

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Karvezide 150 mg/12,5 mg δισκία.

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 150 mg ιρβεσαρτάνης και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης.

Έκδοχο με γνωστές δράσεις:

Κάθε δισκίο περιέχει 26,65 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική λακτόζη).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο.

Ροδακινί, αμφίκυρτο με ωοειδές σχήμα, με μια καρδιά σχεδιασμένη στη μια πλευρά και τον αριθμό 2775 χαραγμένο στην άλλη πλευρά.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης.

Αυτός ο σταθερός συνδυασμός ενδείκνυται σε ενήλικες ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς με μόνο ιρβεσαρτάνη ή μόνο υδροχλωροθειαζίδη (βλέπε παράγραφο 5.1).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

#### Δοσολογία

Το Karvezide μπορεί να ληφθεί μια φορά ημερησίως με ή χωρίς τροφή.

Η τιτλοποίηση της δόσης με τα μεμονωμένα συστατικά (δηλαδή ιρβεσαρτάνη και υδροχλωροθειαζίδη) μπορεί να προταθεί.

Όταν είναι κλινικά απαραίτητη η άμεση αλλαγή από την μονοθεραπεία σε σταθερούς συνδυασμούς μπορεί να λαμβάνεται υπόψη:

- Karvezide 150 mg/12,5 mg μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται ικανοποιητικά με υδροχλωροθειαζίδη ή ιρβεσαρτάνη 150 mg σαν μονοθεραπεία.
- Karvezide 300 mg/12,5 mg μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς που δεν ελέγχονται ικανοποιητικά με ιρβεσαρτάνη 300 mg ή με Karvezide 150 mg/12,5 mg.
- Karvezide 300 mg/25 mg μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς που δεν ελέγχονται ικανοποιητικά με Karvezide 300 mg/12,5 mg.

Δόσεις μεγαλύτερες από 300 mg ιρβεσαρτάνη/25 mg υδροχλωροθειαζίδη μία φορά την ημέρα δεν συνιστώνται.

Όταν είναι απαραίτητο, το Karvezide μπορεί να χορηγηθεί μαζί με κάποιο άλλο αντιυπερτασικό φαρμακευτικό προϊόν (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4, 4.5 και 5.1).

#### Ειδικοί πληθυσμοί

#### Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας

Λόγω της υδροχλωροθειαζίδης το Karvezide δεν συνιστάται για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min). Γι' αυτήν την ομάδα ασθενών προτιμάται η χορήγηση διουρητικών της αγκύλης παρά θειαζιδίων. Δεν είναι απαραίτητη η ρύθμιση της δοσολογίας σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, των οποίων η κάθαρση κρεατινίνης είναι  $\geq 30$  ml/min (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

#### Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Το Karvezide δεν ενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας. Τα θειαζίδια θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας. Δεν χρειάζεται προσαρμογή της δόσης του Karvezide σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (βλέπε παράγραφο 4.3).

#### Ηλικιωμένοι

Καμία προσαρμογή της δοσολογίας του Karvezide δεν είναι απαραίτητη σε ηλικιωμένους.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η χρήση του Karvezide δεν συνιστάται σε παιδιά και εφήβους επειδή η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

#### Τρόπος χορήγησης

Από του στόματος χρήση.

### **4.3 Αντενδείξεις**

- Υπερευαίσθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1, ή σε άλλες ουσίες παράγωγα της σουλφοναμίδης (η υδροχλωροθειαζίδη είναι παράγωγο της σουλφοναμίδης)
- Δεύτερο και τρίτο της τρίμηνο κύησης (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.6)
- Σοβαρή έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min)
- Επιμένουσα υποκαλιαιμία, υπερασβεστιαμία
- Σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας, χολική κίρρωση και χολόσταση
- Η ταυτόχρονη χρήση του Karvezide με προϊόντα που περιέχουν αλίσκιρηνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία ( $GFR < 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (βλέπε παραγράφους 4.5 και 5.1)

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Υπόταση – Ασθενείς με μειωμένο ενδαγγειακό όγκο: το Karvezide έχει σπάνια συσχετισθεί με συμπτωματική υπόταση σε υπερτασικούς ασθενείς χωρίς άλλους παράγοντες κινδύνου για υπόταση. Συμπτωματική υπόταση αναμένεται ότι μπορεί να εμφανισθεί σε ασθενείς στους οποίους παρατηρείται μείωση του ενδαγγειακού όγκου και/ή του νατρίου, εξαιτίας εντατικής θεραπείας με διουρητικά, περιορισμένης λήψης άλατος από τη διατροφή, διάρροιας ή εμέτου. Αυτές οι καταστάσεις θα πρέπει να ρυθμίζονται πριν την έναρξη της θεραπείας με Karvezide.

