékhatások előfordulási gyakoriságainak megadása a következő megállapodást követi: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

A további, forgalomba kerülés után szerzett tapasztalatok során jelentett mellékhatások szintén felsorolásra kerültek. Ezek a mellékhatások spontán jelentésekből származnak.

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Nem ismert: anaemia, thrombocytopenia

Immunrendszeri betegségek és tünetek

Nem ismert: túlérzékenységi reakciók, mint például angioödéma, bőrkiütések, urticaria
anafilaxiás reakció, anafilaxiás sokk

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek

Nem ismert: hyperkalaemia, hypoglykaemia

Idegrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: szédülés, orthostaticus szédülés*
Nem ismert: vertigo, fejfájás

A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei

Nem ismert: tinnitus

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

Nem gyakori: tachycardia

Érbetegségek és tünetek

Gyakori: orthostaticus hypotonia*

Nem gyakori: kipurulás

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

Nem gyakori: köhögés

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: hányinger/hányás

Nem gyakori: hasmenés, dyspepsia/gyomorégés

Ritka: intestinalis angiooedema

Nem ismert: dysgeusia

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

Nem gyakori: sárgaság

Nem ismert: hepatitis, májműködési zavar

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Nem ismert: leukocytoclasticus vasculitis

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei

Gyakori: csont- és izomfájdalmak*

Nem ismert: arthralgia, myalgia (mely néhány esetben emelkedett plazma kreatinin-kináz-szinttel társult), izomgörcsök

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek

Nem ismert: veseműködés károsodása, beleértve a kockázatnak kitett betegeknél a veseelégtelenséget is (lásd 4.4 pont)

A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek

Nem gyakori: szexuális diszfunkció

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

Gyakori: fáradtság

Nem gyakori: mellkasi fájdalom

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei

Nagyon gyakori: Hyperkalaemia* gyakrabban fordult elő az irbeztartánnal kezelt diabéteszes betegeknél, mint a placebocsoportban. A diabéteszes, hipertóniás, microalbuminuriás és normális vesefunkcióval rendelkező betegeknél a hyperkalaemia ($\geq 5,5$ mEq/l) előfordulási gyakorisága 29,4% volt a 300 mg irbeztartánt szedő csoportban, és 22% a placebocsoportban. A diabéteszes, hipertóniás, krónikus veseelégtelenségben szenvedő és manifeszt proteinuriás

betegknél a hyperkalaemia ($\geq 5,5$ mEq/l) 46,3%-nál fordult elő az irbezartán-csoportban és 26,3%-nál a placebocsoportban.

Gyakori: az irbezartánnal kezelt betegekben gyakori (1,7%) a plazma kreatinkináz értékének jelentős emelkedése. Ezen esetek közül egyik sem volt összefüggésbe hozható valamilyen azonosítható klinikai csont-izomrendszeri eseménnyel.

A hipertóniás, előrehaladott stádiumú diabéteszes vesebetegségben szenvedő és irbezartánnal kezelt betegek 1,7%-ánál csökkent hemoglobinszintet* tapasztaltak, amely nem volt klinikailag jelentős.

Gyermekek és serdülők

318 hipertóniás 6 és 16 év közötti gyermeket és serdülőt vizsgáltak egy randomizált klinikai vizsgálatban, és a következő mellékhatások fordultak elő a háromhetes kettős vak fázis során: fejfájás (7,9%), hipotenzió (2,2%), szédülés (1,9%), köhögés (0,9%). A vizsgálat 26 hetes, nyílt elrendezésű részében a leggyakoribb laboratóriumi eltérés a kreatinin 6,5%-os emelkedése, valamint az emelkedett CK-értékek voltak a gyógyszerrel szedő gyermekek 2%-ának esetében.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Nem tapasztaltak toxikus hatást olyan felnőtteknél, akik maximum 900 mg napi dózist szedtek 8 héten át. A túladagolás leggyakrabban várható tünetei hipotenzió és tachycardia; ugyanakkor bradycardia is előfordulhat a túladagolás következtében. A Karvea túladagolásának kezelésével kapcsolatos speciális információ nem áll rendelkezésre. A beteget szorosan monitorozni kell és tüneti, ill. szupportív kezelést kell alkalmazni. A javasolt eljárások közé tartozik a hánytatás és/vagy a gyomormosás. Az aktív szén hasznos lehet a túladagolás kezelésében. Az irbezartán hemodialízissel nem távolítható el.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Angiotenzin-II-antagonisták önmagukban
ATC kód: C09CA04.

Hatásmechanizmus

Az irbezartán hatékony, per os aktív, szelektív angiotenzin-II-receptor- (AT_1 típus) antagonistája. Várhatóan blokkolja az angiotenzin-II-nek az AT_1 receptor által közvetített minden hatását, függetlenül az angiotenzin-II szintézisének forrásától vagy útjától. Az angiotenzin-II (AT_1) receptorok szelektív antagonizmusa következtében emelkedik a plazma renin- és angiotenzin-II-szintje, és csökken a plazma aldoszteron-koncentrációja. A szérumban a káliumszintet az irbezartán egyedül, az ajánlott dózisokban nem befolyásolja. Az irbezartán nem gátolja az ACE (kinináz-II) enzimet, amely az angiotenzin-II-t termeli és a bradikinint inaktív metabolitokká bontja le. Az irbezartán aktivitásához metabolikus aktivációra nincs szükség.

Klinikai hatásosság

Hipertónia

Az irbezartán a szívfrekvencia minimális változása mellett csökkenti a vérnyomást. A vérnyomás csökkenése dózisfüggő napi egyszeri adagolás mellett, 300 mg adagok fölött a tendencia egy plató

kialakulása felé mutat. Napi 150-300 mg adagok a vérnyomást álló és ülő helyzetben a legalacsonyabb szint mellett is (azaz 24 órával a bevétel után) átlagosan 8-13/5-8 Hgmm-rel (szisztolés/diasztolés) nagyobb mértékben csökkentik, mint a placebo.

A vérnyomás maximális csökkenése a beadást követő 3-6 órában alakul ki, és a vérnyomáscsökkentő hatás legalább 24 órán át fennmarad. A 24. órában a vérnyomáscsökkenés az ajánlott adagok melletti diasztolés és szisztolés csúcshatás 60-70%-ának felelt meg. A napi egyszeri 150 mg-os irbezartán dózis legkisebb és 24 órás átlagos hatása hasonló az ugyanakkora összdózis napi két részben történő bevétele esetén megfigyelt hatáshoz.

A Karvea vérnyomáscsökkentő hatása 1-2 héten belül jelentkezik, a maximális hatás pedig a kezelés kezdete után 4-6 héttel alakul ki. A vérnyomáscsökkentő hatás hosszútávú kezelés során is megmarad. A kezelés megszakítása után a vérnyomás fokozatosan visszatér a kiindulási értékre. Rebound hipertóniát nem figyeltek meg.

Az irbezartán és a tiazid típusú diuretikumok vérnyomáscsökkentő hatása additív. Azon betegek esetében, akiknek a vérnyomása irbezartánnal egyedül nem szabályozható megfelelően, hidroklorotiazid kis dózisének (12,5 mg) az irbezartán napi dózisához történő hozzáadása további 7-10/3-6 Hgmm (szisztolés/diasztolés) vérnyomáscsökkenést eredményez a placebohoz képest.

A Karvea hatékonyságát sem a beteg életkora, sem a neme nem befolyásolja. Mint más, a renin-angiotenzin rendszert befolyásoló gyógyszerek esetében, a feketebőrű hipertóniás betegek kifejezetten kevésbé reagálnak az irbezartán monoterápiára. Ha irbezartánt kis dózissal hidroklorotiaziddal (pl. napi 12,5 mg) adnak együtt, a vérnyomáscsökkentő válasz megközelíti a fehérbőrű betegek esetén kapottat.

Nincsen klinikailag számottevő hatása a szérum húgysavszintre és a húgysav szekrécióra.

Gyermekek és serdülők

318 hipertóniás vagy kockázatnak kitett (diabéteszes, hipertónia a családi anamnézisben) 6 és 16 év közötti gyermek és serdülőkorú betegnél 3 hetes periódusban vizsgálták 0,5 mg/ttkg (kis dózis), 1,5 mg/ttkg (közepes dózis) és 4,5 mg/ttkg (nagy dózis) céldózisokra titrált irbezartán vérnyomáscsökkentő hatását. A harmadik hét végére a kezdeti értékhez viszonyított átlagos vérnyomáscsökkenés az elsődleges hatékonysági változóban, az ülő helyzetben mért legalacsonyabb szisztolés vérnyomásértékében (SeSBP) 11,7 Hgmm (kis dózis esetén), 9,3 Hgmm (közepes dózis esetén), és 13,2 Hgmm (nagy dózis esetén) volt. Ezek között a dózisok között nem volt szignifikáns eltérés tapasztalható. Az ülő helyzetben mért legalacsonyabb diasztolés vérnyomásérték (SeDBP) korrigált átlagos változásai a következők voltak: 3,8 Hgmm (kis dózis esetén), 3,2 Hgmm (közepes dózis esetén), 5,6 Hgmm (nagy dózis esetén). Az ezt követő két héten keresztül, miután a betegek újra randomizálásra kerültek és vagy hatóanyagra vagy placebo lett beállítva, a placebo kapó betegek SeSBP és SeDBP értékei sorrendben 2,4 Hgmm-es és 2,0 Hgmm-es emelkedést mutattak, összehasonlítva a minden irbezartán dózist kapók esetén észlelt ugyanazt a paraméterek +0,1 Hgmm-es és -0,3 Hgmm-es változásával (lásd a 4.2 pontot).

Hipertónia és 2-es típusú diabéteszes vesekárosodás:

Az "Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)" vizsgálat igazolta, hogy az irbezartán csökkenti a krónikus veseelégtelenségben szenvedő és proteinuriás betegeknél a vesebetegség progresszióját. Az IDNT kettős vak, kontrollált, morbiditási és mortalitási végpontokat követő klinikai vizsgálat volt, ahol az irbezartánt amlodipinnel és placebóval hasonlították össze. 1715 hipertóniás, 2-es típusú diabéteszes, ≥ 900 mg/nap proteinuriás és 1,0-3,0 mg/dl szérum kreatininszintű betegnél végzett vizsgálatban a Karvea hosszútávú hatását (átlagosan 2,6 év) vizsgálták a vesebetegség progressziójára és az összmortalitásra. A betegeket 75 mg-tól a 300 mg-os fenntartó Karvea dózissal titrálták, amlodipint 2,5-10 mg dózistartományban kaptak, míg a placebo a tolerálhatóságnak megfelelően szedték. A betegek minden csoportban rendszerint 2-4 egyéb vérnyomáscsökkentő gyógyszert is kaptak (azaz diuretikumot, béta-blokkolót és alfa-blokkolót) a $\leq 135/85$ Hgmm célvérnyomás elérése érdekében, vagy > 160 Hgmm kiindulási szisztolés érték esetén 10 Hgmm-es csökkenés elérésére. A

placebo csoportban a betegek 60%-a, az irbezartán-csoportban 76%-a, az amlodipin-csoportban pedig 78%-a érte el a célvérnyomást. Az irbezartán szignifikánsan csökkentette a relatív kockázatot az elsődleges kombinált végpont, azaz a szérum kreatininszintjének megduplázódása, a vesebetegség végstádiuma (ESRD), vagy az össz mortalitás vonatkozásában. Az elsődleges renális végpontot az irbezartán-csoportban a kezelt betegek hozzávetőlegesen 33%-a érte el, szemben a placebo csoport 39%-ával, ill. az amlodipin-csoport 41%-ával [20% relatív kockázatsökkenés a placebohoz ($p = 0,024$) és 23% relatív kockázatsökkenés az amlodipinhez ($p = 0,006$) képest]. Mikor az elsődleges végpont komponenseit külön elemezték, az össz mortalitást illetően nem észleltek hatást, de pozitív trend volt észlelhető az ESRD csökkenését illetően, és szignifikáns kisebb volt a szérum-kreatininszint megduplázódásának gyakorisága is.

A kezelés hatékonyságának értékelése során a nem, a rassz, az életkor, a diabétesz fennállásának időtartama, a kiindulási vérnyomás, a szérum kreatininszintje és az albumin ürülési ráta szerinti alcsoportok eredményeit elemezték. A nők és fekete bőrű betegek alcsoportjában, amelyek a vizsgálati betegpopuláció 32%-át ill. 26%-át képviselték, a renális hatékonyság nem volt bizonyított, bár a konfidenciaintervallum azt nem zárta ki. A fatális és nem fatális cardiovascularis eseményeket, mint másodlagos végpontokat illetően a teljes populációt figyelembe véve nem volt különbség a három csoport között, bár a nem fatális MI incidenciája a nők körében növekedett, és a nem fatális MI incidenciája a férfiak körében csökkent az irbezartán-csoportban a placebohoz viszonyítva. A nem fatális MI és stroke incidenciájának növekedése volt észlelhető nőknél az irbezartán-csoportban, az amlodipin-csoporthoz viszonyítva, míg a szívelégtelenség miatti hospitalizáció a teljes populáció vonatkozásában csökkent. Mindazonáltal nincs megfelelő magyarázat a nők körében észlelt eredményt illetően.

Az "Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients With type 2 Diabetes Mellitus (IRMA 2)" vizsgálat kimutatta, hogy 300 mg irbezartán késlelteti a manifest proteinuria progresszóját microalbuminurás betegeknél. Az IRMA 2 placebokontrollos, kettős vak, morbiditási végpontot vizsgáló tanulmány volt, melyet 590, 2-es típusú diabéteszes, microalbuminuriás (30-300 mg/nap), normál vesefunkciójú (szérum kreatininszint $\leq 1,5$ mg/dl férfiaknál és $< 1,1$ mg/dl nőknél) beteg részvételével végeztek. A vizsgálat a Karvea hosszú távú (2 év) hatását vizsgálta a klinikai (manifest) proteinuria kialakulására (vizelet albumin exkréciós ráta (UAER) > 300 mg/nap és az UAER alapértékhez viszonyított legalább 30%-os növekedése). Az előre meghatározott célvérnyomás $\leq 135/85$ Hgmm volt. A betegek, amennyiben szükséges volt, más vérnyomáscsökkentőt is kaptak (kivéve ACE-gátlót, angiotenzin-II-receptor-blokkolót és dihidropiridin típusú kalciumcsatorna-blokkolót) a célvérnyomás elérése érdekében. Míg az összes csoportban hasonló vérnyomásérték volt elérhető, a 300 mg irbezartán-csoportban kevesebb beteg érte el a manifest proteinuria végpontot (5,2%), mint a placebo (14,9%), ill. a 150 mg irbezartánt szedő csoportban (9,7%). Ez 70%-os relatív kockázatsökkenést (RRR) jelentett a nagyobb irbezartán dózis javára a placebohoz képest ($p = 0,0004$). A kezelés első három hónapjában ezt nem kísérte a glomerulus filtrációs ráta javulása. A klinikai proteinuria progressziójának lassulása viszont már az első három hónap során jelentkezett, és a teljes 2 éves periódus alatt folytatódott. A normoalbuminuriás állapot helyreállása (< 30 mg/nap) nagyobb arányban fordult elő a 300 mg irbezartánnal kezelt csoportban (34%), mint a placebo csoportban (21%).

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) kettős blokádja

Két nagy, randomizált, kontrollos vizsgálatban (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) és VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) vizsgálták egy ACE-gátló és egy angiotenzin-II receptor-blokkoló kombinált alkalmazását. Az ONTARGET vizsgálatot olyan betegeknél végezték, akiknek a kórtörténetében kardiovaszkuláris vagy cerebrovaszkuláris betegség, vagy szervkárosodással járó 2-es típusú diabetes mellitus szerepelt. A VA NEPHRON-D vizsgálatot 2-es típusú diabetesben és diabeteses nephropathiában szenvedő betegeknél végezték.

Ezek a vizsgálatok nem mutattak ki szignifikánsan előnyös hatásokat a renális és/vagy kardiovaszkuláris kimenetel és a mortalitás vonatkozásában, miközben a monoterápia esetén megfigyelthez képest nőtt a hiperkalémia, akut veseelégtelenség és/vagy hipotenzió kockázata. A hasonló farmakodinámiás tulajdonságok alapján ezek az eredmények más ACE-gátlók és angiotenzin II receptor blokkolók esetében is relevánsak.

Az ACE-gátlók és angiotenzin-II-receptor-blokkolók nem alkalmazhatók egyidejűleg diabeteses nephropathiában szenvedő betegeknél.

Az ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) vizsgálat célja az volt, hogy megállapítsák, előnyös-e egy standard ACE-gátló- vagy egy angiotenzin-II-receptor-blokkoló-kezelés kiegészítése aliszkirénnel 2-es típusú diabetesben és krónikus vesebetegségben, illetve kardiovaszkuláris betegségben vagy mindkettőben szenvedő betegeknél. A vizsgálatot idő előtt leállították, mert nőtt a mellékhatások kockázata. A kardiovaszkuláris eredetű halál és a stroke szám szerint gyakoribb volt az aliszkirén-csoportban, mint a placebo-csoportban, és a jelentős mellékhatások illetve súlyos mellékhatások (hiperkalémia, hipotenzió és veseműködési zavar) is gyakoribbak voltak az aliszkirén-csoportban, mint a placebo-csoportban.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Per os adagolás után az irbezartán jól felszívódik: abszolút biohasznosulása a vizsgálatok szerint kb. 60-80%. Egyidejű étkezés nem befolyásolja az irbezartán biohasznosulását.

Eloszlás

Plazmafehérjéhez kötődése kb. 96%-os, a vér alakos elemeihez elhanyagolható mértékben kötődik. Eloszlási térfogata 53-93 liter.

Biotranszformáció

¹⁴C izotóppal jelzett irbezartán *per os* vagy intravénás adagolását követően a plazma keringő radioaktivitásának 80-85%-a tulajdonítható változatlan irbezartánnak. Irbezartánt a máj metabolizálja glükuronidkonjugáció és oxidáció révén. A fő keringő metabolit az irbezartán-glükuronid (kb. 6%). *In vitro* vizsgálatok szerint irbezartánt elsősorban a citokróm P450 CYP2C9 enzim oxidálja; a CYP3A4 izoenzim hatása elhanyagolható.

Linearitás/nem-linearitás

Az irbezartán a 10 és 600 mg közötti dózistartományban lineáris és dózisfüggő farmakokinetikát mutat. Az arányosnál kisebb növekedést figyeltek meg 600 mg (a maximális javasolt dózis kétszerese) feletti dózis *per os* bevétel után; aminek mechanizmusa nem ismert. A plazmakoncentráció csúcspontját *per os* beadás után 1,5-2 órával éri el. A teljes test- és vese clearance értéke 157-176 ml/perc, ill. 3-3,5 ml/perc. Az irbezartán terminális eliminációs felezési ideje 11-15 óra. Dinamikus egyensúlyi plazmakoncentráció 3 nappal a napi egyszeri adagolás megkezdése után áll be. Ismételt napi egyszeri adagolás után az irbezartán limitált kumulációja (< 20%) figyelhető meg a plazmában. Egy vizsgálatban kissé magasabb irbezartán plazmakoncentrációkat mértek hipertóniás nőknél. Azonban az irbezartán felezési idejében és akkumulációjában nem volt különbség. Dózismódosításra a nőknél nem volt szükség. Irbezartán AUC és C_{max} értékei magasabbak voltak időseknél (≥ 65 év), mint fiatal egyéneknél (18-40 év). Azonban a terminális felezési idő jelentősen nem változott. Dózismódosításra idősek esetében nem volt szükség.

Elimináció

Az irbezartán és metabolitjai részben az epével, részben a vesén át választódnak ki. ^{14}C -izotóppal jelzett irbezartán *per os* és intravénás adagolása után a radioaktivitás kb. 20%-a nyerhető vissza a vizeletből és a többi a székletből. A dózis kevesebb mint 2%-a ürül a vizeletben változatlan irbezartán formájában.

Gyermekek és serdülők

Az irbezartán farmakokinetikáját 23 hipertóniás gyermeknél vizsgálták napi egyszeri és többszöri dózis (2 mg/ttkg) beadása után, naponta maximum 150 mg-ot adva, 4 héten keresztül. A 23 gyermek közül 21 gyermeknél lehetett a farmakokinetikát a felnőttekével összehasonlítani (12 gyermek 12 év feletti, 9 gyermek 6 és 12 év közötti). Az eredmények azt mutatták, hogy a $C_{\max}$, AUC és clearance-értékek hasonlóak azokkal a felnőtt betegekkel megfigyelt adatokkal, akik naponta 150 mg irbezartánt kaptak. Az irbezartán korlátozott akkumulációját (18%) figyelték meg a plazmában a napi egyszeri dózis ismételt beadása esetén.

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedőt vagy hemodialízis kezelésben részesülő betegeknek az irbezartán farmakokinetikai paraméterei nem változnak szignifikánsan. Az irbezartán hemodialízissel nem távolítható el.

Májkárosodás

Enyhe vagy mérsékelt cirrhosisban szenvedő betegekben az irbezartán farmakokinetikai paraméterei nem változnak szignifikánsan.

Súlyos májkárosodásban nem végeztek vizsgálatokat.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Nem-klinikai biztonságossági vizsgálatokban irbezartán nagy dózisa a vörösvértest paraméterek csökkenését okozták. Nagyon nagy dózisokban patkányoknál és makákóknál a vese degeneratív elváltozásait idézte elő (intersticiális nephritis, tubularis distensio, bazofil tubulusok, a plazma karbamid- és kreatinin-koncentráció emelkedése), amelyeket az irbezartán vérnyomáscsökkentő hatása következtében lecsökkent veseperfúzió tulajdonítanak. Ezen felül az irbezartán a juxtaglomeruláris sejtek hyperplasiáját/ hypertrophiáját okozta. Ezt az elváltozást az irbezartán farmakológiai hatásának tulajdonították, amelynek klinikai jelentősége csekély.

Mutagenitásra, klasztogenitásra vagy karcinogenitásra utaló bizonyítékok nem voltak észlelhetők.

A hím és nőstény patkányokkal végzett vizsgálatokban nem befolyásolta a termékenységet és a szaporodási teljesítményt.

Állatoknál végzett vizsgálatok során az irbezartán patkány foetusokban átmeneti toxikus hatásokat okozott (fokozott vesemedence cavitatio, uretertágulat vagy subcutan oedema), amelyek a születés után megszűntek. Nyulak esetében szignifikáns anyai toxicitást, egyebek között mortalitást okozó dózisok mellett abortust és korai felszívódást tapasztaltak. Teratogén hatást sem patkánynál, sem nyúlánál nem figyeltek meg. Az állatoknál végzett vizsgálatokban a radioaktív izotóppal jelölt irbezartánt kimutatták a patkány- és nyúlmagzatokban. Az irbezartán kiválasztódott a szoptató patkányok tejébe.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag:
laktóz-monohidrátt

mikrokristályos cellulóz
kroszkarmellóz-nátrium
hipromellóz
szilícium-dioxid
magnézium-sztearát.

Filmbevonat:
laktóz-monohidrát
hipromellóz
titán-dioxid (E171)
makrogol 3000
marnauba pálmaviasz

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

14 db filmdoboz PVC/PVDC//alumínium buboréksomagolásban, dobozban.
28 db filmdoboz PVC/PVDC//alumínium buboréksomagolásban, dobozban.
30 db filmdoboz PVC/PVDC//alumínium buboréksomagolásban, dobozban.
56 db filmdoboz PVC/PVDC//alumínium buboréksomagolásban, dobozban.
84 db filmdoboz PVC/PVDC//alumínium buboréksomagolásban, dobozban.
90 db filmdoboz PVC/PVDC//alumínium buboréksomagolásban, dobozban.
98 db filmdoboz PVC/PVDC//alumínium buboréksomagolásban, dobozban.
56 x 1 filmdoboz adagonként perforált, PVC/PVDC//alumínium buboréksomagolásban, dobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

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

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 1997. augusztus 27.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2007. augusztus 27.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
<http://www.ema.europa.eu/> található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Karvea 150 mg filmtabletta.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

150 mg irbezartánt tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag: 51,00 mg laktóz-monohidrátot tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Fehér vagy csaknem fehér, domború felületű, ovális alakú, egyik oldalán szív alakú mélynyomású jelzéssel, másik oldalán 2872 mélynyomású jelzéssel ellátott tablett.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Karvea esszenciális hipertónia kezelésére javallott felnőttek részére.