Στένωση της νεφρικής αρτηρίας – Νεφραγγειακή υπέρταση: υπάρχει αυξημένος κίνδυνος σοβαρής υπότασης και νεφρικής ανεπάρκειας εάν ασθενείς με αμφοτερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας ή στένωση της αρτηρίας ενός μόνο λειτουργικού νεφρού λαμβάνουν αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης-II ή ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II. Αν και αυτό δεν έχει αποδειχθεί με το Karvezide, εντούτοις μία παρόμοια δράση θα πρέπει να αναμένεται.

Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και μεταμόσχευση νεφρού: όταν χορηγείται το Karvezide σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας συνιστάται περιοδικός έλεγχος των επιπέδων του καλίου, της κρεατινίνης και του ουρικού οξέος στον ορό. Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με τη χορήγηση του Karvezide σε ασθενείς που έχουν κάνει πρόσφατα μεταμόσχευση νεφρού. Το Karvezide δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min) (βλέπε παράγραφο 4.3). Η αζωθαιμία που σχετίζεται με τα θειαζιδικά διουρητικά μπορεί να εκδηλωθεί σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δοσολογίας σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας των οποίων η κάθαρση κρεατινίνης είναι  $\geq 30$  ml/min. Ωστόσο σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης  $\geq 30$  ml/min αλλά < 60 ml/min) αυτός ο σταθερός συνδυασμός θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή.

Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (ΡΑΑ): υπάρχουν αποδείξεις ότι η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλίσκινης αυξάνει τον κίνδυνο υπότασης, υπερκαλιαμίας και μειωμένης νεφρικής λειτουργίας (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας).

Ως εκ τούτου, διπλός αποκλεισμός συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RASS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλίσκινης δεν συνιστάται (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

Εάν η θεραπεία διπλού αποκλεισμού θεωρείται απολύτως απαραίτητη, αυτό θα πρέπει να λάβει χώρα μόνο κάτω από την επίβλεψη ειδικού και με συχνή στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, των ηλεκτρολυτών και της αρτηριακής πίεσης.

Οι αναστολείς ΜΕΑ και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας: τα θειαζίδια θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας ή εξελισσόμενη ηπατική νόσο, εφόσον μικρές μεταβολές του ισοζυγίου υγρών και ηλεκτρολυτών μπορεί να προκαλέσουν ηπατικό κόμμα. Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με το Karvezide σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας.

Στένωση της αορτικής και της μιτροειδούς βαλβίδας, αποφρακτική υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια: όπως και με άλλους αγγειοδιασταλτικούς παράγοντες, συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς που υποφέρουν από στένωση της αορτικής ή της μιτροειδούς βαλβίδας ή από αποφρακτική, υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια.

Πρωτοπαθής αλδοστερονισμός: ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό γενικά δεν θα ανταποκριθούν σε αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα που δρουν με αναστολή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης. Ως εκ τούτου, δεν συνιστάται η χρήση του Karvezide.

Μεταβολικές και ενδοκρινικές επιδράσεις: θεραπεία με θειαζίδια μπορεί να μειώσει την ανοχή στη γλυκόζη. Σε διαβητικούς ασθενείς μπορεί να απαιτούνται προσαρμογές στη δοσολογία της ινσουλίνης ή των υπογλυκαιμικών παραγόντων που λαμβάνονται από το στόμα. Λανθάνων σακχαρώδης διαβήτης μπορεί να γίνει έκδηλος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με θειαζίδες.

Αυξήσεις στα επίπεδα της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων έχουν συσχετισθεί με θεραπεία με θειαζιδικά διουρητικά. Ωστόσο με τη δόση των 12,5 mg που περιέχεται στο Karvezide, δεν έχουν αναφερθεί παρά ελάχιστες ή καθόλου επιδράσεις.

Μπορεί να εκδηλωθεί υπερουριχαιμία ή ουρική αρθρίτιδα σε κάποιους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με θειαζίδια.

Διαταραχή του ισοζυγίου ηλεκτρολυτών: όπως και για κάθε ασθενή που λαμβάνει θεραπεία με διουρητικά, θα πρέπει να πραγματοποιείται σε κατάλληλα χρονικά διαστήματα περιοδικός προσδιορισμός των ηλεκτρολυτών του ορού.