Javallott továbbá hipertóniás, 2-es típusú diabéteszes felnőtt betegek vesebetegségének kezelésére, a vérnyomáscsökkentő gyógyszeres kezelés részeként (lásd 4.3, 4.4, 4.5 és 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A szokásos javasolt kezdő és fenntartó dózis naponta egyszer 150 mg, étkezés közben vagy attól függetlenül. Karvea 150 mg napi egyszeri dózisa a vérnyomást 24 órán át jobban szabályozza, mint a 75 mg-os dózis. Azonban megfontolandó a terápia 75 mg-mal való kezdése, különösen hemodializált betegek és 75 évesnél idősebbek esetében.

Azoknál a betegeknél, akiknek a vérnyomása napi egyszeri 150 mg-os dózissal nem állítható be, a Karvea dózisa 300 mg-ra emelhető, vagy más vérnyomáscsökkentővel kombinálható (lásd 4.3, 4.4, 4.5 és 5.1 pont). Különösen a diuretikumokkal való kombináció, pl. hidroklorotiazid additív hatását igazolták Karvea esetében (lásd 4.5 pont).

Hipertóniás, 2-es típusú diabéteszes betegek esetén a kezdő dózis napi egyszer 150 mg irbezartán, amely napi egyszer 300 mg-ig emelhető. Ez a vesebetegség kezelésének preferált fenntartó dózisa.

Hipertóniás, 2-es típusú diabéteszes betegeknél a Karvea vesére gyakorolt kedvező hatásainak igazolása olyan vizsgálatokon alapszik, amelyekben az irbezartán a célvérnyomás elérése érdekében szükség szerint, más vérnyomáscsökkentő gyógyszerekkel együtt alkalmazták (lásd 4.3, 4.4, 4.5 és 5.1 pont).

Különleges betegcsoportok

Veseelégtelenség

Dózismódosításra nincs szükség vesekárosodásban szenvedő vesefunkciójú betegek esetében. Kiseb kezdő dózis (75 mg) alkalmazása megfontolandó hemodialízis alatt lévő betegeknél (lásd 4.4. pont).

Májkárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban dózismódosításra nincs szükség. Súlyos májkárosodással kapcsolatban nincs klinikai tapasztalat.

Idősek

Bár a terápia 75 mg-os dózissal való kezdése megfontolandó a 75 évesnél idősebb betegek esetében, dózismódosításra általában nincs szükség az időseknél.

Gyermekek és serdülők

A Karvea biztonságosságát és hatásosságát 0-18 éves gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8, 5.1 és 5.2 pontban található, de az adagolásra vonatkozó javaslat nem adható.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával, vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

A terhesség második és harmadik trimesztere (lásd 4.4 és 4.6 pont).

A Karvea egyidejű alkalmazása aliszkirén-tartalmú készítményekkel ellenjavallt diabetes mellitusban szenvedő vagy károsodott veseműködésű betegeknél ($GFR < 60 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$) (lásd 4.5 és 5.1 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Intravasculáris volumendeplécio: szimptómás hipotenzió, főleg az első dózis után, előfordulhat olyan betegeknél, akik intenzív diuretikus terápia, sószegény étrend, hasmenés vagy hányás következtében volumen- és/vagy nátriumhiányos állapotban vannak. Ezeket az állapotokat a Karvea-kezelés megkezdése előtt rendezni kell.

Renovasculáris hypertonia: fokozott a súlyos hipotenzió és veseelégtelenség kockázata, ha kétoldali arteria renalis stenosisban vagy szoliter vese arteriájának stenosisában szenvedő betegeket a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszert befolyásoló gyógyszerekkel kezelnek. Bár ezt Karvea-val kapcsolatban nem írták le, hasonló hatással angiotenzin-II-receptor-antagonisták esetében számolni kell.

Vesekárosodás és vesetranszplantáció: ha a Karvea-t vesekárosodásban szenvedő betegeknek adagolják, javasolt a szérum kálium- és kreatininszintjének rendszeres ellenőrzése. Vesetranszplantáción frissen átesett betegek Karvea-kezelésével kapcsolatban nincs tapasztalat.

Hipertóniás, 2-es típusú diabéteszes és vesekárosodásban szenvedő betegek: egy előrehaladott vesebetegségben szenvedők körében végzett vizsgálat keretében készült analízisben az irbezartán renalis és cardiovascularis eseményekre gyakorolt hatása nem volt azonos minden alcsoportban. Az eredmények különösen a nők és a nem fehér bőrszínű betegek esetében tűntek kevésbé kedvezőnek (lásd 5.1 pont).

A renin-angiotenzin-aldoszteron-rendszer (RAAS) kettős blokádjára: bizonyíték van rá, hogy az ACE-gátlók, angiotenzin-II-receptor-blokkolók vagy aliszkirén egyidejű alkalmazása fokozza a hipotenzió, hiperkalémia és csökkent veseműködés (beleértve az akut veseelégtelenség) kockázatát. A RAAS ACE-gátlók, angiotenzin-II-receptor-blokkolók vagy aliszkirén kombinált alkalmazásával történő kettős blokádjára ezért nem javasolt (lásd 4.5 és 5.1 pont).

Ha a kettős-blokád kezelést abszolút szükségesnek ítélik, ez csak szakorvos felügyeletével, a vesefunkció, elektrolitszintek és a vérnyomás gyakori és szoros ellenőrzése mellett történhet. Az ACE-gátlók és angiotenzin-II-receptor-blokkolók egyidejű alkalmazása diabeteses nephropathiában szenvedő betegeknél nem javasolt.

Hyperkalaemia: a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszert befolyásoló más gyógyszerekhez hasonlóan a Karvea-kezelés hatására is előfordulhat hyperkalaemia, főleg vesekárosodásban, diabeteses vesekárosodás esetén fennálló proteinuria során, és/vagy szívelégtelenségben. Javasolt a szérum káliumszintjének szoros monitorozása a kockázatnak kitett betegeknél (lásd 4.5 pont).

Hypoglykaemia: A Karvea hypoglykaemiát okozhat, különösen diabetesben szenvedő betegeknél. Inzulinnal vagy antidiabetikumokkal kezelt betegeknél mérlegelni kell a megfelelő vércukorszint-ellenőrzést és amennyiben indokolt, az inzulin vagy az antidiabetikum dózismódosítása szükséges lehet (lásd 4.5 pont).

Intestinalis angiooedema:

Intestinalis angiooedemáról számoltak be angiotenzin-II-receptor-blokkolóval (többek között a Karvea-val) kezelt betegek esetén (lásd 4.8 pont). Ezeknél a betegeknél abdominalis fájdalom, hányinger, hányás és hasmenés jelentkezett. A tünetek az angiotenzin-II-receptor-blokkolóval végzett kezelés leállítását követően megszűntek. Amennyiben intestinalis angiooedemát diagnosztizálnak, a Karvea-kezelést le kell állítani, és a beteget megfelelően monitorozni kell mindaddig, amíg a tünetek teljes mértékben meg nem szűnnek.

Lítium: a Karvea együttadása lítiummal nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Aorta és mitrális billentyű stenosis, obstruktív hypertrophiás cardiomyopathia: mint minden más értágítóval kapcsolatban, különös óvatosság ajánlott aorta stenosisban vagy mitralis stenosisban, illetve obstruktív hypertrophiás cardiomyopathiában szenvedő betegek kezelése esetében.

Primer aldosteronizmus: primer aldosteronizmusban szenvedő betegek általában nem reagálnak a renin-angiotenzin rendszer gátlása révén ható vérnyomáscsökkentő gyógyszerekre. Ezért Karvea alkalmazása nem javasolt.

Általános tudnivalók: olyan betegeknél, akiknek értónusa és veseműködése túlnyomórészt a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer aktivitásától függ (pl. súlyos pangásos szívelégtelenség vagy vesekárosodás, beleértve az arteria renalis stenosis), az ezen rendszert befolyásoló angiotenzinkonvertálóenzim-gátlókkal, illetve angiotenzin-II-receptor-antagonistákkal való kezelést akut hipotenzió, azotemia, oliguria, vagy ritkán akut veseelégtelenség kialakulásával hozták összefüggésbe (lásd 4.5 pont). Mint bármely más vérnyomáscsökkentő gyógyszer esetében, a vérnyomás túlzott mértékű csökkenése ischaemiás szívbetegségben vagy ischaemiás cardiovascularis betegségben szívinfarktus vagy stroke bekövetkezéséhez vezethet.

Mint ahogy az angiotenzinkonvertálóenzim-gátlóknál is észlelték, az irbezartán és más angiotenzin-antagonisták a vérnyomáscsökkentés tekintetében kevésbé hatékonyak a fekete bőrszínű betegeknél, mint a nem fekete bőrszínűek esetében, lehetséges hogy a fekete bőrszínű hipertóniás populációban nagyobb számban előforduló alacsony reninszint miatt (lásd 5.1 pont).

Terhesség: angiotenzin-II (ATII)-receptor-antagonistával történő kezelést terhesség alatt nem szabad elkezdni. Hacsak az ATII-receptor-antagonistával történő kezelés folytatása nem elengedhetetlen, a terhességet tervező betegeket olyan más, antihipertenzív kezelésre kell átállítani, melynek a terhesség alatti alkalmazására vonatkozó biztonságossági profilja megalapozott. Terhesség megállapítását

követően az ATII-receptor-antagonista szedését azonnal abba kell hagyni és amennyiben szükséges, egy másik kezelést kell elkezdeni (lásd 4.3 és 4.6 pont).

Gyermekek és serdülők: az irbezartánt 6 és 16 év közötti gyermekeknél és serdülőknél vizsgálták, de a jelenleg rendelkezésre álló adatok nem elegendőek az alkalmazás kiterjesztésére gyermekeknél és serdülőknél, amíg további adatok nem állnak rendelkezésre (lásd a 4.8, 5.1 és 5.2 pontokat).

Segédanyagok:

A Karvea 150 mg filmdoboz tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktázhiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

A Karvea 150 mg filmdoboz nátriumot tartalmaz. A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Diuretikumok és más vérnyomáscsökkentő gyógyszerek: más vérnyomáscsökkentő gyógyszerek fokozhatják az irbezartán hipotenzív hatását; mindazonáltal Karvea-t biztonságosan alkalmaztak más vérnyomáscsökkentőkkel, mint pl. béta-blokkolókkal, tartós hatású kalciumcsatorna-blokkolókkal és tiazid diuretikumokkal való kombinációkban. A Karvea-terápia megkezdésekor a diuretikumok nagy dóziséval végzett előzetes kezelés volumendepléciót okozhat és hipotenzio kockázatát okozhatja (lásd 4.4 pont).

Aliszkirén-tartalmú készítmények vagy ACE-gátlók: A klinikai vizsgálati adatok azt mutatták, hogy a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszernek (RAAS) ACE-gátlók, angiotenzin-II-receptor-blokkolók vagy aliszkirén kombinációjával történő kettős blokkadja nagyobb gyakorisággal okoz mellékhatásokat, például hipotenziót, hiperkalémiát vagy beszűkült veseműködést (többek között akut veseelégtelenséget), mint csak egyféle RAAS-ra ható szer alkalmazása (lásd 4.3, 4.4 és 5.1 pont).

Káliumpótlók és káliummegtakarító diuretikumok: a renin-angiotenzin rendszert befolyásoló más gyógyszerekkel nyert tapasztalat alapján a káliummegtakarító diuretikumok, a káliumpótlók, a káliumtartalmú sópótlók vagy egyéb, a szérumban káliumszintjét növelő gyógyszerek (pl. heparin) együttes alkalmazása a szérumban káliumszint emelkedését idézheti elő, ezért együttadásuk nem ajánlott (lásd 4.4 pont).

Lítium: a lítium és az ACE-gátlók együttes alkalmazásakor a szérumban lítiumkoncentráció és toxicitás reverzibilis növekedéséről számoltak be. Ezideig nagyon ritkán hasonló hatást írtak le irbezartánnal. Ezért ez a kombináció nem ajánlott (lásd 4.4 pont). Amennyiben mégis szükséges a kombináció alkalmazása, akkor a szérumban lítiumszintjének gondos monitorozása ajánlott.

Nem-szteroid gyulladáscsökkentők: angiotenzin-II-receptor-antagonisták és nem-szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek egyidejű alkalmazásakor (pl. szelektív COX-2 gátlók, acetilszalicilsav [> 3 g/nap], és nem szelektív nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek) az antihipertenzív hatás csökkenése fordulhat elő.

Mint az ACE gátlók esetén, az angiotenzin-II-receptor-antagonisták és a nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek egyidejű alkalmazásakor a vesefunkció romlásának kockázata fokozódhat, beleértve a lehetséges akut veseelégtelenséget és a szérumban káliumszintjének emelkedését, különösen olyan betegeknél, akiknek már korábban is vesekárosodás állt fenn. Kombinációs kezelés alkalmazása körültekintést igényel, különösen az időseknél. A betegeket megfelelően hidratálni kell és megfontolandó a vesefunkció monitorozása az egyidejű terápia megkezdését követően, valamint azt követően szabályos időközönként.

Repaglinid: az irbezartán gátolhatja az OATP1B1 transzportert. Egy klinikai vizsgálatban arról számoltak be, hogy az irbezartán a repaglinid (OATP1B1 szubsztát) C_{max} értékét 1,8-szorosra, az AUC értékét pedig 1,3-szorosra növelte, amikor az irbezartánt 1 órával a repaglinid előtt alkalmazták.

Egy másik vizsgálatban nem számoltak be releváns farmakokinetikai kölcsönhatásról a két gyógyszer egyidejű alkalmazásakor. Ezért szükséges lehet az antidiabetikus kezelés, mint például a repaglinid adagolásának módosítása (lásd 4.4 pont).

Egyéb kölcsönhatások irbezartánnal: klinikai vizsgálatokban az irbezartán farmakokinetikáját a hidroklorotiazid nem befolyásolja. Az irbezartán főleg a CYP2C9 és kisebb mértékben glükuronidáció által metabolizálódik. Szignifikáns farmakokinetikai vagy farmakodinamikai kölcsönhatást nem tapasztaltak az irbezartán és a warfarin – a CYP2C9 által metabolizálódó gyógyszer – együttes alkalmazásakor. A CYP2C9-induktorok hatását – ilyen a rifampicin – nem vizsgálták az irbezartán farmakokinetikájára vonatkozóan. A digoxin farmakokinetikáját az irbezartán együttes adagolása nem befolyásolta.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Az ATII-receptor-antagonisták alkalmazása nem javasolt a terhesség első trimeszterében (lásd 4.4 pont). Az ATII-receptor-antagonisták alkalmazása ellenjavallt a terhesség második és harmadik trimeszterében (lásd 4.3 és 4.4 pont).

A terhesség első harmada alatti ACE-gátló expozíciót követő teratogenitási kockázatra vonatkozó epidemiológiai bizonyíték nem volt meggyőző, a kockázat kis mértékű növekedése azonban nem zárható ki. Bár az angiotenzin-II (ATII)-receptor-antagonisták alkalmazásával járó kockázatra vonatkozóan nem állnak rendelkezésre kontrolllos epidemiológiai adatok, hasonló kockázattal lehet számolni ezen gyógyszer-csoport esetén is. Hacsak az angiotenzin-II (ATII)-receptor-antagonistákkal történő kezelés folytatása nem elengedhetetlen, a terhességet tervező betegeket olyan más antihipertenzív kezelésre kell átváltítani, melynek a terhesség alatti alkalmazásra vonatkozó biztonságossági profilja megalapozott. Terhesség megállapítását követően az ATII-receptor-antagonista szedését azonnal abba kell hagyni és amennyiben szükséges, egy másik kezelést kell elkezdeni.

Az angiotenzin-II-receptor-antagonista kezelés a terhesség második és harmadik harmadában ismerten magzati toxicitást (csökkent vesefunkció, oligohydramnion, a koponya-csontosodás retardációja) és újszülöttkori toxicitást (veseelégtelenség, hipotenzió, hyperkalaemia) okoz (lásd 5.3 pont). Amennyiben az ATII-receptor antagonistá-expozíció a terhesség második trimeszterétől kezdve történt a vesefunkció és a koponya ultrahangvizsgálata javasolt. Azokat a csecsemőket, akiknek édesanyja angiotenzin-II-receptor-antagonistát szedett, hipotenzió kialakulásának észlelése érdekében szoros megfigyelés alatt kell tartani (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Szoptatás

Mivel a Karvea szoptatás alatti alkalmazásával kapcsolatban nem áll rendelkezésre információ, a Karvea alkalmazása nem javasolt, és ajánlatos olyan másik kezeléseket előnyben részesíteni, melyek biztonságossági profiljai – a szoptatás alatti alkalmazásra vonatkozóan – jobban megalapozottak, különösen újszülöttek és koraszülöttek szoptatása esetén.

Nem ismert, hogy az irbezartán vagy az irbezartán metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe.

A rendelkezésre álló, patkányokon végzett kísérletek során nyert farmakodinamiai / toxikológiai adatok az irbezartán vagy az irbezartán metabolitjainak kiválasztódását igazolták az anyatejbe (részletesen lásd 5.3 pont).

Termékenység

Az irbezartán nem volt hatással a kezelt patkányok és utódaik termékenységére olyan dózisszintekig, amelyek már előidézték a szülői toxicitás első jeleit (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A farmakodinamikai tulajdonságai alapján nem valószínű, hogy az irbezartán befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Járművezetés vagy gépek kezelése esetén azonban figyelembe kell venni, hogy a kezelés során esetleg szédülés vagy fáradtság fordulhat elő.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Magas vérnyomásban szenvedő betegek körében végzett placebo-kontrollos vizsgálatokban a mellékhatások előfordulása nem különbözött az irbezartán- (56,2%) és a placebo-csoport (56,5%) között. A kezelés bármely klinikai vagy laboratóriumi mellékhatás miatti megszakítása kevésbé volt gyakori az irbezartánnal (3,3%), mint a placebóval kezelt betegek esetében (4,5%). A mellékhatások gyakorisága nem volt összefüggésben az dózissal (a javasolt dózistartományban), a nemmel, az életkorral, a rasszal vagy a kezelés időtartamával.

A mikroalbuminuriás, normális vesefunkcióval rendelkező diabéteszes hipertóniás betegeknél orthostatikus szédülést és orthostatikus hipotenziót jelentettek a betegek 0,5%-ánál (nem gyakori), de nagyobb arányban, mint a placebót kapóknál.

Az alábbi táblázat azokat a mellékhatásokat mutatja be, amelyekről az irbezartánnal kezelt, 1965 magas vérnyomással rendelkező beteget magába foglaló placebo-kontrollos vizsgálatokban számoltak be. A csillaggal (*) jelzett kifejezések azokra a mellékhatásokra vonatkoznak, amelyeket diabéteszes, hipertóniás, krónikus veseelégtelenségben szenvedő és manifeszt proteinuriás betegek több mint 2%-ánál, és a placebo-csoportnál megfigyeltet meghaladó gyakorisággal jelentettek.

Az alább felsorolt mellékhatások előfordulási gyakoriságainak megadása a következő megállapodást követi: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

A további, forgalomba kerülés után szerzett tapasztalatok során jelentett mellékhatások szintén felsorolásra kerültek. Ezek a mellékhatások spontán jelentésekből származnak.

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Nem ismert: anaemia, thrombocytopenia

Immunrendszeri betegségek és tünetek

Nem ismert: túlérzékenységi reakciók, mint például angioödéma, bőrkiütések, urticaria
anafilaxiás reakció, anafilaxiás sokk

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek

Nem ismert: hyperkalaemia, hypoglykaemia

Idegrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: szédülés, orthostaticus szédülés*
Nem ismert: vertigo, fejfájás

A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei

Nem ismert: tinnitus

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

Nem gyakori: tachycardia

Érbetegségek és tünetek

Gyakori: orthostaticus hypotonia*

Nem gyakori: kipurulás

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

Nem gyakori: köhögés

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: hányinger/hányás

Nem gyakori: hasmenés, dyspepsia/gyomorégés

Ritka: intestinalis angiooedema

Nem ismert: dysgeusia

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

Nem gyakori: sárgaság

Nem ismert: hepatitis, májműködési zavar

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Nem ismert: leukocytoclasticus vasculitis

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei

Gyakori: csont- és izomfájdalmak*

Nem ismert: arthralgia, myalgia (mely néhány esetben emelkedett plazma kreatinin-kináz-szinttel társult), izomgörcsök

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek

Nem ismert: veseműködés károsodása, beleértve a kockázatnak kitett betegeknek a veseelégtelenséget is (lásd 4.4 pont)

A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek

Nem gyakori: szexuális diszfunkció

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

Gyakori: fáradtság

Nem gyakori: mellkasi fájdalom

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei

Nagyon gyakori: Hyperkalaemia* gyakrabban fordult elő az irbeizartánnal kezelt diabéteszes betegeknek, mint a placebo csoportban. A diabéteszes, hipertóniás, microalbuminuriás és normális vesefunkcióval rendelkező betegeknek a hyperkalaemia ($\geq 5,5$ mEq/l) előfordulási gyakorisága 29,4% volt a 300 mg irbeizartánt szedő csoportban, és 22% a placebo csoportban. A diabéteszes, hipertóniás, krónikus veseelégtelenségben szenvedő és manifeszt proteinuriás

betegknél a hyperkalaemia ($\geq 5,5$ mEq/l) 46,3%-nál fordult elő az irbeartán-csoportban és 26,3%-nál a placebo csoportban.

Gyakori: az irbeartánnal kezelt betegknél gyakori (1,7%) a plazma kreatin-kináz-értékének jelentős emelkedése. Ezen esetek közül egyik sem volt összefüggésbe hozható valamilyen azonosítható klinikai csont-izomrendszeri eseménnyel.

A hipertóniás, előrehaladott stádiumú diabéteszes vesebetegségben szenvedő és irbeartánnal kezelt betegek 1,7%-ánál csökkent hemoglobinszintet* tapasztaltak, amely nem volt klinikailag jelentős.

Gyermekek és serdülők

318 hipertóniás 6 és 16 év közötti gyermeket és serdülőt vizsgáltak egy randomizált klinikai vizsgálatban, és a következő mellékhatások fordultak elő a háromhetes kettős vak fázis során: fejfájás (7,9%), hipotenzio (2,2%), szédülés (1,9%), köhögés (0,9%). A vizsgálat 26 hetes, nyílt elrendezésű részében a leggyakoribb laboratóriumi eltérés a kreatinin 6,5%-os emelkedése, valamint az emelkedett CK-értékek voltak a gyógyszerrel szedő gyermekek 2%-ának esetében.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Nem tapasztaltak toxikus hatást olyan felnőtteknél, akik maximum 900 mg napi dózist szedtek 8 héten át. A túladagolás leggyakrabban várható tünetei hipotenzio és tachycardia; ugyanakkor bradycardia is előfordulhat a túladagolás következtében. A Karvea túladagolásának kezelésével kapcsolatos speciális információ nem áll rendelkezésre. A beteget szorosan monitorozni kell és tüneti, ill. szupportív kezelést kell alkalmazni. A javasolt eljárások közé tartozik a hánytatás és/vagy a gyomormosás. Az aktív szén hasznos lehet a túladagolás kezelésében. Az irbeartán hemodialízissel nem távolítható el.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Angiotenzin-II-antagonisták önmagukban
ATC kód: C09CA04.