Τα θειαζίδια, περιλαμβανομένου και της υδροχλωροθειαζίδης, μπορεί να προκαλέσουν διαταραχή στο ισοζύγιο των υγρών ή των ηλεκτρολυτών (υποκαλιαμία, υπονατρίαμία και υποχλωριαμική αλκάλωση). Προειδοποιητικά σημεία διαταραχής του ισοζυγίου υγρών ή ηλεκτρολυτών είναι η ξηρότητα στόματος, η δίψα, η αδυναμία, ο λήθαργος, η υπνηλία, η ανησυχία, οι μυϊκοί πόνοι ή οι

κράμπες, η μυϊκή κόπωση, η υπόταση, η ολιγουρία, η ταχυκαρδία και γαστρεντερικές ενοχλήσεις όπως η ναυτία ή ο έμετος.

Αν και η χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών μπορεί να προκαλέσει υποκαλιαιμία, εντούτοις ταυτόχρονη θεραπεία με ιβεσαρτάνη μπορεί να μειώσει την υποκαλιαιμία που προκαλείται από τα διουρητικά. Ο κίνδυνος υποκαλιαιμίας είναι μέγιστος σε ασθενείς με κίρρωση ήπατος, σε ασθενείς που παρουσιάζουν έντονη διούρηση, σε ασθενείς που λαμβάνουν από το στόμα μη επαρκή ποσότητα ηλεκτρολυτών και σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα θεραπεία με κορτικοστεροειδή ή ACTH. Αντιστρόφως, λόγω της ιβεσαρτάνης, συστατικού του Karvezide, μπορεί να εμφανισθεί υπερκαλιαιμία, ειδικά όταν υπάρχει έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και/ή καρδιακή ανεπάρκεια, και σακχαρώδης διαβήτης. Συνιστάται επαρκής παρακολούθηση του καλίου στον ορό στους ασθενείς υψηλού κινδύνου. Καλιοπροστατευτικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου ή υποκατάστατα αλάτων που περιέχουν κάλιο θα πρέπει να συγχωρηγούνται με προσοχή μαζί με το Karvezide (βλέπε παράγραφο 4.5).

Δεν υπάρχει ένδειξη ότι η ιβεσαρτάνη μπορεί να ελαττώσει ή να προλάβει την υπονατρία που προκαλείται από τα διουρητικά. Το έλλειμμα χλωρίου είναι γενικά ήπιο και συνήθως δεν απαιτεί θεραπεία.

Τα θειαζίδια μπορεί να μειώσουν την απέκκριση ασβεστίου μέσω των ούρων και να προκαλέσουν μια περιοδική και ελαφρά αύξηση του ασβεστίου του ορού απουσία των γνωστών διαταραχών μεταβολισμού του ασβεστίου. Αξιοσημείωτη υπερασβεστιαμία μπορεί να αποτελεί ένδειξη λανθάνοντος υπερπαραθυροειδισμού. Η χορήγηση θειαζιδίων θα πρέπει να διακόπτεται πριν από την πραγματοποίηση των εξετάσεων της λειτουργίας του παραθυροειδούς αδένου.

Έχει αποδειχθεί ότι τα θειαζίδια αυξάνουν την απέκκριση μαγνησίου μέσω των ούρων, γεγονός το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε υπομαγνησιαμία.

Λίθιο: ο συνδυασμός λιθίου με Karvezide δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.5).

Δοκιμασία anti-doping: η υδροχλωροθειαζίδη που περιέχεται στο φαρμακευτικό προϊόν αυτό θα μπορούσε να δώσει θετικό αποτέλεσμα σε μία δοκιμασία anti-doping.

Γενικά: σε ασθενείς των οποίων ο αγγειακός τόνος και η νεφρική λειτουργία εξαρτώνται βασικά από τη δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (π.χ. ασθενείς με σοβαρή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή με υποκείμενη νεφρική νόσο, συμπεριλαμβανομένης και της στένωσης της νεφρικής αρτηρίας), η θεραπεία με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης ή ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II που επηρεάζουν αυτό το σύστημα έχει συσχετιστεί με οξεία υπόταση, αζωθαιμία, ολιγουρία, ή σπανίως με οξεία νεφρική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 4.5). Όπως και με κάθε αντιυπερτασικό παράγοντα, υπερβολική μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια ή ισχαιμική καρδιαγγειακή νόσο μπορεί να προκαλέσει έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό αγγειακό επεισόδιο. Αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην υδροχλωροθειαζίδη μπορούν να εκδηλωθούν σε ασθενείς με ή χωρίς ιστορικό αλλεργίας ή βρογχικού άσθματος, αλλά είναι περισσότερο πιθανό να εκδηλωθούν σε ασθενείς με τέτοιο ιστορικό.