Hatásmechanizmus

Az irbeartán hatékony, per os aktív, szelektív angiotenzin-II-receptor- (AT_1 típus) antagonistája. Várhatóan blokkolja az angiotenzin-II-nek az AT_1 receptor által közvetített minden hatását, függetlenül az angiotenzin-II szintézisének forrásától vagy útjától. Az angiotenzin-II (AT_1) receptorok szelektív antagonizmusa következtében emelkedik a plazma renin- és angiotenzin-II-szintje, és csökken a plazma aldoszteronkoncentrációja. A szérumbálszintet az irbeartán egyedül, az ajánlott dózisokban nem befolyásolja. Az irbeartán nem gátolja az ACE (kinináz-II) enzimét, amely az angiotenzin-II-t termeli és a bradikint inaktív metabolitokká bontja le. Az irbeartán aktivitásához metabolikus aktivációra nincs szükség.

Klinikai hatásosság

Hipertónia

Az irbeartán a szívfrekvencia minimális változása mellett csökkenti a vérnyomást. A vérnyomás csökkenése dózisfüggő napi egyszeri adagolás mellett, 300 mg adagok fölött a tendencia egy plató

kialakulása felé mutat. Napi 150-300 mg adagok a vérnyomást álló és ülő helyzetben a legalacsonyabb szint mellett is (azaz 24 órával a bevétel után) átlagosan 8-13/5-8 Hgmm-rel (szisztolés/diasztolés) nagyobb mértékben csökkentik, mint a placebo.

A vérnyomás maximális csökkenése a beadást követő 3-6 órában alakul ki, és a vérnyomáscsökkentő hatás legalább 24 órán át fennmarad. A 24. órában a vérnyomáscsökkenés az ajánlott dózisok melletti diasztolés és szisztolés csúcshatás 60-70%-ának felelt meg. A napi egyszeri 150 mg-os irbezartán dózis legkisebb és 24 órás átlagos hatása hasonló az ugyanakkora összdózis napi két részben történő bevétele esetén megfigyelt hatáshoz.

A Karvea vérnyomáscsökkentő hatása 1-2 héten belül jelentkezik, a maximális hatás pedig a kezelés kezdete után 4-6 héttel alakul ki. A vérnyomáscsökkentő hatás hosszútávú kezelés során is megmarad. A kezelés megszakítása után a vérnyomás fokozatosan visszatér a kiindulási értékre. Rebound hipertóniát nem figyeltek meg.

Az irbezartán és a tiazid típusú diuretikumok vérnyomáscsökkentő hatása additív. Azon betegek esetében, akiknek a vérnyomása irbezartánnal egyedül nem szabályozható megfelelően, hidroklorotiazid kis dózisének (12,5 mg) az irbezartán napi dóziséhez történő hozzáadása további 7-10/3-6 Hgmm (szisztolés/diasztolés) vérnyomáscsökkenést eredményez a placebohoz képest.

A Karvea hatékonyságát sem a beteg életkora, sem a neme nem befolyásolja. Mint más, a renin-angiotenzin rendszert befolyásoló gyógyszerek esetében, a feketebőrű hipertóniás betegek kifejezetten kevésbé reagálnak az irbezartán-monoterápiára. Ha irbezartánt kis dózisú hidroklorotiaziddal (pl. napi 12,5 mg) adnak együtt, a vérnyomáscsökkentő válasz megközelíti a fehérbőrű betegek esetén kapottat.

Nincsen klinikailag számottevő hatása a szérum húgysavszintre és a húgysav szekrécióra.

Gyermekek és serdülők

318 hipertóniás vagy kockázatnak kitett (diabéteszes, hipertónia a családi anamnézisben) 6 és 16 év közötti gyermek és serdülőkorú betegnél 3 hetes periódusban vizsgálták 0,5 mg/ttkg (kis dózis), 1,5 mg/ttkg (közepes dózis) és 4,5 mg/ttkg (nagy dózis) céldózisokra titrált irbezartán vérnyomáscsökkentő hatását. A harmadik hét végére a kezdeti értékhez viszonyított átlagos vérnyomáscsökkenés az elsődleges hatékonysági változóban, az ülő helyzetben mért legalacsonyabb szisztolés vérnyomásértékében (SeSBP) 11,7 Hgmm (kis dózis esetén), 9,3 Hgmm (közepes dózis esetén), és 13,2 Hgmm (nagy dózis esetén) volt. Ezek között a dózisok között nem volt szignifikáns eltérés tapasztalható. Az ülő helyzetben mért legalacsonyabb diasztolés vérnyomásérték (SeDBP) korrigált átlagos változásai a következők voltak: 3,8 Hgmm (kis dózis esetén), 3,2 Hgmm (közepes dózis esetén), 5,6 Hgmm (nagy dózis esetén). Az ezt követő két héten keresztül, miután a betegek újra randomizálásra kerültek és vagy a hatóanyagra vagy placebo-ra lettek beállítva, a placebót kapó betegek SeSBP és SeDBP értékei sorrendben 2,4 Hgmm-es és 2,0 Hgmm-es emelkedést mutattak, összehasonlítva a minden irbezartán dózist kapók esetén észlelt ugyanazt paraméterek +0,1 Hgmm-es és -0,3 Hgmm-es változásával (lásd a 4.2 pontot).

Hipertónia és 2-es típusú diabéteszes vesekárosodás

Az "Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)" vizsgálat igazolta, hogy az irbezartán csökkenti a krónikus veseelégtelenségben szenvedő és proteinuriás betegeknél a vesebetegség progresszióját. Az IDNT kettős vak, kontrolllos, morbiditási és mortalitási végpontokat követő klinikai vizsgálat volt, ahol az irbezartánt amlodipinnel és placebóval hasonlították össze. 1715 hipertóniás, 2-es típusú diabéteszes, ≥ 900 mg/nap proteinuriás és 1,0-3,0 mg/dl szérum kreatininszintű betegnél végzett vizsgálatban a Karvea hosszútávú hatását (átlagosan 2,6 év) vizsgálták a vesebetegség progressziójára és az összmortalitásra. A betegeket 75 mg-ról a 300 mg-os fenntartó Karvea dóziséig titrálták, amlodipint 2,5-10 mg dózistartományban kaptak, míg a placebót a tolerálhatóságnak megfelelően szedték. A betegek minden csoportban rendszerint 2-4 egyéb vérnyomáscsökkentő gyógyszert is kaptak (azaz diuretikumot, béta-blokkolót és alfa-blokkolót) a $\leq 135/85$ Hgmm célvérnyomás elérése érdekében, vagy > 160 Hgmm kiindulási szisztolés érték esetén 10 Hgmm-es csökkenés elérésére. A

placebocsoportban a betegek 60%-a, az irbezartán-csoportban 76%-a, az amlodipin-csoportban pedig 78%-a érte el a célvérnyomást. Az irbezartán szignifikánsan csökkentette a relatív kockázatot az elsődleges kombinált végpont, azaz a szérum kreatininszintjének megduplázódása, a vesebetegség végstádiuma (ESRD), vagy az össz mortalitás vonatkozásában. Az elsődleges renális végpontot az irbezartán-csoportban a kezelt betegek hozzávetőlegesen 33%-a érte el, szemben a placebo csoport 39%-ával, ill. az amlodipin-csoport 41%-ával [20% relatív kockázatsökkenés a placebohoz ($p = 0,024$) és 23% relatív kockázatsökkenés az amlodipinhez ($p = 0,006$) képest]. Mikor az elsődleges végpont komponenseit külön elemezték, az össz mortalitást illetően nem észleltek hatást, de pozitív trend volt észlelhető az ESRD csökkenését illetően, és szignifikáns kisebb volt a szérum-kreatininszint megduplázódásának gyakorisága is.

A kezelés hatékonyságának értékelése során a nem, a rassz, az életkor, a diabétesz fennállásának időtartama, a kiindulási vérnyomás, a szérum kreatininszintje és az albumin ürülési ráta szerinti alcsoportok eredményeit elemezték. A nők és fekete bőrű betegek alcsoportjában, amelyek a vizsgálati betegpopuláció 32%-át ill. 26%-át képviselték, a renális hatékonyság nem volt bizonyított, bár a konfidenciaintervallum azt nem zárta ki. A fatális és nem fatális cardiovascularis eseményeket, mint másodlagos végpontokat illetően a teljes populációt figyelembe véve nem volt különbség a három csoport között, bár a nem fatális MI incidenciája a nők körében növekedett, és a nem fatális MI incidenciája a férfiak körében csökkent az irbezartán-csoportban a placebohoz viszonyítva. A nem fatális MI és stroke incidenciájának növekedése volt észlelhető nőknél az irbezartán-csoportban, az amlodipin-csoporthoz viszonyítva, míg a szívelégtelenség miatti hospitalizáció a teljes populáció vonatkozásában csökkent. Mindazonáltal nincs megfelelő magyarázat a nők körében észlelt eredményt illetően.

Az "Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients With type 2 Diabetes Mellitus (IRMA 2)" vizsgálat kimutatta, hogy 300 mg irbezartán késlelteti a manifest proteinuria progresszóját microalbuminurás betegeknél. Az IRMA 2 placebo-kontrollos, kettősvak, morbiditási végpontot vizsgáló tanulmány volt, melyet 590, 2-es típusú diabéteszes, microalbuminuriás (30-300 mg/nap), normál vesefunkciójú (szérum kreatininszint $\leq 1,5$ mg/dl férfiaknál és $< 1,1$ mg/dl nőknél) beteg részvételével végeztek. A vizsgálat a Karvea hosszú távú (2 év) hatását vizsgálta a klinikai (manifest) proteinuria kialakulására (vizelet albumin exkréciós ráta (UAER) > 300 mg/nap és az UAER alapértékhez viszonyított legalább 30%-os növekedése). Az előre meghatározott célvérnyomás $\leq 135/85$ Hgmm volt. A betegek, amennyiben szükséges volt, más vérnyomáscsökkentőt is kaptak (kivéve ACE-gátlót, angiotenzin-II-receptor-blokkolót és dihidropiridin típusú kalciumcsatorna-blokkolót) a célvérnyomás elérése érdekében. Míg az összes csoportban hasonló vérnyomásérték volt elérhető, a 300 mg irbezartán-csoportban kevesebb beteg érte el a manifest proteinuria végpontot (5,2%), mint a placebo (14,9%), ill. a 150 mg irbezartánt szedő csoportban (9,7%). Ez 70%-os relatív kockázatsökkenést (RRR) jelentett a nagyobb irbezartán dózis javára a placebohoz képest ($p = 0,0004$). A kezelés első három hónapjában ezt nem kísérte a glomerulus filtrációs ráta javulása. A klinikai proteinuria progressziójának lassulása viszont már az első három hónap során jelentkezett, és a teljes 2 éves periódus alatt folytatódott. A normoalbuminuriás állapot helyreállása (< 30 mg/nap) nagyobb arányban fordult elő a 300 mg irbezartánnal kezelt csoportban (34%), mint a placebo csoportban (21%).

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) kettős blokádjá

Két nagy, randomizált, kontrollos vizsgálatban (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) és VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) vizsgálták egy ACE-gátló és egy angiotenzin-II-receptor-blokkoló kombinált alkalmazását. Az ONTARGET vizsgálatot olyan betegeknél végezték, akiknek a kórtörténetében kardiovaszkuláris vagy cerebrovaszkuláris betegség, vagy szervkárosodással járó 2-es típusú diabetes mellitus szerepelt. A VA NEPHRON-D vizsgálatot 2-es típusú diabetesben és diabeteses nephropathiában szenvedő betegeknél végezték.

Ezek a vizsgálatok nem mutattak ki szignifikánsan előnyös hatásokat a renális és/vagy kardiovaszkuláris kimenetel és a mortalitás vonatkozásában, miközben a monoterápia esetén megfigyelthez képest nőtt a hiperkalémia, akut veseelégtelenség és/vagy hipotenzió kockázata. A hasonló farmakodinámiás tulajdonságok alapján ezek az eredmények más ACE-gátlók és angiotenzin-II-receptor-blokkolók esetében is relevánsak.

Az ACE-gátlók és angiotenzin-II-receptor-blokkolók nem alkalmazhatók egyidejűleg diabeteses nephropathiában szenvedő betegeknél.

Az ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) vizsgálat célja az volt, hogy megállapítsák, előnyös-e egy standard ACE-gátló- vagy egy angiotenzin-II-receptor-blokkoló-kezelés kiegészítése aliszkirénnel 2-es típusú diabetesben és krónikus vesebetegségben, illetve kardiovaszkuláris betegségben vagy mindkettőben szenvedő betegeknél. A vizsgálatot idő előtt leállították, mert nőtt a mellékhatások kockázata. A kardiovaszkuláris eredetű halál és a stroke szám szerint gyakoribb volt az aliszkirén-csoportban, mint a placebo-csoportban, és a jelentős mellékhatások illetve súlyos mellékhatások (hiperkalémia, hipotenzió és veseműködési zavar) is gyakoribbak voltak az aliszkirén-csoportban, mint a placebo-csoportban.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Per os adagolás után az irbezartán jól felszívódik: abszolút biohasznosulása a vizsgálatok szerint kb. 60-80%. Egyidejű étkezés nem befolyásolja az irbezartán biohasznosulását.

Eloszlás

Plazmafehérjéhez kötődése kb. 96%-os, a vér alakos elemeihez elhanyagolható mértékben kötődik. Eloszlási térfogata 53-93 liter.

Biotranszformáció

¹⁴C-izotóppal jelzett irbezartán *per os* vagy intravénás adagolását követően a plazma keringő radioaktivitásának 80-85%-a tulajdonítható változatlan irbezartánnak. Irbezartánt a máj metabolizálja glükuronidkonjugáció és oxidáció révén. A fő keringő metabolit az irbezartán-glükuronid (kb. 6%). *In vitro* vizsgálatok szerint irbezartánt elsősorban a citokróm P450 CYP2C9 enzim oxidálja; a CYP3A4 izoenzim hatása elhanyagolható.

Linearitás/nem-linearitás

Az irbezartán a 10 és 600 mg közötti dózistartományban lineáris és dózisfüggő farmakokinetikát mutat. Az arányosnál kisebb növekedést figyeltek meg 600 mg (a maximális javasolt dózis kétszerese) feletti adag *per os* bevétel után; aminek mechanizmusa nem ismert. A plazmakoncentráció csúcspontját *per os* beadás után 1,5-2 órával éri el. A teljes test- és vese clearance értéke 157-176 ml/perc, ill. 3-3,5 ml/perc. Az irbezartán terminális eliminációs felezési ideje 11-15 óra. Dinamikus egyensúlyi plazmakoncentráció 3 nappal a napi egyszeri adagolás megkezdése után áll be. Ismételt napi egyszeri adagolás után az irbezartán limitált kumulációja (< 20%) figyelhető meg a plazmában. Egy vizsgálatban kissé magasabb irbezartán plazmakoncentrációkat mértek hipertóniás nőknél. Azonban az irbezartán felezési idejében és akkumulációjában nem volt különbség. Dózismódosításra a nőknél nem volt szükség. Az irbezartán AUC és C_{max} értékei magasabbak voltak időseknél (≥ 65 év), mint fiatal egyéneknél (18-40 év). Azonban a terminális felezési idő jelentősen nem változott. Dózismódosításra idősek esetében nem volt szükség.

Elimináció

Az irbezartán és metabolitjai részben az epével, részben a vesén át választódnak ki. ^{14}C -izotóppal jelzett irbezartán *per os* és intravénás adagolása után a radioaktivitás kb. 20%-a nyerhető vissza a vizeletből és a többi a székletből. A dózis kevesebb mint 2%-a ürül a vizeletben változatlan irbezartán formájában.

Gyermekek és serdülők

Az irbezartán farmakokinetikáját 23 hipertóniás gyermeknél vizsgálták napi egyszeri és többszöri dózis (2 mg/kg) beadása után, naponta maximum 150 mg-ot adva, 4 héten keresztül. A 23 gyermek közül 21 gyermeknél lehetett a farmakokinetikát a felnőttekével összehasonlítani (12 gyermek 12 év feletti, 9 gyermek 6 és 12 év közötti). Az eredmények azt mutatták, hogy a $C_{\max}$, AUC és clearance-értékek hasonlóak azokkal a felnőtt betegekkel megfigyelt adatokkal, akik naponta 150 mg irbezartánt kaptak. Az irbezartán korlátozott akkumulációját (18%) figyelték meg a plazmában a napi egyszeri dózis ismételt beadása esetén.

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő vagy hemodialízis kezelésben részesülő betegeknek az irbezartán farmakokinetikai paraméterei nem változnak szignifikánsan. Az irbezartán hemodialízissel nem távolítható el.

Májkárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos cirrhosisban szenvedő betegekben az irbezartán farmakokinetikai paraméterei nem változnak szignifikánsan. Súlyos májkárosodásban nem végeztek vizsgálatokat.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Nem-klinikai biztonságossági vizsgálatokban irbezartán nagy dózisa a vörösvértest paraméterek (eritrociták, hemoglobin, hematokrit) csökkenését okozták. Nagyon nagy dózisokban patkányoknál és makákóknál a vese degeneratív elváltozásait idézte elő (intersticiális nephritis, tubularis distensio, bazofil tubulusok, a plazma karbamid- és kreatinin-koncentráció emelkedése), amelyeket az irbezartán vérnyomáscsökkentő hatása következtében lecsökkent veseperfüciónak tulajdonítanak. Ezen felül az irbezartán a juxtaglomeruláris sejtek hyperplasiáját/ hypertrophiáját okozta. Ezt az elváltozást az irbezartán farmakológiai hatásának tulajdonították, amelynek klinikai jelentősége csekély.

Mutagenitásra, klasztogenitásra vagy karcinogenitásra utaló bizonyítékok nem voltak észlelhetők.

A hím és nőstény patkányokkal végzett vizsgálatokban nem befolyásolta a termékenységet és a szaporodási teljesítményt.

Állatoknál végzett vizsgálatok során az irbezartán patkány foetusokban átmeneti toxikus hatásokat okozott (fokozott vesemedence cavitatio, uretertágulat vagy subcutan oedema), amelyek a születés után megszűntek. Nyulak esetében szignifikáns anyai toxicitást, egyebek között mortalitást okozó dózisok mellett abortust és korai felszívódást tapasztaltak. Teratogén hatást sem patkánynál, sem nyúlánál nem figyeltek meg. Az állatoknál végzett vizsgálatokban a radioaktív izotóppal jelölt irbezartánt kimutatták a patkány- és nyúlmagzatokban. Az irbezartán kiválasztódott a szoptató patkányok tejébe.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag:

laktóz-monohidrát
mikrokristályos cellulóz
kroszkarmellóz-nátrium
hipromellóz
szilícium-dioxid
magnézium-sztearát.

Filmbevonat:
laktóz-monohidrát
hipromellóz
titán-dioxid (E171)
makrogol 3000
marnauba pálmaviasz

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

14 db filmtabletta PVC/PVDC//alumínium buboréksomagolásban, dobozban.
28 db filmtabletta PVC/PVDC//alumínium buboréksomagolásban, dobozban.
30 db filmtabletta PVC/PVDC//alumínium buboréksomagolásban, dobozban.
56 db filmtabletta PVC/PVDC//alumínium buboréksomagolásban, dobozban.
84 db filmtabletta PVC/PVDC//alumínium buboréksomagolásban, dobozban.
90 db filmtabletta PVC/PVDC//alumínium buboréksomagolásban, dobozban.
98 db filmtabletta PVC/PVDC//alumínium buboréksomagolásban, dobozban.
56 x 1 filmtabletta adagonként perforált, PVC/PVDC//alumínium buboréksomagolásban, dobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

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

EU/1/97/049/035
EU/1/97/049/038

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 1997. augusztus 27.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2007. augusztus 27.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
<http://www.ema.europa.eu/> található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Karvea 300 mg filmtabletta.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

300 mg irbezartánt tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag: 102,00 mg laktóz-monohidrátot tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Fehér vagy csaknem fehér, domború felületű, ovális alakú, egyik oldalán szív alakú mélynyomású jelzéssel, másik oldalán 2873 mélynyomású jelzéssel ellátott tablett.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Karvea esszenciális hipertónia kezelésére javallott felnőttek részére.

Javallott továbbá hipertóniás, 2-es típusú diabéteszes felnőtt betegek vesebetegségének kezelésére, a vérnyomáscsökkentő gyógyszeres kezelés részeként (lásd 4.3, 4.4, 4.5 és 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A szokásos javasolt kezdő és fenntartó dózis naponta egyszer 150 mg, étkezés közben vagy attól függetlenül. Karvea 150 mg-os napi egyszeri dózisa a vérnyomást 24 órán át jobban szabályozza, mint a 75 mg-os dózis. Azonban megfontolandó a terápia 75 mg-mal való kezdése, különösen hemodializált betegek és 75 évesnél idősebbek esetében.

Azoknál a betegeknél, akiknek a vérnyomása napi egyszeri 150 mg-os dózissal nem állítható be, a Karvea adagja 300 mg-ra emelhető, vagy más vérnyomáscsökkentővel kombinálható (lásd 4.3, 4.4, 4.5 és 5.1 pont). Különösen a diuretikumokkal való kombináció, pl. hidroklorotiazid additív hatását igazolták Karvea esetében (lásd 4.5 pont).

Hipertóniás, 2-es típusú diabéteszes betegek esetén a kezdő dózis napi egyszer 150 mg irbezartán, amely napi egyszer 300 mg-ig emelhető. Ez a vesebetegség kezelésének preferált fenntartó dózisa.

Hipertóniás, 2-es típusú diabéteszes betegeknél a Karvea vesére gyakorolt kedvező hatásainak igazolása olyan vizsgálatokon alapszik, amelyekben az irbezartán a célvérnyomás elérése érdekében szükség szerint, más vérnyomáscsökkentő gyógyszerekkel együtt alkalmazták (lásd 4.3, 4.4, 4.5 és 5.1 pont).

Különleges betegcsoportok

Veseelégtelenség

Dózismódosításra nincs szükség vesekárosodásban szenvedő betegek esetében. Kisebb kezdő dózis (75 mg) alkalmazása megfontolandó hemodialízis alatt lévő betegeknél (lásd 4.4. pont).

Májkárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban dózismódosításra nincs szükség. Súlyos májkárosodással kapcsolatban nincs klinikai tapasztalat.

Idősek

Bár a terápia 75 mg-os dózissal való kezdése megfontolandó a 75 évesnél idősebb betegek esetében, dózismódosításra általában nincs szükség az időseknél.

Gyermekek és serdülők

A Karvea biztonságosságát és hatásosságát 0-18 éves gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8, 5.1 és 5.2 pontban található, de az adagolásra vonatkozó javaslat nem adható.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával, vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

A terhesség második és harmadik trimesztere (lásd 4.4 és 4.6 pont).

A Karvea egyidejű alkalmazása aliszkirén-tartalmú készítményekkel ellenjavallt diabetes mellitusban szenvedő vagy károsodott veseműködésű betegeknél ($GFR < 60 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$) (lásd 4.5 és 5.1 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Intravasculáris volumendeplécio: szimptómás hipotenzió, főleg az első dózis után, előfordulhat olyan betegeknél, akik intenzív diuretikus terápia, sószegény étrend, hasmenés vagy hányás következtében volumen- és/vagy nátriumhiányos állapotban vannak. Ezeket az állapotokat a Karvea-kezelés megkezdése előtt rendezni kell.

Renovasculáris hypertonia: fokozott a súlyos hipotenzió és veseelégtelenség kockázata, ha kétoldali arteria renalis stenosisban vagy szoliter vese arteriájának stenosisában szenvedő betegeket a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszert befolyásoló gyógyszerekkel kezelnek.

Bár ezt Karvea-val kapcsolatban nem írták le, hasonló hatással angiotenzin-II receptor antagonisták esetében számolni kell.

Vesekárosodás és vesetranszplantáció: ha a Karvea-t vesefkárosodásban szenvedő betegeknek adagolják, javasolt a szérum kálium- és kreatininszintjének rendszeres ellenőrzése.

Vesetranszplantáción frissen átesett betegek Karvea-kezelésével kapcsolatban nincs tapasztalat.

Hipertóniás, 2-es típusú diabéteszes és vesekárosodásban szenvedő betegek: egy előrehaladott vesebetegségben szenvedők körében végzett vizsgálat keretében készült analízisben az irbezartán renalis és cardiovascularis eseményekre gyakorolt hatása nem volt azonos minden alcsoportban. Az eredmények különösen a nők és a nem fehér bőrszínű betegek esetében tűntek kevésbé kedvezőnek (lásd 5.1 pont).

A renin-angiotenzin-aldoszteron-rendszer (RAAS) kettős blokádjá: bizonyíték van rá, hogy az ACE-gátlók, angiotenzin-II-receptor-blokkolók vagy aliszkirén egyidejű alkalmazása fokozza a hipotenzió,

hiperkalémia és csökkent veseműködés (beleértve az akut veseelégtelenség) kockázatát. A RAAS ACE-gátlók, angiotenzin-II-receptor-blokkolók vagy aliszkiren kombinált alkalmazásával történő kettős blokádjá ezért nem javasolt (lásd 4.5 és 5.1 pont).

Ha a kettős-blokádj kezelést abszolút szükségesnek ítélik, ez csak szakorvos felügyeletével, a vesefunkció, elektrolitszintek és a vérnyomás gyakori és szoros ellenőrzése mellett történhet. Az ACE-gátlók és angiotenzin-II-receptor-blokkolók egyidejű alkalmazása diabeteses nephropathiában szenvedő betegeknél nem javasolt.

Hyperkalaemia: a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszert befolyásoló más gyógyszerekhez hasonlóan a Karvea-kezelés hatására is előfordulhat hyperkalaemia, főleg vesekárosodásban, diabeteses vesekárosodás esetén fennálló proteinuria során, és/vagy szívelégtelenségben. Javasolt a szérum káliumszintjének szoros monitorozása a kockázatnak kitett betegeknél (lásd 4.5 pont).

Hypoglykaemia: A Karvea hypoglykaemiát okozhat, különösen diabetesben szenvedő betegeknél. Inzulinnal vagy antidiabetikumokkal kezelt betegeknél mérlegelni kell a megfelelő vércukorszint-ellenőrzést és amennyiben indokolt, az inzulin vagy az antidiabetikum dózismódosítása szükséges lehet (lásd 4.5 pont).

Intestinalis angiooedema:

Intestinalis angiooedemáról számoltak be angiotenzin II-receptor-blokkolóval (többek között a Karvea-val) kezelt betegek esetén (lásd 4.8 pont). Ezeknél a betegeknél abdominalis fájdalom, hányinger, hányás és hasmenés jelentkezett. A tünetek az angiotenzin-II-receptor-blokkolóval végzett kezelés leállítását után megszűntek. Amennyiben intestinalis angiooedemát diagnosztizálnak, a Karvea-kezelést le kell állítani, és a beteget megfelelően monitorozni kell mindaddig, amíg a tünetek teljes mértékben meg nem szűnnek.

Lítium: a Karvea együttadása lítiummal nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Aorta és mitrális billentyű stenosisa, obstruktív hypertrophiás cardiomyopathia: mint minden más értágítóval kapcsolatban, különös óvatosság ajánlott aorta stenosisban vagy mitralis stenosisban, illetve obstruktív hypertrophiás cardiomyopathiában szenvedő betegek kezelése esetében.

Primer aldosteronismus: primer aldosteronismusban szenvedő betegek általában nem reagálnak a renin-angiotenzin rendszer gátlása révén ható vérnyomáscsökkentő gyógyszerekre. Ezért Karvea alkalmazása nem javasolt.

Általános tudnivalók: olyan betegeknél, akiknek értónusa és veseműködése túlnyomórészt a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer aktivitásától függ (pl. súlyos pangásos szívelégtelenség vagy vesekárosodás, beleértve az arteria renalis stenosis), az ezen rendszert befolyásoló angiotenzinkonvertálóenzim-gátlókkal, illetve angiotenzin-II-receptor-antagonistákkal való kezelést akut hipotenzió, azotemia, oliguria, vagy ritkán akut veseelégtelenség kialakulásával hozták összefüggésbe (lásd 4.5 pont). Mint bármely más vérnyomáscsökkentő gyógyszer esetében, a vérnyomás túlzott mértékű csökkenése ischaemiás szívbetegségben vagy ischaemiás cardiovascularis betegségben szívinfarktus vagy stroke bekövetkezéséhez vezethet.

Mint ahogy az angiotenzinkonvertálóenzim gátlóknál is észlelték, az irbezartán és más angiotenzin-antagonisták a vérnyomáscsökkentés tekintetében kevésbé hatékonyak a fekete bőrszínű betegeknél, mint a nem fekete bőrszínűek esetében, lehetséges hogy a fekete bőrszínű hipertóniás populációban nagyobb számban előforduló alacsony reninszint miatt (lásd 5.1 pont).

Terhesség: angiotenzin-II (ATII)-receptor-antagonistával történő kezelést terhesség alatt nem szabad elkezdni. Hacsak az ATII-receptor-antagonistával történő kezelés folytatása nem elengedhetetlen, a terhességet tervező betegeket olyan más, antihipertenzív kezelésre kell átállítani, melynek a terhesség alatti alkalmazásra vonatkozó biztonságossági profilja megalapozott. Terhesség megállapítását követően az ATII-receptor-antagonista szedését azonnal abba kell hagyni és amennyiben szükséges, egy másik kezelést kell elkezdni (lásd 4.3 és 4.6 pont).

Gyermekek és serdülők: az irbezartán 6 és 16 év közötti gyermekeknél és serdülőknél vizsgálták, de a jelenleg rendelkezésre álló adatok nem elegendőek az alkalmazás kiterjesztésére gyermekeknél és serdülőknél addig, amíg további adatok nem állnak rendelkezésre (lásd a 4.8, 5.1 és 5.2 pontokat).

Segédanyagok:

A Karvea 300 mg filmtabletta laktózt tartalm. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktázhányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

A Karvea 300 mg filmtabletta nátriumot tartalmaz. A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Diuretikumok és más vérnyomáscsökkentő gyógyszerek: más vérnyomáscsökkentő gyógyszerek fokozhatják az irbezartán hipotenzív hatását; mindazonáltal Karvea-t biztonsággal alkalmaztak más vérnyomáscsökkentőkkel, mint pl. béta-blokkolókkal, tartós hatású kalciumcsatorna-blokkolókkal és tiazid diuretikumokkal való kombinációkban. A Karvea-terápia megkezdésekor a diuretikumok nagy dóziséval végzett előzetes kezelés volumendepléciót okozhat és hipotenzió kockázatát okozhatja (lásd 4.4 pont).

Aliszkirén-tartalmú készítmények vagy ACE-gátlók: a klinikai vizsgálati adatok azt mutatták, hogy a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszernek (RAAS) ACE-gátlók, angiotenzin-II-receptor-blokkolók vagy aliszkirén kombinációjával történő kettős blokádjá nagyobb gyakorisággal okoz mellékhatásokat, például hipotenziót, hiperkalémiát vagy beszűkült veseműködést (többek között akut veseelégtelenséget), mint csak egyféle RAAS-ra ható szer alkalmazása (lásd 4.3, 4.4 és 5.1 pont).

Káliumpótlók és káliummegtakarító diuretikumok: a renin-angiotenzin rendszert befolyásoló más gyógyszerekkel nyert tapasztalat alapján a káliummegtakarító diuretikumok, a káliumpótlók, a káliumtartalmú sópótlók vagy egyéb, a szérum káliumszintjét növelő gyógyszerek (pl. heparin) együttes alkalmazása a szérum káliumszint emelkedését idézheti elő, ezért együttadásuk nem ajánlott (lásd 4.4 pont).

Lítium: a lítium és az ACE-gátlók együttes alkalmazásakor a szérum lítiumkoncentráció és toxicitás reverzibilis növekedéséről számoltak be. Ezideig nagyon ritkán hasonló hatást írtak le irbezartánnal. Ezért ez a kombináció nem ajánlott (lásd 4.4 pont). Amennyiben mégis szükséges a kombináció alkalmazása, akkor a szérum lítiumszintjének gondos monitorozása ajánlott.

Nem-szteroid gyulladáscsökkentők: angiotenzin-II-receptor-antagonisták és nem-szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek egyidejű alkalmazásakor (pl. szelektív COX-2 gátlók, acetilszalicilsav [> 3 g/nap], és nem szelektív nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek) az antihipertenzív hatás csökkenése fordulhat elő.

Mint az ACE gátlók esetén, az angiotenzin-II-receptor-antagonisták és a nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek egyidejű alkalmazásakor a vesefunkció romlásának kockázata fokozódhat, beleértve a lehetséges akut veseelégtelenséget és a szérum káliumszintjének emelkedését, különösen olyan betegeknél, akiknek már korábban is vesekárosodás állt fenn. Kombinációs kezelés alkalmazása körültekintést igényel, különösen az időseknél. A betegeket megfelelően hidratálni kell és megfontolandó a vesefunkció ellenőrzése az egyidejű terápia megkezdését követően, valamint azt követően rendszeresen.

Repaglinid: az irbezartán gátolhatja az OATP1B1 transzportert. Egy klinikai vizsgálatban arról számoltak be, hogy az irbezartán a repaglinid (OATP1B1 szubsztrát) C_{max} értékét 1,8-szorosra, az AUC értékét pedig 1,43-szorosra növelte, amikor az irbezartánt 1 órával a repaglinid előtt alkalmazták. Egy másik vizsgálatban nem számoltak be releváns farmakokinetikai kölcsönhatásról a két gyógyszer egyidejű alkalmazásakor. Ezért szükséges lehet az antidiabetikus kezelés, mint például a repaglinid adagolásának módosítása (lásd 4.4 pont).

Egyéb kölcsönhatások irbezartánnal: klinikai vizsgálatokban az irbezartán farmakokinetikáját a hidroklorotiazid nem befolyásolja. Az irbezartán főleg a CYP2C9 és kisebb mértékben glükuronidáció által metabolizálódik. Szignifikáns farmakokinetikai vagy farmakodinamikai kölcsönhatást nem tapasztaltak az irbezartán és a warfarin – a CYP2C9 által metabolizálódó gyógyszer – együttes alkalmazásakor. A CYP2C9-induktorok hatását – ilyen a rifampicin – nem vizsgálták az irbezartán farmakokinetikájára vonatkozóan. A digoxin farmakokinetikáját az irbezartán együttes adagolása nem befolyásolta.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Az ATII-receptor-antagonisták alkalmazása nem javasolt a terhesség első trimeszterében (lásd 4.4 pont). Az ATII-receptor-antagonisták alkalmazása ellenjavallt a terhesség második és harmadik trimeszterében (lásd 4.3 és 4.4 pont).

A terhesség első harmada alatti ACE-gátló expozíciót követő teratogenitási kockázatra vonatkozó epidemiológiai bizonyíték nem volt meggyőző, a kockázat kis mértékű növekedése azonban nem zárható ki. Bár az angiotenzin-II (ATII)-receptor-antagonisták alkalmazásával járó kockázatra vonatkozóan nem állnak rendelkezésre kontrollos epidemiológiai adatok, hasonló kockázattal lehet számolni ezen gyógyszer-csoport esetén is. Hacsak az angiotenzin-II (ATII)-receptor-antagonistákkal történő kezelés folytatása nem elengedhetetlen, a terhességet tervező betegeket olyan más antihipertenzív kezelésre kell átváltítani, melynek a terhesség alatti alkalmazásra vonatkozó biztonságossági profilja megalapozott. Terhesség megállapítását követően az ATII-receptor-antagonista szedését azonnal abba kell hagyni és amennyiben szükséges, egy másik kezelést kell elkezdeni.

Az angiotenzin-II-receptor-antagonista kezelés a terhesség második és harmadik harmadában ismerten magzati toxicitást (csökkent vesefunkció, oligohydramnion, a koponya-csontosodás retardációja) és újszülöttkori toxicitást (veseelégtelenség, hipotenzió, hyperkalaemia) okoz (lásd 5.3 pont). Amennyiben az ATII-receptor-antagonista-expozíció a terhesség második trimeszterétől kezdve történt a vesefunkció és a koponya ultrahangvizsgálata javasolt. Azokat a csecsemőket, akiknek édesanyja angiotenzin-II-receptor-antagonistát szedett, hipotenzió kialakulásának észlelése érdekében szoros megfigyelés alatt kell tartani (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Szoptatás

Mivel a Karvea szoptatás alatti alkalmazásával kapcsolatban nem áll rendelkezésre információ, a Karvea alkalmazása nem javasolt, és ajánlatos olyan másik kezeléseket előnyben részesíteni, melyek biztonságossági profiljai – a szoptatás alatti alkalmazásra vonatkozóan – jobban megalapozottak, különösen újszülöttek és koraszülöttek szoptatása esetén.

Nem ismert, hogy az irbezartán vagy az irbezartán metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. A rendelkezésre álló, patkányokon végzett kísérletek során nyert farmakodinamiai / toxikológiai adatok az irbezartán vagy az irbezartán metabolitjainak kiválasztódását igazolták az anyatejbe (részletesen lásd 5.3 pont).

Termékenység

Az irbezartán nem volt hatással a kezelt patkányok és utódaik termékenységére olyan dózisszintekig, amelyek már előidézték a szülői toxicitás első jeleit (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A farmakodinamikai tulajdonságai alapján nem valószínű, hogy az irbezartán befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Járművezetés vagy gépek

kezelése esetén azonban figyelembe kell venni, hogy a kezelés során esetleg szédülés vagy fáradtság fordulhat elő.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Magas vérnyomásban szenvedő betegek körében végzett placebo-kontrollos vizsgálatokban a mellékhatások előfordulása nem különbözött az irbezartán- (56,2%) és a placebocsoport (56,5%) között. A kezelés bármely klinikai vagy laboratóriumi mellékhatás miatti megszakítása kevésbé volt gyakori az irbezartánnal (3,3%), mint a placebóval kezelt betegek esetében (4,5%). A mellékhatások gyakorisága nem volt összefüggésben a dózissal (a javasolt dózistartományban), a nemmel, az életkorral, a rasszal vagy a kezelés időtartamával.

A mikroalbuminuriás, normális vesefunkcióval rendelkező diabéteszes hipertóniás betegeknél orthostatikus szédülést és orthostatikus hipotenziót jelentettek a betegek 0,5%-ánál (nem gyakori), de nagyobb arányban, mint a placebót kapóknál.

Az alábbi táblázat azokat a mellékhatásokat mutatja be, amelyekről az irbezartánnal kezelt, 1965 magas vérnyomással rendelkező beteget magába foglaló placebo-kontrollos vizsgálatokban számoltak be. A csillaggal (*) jelzett kifejezések azokra a mellékhatásokra vonatkoznak, amelyeket diabéteszes, hipertóniás, krónikus veseelégtelenségben szenvedő és manifeszt proteinuriás betegek több mint 2%-ánál, és a placebocsoportnál megfigyeltet meghaladó gyakorisággal jelentettek.

Az alább felsorolt mellékhatások előfordulási gyakoriságainak megadása a következő megállapodást követi: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

A további, forgalomba kerülés után szerzett tapasztalatok során jelentett mellékhatások szintén felsorolásra kerültek. Ezek a mellékhatások spontán jelentésekből származnak.

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Nem ismert: anaemia, thrombocytopenia

Immunrendszeri betegségek és tünetek

Nem ismert: túlérzékenységi reakciók, mint például angioödéma, bőrkivetések, urticaria
anafilaxiás reakció, anafilaxiás sokk

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek

Nem ismert: hyperkalaemia, hypoglykaemia

Idegrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: szédülés, orthostaticus szédülés*
Nem ismert: vertigo, fejfájás

A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei

Nem ismert: tinnitus

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

Nem gyakori: tachycardia

Érbetegségek és tünetek

Gyakori: orthostaticus hypotonia*
Nem gyakori: kipurulás

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

Nem gyakori: köhögés

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: hányinger/hányás
Nem gyakori: hasmenés, dyspepsia/gyomorégés
Ritka: intestinalis angiooedema
Nem ismert: dysgeusia

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

Nem gyakori: sárgaság
Nem ismert: hepatitis, májműködési zavar

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Nem ismert: leukocytoclasticus vasculitis

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei

Gyakori: csont- és izomfájdalmak*
Nem ismert: arthralgia, myalgia (mely néhány esetben emelkedett plazma kreatinin-kináz-szinttel társult), izomgörcsök

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek

Nem ismert: veseműködés károsodása, beleértve a kockázatnak kitett betegeknél a veseelégtelenséget is (lásd 4.4 pont)

A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek

Nem gyakori: szexuális diszfunkció

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

Gyakori: fáradtság
Nem gyakori: mellkasi fájdalom

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei

Nagyon gyakori: Hyperkalaemia* gyakrabban fordult elő az irbeizartánnal kezelt diabéteszes betegeknél, mint a placebocsoportban. A diabéteszes, hipertóniás, microalbuminuriás és normális vesefunkcióval rendelkező betegeknél a hyperkalaemia ($\geq 5,5$ mEq/l) előfordulási gyakorisága 29,4% volt a 300 mg irbeizartánt szedő csoportban, és 22% a placebocsoportban. A diabéteszes, hipertóniás, krónikus veseelégtelenségben szenvedő és manifeszt proteinuriás

betegknél a hyperkalaemia ($\geq 5,5$ mEq/l) 46,3%-nál fordult elő az irbezartán-csoportban és 26,3%-nál a placebocsoportban.

Gyakori: az irbezartánnal kezelt betegknél gyakori (1,7%) a plazma kreatin-kináz-értékének jelentős emelkedése. Ezen esetek közül egyik sem volt összefüggésbe hozható valamilyen azonosítható klinikai csont-izomrendszeri eseménnyel.

A hipertóniás, előrehaladott stádiumú diabéteszes vesebetegségben szenvedő és irbezartánnal kezelt betegek 1,7%-ánál csökkent hemoglobinszintet* tapasztaltak, amely nem volt klinikailag jelentős.

Gyermekek és serdülők

318 hipertóniás 6 és 16 év közötti gyermeket és serdülőt vizsgáltak egy randomizált klinikai vizsgálatban, és a következő mellékhatások fordultak elő a háromhetes kettős-vak fázis során: fejfájás (7,9%), hipotenzio (2,2%), szédülés (1,9%), köhögés (0,9%). A vizsgálat 26 hetes, nyílt elrendezésű részében a leggyakoribb laboratóriumi eltérés a kreatinin 6,5%-os emelkedése, valamint az emelkedett CK-értékek voltak a gyógyszerrel szedő gyermekek 2%-ának esetében.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Nem tapasztaltak toxikus hatást olyan felnőtteknél, akik maximum 900 mg napi dózist szedtek 8 héten át. A túladagolás leggyakrabban várható tünetei hipotenzio és tachycardia; ugyanakkor bradycardia is előfordulhat a túladagolás következtében. A Karvea túladagolásának kezelésével kapcsolatos speciális információ nem áll rendelkezésre. A beteget szorosan monitorozni kell és tüneti, ill. szupportív kezelést kell alkalmazni. A javasolt eljárások közé tartozik a hánytatás és/vagy a gyomormosás. Az aktív szén hasznos lehet a túladagolás kezelésében. Az irbezartán hemodialízissel nem távolítható el.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Angiotenzin-II-antagonisták önmagukban

ATC kód: C09CA04.

Hatásmechanizmus

Az irbezartán hatékony, *per os* aktív, szelektív angiotenzin-II-receptor- (AT_1 típus) antagonistá. Várhatóan blokkolja az angiotenzin-II-nek az AT_1 receptor által közvetített minden hatását, függetlenül az angiotenzin-II szintézisének forrásától vagy útjától. Az angiotenzin-II (AT_1) receptorok szelektív antagonizmusa következtében emelkedik a plazma renin- és angiotenzin-II-szintje, és csökken a plazma aldosteronkoncentrációja. A szérumkáliumszintet az irbezartán egyedül, az ajánlott dózisokban nem befolyásolja. Az irbezartán nem gátolja az ACE (kinináz-II) enzimet, amely az angiotenzin-II-t termeli és a bradikinint inaktív metabolitokká bontja le. Az irbezartán aktivitásához metabolikus aktivációra nincs szükség.

Klinikai hatásosság

Hipertónia

Az irbezartán a szívfrekvencia minimális változása mellett csökkenti a vérnyomást. A vérnyomás csökkenése dóziszfüggő napi egyszeri adagolás mellett, 300 mg adagok fölött a tendencia egy plató kialakulása felé mutat. Napi 150-300 mg dózisok a vérnyomást álló és ülő helyzetben a legalacsonyabb szint mellett is (azaz 24 órával a bevétel után) átlagosan 8-13/5-8 Hgmm-rel (szisztolés/diasztolés) nagyobb mértékben csökkentik, mint a placebo.

A vérnyomás maximális csökkenése a beadást követő 3-6 órában alakul ki, és a vérnyomáscsökkentő hatás legalább 24 órán át fennmarad. A 24. órában a vérnyomáscsökkenés az ajánlott dózisok melletti diasztolés és szisztolés csúcshatás 60-70%-ának felelt meg. A napi egyszeri 150 mg-os irbezartán dózis legkisebb és 24 órás átlagos hatása hasonló az ugyanakkora összdózis napi két részben történő bevétele esetén megfigyelt hatáshoz.

A Karvea vérnyomáscsökkentő hatása 1-2 héten belül jelentkezik, a maximális hatás pedig a kezelés kezdete után 4 - 6 héttel alakul ki. A vérnyomáscsökkentő hatás hosszútávú kezelés során is megmarad. A kezelés megszakítása után a vérnyomás fokozatosan visszatér a kiindulási értékre. Rebound hipertóniát nem figyeltek meg.

Az irbezartán és a tiazid típusú diuretikumok vérnyomáscsökkentő hatása additív. Azon betegek esetében, akiknek a vérnyomása irbezartánnal egyedül nem szabályozható megfelelően, hidroklorotiazid kis dózisének (12,5 mg) az irbezartán napi dózisához történő hozzáadása további 7-10/3-6 Hgmm (szisztolés/diasztolés) vérnyomáscsökkenést eredményez a placebohoz képest.

A Karvea hatékonyságát sem a beteg életkora, sem a neme nem befolyásolja. Mint más, a renin-angiotenzin rendszert befolyásoló gyógyszerek esetében, a feketebőrű hipertóniás betegek kifejezetten kevésbé reagálnak az irbezartán monoterápiára. Ha irbezartánt kis dózisú hidroklorotiaziddal (pl. napi 12,5 mg) adnak együtt, a vérnyomáscsökkentő válasz megközelíti a fehérbőrű betegek esetén kapottat.

Nincsen klinikailag számottevő hatása a szérum húgysavszintre és a húgysav szekrécióra.

Gyermekek és serdülők:

318 hipertóniás vagy kockázatnak kitett (diabéteszes, hipertónia a családi anamnézisben) 6 és 16 év közötti gyermek és serdülőkorú betegnél 3 hetes periódusban vizsgálták 0,5 mg/ttkg (kis dózis), 1,5 mg/ttkg (közepes dózis) és 4,5 mg/ttkg (nagy dózis) céldózisokra titrált irbezartán vérnyomáscsökkentő hatását. A harmadik hét végére a kezdeti értékhez viszonyított átlagos vérnyomáscsökkenés az elsődleges hatékonysági változóban, az ülő helyzetben mért legalacsonyabb szisztolés vérnyomásértékében (SeSBP) 11,7 Hgmm (kis dózis esetén), 9,3 Hgmm (közepes dózis esetén), és 13,2 Hgmm (nagy dózis esetén) volt. Ezek között a dózisok között nem volt szignifikáns eltérés tapasztalható. Az ülő helyzetben mért legalacsonyabb diasztolés vérnyomásérték (SeDBP) korrigált átlagos változásai a következők voltak: 3,8 Hgmm (kis dózis esetén), 3,2 Hgmm (közepes dózis esetén), 5,6 Hgmm (nagy dózis esetén). Az ezt követő két héten keresztül, miután a betegek újra randomizálásra kerültek és vagy a hatóanyagra vagy placebóra lettek beállítva, a placebót kapó betegek SeSBP és SeDBP értékei sorrendben 2,4 Hgmm-es és 2,0 Hgmm-es emelkedést mutattak, összehasonlítva a minden irbezartán dózist kapók esetén észlelt ugyanazzen paraméterek +0,1 Hgmm-es és -0,3 Hgmm-es változásával (lásd a 4.2 pontot).

Hipertónia és 2-es típusú diabéteszes vesekárosodás

Az "Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)" vizsgálat igazolta, hogy az irbezartán csökkenti a krónikus veseelégtelenségben szenvedő és proteinuriás betegeknél a vesebetegség progresszióját. Az IDNT kettős vak, kontrolllos, morbiditási és mortalitási végpontokat követő klinikai vizsgálat volt, ahol az irbezartánt amlodipinnel és placebóval hasonlították össze. 1715 hipertóniás, 2-es típusú diabéteszes, ≥ 900 mg/nap proteinuriás és 1,0-3,0 mg/dl szérum kreatininszintű betegnél végzett

vizsgálatban a Karvea hosszútávú hatását (átlagosan 2,6 év) vizsgálták a vesebetegség progressziójára és az összmortalitásra. A betegeket 75 mg-ról a 300 mg-os fenntartó Karvea dózissig titrálták, amlodipint 2,5-10 mg dózistartományban kaptak, míg a placebót a tolerálhatóságnak megfelelően szedték. A betegek minden csoportban rendszerint 2-4 egyéb vérnyomáscsökkentő gyógyszert is kaptak (azaz diuretikumot, béta-blokkolót és alfa-blokkolót) a $\leq 135/85$ Hgmm célvérnyomás elérése érdekében, vagy > 160 Hgmm kiindulási szisztolés érték esetén 10 Hgmm-es csökkenés elérésére. A placebocsoportban a betegek 60%-a, az irbezartán-csoportban 76%-a, az amlodipin-csoportban pedig 78%-a érte el a célvérnyomást. Az irbezartán szignifikánsan csökkentette a relatív kockázatot az elsődleges kombinált végpont, azaz a szérum kreatininszintjének megduplázódása, a vesebetegség végstádiuma (ESRD), vagy az összmortalitás vonatkozásában. Az elsődleges renális végpontot az irbezartán-csoportban a kezelt betegek hozzávetőlegesen 33%-a érte el, szemben a placebocsoport 39%-ával, ill. az amlodipin-csoport 41%-ával [20% relatív kockázatsökkenés a placebohoz ($p = 0,024$) és 23% relatív kockázatsökkenés az amlodipinhez ($p = 0,006$) képest]. Mikor az elsődleges végpont komponenseit külön elemezték, az összmortalitást illetően nem észleltek hatást, de pozitív trend volt észlelhető az ESRD csökkenését illetően, és szignifikáns kisebb volt a szérum-kreatininszint megduplázódásának gyakorisága is.

A kezelés hatékonyságának értékelése során a nem, a rassz, az életkor, a diabétesz fennállásának időtartama, a kiindulási vérnyomás, a szérum kreatininszintje és az albumin ürülési ráta szerinti alcsoportok eredményeit elemezték. A nők és fekete bőrű betegek alcsoportjában, amelyek a vizsgálati betegpopuláció 32%-át ill. 26%-át képviselték, a renális hatékonyság nem volt bizonyított, bár a konfidenciaintervallum azt nem zárta ki. A fatális és nem fatális cardiovascularis eseményeket, mint másodlagos végpontokat illetően a teljes populációt figyelembe véve nem volt különbség a három csoport között, bár a nem fatális MI incidenciája a nők körében növekedett, és a nem fatális MI incidenciája a férfiak körében csökkent az irbezartán-csoportban a placebohoz viszonyítva. A nem fatális MI és stroke incidenciájának növekedése volt észlelhető nőknél az irbezartán-csoportban, az amlodipin-csoporthoz viszonyítva, míg a szívelégtelenség miatti hospitalizáció a teljes populáció vonatkozásában csökkent. Mindazonáltal nincs megfelelő magyarázat a nők körében észlelt eredményt illetően.

Az "Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients With type 2 Diabetes Mellitus (IRMA 2)" vizsgálat kimutatta, hogy 300 mg irbezartán késlelteti a manifest proteinuria progresszióját microalbuminurás betegeknél. Az IRMA 2 placebokontrollos, kettős vak, morbiditási végpontot vizsgáló tanulmány volt, melyet 590, 2-es típusú diabéteszes, microalbuminuriás (30-300 mg/nap), normál vesefunkciójú (szérum kreatininszint $\leq 1,5$ mg/dl férfiaknál és $< 1,1$ mg/dl nőknél) beteg részvételével végeztek. A vizsgálat a Karvea hosszú távú (2 év) hatását vizsgálta a klinikai (manifest) proteinuria kialakulására (vizelet albumin exkréciós ráta (UAER) > 300 mg/nap és az UAER alapértékhez viszonyított legalább 30%-os növekedése). Az előre meghatározott célvérnyomás $\leq 135/85$ Hgmm volt. A betegek, amennyiben szükséges volt, más vérnyomáscsökkentőt is kaptak (kivéve ACE-gátlót, angiotenzin-II-receptor-blokkolót és dihidropiridin típusú kalciumcsatorna-blokkolót) a célvérnyomás elérése érdekében. Míg az összes csoportban hasonló vérnyomásérték volt elérhető, a 300 mg irbezartán-csoportban kevesebb beteg érte el a manifest proteinuria végpontot (5,2%), mint a placebót (14,9%), ill. a 150 mg irbezartánt szedő csoportban (9,7%). Ez 70%-os relatív kockázatsökkenést (RRR) jelentett a nagyobb irbezartán dózis javára a placebohoz képest ($p = 0,0004$). A kezelés első három hónapjában ezt nem kísérte a glomerulus filtrációs ráta javulása. A klinikai proteinuria progressziójának lassulása viszont már az első három hónap során jelentkezett, és a teljes 2 éves periódus alatt folytatódott. A normoalbuminuriás állapot helyreállása (< 30 mg/nap) nagyobb arányban fordult elő a 300 mg irbezartánnal kezelt csoportban (34%), mint a placebocsoportban (21%).

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) kettős blokádjá

Két nagy, randomizált, kontrollos vizsgálatban (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) és VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) vizsgálták egy ACE-gátló és egy angiotenzin-II-receptor-blokkoló

kombinált alkalmazását. Az ONTARGET vizsgálatot olyan betegeknek végezték, akiknek a kórtörténetében kardiovaszkuláris vagy cerebrovaszkuláris betegség, vagy szervkárosodással járó 2-es típusú diabetes mellitus szerepelt. A VA NEPHRON-D vizsgálatot 2-es típusú diabetesben és diabeteses nephropathiában szenvedő betegeknek végezték.

Ezek a vizsgálatok nem mutattak ki szignifikánsan előnyös hatásokat a renális és/vagy kardiovaszkuláris kimenetel és a mortalitás vonatkozásában, miközben a monoterápia esetén megfigyelthez képest nőtt a hiperkalémia, akut veseelégtelenség és/vagy hipotenzió kockázata. A hasonló farmakodinámiai tulajdonságok alapján ezek az eredmények más ACE-gátlók és angiotenzin-II-receptor-blokkolók esetében is relevánsak.

Az ACE-gátlók és angiotenzin-II-receptor-blokkolók nem alkalmazhatók egyidejűleg diabeteses nephropathiában szenvedő betegeknek.

Az ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) vizsgálat célja az volt, hogy megállapítsák, előnyös-e egy standard ACE-gátló- vagy egy angiotenzin-I- receptor-blokkoló-kezelés kiegészítése aliszkirénnel II típusú diabetesben és krónikus vesebetegségben, illetve kardiovaszkuláris betegségben vagy mindkettőben szenvedő betegeknek. A vizsgálatot idő előtt leállították, mert nőtt a mellékhatások kockázata. A kardiovaszkuláris eredetű halál és a stroke szám szerint gyakoribb volt az aliszkirén-csoportban, mint a placebocsoportban, és a jelentős mellékhatások illetve súlyos mellékhatások (hiperkalémia, hipotenzió és veseműködési zavar) is gyakoribbak voltak az aliszkirén-csoportban, mint a placebocsoportban.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Per os adagolás után az irbezartán jól felszívódik: abszolút biohasznosulása a vizsgálatok szerint kb. 60-80%. Egyidejű étkezés nem befolyásolja az irbezartán biohasznosulását.

Eloszlás

Plazmafehérjéhez kötődése kb. 96%-os, a vér alakos elemeihez elhanyagolható mértékben kötődik. Eloszlási térfogata 53-93 liter.

Biotranszformáció

¹⁴C-izotóppal jelzett irbezartán *per os* vagy intravénás adagolását követően a plazma keringő radioaktivitásának 80-85%-a tulajdonítható változatlan irbezartánnak. Irbezartánt a máj metabolizálja glükuronidkonjugáció és oxidáció révén. A fő keringő metabolit az irbezartánglükuronid (kb. 6%). *In vitro* vizsgálatok szerint irbezartánt elsősorban a citokróm P450 CYP2C9 enzim oxidálja; a CYP3A4 izoenzim hatása elhanyagolható.

Linearitás/nem-linearitás

Az irbezartán a 10 és 600 mg közötti dózistartományban lineáris és dózisfüggő farmakokinetikát mutat. Az arányosnál kisebb növekedést figyeltek meg 600 mg (a maximális javasolt dózis kétszerese) feletti dózis *per os* bevétel után; aminek mechanizmusa nem ismert. A plazmakoncentráció csúcspontját *per os* beadás után 1,5-2 órával éri el. A teljes test- és vese clearance értéke 157-176 ml/perc, ill. 3-3,5 ml/perc. Az irbezartán terminális eliminációs felezési ideje 11-15 óra. Dinamikus egyensúlyi plazmakoncentráció 3 nappal a napi egyszeri adagolás megkezdése után áll be. Ismételt napi egyszeri adagolás után az irbezartán limitált kumulációja (< 20%) figyelhető meg a plazmában. Egy vizsgálatban kissé magasabb irbezartán plazmakoncentrációkat mértek hipertóniás nőknél. Azonban az irbezartán felezési idejében és akkumulációjában nem volt különbség. Dózismódosításra a nőknél nem volt szükség. Az irbezartán AUC és C_{max} értékei magasabbak voltak időseknél (≥ 65 év), mint fiatal egyéneknél (18-40 év). Azonban a terminális felezési idő jelentősen nem változott. Dózismódosításra idősek esetében nem volt szükség.

Elimináció

Az irbezartán és metabolitjai részben az epével, részben a vesén át választódnak ki. ^{14}C -izotóppal jelzett irbezartán *per os* és intravénás adagolása után a radioaktivitás kb. 20%-a nyerhető vissza a vizeletből és a többi a székletből. A dózis kevesebb mint 2%-a ürül a vizeletben változatlan irbezartán formájában.

Gyermekek és serdülők

Az irbezartán farmakokinetikáját 23 hipertóniás gyermeknél vizsgálták napi egyszeri és többszöri dózi (2 mg/ttkg) beadása után, naponta maximum 150 mg-ot adva, 4 héten keresztül. A 23 gyermek közül 21 gyermeknél lehetett a farmakokinetikát a felnőttekével összehasonlítani (12 gyermek 12 év feletti, 9 gyermek 6 és 12 év közötti). Az eredmények azt mutatták, hogy a $C_{\max}$, AUC és clearance-értékek hasonlóak azokkal a felnőtt betegekkel megfigyelt adatokkal, akik naponta 150 mg irbezartánt kaptak. Az irbezartán korlátozott akkumulációját (18%) figyelték meg a plazmában a napi egyszeri dózis ismételt beadása esetén.

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő vagy hemodialízis kezelésben részesülő betegeknek az irbezartán farmakokinetikai paraméterei nem változnak szignifikánsan. Az irbezartán hemodialízissel nem távolítható el.

Májkárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos cirrhosisban szenvedő betegekben az irbezartán farmakokinetikai paraméterei nem változnak szignifikánsan. Súlyos májkárosodásban nem végeztek vizsgálatokat.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Nem-klinikai biztonságossági vizsgálatokban irbezartán nagy dózisa a vörösvértest paraméterek csökkenését okozták. Nagyon nagy dózisokban patkányoknál és makákóknál a vese degeneratív elváltozásait idézte elő (interstitialis nephritis, tubularis distensio, bazofil tubulusok, a plazma karbamid- és kreatinin-koncentráció emelkedése), amelyeket az irbezartán vérnyomáscsökkentő hatása következtében lecsökkent veseperfúzió tulajdonítanak. Ezen felül az irbezartán a juxtaglomeruláris sejtek hyperplasiáját/ hypertrophiáját okozta. Ezt az elváltozást az irbezartán farmakológiai hatásának tulajdonították, amelynek klinikai jelentősége csekély.

Mutagenitásra, klasztogenitásra vagy karcinogenitásra utaló bizonyítékok nem voltak észlelhetők.

A hím és nőstény patkányokkal végzett vizsgálatokban nem befolyásolta a termékenységet és a szaporodási teljesítményt.

Állatoknál végzett vizsgálatok során az irbezartán patkány foetusokban átmeneti toxikus hatásokat okozott (fokozott vesemedence cavitatio, uretertágulat vagy subcutan oedema), amelyek a születés után megszűntek. Nyulak esetében szignifikáns anyai toxicitást, egyebek között mortalitást okozó dózisok mellett abortust és korai felszívódást tapasztaltak. Teratogén hatást sem patkánynál, sem nyúlánál nem figyeltek meg. Az állatoknál végzett vizsgálatokban a radioaktív izotóppal jelölt irbezartánt kimutatták a patkány- és nyúlmagzatokban. Az irbezartán kiválasztódott a szoptató patkányok tejébe.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag:

laktóz-monohidrát

mikrokristályos cellulóz

kroszkarmellóz-nátrium

hipromellóz

szilícium-dioxid

magnézium-sztearát.

Filmbevonat:

laktóz-monohidrát

hipromellóz

titán-dioxid (E171)

makrogol 3000

karnauba pálmaviasz

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

14 db filmdoboz PVC/PVDC//alumínium buboréksomagolásban, dobozban.

28 db filmdoboz PVC/PVDC//alumínium buboréksomagolásban, dobozban.

30 db filmdoboz PVC/PVDC//alumínium buboréksomagolásban, dobozban.

56 db filmdoboz PVC/PVDC//alumínium buboréksomagolásban, dobozban.

84 db filmdoboz PVC/PVDC//alumínium buboréksomagolásban, dobozban.

90 db filmdoboz PVC/PVDC//alumínium buboréksomagolásban, dobozban.

98 db filmdoboz PVC/PVDC//alumínium buboréksomagolásban, dobozban.

56 x 1 filmdoboz adagonként perforált, PVC/PVDC//alumínium buboréksomagolásban, dobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Franciaország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

EU/1/97/049/026-030

EU/1/97/049/033

EU/1/97/049/036

EU/1/97/049/039

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 1997. augusztus 27.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2007. augusztus 27.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján <http://www.ema.europa.eu/> található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS
GYÁRTÁSI ENGEDÉLY JOGOSULTJA(I)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT
KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

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

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

Nem értelmezhető.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Karvea 75 mg tabletta
irbezartán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

75 mg irbezartán tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: laktóz-monohidrátot is tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 tabletta
28 tabletta
56 tabletta
56 x 1 tabletta
98 tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazás. Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Karvea 75 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK
--

1. A GYÓGYSZER NEVE

Karvea 75 mg tabletta
irbezartán

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Sanofi Winthrop Industrie

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

14 - 28 - 56 - 98 tabletta:

H
K
SZe
CS
P
SZo
V

56 x 1 tabletta:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Karvea 150 mg tabletta
irbezartán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg irbezartán tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: laktóz-monohidrátot is tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 tabletta
28 tabletta
56 tabletta
56 x 1 tabletta
98 tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazás. Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Karvea 150 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK
--

1. A GYÓGYSZER NEVE

Karvea 150 mg tableta
irbezartán

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Sanofi Winthrop Industrie

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

14 - 28 - 56 - 98 tableta:

H
K
SZe
CS
P
SZo
V

56 x 1 tableta:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**KÜLSŐ DOBOZ****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Karvea 300 mg tabletta
irbezartán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

300 mg irbezartán tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: laktóz-monohidrátot is tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 tabletta
28 tabletta
56 tabletta
56 x 1 tabletta
98 tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazás. Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Karvea 300 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK
--

1. A GYÓGYSZER NEVE

Karvea 300 mg tabletta
irbezartán

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Sanofi Winthrop Industrie

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

14 - 28 - 56 - 98 tabletta:

H
K
SZe
CS
P
SZo
V

56 x 1 tabletta:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Karvea 75 mg filmtabletta
irbezartán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

75 mg irbezartán tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: laktóz-monohidrátot is tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

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

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazás. Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Karvea 75 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK
--

1. A GYÓGYSZER NEVE

Karvea 75 mg tabletta
irbezartán

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Sanofi Winthrop Industrie

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

14 - 28 - 56 - 84 - 98 tabletta:

H
K
SZe
CS
P
SZo
V

30 - 56 x 1 - 90 tabletta:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**KÜLSŐ DOBOZ****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Karvea 150 mg filmtabletta
irbezartán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg irbezartán tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: laktóz-monohidrátot is tartalmaz További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

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

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazás. Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Karvea 150 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK
--

1. A GYÓGYSZER NEVE

Karvea 150 mg tableta
irbezartán

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Sanofi Winthrop Industrie

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

14 - 28 - 56 - 84 - 98 tableta:

H
K
SZe
CS
P
SZo
V

30 - 56 x 1 - 90 tableta:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Karvea 300 mg filmtabletta
irbezartán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

300 mg irbezartán tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: laktóz-monohidrátot is tartalmaz, További információkért lásd a betegájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

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

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazás. Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Karvea 300 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK
--

1. A GYÓGYSZER NEVE

Karvea 300 mg tabletta
irbezartán

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Sanofi Winthrop Industrie

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

14 - 28 - 56 - 84 - 98 tabletta:

H
K
SZe
CS
P
SZo
V

30 - 56 x 1 - 90 tabletta:

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára
Karvea 75 mg tabletta
irbezartán

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.
-

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Karvea és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Karvea szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Karvea-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Karvea-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Karvea és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Karvea az angiotenzin-II receptor antagonisták csoportjába tartozik. Az angiotenzin-II egy szervezetben termelődő anyag, amely a vérerek receptoraihoz való kötődése révén, az erek szűkületét váltja ki. Ennek következtében a vérnyomás emelkedik. A Karvea megakadályozza az angiotenzin-II kötődését e receptorokhoz, így a vérerek ellazulnak és csökken a vérnyomás. A Karvea lassítja a magasvérnyomásos és a 2-es típusú cukorbetegség veseműködésének romlását.

A Karvea-t a következőkre használják felnőtt betegek esetében:

- a magas vérnyomás (*esszenciális hipertónia*) kezelésére
- A vese védelmére azon magas vérnyomásos, 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő személyek esetében, akiknél a vesefunkció károsodását laboratóriumi vizsgálatok igazolták.

2. Tudnivalók a Karvea szedése előtt

Ne szedje a Karvea-t:

- ha **allergiás** (túlérzékeny) az irbezartánra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére,
- ha **túl van a terhesség harmadik hónapján**. (A terhesség korai szakaszában is jobb elkerülni a Karvea-kezelést – lásd a „Terhesség” című részt).
- ha **cukorbetegben szenved vagy károsodott a veseműködése** és aliszkirén hatóanyag tartalmú vérnyomáscsökkentő gyógyszert kap.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Karvea szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy **ha a következők közül bármelyik érvényes Önre:**

- ha Önnek **súlyos hányása vagy hasmenése** van,
- ha Ön **vesebeteg**,
- ha Ön **szívbeteg**,
- ha Ön a Karvea-t **diabéteszes vesebetegségre** kapja,- ez esetben orvosa rendszeresen vizezvizsgálatot végeztethet, főleg a vér káliumszint mérését, károsodott veseműködés esetén.

- ha **alacsony vércukorszint** (ennek tünetei a következők lehetnek: verejtékezés, gyengeség, éhség, szédülés, remegés, fejfájás, kipirulás vagy sápadtság, zsibbadás, szapora, nagyon erős szívverés) jelentkezik Önnél, különösen akkor, ha cukorbetegség (diabétisz) miatt kezelik.
- ha **műtétje lesz**(sebészeti) vagy **altatásos beavatkozások előtt** áll.
- ha Ön a következő, magas vérnyomás kezelésére szolgáló gyógyszerek bármelyikét szedi:
 - ACE-gátlók (például enalapril, lizinopril, ramipril), különösen akkor, ha cukorbetegséggel összefüggő vesebetegségben szenved.
 - aliszkirén.

Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizheti az Ön veseműködését, vérnyomását és az elektrolit szinteket (pl. kálium) a vérben.

Beszéljen kezelőorvosával, ha a Karvea alkalmazását követően hasi fájdalmat, hányingert, hányást vagy hasmenést tapasztal. A további kezeléssel kezelőorvosa fog dönteni. Saját elgondolásból ne hagyja abba a Karvea alkalmazását.

Lásd még a „Ne szedje a Karvea-t” pontban szereplő információkat.”

Feltétlenül közölje orvosával, ha úgy gondolja, hogy terhes (vagy teherbe eshet). A Karvea alkalmazása nem ajánlott a terhesség korai szakaszában, és tilos szedni, ha túl van a terhesség harmadik hónapján, mert súlyosan károsíthatja a magzatot, ha ebben az időszakban alkalmazzák (lásd a „Terhesség” című részt).

Gyermekek és serdülők

Ez a gyógyszer nem alkalmazható gyermekek és serdülőkorúak esetén, mivel biztonságosságát és hatásosságát ebben a korcsoportban még nem igazolták teljesen.

Egyéb gyógyszerek és a Karvea

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, vagy szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Lehet, hogy orvosának meg kell változtatnia a gyógyszerek adagját, és/vagy egyéb óvintézkedéseket tehet:

Ha Ön ACE-gátlót vagy aliszkirént szed (Lásd még a „Ne szedje a Karvea-t” és a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” pontok alatti információt).

Vérének laboratóriumi ellenőrzése válhat szükségessé, ha Ön a következők közül valamelyiket szedi:

- káliumpótlók
- káliumot tartalmazó sópótlók
- káliummegtakarító gyógyszerek (pl. egyes vizelethajtókat)
- lítiumot tartalmazó gyógyszerek
- repaglinid (a vércukorszint csökkentésére alkalmazott gyógyszer)

Amennyiben bizonyos fájdalomcsillapítókat, úgynevezett nem-szteroid gyulladáscsökkentőket szed, az irbezartán hatása csökkenhet.

A Karvea egyidejű bevétele étellel és itallal

A Karvea bevehető étkezéskor vagy attól függetlenül is.

Terhesség és szoptatás

Terhesség

Feltétlenül közölje orvosával, ha úgy gondolja, hogy terhes (vagy teherbe eshet). Kezelőorvosa minden bizonnyal javasolni fogja Önnél, hogy hagyja abba a Karvea szedését a teherbe esés előtt, vagy amint megtudja, hogy terhes, és a Karvea helyett egyéb gyógyszer szedését fogja ajánlani Önnél.

A Karvea alkalmazása nem ajánlott a terhesség korai szakaszában, és tilos szedni a terhesség harmadik hónapján túl, mivel súlyosan károsíthatja a magzatot, ha azt a terhesség harmadik hónapja után szedik.

Szoptatás

Közölje kezelőorvosával, ha szoptat vagy hamarosan szoptatni fog. A Karvea alkalmazása nem ajánlott szoptató anyáknak, és kezelőorvosa egyéb kezelést választhat Önnek, ha szoptatni kíván, különösen akkor, ha gyermeke újszülött vagy koraszülöttként született.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem valószínű, hogy a Karvea befolyásolja a gépjárművezetéssel és a gépek kezelésével kapcsolatos képességeket. Mindazonáltal a magas vérnyomás kezelése során néha szédülés vagy gyengeség fordulhat elő. Amennyiben Önnek jelentkeztek a fenti tünetek, beszéljen orvosával, mielőtt gépjárművet vezetne vagy gépeket üzemeltetne.

A Karvea laktózt tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra (például laktózra) érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

A Karvea nátriumot tartalmaz. A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Karvea-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Az alkalmazás módja

A Karvea **szájon át alkalmazandó**. A tablettákat megfelelő mennyiségű folyadékkal (pl. egy pohár víz) kell lenyelni. A Karvea bevehető étkezéskor vagy attól függetlenül is. Lehetőleg minden nap, megközelítőleg azonos időpontban kell bevenni a napi adagot. Fontos, hogy a Karvea szedését addig kell folytatni, míg azt orvosa másképpen nem rendeli.

- **Magasvérnyomás-betegségben szenvedő betegek**
A készítmény szokásos adagja naponta egyszer 150 mg (két tablettát naponta). Az adag később a vérnyomás alakulásától függően, naponta egyszer 300 mg-ra (négy tablettát naponta) emelhető.
- **Magasvérnyomás-betegségben és 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegek**
A magasvérnyomás-betegségben és 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegeknél ajánlott fenntartó adag naponta egyszer 300 mg (négy tablettát naponta).

Az orvos előírhat alacsonyabb kezdőadagot, főként **művesekezelésben** részesülők vagy **75 éven felüliek** esetében.

A maximális vérnyomáscsökkentő hatás a kezelés megkezdésétől számított 4-6 héten belül alakul ki.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

A Karvea 18 évesnél fiatalabb gyermekeknek nem adható. Ha egy gyermek lenyel néhány tablettát, azonnal forduljon kezelőorvosához.

Ha az előírtnál több Karvea-t vett be

Ha véletlenül több tablettát vett be azonnal forduljon orvoshoz.

Ha elfelejtette bevenni a Karvea-t

Amennyiben a napi adag bevétele véletlenül kimaradt, a következőt a szokásos időben kell bevenni. Ne vegyen be dupla adagot az elfelejtett adag pótlására.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Ezen mellékhatások közül néhány súlyos lehet, és orvosi ellátást igényelhet.

Akárcsak a hasonló gyógyszereknél, ritkán allergiás bőrreakciókról (bőrkíütések, csalánkiütések), továbbá az arcon, az ajkakon és/vagy a nyelven kialakuló duzzanatokról is érkeztek jelentések irbezártánt szedő betegekről. Ha Önnél is jelentkeznek a fenti tünetek, vagy úgy érzi, hogy nehezen lélegzik, **hagyja abba a Karvea szedését és azonnal forduljon orvoshoz.**

Az alább felsorolt mellékhatások előfordulásának gyakorisága a következő megállapodás szerint lett megadva.

Nagyon gyakori: 10 betegből 1-nél többet érinthet

Gyakori: 10 betegből legfeljebb 1-et érinthet.

Nem gyakori: 100 betegből legfeljebb 1-et érinthet

A Karvea-val kezelt betegek körében végzett klinikai vizsgálatok során az alábbi mellékhatásokról számoltak be:

- Nagyon gyakori (10 betegből 1-nél többet érinthet): ha Ön magasvérnyomás-betegségben és vesebetegséggel társuló, 2-es típusú cukorbetegségben szenved, a vörvizsgálat emelkedett káliumszinetet mutathat
- Gyakori (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet): szédülés, émelygés/hányás és fáradtság és a vörvizsgálat egy olyan enzim emelkedett szintjét mutathatja, melylel az izmok és a szív funkcióját méri (kreatinin kináz enzim).
Magas vérnyomásos és vesebetegségben szenvedő, 2-es típusú cukorbetegéknél fekvő vagy ülő helyzetből történő helyzetváltoztatás esetén szédülést, fekvő vagy ülő helyzetből történő helyzetváltoztatás esetén alacsony vérnyomást és ízületi- vagy izomfájdalmat és egy a vörösvértestben lévő protein (haemoglobin) csökkenését is jelentették.
- Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet): szapora szívverés, kipirulás, köhögés, hasmenés, emésztési zavar/gyomorégés, szexuális zavarok (a szexuális teljesítőképességgel kapcsolatos problémák), valamint mellkasi fájdalom.
- Ritka (1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet): a bélfal megduzzadása (intesztinális angioödéma), amely olyan tünetekkel jár, mint a hasi fájdalom, a hányinger, a hányás és a hasmenés.

A Karvea forgalomba kerülése óta egyéb mellékhatások előfordulásáról számoltak be. A mellékhatások, melyek gyakorisága nem ismert, a következők: forgó jellegű szédülés, fejfájás, az ízérzés zavara, fülsengés, izomgörcsök, izom- és ízületi fájdalom, a vörösvértestek számának csökkenése (vérszegénység – a tünetek közé tartozhatnak a fáradékonyság, fejfájás, terheléskor fellépő légszomj, szédülés és sápadtság), a vérlemezkék számának csökkenése, normálistól eltérő májfunkciók, emelkedett káliumszint, károsodott vesefunkció, a kis véregek gyulladása, mely főleg a bőrt érinti (fehérvérsejt pusztulást okozó érgyulladás néven ismert betegség), súlyos allergiás reakciók (anafilaxiás sokk), és alacsony vércukorszint. Sárgaságról (a bőr és a szemfehérje sárgás elszíneződése) is beszámoltak nem gyakori előfordulással.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Karvea-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (Felhasználható, Felh.) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbel vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Karvea?

- A készítmény hatóanyaga az irbeizartán. A Karvea 75 mg tabletta 75 mg irbeizartánt tartalmaz.
- Egyéb összetevők mikrokristályos cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium, laktóz-monohidrát, magnézium-sztearát, hidrofílo koloid szilícium-dioxid, lebontott kukoricakeményítő és poloxamer 188. Lásd 2 pont „A Karvea laktózt tartalmaz”.

Milyen a Karvea külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Karvea 75 mg tabletta fehér, csaknem fehér, domború felületű, ovális alakú, egyik oldalán szív alakú mélynyomással, másik oldalán 2771 mélynyomású jelzéssel ellátott tabletta.

A Karvea 75 mg tabletta 14, 28, 56 vagy 98 tablettát tartalmazó buborékfólia csomagolásban van forgalomban. Az 56 x 1 tablettát tartalmazó, adagonként perforált buborékfólia csomagolás kórházak számára is hozzáférhető.

Nem mindegyik kiszerelés kerül feltétlenül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

Gyártó

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1, rue de la Vierge
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex - Franciaország

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
30-36 Avenue Gustave Eiffel, BP 7166
F-37071 Tours Cedex 2 - Franciaország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

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

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

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

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España
sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France
Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

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

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

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

Nederland
Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

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

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

Polska
Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

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

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

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

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára
Karvea 150 mg tabletta
irbezartán

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.
-

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Karvea és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Karvea szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Karvea-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Karvea-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Karvea és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Karvea az angiotenzin-II receptor antagonisták csoportjába tartozik. Az angiotenzin-II egy szervezetben termelődő anyag, amely a vérerek receptoraihoz való kötődése révén, az erek szűkületét váltja ki. Ennek következtében a vérnyomás emelkedik. A Karvea megakadályozza az angiotenzin-II kötődését e receptorokhoz, így a vérerek ellazulnak és csökken a vérnyomás. A Karvea lassítja a magasvérnyomásos és a 2-es típusú cukorbetegség veseműködésének romlását.

A Karvea-t a következőkre használják felnőtt betegek esetében:

- a magas vérnyomás (*esszenciális hipertónia*) kezelésére
- A vese védelmére azon magas vérnyomásos, 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő személyek esetében, akiknél a vesefunkció károsodását laboratóriumi vizsgálatok igazolták.

2. Tudnivalók a Karvea szedése előtt

Ne szedje a Karvea-t:

- ha **allergiás** (túlérzékeny) az irbezartánra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére,
- ha **túl van a terhesség harmadik hónapján**. (A terhesség korai szakaszában is jobb elkerülni a Karvea-kezelést – lásd a „Terhesség” című részt).
- ha **cukorbetegségben szenved vagy károsodott a veseműködése** és aliszkirén hatóanyag tartalmú vérnyomáscsökkentő gyógyszert kap.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Karvea szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy **ha a következők közül bármelyik érvényes Önre:**

- ha Önnek **súlyos hányása vagy hasmenése** van,
- ha Ön **vesebeteg**,
- ha Ön **szívbeteg**,
- ha Ön a Karvea-t **diabéteszes vesebetegségre** kapja,- ez esetben orvosa rendszeresen vérvizsgálatot végeztethet, főleg a vér káliumszint mérését, károsodott veseműködés esetén.

- ha **alacsony vércukorszint** (ennek tünetei a következők lehetnek: verejtékezés, gyengeség, éhség, szédülés, remegés, fejfájás, kipirulás vagy sápadtság, zsibbadás, szapora vagy nagyon erős szívverés) jelentkezik Önnél, különösen akkor, ha cukorbetegség (diabétesz) miatt kezelik.
- ha **műtétje lesz** (sebészeti) vagy **altatásos beavatkozások előtt** áll.
- ha Ön a következő, magas vérnyomás kezelésére szolgáló gyógyszerek bármelyikét szedi:
 - ACE-gátlók (például enalapril, lizinopril, ramipril), különösen akkor, ha cukorbetegséggel összefüggő vesebetegségben szenved.
 - aliszkirén.

Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizheti az Ön veseműködését, vérnyomását és az elektrolit szinteket (pl. kálium) a vérben.

Beszéljen kezelőorvosával, ha a Karvea alkalmazását követően hasi fájdalmat, hányingert, hányást vagy hasmenést tapasztal. A további kezeléssel kezelőorvosa fog dönteni. Saját elgondolásból ne hagyja abba a Karvea alkalmazását.

- Lásd még a „Ne szedje a Karvea-t” pontban szereplő információkat.”

Feltétlenül közölje orvosával, ha úgy gondolja, hogy terhes (vagy teherbe eshet). A Karvea alkalmazása nem ajánlott a terhesség korai szakaszában, és tilos szedni, ha túl van a terhesség harmadik hónapján, mert súlyosan károsíthatja a magzatot, ha ebben az időszakban alkalmazzák (lásd a „Terhesség” című részt).

Gyermekek és serdülők

Ez a gyógyszer nem alkalmazható gyermekek és serdülőkorúak esetén, mivel biztonságosságát és hatásosságát ebben a korcsoportban még nem igazolták teljesen.

Egyéb gyógyszerek és a Karvea

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, vagy szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Lehet, hogy orvosának meg kell változtatnia a gyógyszerek adagját, és/vagy egyéb óvintézkedéseket tehet:

Ha Ön ACE-gátlót vagy aliszkirént szed (Lásd még a „Ne szedje a Karvea-t” és a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” pontok alatti információt).

Vérének laboratóriumi ellenőrzése válhat szükségessé, ha Ön a következők közül valamelyiket szedi:

- káliumpótlók
- káliumot tartalmazó sópótlók
- káliummegtakarító gyógyszerek (pl. egyes vizelethajtókat)
- lítiumot tartalmazó gyógyszerek

repaglinid (a vércukorszint csökkentésére alkalmazott gyógyszer)

Amennyiben bizonyos fájdalomcsillapítókat, úgynevezett nem-szteroid gyulladáscsökkentőket szed, az irbezartán hatása csökkenhet.

A Karvea egyidejű bevétele étellel és itallal

A Karvea bevehető étkezéskor vagy attól függetlenül is.

Terhesség és szoptatás

Terhesség

Feltétlenül közölje orvosával, ha úgy gondolja, hogy terhes (vagy teherbe eshet). Kezelőorvosa minden bizonnyal javasolni fogja Önnél, hogy hagyja abba a Karvea szedését a teherbe esés előtt, vagy amint megtudja, hogy terhes, és a Karvea helyett egyéb gyógyszer szedését fogja ajánlani Önnél.

A Karvea alkalmazása nem ajánlott a terhesség korai szakaszában, és tilos szedni a terhesség harmadik hónapján túl, mivel súlyosan károsíthatja a magzatot, ha azt a terhesség harmadik hónapja után szedik.

Szoptatás

Közölje kezelőorvosával, ha szoptat vagy hamarosan szoptatni fog. A Karvea alkalmazása nem ajánlott szoptató anyáknak, és kezelőorvosa egyéb kezelést választhat Önnek, ha szoptatni kíván, különösen akkor, ha gyermeke újszülött vagy koraszülöttként született.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem valószínű, hogy a Karvea befolyásolja a gépjárművezetéssel és a gépek kezelésével kapcsolatos képességeket. Mindazonáltal a magas vérnyomás kezelése során néha szédülés vagy gyengeség fordulhat elő. Amennyiben Önnek jelentkeztek a fenti tünetek, beszéljen orvosával, mielőtt gépjárművet vezetne vagy gépeket üzemeltetne.

A Karvea laktózt tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra (például laktózra) érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

A Karvea nátriumot tartalmaz. A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Karvea-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Az alkalmazás módja

A Karvea **szájon át alkalmazandó**. A tablettákat megfelelő mennyiségű folyadékkal (pl. egy pohár víz) kell lenyelni. A Karvea bevehető étkezéskor vagy attól függetlenül is. Lehetőleg minden nap, megközelítőleg azonos időpontban kell bevenni a napi adagot. Fontos, hogy a Karvea szedését addig kell folytatni, míg azt orvosa másképpen nem rendeli.

- **Magasvérnyomás-betegségben szenvedő betegek**
A készítmény szokásos adagja naponta egyszer 150 mg. Az adag később a vérnyomás alakulásától függően, naponta egyszer 300 mg-ra (két tablettát naponta) emelhető.
- **Magasvérnyomás-betegségben és 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegek**
A magasvérnyomás-betegségben és 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegeknél ajánlott fenntartó adag naponta egyszer 300 mg (két tablettát naponta).

Az orvos előírhat alacsonyabb kezdőadagot, főként **művesekezelésben** részesülők vagy **75 éven felüliek** esetében.

A maximális vérnyomáscsökkentő hatás a kezelés megkezdésétől számított 4-6 héten belül alakul ki.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

A Karvea 18 évesnél fiatalabb gyermekeknek nem adható. Ha egy gyermek lenyel néhány tablettát, azonnal forduljon kezelőorvosához.

Ha az előírtnál több Karvea-t vett be:

Ha véletlenül több tablettát vett be azonnal forduljon orvoshoz.

Ha elfelejtette bevenni a Karvea-t:

Amennyiben a napi adag bevétele véletlenül kimaradt, a következőt a szokásos időben kell bevenni. Ne vegyen be dupla adagot az elfelejtett adag pótlására.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Ezen mellékhatások közül néhány súlyos lehet, és orvosi ellátást igényelhet.

Akárcsak a hasonló gyógyszereknél, ritkán allergiás bőrreakciókról (bőrkiütések, csalánkiütések), továbbá az arcon, az ajkakon és/vagy a nyelven kialakuló duzzanatokról is érkeztek jelentések irbezártant szedő betegekről. Ha Önnél is jelentkeznek a fenti tünetek, vagy úgy érzi, hogy nehezen lélegzik, **hagyja abba a Karvea szedését és azonnal forduljon orvoshoz.**

Az alább felsorolt mellékhatások előfordulásának gyakorisága a következő megállapodás szerint lett megadva.

Nagyon gyakori: 10 betegből 1-nél többet érinthet

Gyakori: 10 betegből legfeljebb 1-et érinthet.

Nem gyakori: 100 betegből legfeljebb 1-et érinthet.

A Karvea-val kezelt betegek körében végzett klinikai vizsgálatok során az alábbi mellékhatásokról számoltak be:

- Nagyon gyakori (10 betegből 1-nél többet érinthet): ha Ön magasvérnyomás-betegségben és vesebetegséggel társuló, 2-es típusú cukorbetegségben szenved, a vérvizsgálat emelkedett káliumszintet mutathat
- Gyakori (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet): szédülés, émelygés/hányás és fáradtság és a vérvizsgálat egy olyan enzim emelkedett szintjét mutathatja, melyel az izmok és a szív funkcióját méri (kreatinin kináz enzim).
Magas vérnyomásos és vesebetegségben szenvedő, 2-es típusú cukorbetegéknél fekvő vagy ülő helyzetből történő helyzetváltoztatás esetén szédülést, fekvő vagy ülő helyzetből történő helyzetváltoztatás esetén alacsony vérnyomást és ízületi- vagy izomfájdalmat és egy a vörösvértestben lévő protein (haemoglobin) csökkenését is jelentették.
- Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet): szapora szívverés, kipirulás, köhögés, hasmenés, emésztési zavar/gyomorégés, szexuális zavarok (a szexuális teljesítőképességgel kapcsolatos problémák), valamint mellkasi fájdalom.
- Ritka (1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet): a bélfal megduzzadása (intesztinális angioödéma), amely olyan tünetekkel jár, mint a hasi fájdalom, a hányinger, a hányás és a hasmenés.

A Karvea forgalomba kerülése óta egyéb mellékhatások előfordulásáról számoltak be. A mellékhatások, melyek gyakorisága nem ismert, a következők: forgó jellegű szédülés, fejfájás, az ízérzés zavara, fülszengés, izomgörcsök, izom- és ízületi fájdalom, a vörösvértestek számának csökkenése (vérszegénység – a tünetek közé tartozhatnak a fáradékonyság, fejfájás, terheléskor fellépő légszomj, szédülés és sápadtság), a vérlemezék számának csökkenése, normálistól eltérő májfunkciók, emelkedett káliumszint, károsodott vesefunkció, a kis véregek gyulladása, mely főleg a bőrt érinti (fehérvérsejt pusztulást okozó érgyulladás néven ismert betegség), súlyos allergiás reakciók (anafilaxiás sokk), és alacsony vércukorszint. Sárgaságról (a bőr és a szemfehérje sárgás elszíneződése) is beszámoltak nem gyakori előfordulással.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A

mellékhatásokat közvetlenül a hatáság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Karvea-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (Felhasználható, Felh.) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Karvea?

- A készítmény hatóanyaga az irbezzartán. A Karvea 150 mg tabletta 150 mg irbezzartánt tartalmaz.
- Egyéb összetevők mikrokristályos cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium, laktóz-monohidrát, magnézium-sztearát, hidrofíll kolloid szilícium-dioxid, lebontott kukoricakeményítő és poloxamer 188. Lásd 2 pont „A Karvea laktózt tartalmaz”.

Milyen a Karvea külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Karvea 150 mg tabletta fehér, csaknem fehér, domború felületű, ovális alakú, egyik oldalán szív alakú mélynyomással, másik oldalán 2772 mélynyomású jelzéssel ellátott tabletta.

A Karvea 150 mg tabletta 14, 28, 56 vagy 98 tablettát tartalmazó buborékfólia csomagolásban van forgalomban. Az 56 x 1 tablettát tartalmazó, adagonként perforált buborékfólia csomagolás kórházak számára is hozzáférhető.

Nem mindegyik kiszerelés kerül feltétlenül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

Gyártó

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1, rue de la Vierge
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex - Franciaország

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
30-36 Avenue Gustave Eiffel, BP 7166
F-37071 Tours Cedex 2 - Franciaország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

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

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

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

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España
sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France
Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

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

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

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

Nederland
Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

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

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

Polska
Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

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

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

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

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige
Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

Latvija

Swixx Biopharma SIA

Tel: +371 6 616 47 50

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára
Karvea 300 mg tabletta
irbezartán

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Karvea és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Karvea szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Karvea-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Karvea-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Karvea és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Karvea az angiotenzin-II receptor antagonisták csoportjába tartozik. Az angiotenzin-II egy szervezetben termelődő anyag, amely a vérerek receptoraihoz való kötődése révén, az erek szűkületét váltja ki. Ennek következtében a vérnyomás emelkedik. A Karvea megakadályozza az angiotenzin-II kötődését a receptorokhoz, így a vérerek ellazulnak és csökken a vérnyomás. A Karvea lassítja a magasvérnyomásos és a 2-es típusú cukorbetegség veseműködésének romlását.

A Karvea-t a következőkre használják felnőtt betegek esetében:

- a magas vérnyomás (*esszenciális hipertónia*) kezelésére
- A vese védelmére azon magas vérnyomásos, 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő személyek esetében, akiknél a vesefunkció károsodását laboratóriumi vizsgálatok igazolták.

2. Tudnivalók a Karvea szedése előtt

Ne szedje a Karvea-t:

- ha **allergiás** (túlérzékeny) az irbezartánra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére,
- ha **túl van a terhesség harmadik hónapján**. (A terhesség korai szakaszában is jobb elkerülni a Karvea-kezelést – lásd a „Terhesség” című részt).
- ha **cukorbetegségben szenved vagy károsodott a veseműködése** és aliszkirén hatóanyag tartalmú vérnyomáscsökkentő gyógyszert kap.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Karvea szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy **ha a következők közül bármelyik érvényes Önre:**

- ha Önnek **súlyos hányása vagy hasmenése** van,
- ha Ön **vesebeteg**,
- ha Ön **szívbeteg**,
- ha Ön a Karvea-t **diabéteszes vesebetegségre** kapja, - ez esetben orvosa rendszeresen vérvizsgálatot végeztethet, főleg a vér káliumszint mérését, károsodott veseműködés esetén.

- ha **alacsony vércukorszint** (ennek tünetei a következők lehetnek: verejtékezés, gyengeség, éhség, szédülés, remegés, fejfájás, kipirulás vagy sápadtság, zsibbadás, szapora vagy nagyon erős szívverés) jelentkezik Önnél, különösen akkor, ha cukorbetegség (diabétesz) miatt kezelik.
- ha **műtétje lesz**(sebészeti) vagy **altatásos beavatkozások előtt** áll.
- ha Ön a következő, magas vérnyomás kezelésére szolgáló gyógyszerek bármelyikét szedi:
 - ACE-gátlók (például enalapril, lizinopril, ramipril), különösen akkor, ha cukorbetegséggel összefüggő vesebetegségben szenved.
 - aliszkirén.

Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizheti az Ön veseműködését, vérnyomását és az elektrolit szinteket (pl. kálium) a vérben.

Beszéljen kezelőorvosával, ha a Karvea alkalmazását követően hasi fájdalmat, hányingert, hányást vagy hasmenést tapasztal. A további kezeléssel kezelőorvosa fog dönteni. Saját elgondolásból ne hagyja abba a Karvea alkalmazását.

Lásd még a „Ne szedje a Karvea-t” pontban szereplő információkat.”

Feltétlenül közölje orvosával, ha úgy gondolja, hogy terhes (vagy teherbe eshet). A Karvea alkalmazása nem ajánlott a terhesség korai szakaszában, és tilos szedni, ha túl van a terhesség harmadik hónapján, mert súlyosan károsíthatja a magzatot, ha ebben az időszakban alkalmazzák (lásd a „Terhesség” című részt).

Gyermekek és serdülők

Ez a gyógyszer nem alkalmazható gyermekek és serdülőkorúak esetén, mivel biztonságosságát és hatásosságát ebben a korcsoportban még nem igazolták teljesen.

Egyéb gyógyszerek és a Karvea

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, vagy szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Lehet, hogy orvosának meg kell változtatnia a gyógyszerek adagját, és/vagy egyéb óvintézkedéseket tehet:

Ha Ön ACE-gátlót vagy aliszkirént szed (Lásd még a „Ne szedje a Karvea-t” és a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” pontok alatti információt).

Vérének laboratóriumi ellenőrzése válhat szükségessé, ha Ön a következők közül valamelyiket szedi:

- káliumpótlók
- káliumot tartalmazó sópótlók
- káliummegtakarító gyógyszerek (pl. egyes vizelethajtókat)
- lítiumot tartalmazó gyógyszerek

repaglinid (a vércukorszint csökkentésére alkalmazott gyógyszer)

Amennyiben bizonyos fájdalomcsillapítókat, úgynevezett nem-szteroid gyulladáscsökkentőket szed, az irbezartán hatása csökkenhet.

A Karvea egyidejű bevétele étellel és itallal

A Karvea bevehető étkezéskor vagy attól függetlenül is.

Terhesség és szoptatás

Terhesség

Feltétlenül közölje orvosával, ha úgy gondolja, hogy terhes, vagy teherbe eshet. Kezelőorvosa minden bizonnyal javasolni fogja Önnek, hogy hagyja abba a Karvea szedését a teherbe esés előtt, vagy amint megtudja, hogy terhes, és a Karvea helyett egyéb gyógyszer szedését fogja ajánlani Önnek. A Karvea

alkalmazása nem ajánlott a terhesség korai szakaszában, és tilos szedni a terhesség harmadik hónapján túl, mivel súlyosan károsíthatja a magzatot, ha azt a terhesség harmadik hónapja után szedik.

Szoptatás

Közölje kezelőorvosával, ha szoptat vagy hamarosan szoptatni fog. A Karvea alkalmazása nem ajánlott szoptató anyáknak, és kezelőorvosa egyéb kezelést választhat Önnek, ha szoptatni kíván, különösen akkor, ha gyermeke újszülött vagy koraszülöttként született.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem valószínű, hogy a Karvea befolyásolja a gépjárművezetéssel és a gépek kezelésével kapcsolatos képességeket. Mindazonáltal a magas vérnyomás kezelése során néha szédülés vagy gyengeség fordulhat elő. Amennyiben Önnél jelentkeztek a fenti tünetek, beszéljen orvosával, mielőtt gépjárművet vezetne vagy gépeket üzemeltetne.

A Karvea laktózt tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra (például laktózra) érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

A Karvea nátriumot tartalmaz. A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Karvea-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Az alkalmazás módja

A Karvea **szájon át alkalmazandó**. A tablettákat megfelelő mennyiségű folyadékkal (pl. egy pohár víz) kell lenyelni. A Karvea bevehető étkezéskor vagy attól függetlenül is. Lehetőleg minden nap, megközelítőleg azonos időpontban kell bevenni a napi adagot. Fontos, hogy a Karvea szedését addig kell folytatni, míg azt orvosa másképpen nem rendeli.

- **Magasvérnyomás-betegségben szenvedő betegek**
A készítmény szokásos adagja naponta egyszer 150 mg. Az adag később a vérnyomás alakulásától függően, naponta egyszer 300 mg-ra emelhető.
- **Magasvérnyomás-betegségben és 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegek**
A magasvérnyomás-betegségben és 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegeknél ajánlott fenntartó adag naponta egyszer 300 mg.

Az orvos előírhat alacsonyabb kezdőadagot, főként **művesekezelésben** részesülők vagy **75 éven felüliek** esetében.

A maximális vérnyomáscsökkentő hatás a kezelés megkezdésétől számított 4-6 héten belül alakul ki.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

A Karvea 18 évesnél fiatalabb gyermekeknek nem adható. Ha egy gyermek lenyel néhány tablettát, azonnal forduljon kezelőorvosához.

Ha az előírtnál több Karvea-t vett be

Ha véletlenül több tablettát vett be azonnal forduljon orvoshoz.

Ha elfelejtette bevenni a Karvea-t

Amennyiben a napi adag bevétele véletlenül kimaradt, a következőt a szokásos időben kell bevenni. Ne vegyen be dupla adagot az elfelejtett adag pótlására.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Ezen mellékhatások közül néhány súlyos lehet, és orvosi ellátást igényelhet.

Akárcsak a hasonló gyógyszereknél, ritkán allergiás bőrreakciókról (bőrkíütések, csalánkiütések), továbbá az arcon, az ajkakon és/vagy a nyelven kialakuló duzzanatokról is érkeztek jelentések irbezártánt szedő betegekről. Ha Önnél is jelentkeznek a fenti tünetek, vagy úgy érzi, hogy nehezen lélegzik, **hagyja abba a Karvea szedését és azonnal forduljon orvoshoz.**

Az alább felsorolt mellékhatások előfordulásának gyakorisága a következő megállapodás szerint lett megadva.

Nagyon gyakori: 10 betegből 1-nél többet érinthet

Gyakori: 10 betegből legfeljebb 1-et érinthet.

Nem gyakori: 100 betegből legfeljebb 1-et érinthet.

A Karvea-val kezelt betegek körében végzett klinikai vizsgálatok során az alábbi mellékhatásokról számoltak be:

- Nagyon gyakori (10 betegből 1-nél többet érinthet): ha Ön magasvérnyomás-betegségben és vesebetegséggel társuló, 2-es típusú cukorbetegségben szenved, a vérvizsgálat emelkedett káliumszinetet mutathat
- Gyakori (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet): szédülés, émelygés/hányás és fáradtság és a vérvizsgálat egy olyan enzim emelkedett szintjét mutathatja, melyel az izmok és a szív funkcióját méri (kreatinin kináz enzim).
Magas vérnyomásos és vesebetegségben szenvedő, 2-es típusú cukorbetegéknél fekvő vagy ülő helyzetből történő helyzetváltoztatás esetén szédülést, fekvő vagy ülő helyzetből történő helyzetváltoztatás esetén alacsony vérnyomást és ízületi- vagy izomfájdalmat és egy a vörösvértestben lévő protein (haemoglobin) csökkenését is jelentették.
- Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet): szapora szívverés, kipirulás, köhögés, hasmenés, emésztési zavar/gyomorégés, szexuális zavarok (a szexuális teljesítőképességgel kapcsolatos problémák), valamint mellkasi fájdalom.
- Ritka (1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet): a bélfal megduzzadása (intesztinális angioödéma), amely olyan tünetekkel jár, mint a hasi fájdalom, a hányinger, a hányás és a hasmenés.

A Karvea forgalomba kerülése óta egyéb mellékhatások előfordulásáról számoltak be. A mellékhatások, melyek gyakorisága nem ismert, a következők: forgó jellegű szédülés, fejfájás, az ízérzés zavara, fülszengés, izomgörcsök, izom- és ízületi fájdalom, a vörösvértestek számának csökkenése (vérszegénység – a tünetek közé tartozhatnak a fáradékonyság, fejfájás, terheléskor fellépő légszomj, szédülés és sápadtság), a vérlemezék számának csökkenése, normálistól eltérő májfunkciók, emelkedett káliumszint, károsodott vesefunkció, a kis véregek gyulladása, mely főleg a bőrt érinti (fehérvérsejt pusztulást okozó érgyulladás néven ismert betegség), súlyos allergiás reakciók (anafilaxiás sokk), és alacsony vércukorszint. Sárgaságról (a bőr és a szemfehérje sárgás elszíneződése) is beszámoltak nem gyakori előfordulással.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A

mellékhatásokat közvetlenül a hatáság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Karvea-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (Felhasználható, Felh.) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Karvea?

- A készítmény hatóanyaga az irbezartán. A Karvea 300 mg tabletta 300 mg irbezartánt tartalmaz.
- Egyéb összetevők mikrokristályos cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium, laktóz-monohidrát, magnézium-sztearát, hidrofíli kolloid szilícium-dioxid, lebontott kukoricakeményítő és poloxamer 188. Lásd 2 pont „A Karvea laktózt tartalmaz”.

Milyen a Karvea külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Karvea 300 mg tabletta fehér, csaknem fehér, domború felületű, ovális alakú, egyik oldalán szív alakú mélynyomással, másik oldalán 2773 mélynyomású jelzéssel ellátott tabletta.

A Karvea 300 mg tabletta 14, 28, 56 vagy 98 tablettát tartalmazó buborékfólia csomagolásban van forgalomban. Az 56 x 1 tablettát tartalmazó, adagonként perforált buborékfólia csomagolás kórházak számára is hozzáférhető.

Nem mindegyik kiszerelés kerül feltétlenül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

Gyártó

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1, rue de la Vierge
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex - Franciaország

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
30-36 Avenue Gustave Eiffel, BP 7166
F-37071 Tours Cedex 2 - Franciaország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

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

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

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

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España
sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France
Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

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

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

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

Nederland
Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

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

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

Polska
Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

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

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

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

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige
Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

Latvija

Swixx Biopharma SIA

Tel: +371 6 616 47 50

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára
Karvea 75 mg filmdoboz
írbezártan

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Karvea és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Karvea szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Karvea-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Karvea-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Karvea és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Karvea az angiotenzin-II receptor antagonisták csoportjába tartozik. Az angiotenzin-II egy szervezetben termelődő anyag, amely a vérerek receptoraihoz való kötődése révén, az erek szűkületét váltja ki. Ennek következtében a vérnyomás emelkedik. A Karvea megakadályozza az angiotenzin-II kötődését a receptorokhoz, így a vérerek ellazulnak és csökken a vérnyomás. A Karvea lassítja a magasvérnyomásos és a 2-es típusú cukorbetegség veseműködésének romlását.

A Karvea-t a következőkre használják felnőtt betegek esetében:

- a magas vérnyomás (*esszenciális hipertónia*) kezelésére
- a vese védelmére azon magas vérnyomásos, 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegek esetében, akiknél a vesefunkció károsodását laboratóriumi vizsgálatok igazolták.

2. Tudnivalók a Karvea szedése előtt

Ne szedje a Karvea -t:

- ha **allergiás** (túlérzékeny) az írbezártánra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére,
- ha **túl van a terhesség harmadik hónapján**. (A terhesség korai szakaszában is jobb elkerülni a Karvea-kezelést – lásd a „Terhesség” című részt).
- ha **cukorbetegségben szenved vagy károsodott a veseműködése** és aliszkirén hatóanyag tartalmú vérnyomáscsökkentő gyógyszert kap.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Karvea szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy **ha a következők közül bármelyik érvényes Önre:**

- ha Önnek **súlyos hányása vagy hasmenése** van,
- ha Ön **vesebeteg**,
- ha Ön **szívbeteg**
- ha Ön a Karvea-t **diabéteszes vesebetegségre** kapja,- ez esetben orvosa rendszeresen vizezvizsgálatot végeztethet, főleg a vér káliumszint mérését, károsodott veseműködés esetén.

- ha **alacsony vércukorszint** (ennek tünetei a következők lehetnek: verejtékezés, gyengeség, éhség, szédülés, remegés, fejfájás, kipirulás vagy sápadtság, zsibbadás, szapora vagy nagyon erős szívverés) jelentkezik Önnél, különösen akkor, ha cukorbetegség (diabétesz) miatt kezelik.
- ha **műtétje lesz** (sebészeti) vagy **altatásos beavatkozások előtt** áll.
- ha Ön a következő, magas vérnyomás kezelésére szolgáló gyógyszerek bármelyikét szedi:
 - ACE-gátlók (például enalapril, lizinopril, ramipril), különösen akkor, ha cukorbetegséggel összefüggő vesebetegségben szenved.
 - aliszkirén.

Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizheti az Ön veseműködését, vérnyomását és az elektrolit szinteket (pl. kálium) a vérben.

Beszéljen kezelőorvosával, ha a Karvea alkalmazását követően hasi fájdalmat, hányingert, hányást vagy hasmenést tapasztal. A további kezeléssel kezelőorvosa fog dönteni. Saját elgondolásból ne hagyja abba a Karvea alkalmazását.

Lásd még a „Ne szedje a Karvea-t” pontban szereplő információkat.”

Feltétlenül közölje orvosával, ha úgy gondolja, hogy terhes (vagy teherbe eshet). A Karvea alkalmazása nem ajánlott a terhesség korai szakaszában, és tilos szedni, ha túl van a terhesség harmadik hónapján, mert súlyosan károsíthatja a magzatot, ha ebben az időszakban alkalmazzák (lásd a „Terhesség” című részt).

Gyermekek és serdülők

Ez a gyógyszer nem alkalmazható gyermekek és serdülőkorúak esetén, mivel biztonságosságát és hatásosságát ebben a korcsoportban még nem igazolták teljesen.

Egyéb gyógyszerek és a Karvea

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, vagy szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Lehet, hogy orvosának meg kell változtatnia a gyógyszerek adagját, és/vagy egyéb óvintézkedéseket tehet:

Ha Ön ACE-gátlót vagy aliszkirént szed (Lásd még a „Ne szedje a Karvea-t” és a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” pontok alatti információt).

Vérének laboratóriumi ellenőrzése válhat szükségessé, ha Ön a következők közül valamelyiket szedi:

- káliumpótlók
 - káliumot tartalmazó sópótlók
 - káliummegtakarító gyógyszerek (pl. egyes vizelethajtók)
 - lítiumot tartalmazó gyógyszerek
- repaglinid (a vércukorszint csökkentésére alkalmazott gyógyszer)

Amennyiben bizonyos fájdalomcsillapítókat, úgynevezett nem-szteroid gyulladáscsökkentőket szed, az irbezartán hatása csökkenhet.

A Karvea egyidejű bevétele étellel és itallal

A Karvea bevehető étkezéskor vagy attól függetlenül is.

Terhesség és szoptatás

Terhesség

Feltétlenül közölje orvosával, ha úgy gondolja, hogy terhes vagy teherbe eshet. Kezelőorvosa minden bizonnyal javasolni fogja Önnek, hogy hagyja abba a Karvea szedését a teherbe esés előtt, vagy amint megtudja, hogy terhes, és a Karvea helyett egyéb gyógyszer szedését fogja ajánlani Önnek. A Karvea alkalmazása nem ajánlott a terhesség korai szakaszában, és tilos szedni a terhesség harmadik hónapján túl, mivel súlyosan károsíthatja a magzatot, ha azt a terhesség harmadik hónapja után szedik.

Szoptatás

Közölje kezelőorvosával, ha szoptat vagy hamarosan szoptatni fog. A Karvea alkalmazása nem ajánlott szoptató anyáknak, és kezelőorvosa egyéb kezelést választhat Önnek, ha szoptatni kíván, különösen akkor, ha gyermeke újszülött vagy koraszülöttként született.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem valószínű, hogy a Karvea befolyásolja a gépjárművezetéssel és a gépek kezelésével kapcsolatos képességeket. Mindazonáltal a magas vérnyomás kezelése során néha szédülés vagy gyengeség fordulhat elő. Amennyiben Önnél jelentkeztek a fenti tünetek, beszéljen orvosával, mielőtt gépjárművet vezetne vagy gépeket üzemeltetne.

A Karvea laktózt tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra (például laktózra) érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

A Karvea nátriumot tartalmaz. A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Karvea-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

Az alkalmazás módja

A Karvea **szájon át alkalmazandó**. A tablettákat megfelelő mennyiségű folyadékkal (pl. egy pohár víz) kell lenyelni. A Karvea bevehető étkezéskor vagy attól függetlenül is. Lehetőleg minden nap, megközelítőleg azonos időpontban kell bevenni a napi adagot. Fontos, hogy a Karvea szedését addig kell folytatni, míg azt orvosa másképpen nem rendeli.

- **Magasvérnyomás-betegségben szenvedő betegek**
A készítmény szokásos adagja naponta egyszer 150 mg (két tablettát naponta). Az adag később a vérnyomás alakulásától függően, naponta egyszer 300 mg-ra (négy tablettát naponta) emelhető.
- **Magasvérnyomás-betegségben és 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegek**
A magasvérnyomás-betegségben és 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegeknél a vesekárosodás kezelésére ajánlott fenntartó adag naponta egyszer 300 mg (négy tablettát naponta).

Az orvos előírhat alacsonyabb kezdőadagot, főként **művesekezelésben** részesülők vagy **75 éven felüliek** esetében.

A maximális vérnyomáscsökkentő hatás a kezelés megkezdésétől számított 4-6 héten belül alakul ki.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

A Karvea 18 évesnél fiatalabb gyermekeknek nem adható. Ha egy gyermek lenyel néhány tablettát, azonnal forduljon kezelőorvosához.

Ha az előírtnál több Karvea-t vett be

Ha véletlenül több tablettát vett be, azonnal forduljon orvoshoz.

Ha elfelejtette bevenni a Karvea-t

Amennyiben a napi adag bevétele véletlenül kimaradt, a következőt a szokásos időben kell bevenni. Ne vegyen be dupla adagot az elfelejtett adag pótlására.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Ezen mellékhatások közül néhány súlyos lehet, és orvosi ellátást igényelhet.

Akárcsak a hasonló gyógyszereknél, ritkán allergiás bőrreakciókról (bőrkíütések, csalánkiütések), továbbá az arcon, az ajkakon és/vagy a nyelven kialakuló duzzanatokról is érkeztek jelentések irbezártánt szedő betegekről. Ha Önnél is jelentkeznek a fenti tünetek, vagy úgy érzi, hogy nehezen lélegzik, **hagyja abba a Karvea szedését és azonnal forduljon orvoshoz.**

Az alább felsorolt mellékhatások előfordulásának gyakorisága a következő megállapodás szerint lett megadva.

Nagyon gyakori: 10 betegből 1-nél többet érinthet

Gyakori: 10 betegből legfeljebb 1-et érinthet.

Nem gyakori: 100 betegből legfeljebb 1-et érinthet.

A Karvea-val kezelt betegek körében végzett klinikai vizsgálatok során az alábbi mellékhatásokról számoltak be:

- Nagyon gyakori (10 betegből 1-nél többet érinthet): ha Ön magasvérnyomás-betegségben és vesebetegséggel társuló 2-es típusú cukorbetegségben szenved, a vérvizsgálat emelkedett káliumszinetet mutathat.
- Gyakori (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet): szédülés, émelygés/hányás és fáradtság és a vérvizsgálat egy olyan enzim emelkedett szintjét mutathatja, melyel az izmok és a szív funkcióját méri (kreatinin kináz enzim). Magas vérnyomásos és vesebetegségben szenvedő, 2-es típusú cukorbetegéknél fekvő vagy ülő helyzetből történő helyzetváltoztatás esetén szédülést, fekvő vagy ülő helyzetből történő helyzetváltoztatás esetén alacsony vérnyomást és ízületi- vagy izomfájdalmat és egy a vörösvértestben lévő protein (haemoglobin) csökkenését is jelentették.
- Nem gyakori(100 betegből legfeljebb 1-et érinthet): szapora szívverés, kipirulás, köhögés, hasmenés, emésztési zavar/gyomorégés, szexuális zavarok (a szexuális teljesítőképességgel kapcsolatos problémák), valamint mellkasi fájdalom.
- Ritka (1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet): a bélfal megduzzadása (intesztinális angioödéma), amely olyan tünetekkel jár, mint a hasi fájdalom, a hányinger, a hányás és a hasmenés.

A Karvea forgalomba kerülése óta egyéb mellékhatások előfordulásáról számoltak be. A mellékhatások, melyek gyakorisága nem ismert, a következők: forgó jellegű szédülés, fejfájás, az ízérzés zavara, fülszengés, izomgörcsök, izom- és ízületi fájdalom, a vörösvértestek számának csökkenése (vérszegénység – a tünetek közé tartozhatnak a fáradékonyság, fejfájás, terheléskor fellépő légszomj, szédülés és sápadtság), a vérlemezék számának csökkenése, normálistól eltérő májfunkciók, emelkedett káliumszint, károsodott vesefunkció, a kis véregek gyulladása, mely főleg a bőrt érinti (fehérvérsejt pusztulást okozó érgyulladás néven ismert betegség), súlyos allergiás reakciók (anafilaxiás sokk), és alacsony vércukorszint. Sárgaságról (a bőr és a szemfehérje sárgás elszíneződése) is beszámoltak nem gyakori előfordulással.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A

mellékhatásokat közvetlenül a hatáság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Karvea-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (Felhasználható, Felh.) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Karvea?

- A készítmény hatóanyaga az irbezartán. A Karvea 75 mg filmtabletta 75 mg irbezartánt tartalmaz.
- Egyéb összetevők laktóz-monohidrát, mikrokristályos cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium, hipromellóz, szilícium-dioxid, magnézium-sztearát, titán-dioxid (E171), makrogol 3000, karnauba pálmaviasz. Lásd 2 pont „A Karvea laktózt tartalmaz”.

Milyen a Karvea külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Karvea 75 mg filmtabletta fehér, csaknem fehér, domború felületű, ovális alakú, egyik oldalán szív alakú mélynyomással, másik oldalán 2871 mélynyomású jelzéssel ellátott tablettá.

A Karvea 75 mg filmtabletta 14, 28, 30, 56, 84, 90 vagy 98 filmtablettát tartalmazó buborékfólia csomagolásban van forgalomban. Az 56 x 1 filmtablettát tartalmazó, adagonként perforált buborékfólia csomagolás kórházak számára is hozzáférhető.

Nem mindegyik kiszerelés kerül feltétlenül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

Gyártó

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1, rue de la Vierge
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex - Franciaország

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
30-36 Avenue Gustave Eiffel, BP 7166
F-37071 Tours Cedex 2 - Franciaország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika

Sanofi s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Danmark

Sanofi A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel: 0800 52 52 010

Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ

Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie

Tél: 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor ehf.

Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.

Tel: 800 536389

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

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

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.

Tel.: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi S.r.l.

Tel: +39 02 39394275

Nederland

Sanofi B.V.

Tel: +31 20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

Sanofi Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy

Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára
Karvea 150 mg filmtabletta
irbezartán

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Karvea és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Karvea szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Karvea-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Karvea-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Karvea és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Karvea az angiotenzin-II receptor antagonisták csoportjába tartozik. Az angiotenzin-II egy szervezetben termelődő anyag, amely a vérerek receptoraihoz való kötődése révén, az erek szűkületét váltja ki. Ennek következtében a vérnyomás emelkedik. A Karvea megakadályozza az angiotenzin-II kötődését a receptorokhoz, így a vérerek ellazulnak és csökken a vérnyomás. A Karvea lassítja a magasvérnyomásos és a 2-es típusú cukorbetegség veseműködésének romlását.

A Karvea-t a következőkre használják felnőtt betegek esetében:

- a magas vérnyomás (*esszenciális hipertónia*) kezelésére
- a vese védelmére azon magas vérnyomásos, 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegek esetében, akiknél a vesefunkció károsodását laboratóriumi vizsgálatok igazolták.

2. Tudnivalók a Karvea szedése előtt

Ne szedje a Karvea -t:

- ha **allergiás** (túlérzékeny) az irbezartánra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére,
- ha **túl van a terhesség harmadik hónapján**. (A terhesség korai szakaszában is jobb elkerülni a Karvea-kezelést – lásd a „Terhesség” című részt).
- ha **cukorbetegségben szenved vagy károsodott a veseműködése** és aliszkirén hatóanyag tartalmú vérnyomáscsökkentő gyógyszert kap.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Karvea szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy **ha a következők közül bármelyik érvényes Önre:**

- ha Önnek **súlyos hányása vagy hasmenése** van,
- ha Ön **vesebeteg**,
- ha Ön **szívbeteg**
- ha Ön a Karvea-t **diabéteszes vesebetegségre** kapja,- ez esetben orvosa rendszeresen vérvizsgálatot végeztethet, főleg a vér káliumszint mérését, károsodott veseműködés esetén.

- ha **alacsony vércukorszint** (ennek tünetei a következők lehetnek: verejtékezés, gyengeség, éhség, szédülés, remegés, fejfájás, kipirulás vagy sápadtság, zsibbadás, szapora vagy nagyon erős szívverés) jelentkezik Önnél, különösen akkor, ha cukorbetegség (diabétesz) miatt kezelik.
- ha **műtétje lesz** (sebészeti) vagy **altatásos beavatkozások előtt** áll.
- ha Ön a következő, magas vérnyomás kezelésére szolgáló gyógyszerek bármelyikét szedi:
 - ACE-gátlók (például enalapril, lizinopril, ramipril), különösen akkor, ha cukorbetegséggel összefüggő vesebetegségben szenved.
 - aliszkirén.

Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizheti az Ön veseműködését, vérnyomását és az elektrolit szinteket (pl. kálium) a vérben.

Beszéljen kezelőorvosával, ha a Karvea alkalmazását követően hasi fájdalmat, hányingert, hányást vagy hasmenést tapasztal. A további kezeléssel kezelőorvosa fog dönteni. Saját elgondolásból ne hagyja abba a Karvea alkalmazását.

Lásd még a „Ne szedje a Karvea-t” pontban szereplő információkat.”

Feltétlenül közölje orvosával, ha úgy gondolja, hogy terhes (vagy teherbe eshet). A Karvea alkalmazása nem ajánlott a terhesség korai szakaszában, és tilos szedni, ha túl van a terhesség harmadik hónapján, mert súlyosan károsíthatja a magzatot, ha ebben az időszakban alkalmazzák (lásd a „Terhesség” című részt).

Gyermekek és serdülők

Ez a gyógyszer nem alkalmazható gyermekek és serdülőkorúak esetén, mivel biztonságosságát és hatásosságát ebben a korcsoportban még nem igazolták teljesen.

Egyéb gyógyszerek és a Karvea

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, vagy szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Lehet, hogy orvosának meg kell változtatnia a gyógyszerek adagját, és/vagy egyéb óvintézkedéseket tehet:

Ha Ön ACE-gátlót vagy aliszkirént szed (Lásd még a „Ne szedje a Karvea-t” és a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” pontok alatti információt).

Vérének laboratóriumi ellenőrzése válhat szükségessé, ha Ön a következők közül valamelyiket szedi:

- káliumpótlók
 - káliumot tartalmazó sópótlók
 - káliummegtakarító gyógyszerek (pl. egyes vizelethajtók)
 - lítiumot tartalmazó gyógyszerek
- repaglinid (a vércukorszint csökkentésére alkalmazott gyógyszer)

Amennyiben bizonyos fájdalomcsillapítókat, úgynevezett nem-szteroid gyulladáscsökkentőket szed, az irbezartán hatása csökkenhet.

A Karvea egyidejű bevétele étellel és itallal

A Karvea bevehető étkezéskor vagy attól függetlenül is.

Terhesség és szoptatás

Terhesség

Feltétlenül közölje orvosával, ha úgy gondolja, hogy terhes vagy teherbe eshet. Kezelőorvosa minden bizonnyal javasolni fogja Önnek, hogy hagyja abba a Karvea szedését a teherbe esés előtt, vagy amint megtudja, hogy terhes, és a Karvea helyett egyéb gyógyszer szedését fogja ajánlani Önnek. A Karvea

alkalmazása nem ajánlott a terhesség korai szakaszában, és tilos szedni a terhesség harmadik hónapján túl, mivel súlyosan károsíthatja a magzatot, ha azt a terhesség harmadik hónapja után szedik.

Szoptatás

Közölje kezelőorvosával, ha szoptat vagy hamarosan szoptatni fog. A Karvea alkalmazása nem ajánlott szoptató anyáknak, és kezelőorvosa egyéb kezelést választhat Önnek, ha szoptatni kíván, különösen akkor, ha gyermeke újszülött vagy koraszülöttként született.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem valószínű, hogy a Karvea befolyásolja a gépjárművezetéssel és a gépek kezelésével kapcsolatos képességeket. Mindazonáltal a magas vérnyomás kezelése során néha szédülés vagy gyengeség fordulhat elő. Amennyiben Önnél jelentkeztek a fenti tünetek, beszéljen orvosával, mielőtt gépjárművet vezetne vagy gépeket üzemeltetne.

A Karvea laktózt tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra (például laktózra) érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

A Karvea nátriumot tartalmaz. A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Karvea-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

Az alkalmazás módja

A Karvea **szájon át alkalmazandó**. A tablettákat megfelelő mennyiségű folyadékkal (pl. egy pohár víz) kell lenyelni. A Karvea bevehető étkezéskor vagy attól függetlenül is. Lehetőleg minden nap, megközelítőleg azonos időpontban kell bevenni a napi adagot. Fontos, hogy a Karvea szedését addig kell folytatni, míg azt orvosa másképpen nem rendeli.

- **Magasvérnyomás-betegségben szenvedő betegek**
A készítmény szokásos adagja naponta egyszer 150 mg. Az adag később a vérnyomás alakulásától függően, naponta egyszer 300 mg-ra (két tablettát naponta) emelhető.
- **Magasvérnyomás-betegségben és 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegek**
A magasvérnyomás-betegségben és 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegeknél a vesekárosodás kezelésére ajánlott fenntartó adag naponta egyszer 300 mg (két tablettát naponta).

Az orvos előírhat alacsonyabb kezdőadagot, főként **művesekezelésben** részesülők vagy **75 éven felüliek** esetében.

A maximális vérnyomáscsökkentő hatás a kezelés megkezdésétől számított 4-6 héten belül alakul ki.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

A Karvea 18 évesnél fiatalabb gyermekeknek nem adható. Ha egy gyermek lenyel néhány tablettát, azonnal forduljon kezelőorvosához.

Ha az előírtnál több Karvea-t vett be

Ha véletlenül több tablettát vett be, azonnal forduljon orvoshoz.

Ha elfelejtette bevenni a Karvea-t

Amennyiben a napi adag bevétele véletlenül kimaradt, a következőt a szokásos időben kell bevenni. Ne vegyen be dupla adagot az elfelejtett adag pótlására.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Ezen mellékhatások közül néhány súlyos lehet, és orvosi ellátást igényelhet.

Akárcsak a hasonló gyógyszereknél, ritkán allergiás bőrreakciókról (börkiütések, csalánkiütések), továbbá az arcon, az ajkakon és/vagy a nyelven kialakuló duzzanatokról is érkeztek jelentések irbezártánt szedő betegekről. Ha Önnél is jelentkeznek a fenti tünetek, vagy úgy érzi, hogy nehezen lélegzik, **hagyja abba a Karvea szedését és azonnal forduljon orvoshoz.**

Az alább felsorolt mellékhatások előfordulásának gyakorisága a következő megállapodás szerint lett megadva.

Nagyon gyakori: 10 betegből 1-nél többet érinthet

Gyakori: 10 betegből legfeljebb 1-et érinthet.

Nem gyakori: 100 betegből legfeljebb 1-et érinthet.

A Karvea-val kezelt betegek körében végzett klinikai vizsgálatok során az alábbi mellékhatásokról számoltak be:

- Nagyon gyakori (10 betegből 1-nél többet érinthet): ha Ön magasvérnyomás-betegségben és vesebetegséggel társuló 2-es típusú cukorbetegségben szenved, a vérévizsgálat emelkedett káliumszintet mutathat.
- Gyakori (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet): szédülés, émelygés/hányás és fáradtság és a vérévizsgálat egy olyan enzim emelkedett szintjét mutathatja, melyel az izmok és a szív funkcióját méri (kreatinin kináz enzim). Magas vérnyomásos és vesebetegségben szenvedő, 2-es típusú cukorbetegségben fekvő vagy ülő helyzetből történő helyzetváltoztatás esetén szédülést, fekvő vagy ülő helyzetből történő helyzetváltoztatás esetén alacsony vérnyomást és ízületi- vagy izomfájdalmat és egy a vörösvértestben lévő protein (haemoglobin) csökkenését is jelentették.
- Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet): szapora szívverés, kipirulás, köhögés, hasmenés, emésztési zavar/gyomorégés, szexuális zavarok (a szexuális teljesítőképességgel kapcsolatos problémák), valamint mellkasi fájdalom.
- Ritka (1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet): a bélfal megduzzadása (intesztinális angioödéma), amely olyan tünetekkel jár, mint a hasi fájdalom, a hányinger, a hányás és a hasmenés.

A Karvea forgalomba kerülése óta egyéb mellékhatások előfordulásáról számoltak be. A mellékhatások, melyek gyakorisága nem ismert, a következők: forgó jellegű szédülés, fejfájás, az ízérzés zavara, fülszengés, izomgörcsök, izom- és ízületi fájdalom, a vörösvértestek számának csökkenése (vérszegénység – a tünetek közé tartozhatnak a fáradékonyság, fejfájás, terheléskor fellépő légszomj, szédülés és sápadtság), a vértáplálék számának csökkenése, normálistól eltérő májfunkciók, emelkedett káliumszint, károsodott vesefunkció, a kis véregek gyulladása, mely főleg a bőrt érinti (fehérvérsejt pusztulást okozó érgyulladás néven ismert betegség), súlyos allergiás reakciók (anafilaxiás sokk), és alacsony vércukorszint. Sárgaságról (a bőr és a szemfehérje sárgás elszíneződése) is beszámoltak nem gyakori előfordulással.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A

mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Karvea-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (Felhasználható, Felh.) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Karvea?

- A készítmény hatóanyaga az irbezartán. A Karvea 150 mg filmtabletta 150 mg irbezartánt tartalmaz.
- Egyéb összetevők laktóz-monohidrát, mikrokristályos cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium, hipromellóz, szilícium-dioxid, magnézium-sztearát, titán-dioxid (E171), makrogol 3000, karnauba pálmaviasz. Lásd 2 pont „A Karvea laktózt tartalmaz”.

Milyen a Karvea külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Karvea 150 mg filmtabletta fehér, csaknem fehér, domború felületű, ovális alakú, egyik oldalán szív alakú mélynyomással, másik oldalán 2872 mélynyomású jelzéssel ellátott tablettá.

A Karvea 150 mg filmtabletta 14, 28, 30, 56, 84, 90 vagy 98 filmtablettát tartalmazó buborékfólia csomagolásban van forgalomban. Az 56 x 1 filmtablettát tartalmazó, adagonként perforált buborékfólia csomagolás kórházak számára is hozzáférhető.

Nem mindegyik kiszerelés kerül feltétlenül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

Gyártó

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1, rue de la Vierge
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex - Franciaország

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
30-36 Avenue Gustave Eiffel, BP 7166
F-37071 Tours Cedex 2 - Franciaország

Sanofi-Aventis, S.A.
Ctra. C-35 (La Batlloria-Hostalric), km. 63.09

17404 Riells i Viabrea (Girona)
Spanyolország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély
jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika

Sanofi s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Danmark

Sanofi A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel: 0800 52 52 010

Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ

Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie

Tél: 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor ehf.

Sími: +354 535 7000

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

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

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.

Tel.: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi S.r.l.

Tel: +39 02 39394275

Nederland

Sanofi B.V.

Tel: +31 20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

Sanofi Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: +421 2 208 33 600

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára
Karvea 300 mg filmtabletta
irbezartán

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.
-

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Karvea és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Karvea szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Karvea-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Karvea-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Karvea és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Karvea az angiotenzin-II receptor antagonisták csoportjába tartozik. Az angiotenzin-II egy szervezetben termelődő anyag, amely a vérerek receptoraihoz való kötődése révén, az erek szűkületét váltja ki. Ennek következtében a vérnyomás emelkedik. A Karvea megakadályozza az angiotenzin-II kötődését e receptorokhoz, így a vérerek ellazulnak és csökken a vérnyomás. A Karvea lassítja a magasvérnyomásos és a 2-es típusú cukorbetegség veseműködésének romlását.

A Karvea-t a következőkre használják felnőtt betegek esetében:

- a magas vérnyomás (*esszenciális hipertónia*) kezelésére
- a vese védelmére azon magas vérnyomásos, 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegek esetében, akiknél a vesefunkció károsodását laboratóriumi vizsgálatok igazolták.

2. Tudnivalók a Karvea szedése előtt

Ne szedje a Karvea -t:

- ha **allergiás** (túlérzékeny) az irbezartánra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére,
- ha **túl van a terhesség harmadik hónapján**. (A terhesség korai szakaszában is jobb elkerülni a Karvea-kezelést – lásd a „Terhesség” című részt).
- ha **cukorbetegségben szenved vagy károsodott a veseműködése** és aliszkirén hatóanyag tartalmú vérnyomáscsökkentő gyógyszert kap.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Karvea szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy **ha a következők közül bármelyik érvényes Önre:**

- ha Önnek **súlyos hányása vagy hasmenése** van,
- ha Ön **vesebeteg**,
- ha Ön **szívbeteg**
- ha Ön a Karvea-t **diabéteszes vesebetegségre** kapja,- ez esetben orvosa rendszeresen vérvizsgálatot végeztethet, főleg a vér káliumszint mérését, károsodott veseműködés esetén.

- ha **alacsony vércukorszint** (ennek tünetei a következők lehetnek: verejtékezés, gyengeség, éhség, szédülés, remegés, fejfájás, kipirulás vagy sápadtság, zsibbadás, szapora vagy nagyon erős szívverés) jelentkezik Önnél, különösen akkor, ha cukorbetegség (diabétesz) miatt kezelik.
- ha **műtétje lesz** (sebészeti) vagy **altatásos beavatkozások előtt** áll.
- ha Ön a következő, magas vérnyomás kezelésére szolgáló gyógyszerek bármelyikét szedi:
 - ACE-gátlók (például enalapril, lizinopril, ramipril), különösen akkor, ha cukorbetegséggel összefüggő vesebetegségben szenved.
 - aliszkirén.

Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizheti az Ön veseműködését, vérnyomását és az elektrolit szinteket (pl. kálium) a vérben.

Beszéljen kezelőorvosával, ha a Karvea alkalmazását követően hasi fájdalmat, hányingert, hányást vagy hasmenést tapasztal. A további kezeléssel kezelőorvosa fog dönteni. Saját elgondolásból ne hagyja abba a Karvea alkalmazását.

Lásd még a „Ne szedje a Karvea-t” pontban szereplő információkat.”

Feltétlenül közölje orvosával, ha úgy gondolja, hogy terhes, vagy teherbe eshet. A Karvea alkalmazása nem ajánlott a terhesség korai szakaszában, és tilos szedni, ha túl van a terhesség harmadik hónapján, mert súlyosan károsíthatja a magzatot, ha ebben az időszakban alkalmazzák (lásd a „Terhesség” című részt).

Gyermekek és serdülők

Ez a gyógyszer nem alkalmazható gyermekek és serdülőkorúak esetén, mivel biztonságosságát és hatásosságát ebben a korcsoportban még nem igazolták teljesen.

Egyéb gyógyszerek és a Karvea

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, vagy szedni tervezett egyéb gyógyszereiről

Lehet, hogy orvosának meg kell változtatnia a gyógyszerek adagját, és/vagy egyéb óvintézkedéseket tehet:

Ha Ön ACE-gátlót vagy aliszkirént szed (Lásd még a „Ne szedje a Karvea-t” és a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” pontok alatti információt).

Vérének laboratóriumi ellenőrzése válhat szükségessé, ha Ön a következők közül valamelyiket szedi:

- káliumpótlók
 - káliumot tartalmazó sópótlók
 - káliummegtakarító gyógyszerek (pl. egyes vizelethajtók)
 - lítiumot tartalmazó gyógyszerek
- repaglinid (a vércukorszint csökkentésére alkalmazott gyógyszer)

Amennyiben bizonyos fájdalomcsillapítókat, úgynevezett nem-szteroid gyulladáscsökkentőket szed, az irbezartán hatása csökkenhet.

A Karvea egyidejű bevétele étellel és itallal

A Karvea bevehető étkezéskor vagy attól függetlenül is.

Terhesség és szoptatás

Terhesség

Feltétlenül közölje orvosával, ha úgy gondolja, hogy terhes vagy teherbe eshet. Kezelőorvosa minden bizonnyal javasolni fogja Önnek, hogy hagyja abba a Karvea szedését a teherbe esés előtt, vagy amint megtudja, hogy terhes, és a Karvea helyett egyéb gyógyszer szedését fogja ajánlani Önnek. A Karvea

alkalmazása nem ajánlott a terhesség korai szakaszában, és tilos szedni a terhesség harmadik hónapján túl, mivel súlyosan károsíthatja a magzatot, ha azt a terhesség harmadik hónapja után szedik.

Szoptatás

Közölje kezelőorvosával, ha szoptat vagy hamarosan szoptatni fog. A Karvea alkalmazása nem ajánlott szoptató anyáknak, és kezelőorvosa egyéb kezelést választhat Önnek, ha szoptatni kíván, különösen akkor, ha gyermeke újszülött vagy koraszülöttként született.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem valószínű, hogy a Karvea befolyásolja a gépjárművezetéssel és a gépek kezelésével kapcsolatos képességeket. Mindazonáltal a magas vérnyomás kezelése során néha szédülés vagy gyengeség fordulhat elő. Amennyiben Önnek jelentkeztek a fenti tünetek, beszéljen orvosával, mielőtt gépjárművet vezetne vagy gépeket üzemeltetne.

A Karvea laktózt tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra (például laktózra) érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

A Karvea nátriumot tartalmaz. A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Karvea-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

Az alkalmazás módja

A Karvea **szájon át alkalmazandó**. A tablettákat megfelelő mennyiségű folyadékkal (pl. egy pohár víz) kell lenyelni. A Karvea bevehető étkezéskor vagy attól függetlenül is. Lehetőleg minden nap, megközelítőleg azonos időpontban kell bevenni a napi adagot. Fontos, hogy a Karvea szedését addig kell folytatni, míg azt orvosa másképpen nem rendeli.

- **Magasvérnyomás-betegségben szenvedő betegek**
A készítmény szokásos adagja naponta egyszer 150 mg. Az adag később a vérnyomás alakulásától függően, naponta egyszer 300 mg-ra emelhető.
- **Magasvérnyomás-betegségben és 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegek**
A magasvérnyomás-betegségben és 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegeknél a vesekárosodás kezelésére ajánlott fenntartó adag naponta egyszer 300 mg.

Az orvos előírhat alacsonyabb kezdőadagot, főként **művesekezelésben** részesülők vagy **75 éven felüliek** esetében.

A maximális vérnyomáscsökkentő hatás a kezelés megkezdésétől számított 4-6 héten belül alakul ki.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

A Karvea 18 évesnél fiatalabb gyermekeknek nem adható. Ha egy gyermek lenyel néhány tablettát, azonnal forduljon kezelőorvosához.

Ha az előírtnál több Karvea-t vett be

Ha véletlenül több tablettát vett be, azonnal forduljon orvoshoz.

Ha elfelejtette bevenni a Karvea-t

Amennyiben a napi adag bevétele véletlenül kimaradt, a következőt a szokásos időben kell bevenni. Ne vegyen be dupla adagot az elfelejtett adag pótlására.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Ezen mellékhatások közül néhány súlyos lehet, és orvosi ellátást igényelhet.

Akárcsak a hasonló gyógyszereknél, ritkán allergiás bőrreakciókról (bőrkíütések, csalánkiütések), továbbá az arcon, az ajkakon és/vagy a nyelven kialakuló duzzanatokról is érkeztek jelentések irbezártánt szedő betegekről. Ha Önnél is jelentkeznek a fenti tünetek, vagy úgy érzi, hogy nehezen lélegzik, **hagyja abba a Karvea szedését és azonnal forduljon orvoshoz.**

Az alább felsorolt mellékhatások előfordulásának gyakorisága a következő megállapodás szerint lett megadva.

Nagyon gyakori: 10 betegből 1-nél többet érinthet

Gyakori: 10 betegből legfeljebb 1-et érinthet

Nem gyakori: 100 betegből legfeljebb 1-et érinthet

A Karvea-val kezelt betegek körében végzett klinikai vizsgálatok során az alábbi mellékhatásokról számoltak be:

- Nagyon gyakori (10 betegből 1-nél többet érinthet): ha Ön magasvérnyomás-betegségben és vesebetegséggel társuló 2-es típusú cukorbetegségben szenved, a vérvizsgálat emelkedett káliumszinetet mutathat.
- Gyakori (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet): szédülés, émelygés/hányás és fáradtság és a vérvizsgálat egy olyan enzim emelkedett szintjét mutathatja, melyel az izmok és a szív funkcióját méri (kreatinin kináz enzim). Magas vérnyomásos és vesebetegségben szenvedő, 2-es típusú cukorbetegéknél fekvő vagy ülő helyzetből történő helyzetváltoztatás esetén szédülést, fekvő vagy ülő helyzetből történő helyzetváltoztatás esetén alacsony vérnyomást és ízületi- vagy izomfájdalmat és egy a vörösvértestben lévő protein (haemoglobin) csökkenését is jelentették.
- Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet): szapora szívverés, kipirulás, köhögés, hasmenés, emésztési zavar/gyomorégés, szexuális zavarok (a szexuális teljesítőképességgel kapcsolatos problémák), valamint mellkasi fájdalom.
- Ritka (1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet): a bélfal megduzzadása (intesztinális angioödéma), amely olyan tünetekkel jár, mint a hasi fájdalom, a hányinger, a hányás és a hasmenés.

A Karvea forgalomba kerülése óta egyéb mellékhatások előfordulásáról számoltak be. A mellékhatások, melyek gyakorisága nem ismert, a következők: forgó jellegű szédülés, fejfájás, az ízérzés zavara, fülszengés, izomgörcsök, izom- és ízületi fájdalom, a vörösvértestek számának csökkenése (vérszegénység – a tünetek közé tartozhatnak a fáradékonyság, fejfájás, terheléskor fellépő légszomj, szédülés és sápadtság), a vérlemezék számának csökkenése, normálistól eltérő májfunkciók, emelkedett káliumszint, károsodott vesefunkció, a kis véregek gyulladása, mely főleg a bőrt érinti (fehérvérsejt pusztulást okozó érgyulladás néven ismert betegség), súlyos allergiás reakciók (anafilaxiás sokk), és alacsony vércukorszint. Sárgaságról (a bőr és a szemfehérje sárgás elszíneződése) is beszámoltak nem gyakori előfordulással.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A

mellékhatásokat közvetlenül a hatáság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Karvea-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (Felhasználható, Felh.) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Karvea

- A készítmény hatóanyaga az irbezartán. A Karvea 300 mg filmtabletta 300 mg irbezartánt tartalmaz.
- Egyéb összetevők laktóz-monohidrát, mikrokristályos cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium, hipromellóz, szilícium-dioxid, magnézium-sztearát, titán-dioxid (E171), makrogol 3000, karnauba pálmaviasz. Lásd 2 pont „A Karvea laktózt tartalmaz”.

Milyen a Karvea külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Karvea 300 mg filmtabletta fehér, csaknem fehér, domború felületű, ovális alakú, egyik oldalán szív alakú mélynyomással, másik oldalán 2873 mélynyomású jelzéssel ellátott tablettá.

A Karvea 300 mg filmtabletta 14, 28, 30, 56, 84, 90 vagy 98 filmtablettát tartalmazó buborékfólia csomagolásban van forgalomban. Az 56 x 1 filmtablettát tartalmazó, adagonként perforált buborékfólia csomagolás kórházak számára is hozzáférhető.

Nem mindegyik kiszerelés kerül feltétlenül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

Gyártó

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1, rue de la Vierge
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex - Franciaország

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
30-36 Avenue Gustave Eiffel, BP 7166
F-37071 Tours Cedex 2 - Franciaország

Sanofi-Aventis, S.A.
Ctra. C-35 (La Batlloria-Hostalric), km. 63.09

17404 Riells i Viabrea (Girona)
Spanyolország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika

Sanofi s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Danmark

Sanofi A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel: 0800 52 52 010

Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ

Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie

Tél: 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor ehf.

Sími: +354 535 7000

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

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

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.

Tel.: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi S.r.l.

Tel: +39 02 39394275

Nederland

Sanofi B.V.

Tel: +31 20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

Sanofi Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: +421 2 208 33 600

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.