Έχει αναφερθεί παρόξυνση ή ενεργοποίηση συστηματικού ερυθματώδη λύκου κατά τη χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών.

Περιστατικά αντιδράσεων φωτοευαισθησίας έχουν αναφερθεί με θειαζιδικά διουρητικά (βλέπε παράγραφο 4.8). Εάν η αντίδραση φωτοευαισθησίας εμφανισθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας, συνιστάται η διακοπή της θεραπείας. Εφόσον κριθεί σκόπιμη η επαναχορήγηση του διουρητικού, συνιστάται η προφύλαξη των περιοχών που εκτίθενται στον ήλιο ή σε τεχνητή υπεριώδη ακτινοβολία Α (UVA).

Κύηση: η θεραπεία με Ανταγωνιστές των Υποδοχέων της Αγγειοτασίνης II (AIIRAs) δεν πρέπει να ξεκινά κατά τη διάρκεια της κύησης. Εκτός εάν η συνεχιζόμενη θεραπεία με AIIRA θεωρηθεί απαραίτητη, στους ασθενείς που σχεδιάζουν εγκυμοσύνη πρέπει να γίνεται αλλαγή σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες που έχουν καθιερωμένη εικόνα ασφάλειας για χρήση κατά την κύηση.

Όταν διαπιστώνεται εγκυμοσύνη, η θεραπεία με AIPRAs πρέπει να διακόπτεται αμέσως, και εάν αρμόζει, πρέπει να ξεκινά εναλλακτική θεραπεία (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.6).

Οξεία Μυωπία και Δευτεροπαθές Οξύ Γλαύκωμα Κλειστής Γωνίας: φάρμακα σουλφοναμίδης ή φάρμακα παραγώγου της σουλφοναμίδης μπορεί να προκαλέσουν μια ιδιοσυγκρασιακή αντίδραση, καταλήγοντας σε παροδική μυωπία και οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας. Καθώς η υδροχλωροθειαζίδη είναι μια σουλφοναμίδα, έχουν αναφερθεί μόνο μεμονωμένες περιπτώσεις οξέος γλαυκώματος κλειστής γωνίας μέχρι στιγμής με υδροχλωροθειαζίδη. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν οξεία έναρξη της μειωμένης οπτικής οξύτητας ή οφθαλμικού πόνου και τυπικά συμβαίνει μέσα σε ώρες έως εβδομάδες από την έναρξη του φαρμάκου. Οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας μη υποβληθέν σε θεραπεία μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμη απώλεια της όρασης. Η πρωτογενής θεραπεία είναι να διακοπεί η λήψη του φαρμάκου το ταχύτερο δυνατόν. Ίσως χρειαστεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο της ιατρικής ή χειρουργικής θεραπείας σύντομα, εάν η ενδοφθάλμια πίεση παραμένει ανεξέλεγκτη. Παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη οξέος γλαυκώματος κλειστής γωνίας μπορεί να περιλαμβάνει ένα ιστορικό αλλεργίας σε σουλφοναμίδα ή πενικιλίνη (βλέπε παράγραφο 4.8).

Λακτόζη: Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική έλλειψη λακτάσης ή δυσασπορόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

#### Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος

Σε δύο επιδημιολογικές μελέτες οι οποίες διενεργήθηκαν βάσει του Δανικού Εθνικού Μητρώου για τον Καρκίνο παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος (NMSC) [βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (BCC) και καρκίνωμα του πλακώδους επιθηλίου (SCC)] σε περίπτωση έκθεσης σε αυξανόμενη αθροιστική δόση υδροχλωροθειαζίδης. Η φωτοευαισθητοποιός δράση της υδροχλωροθειαζίδης θα μπορούσε να δρα ως πιθανός μηχανισμός για την εμφάνιση μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν υδροχλωροθειαζίδη πρέπει να ενημερώνονται για τον κίνδυνο μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος και να λαμβάνουν συστάσεις ώστε να ελέγχουν το δέρμα τους για τυχόν νέες βλάβες και να αναφέρουν άμεσα οποιοσδήποτε ύποπτες δερματικές βλάβες. Στους ασθενείς πρέπει να συνιστάται η λήψη πιθανών προληπτικών μέτρων όπως περιορισμένη έκθεση στην ηλιακή και στην υπεριώδη ακτινοβολία και, σε περίπτωση έκθεσης, η χρήση κατάλληλης προστασίας για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του δέρματος. Οι ύποπτες δερματικές βλάβες πρέπει να υποβάλλονται άμεσα σε εξέταση, συμπεριλαμβανομένης της ιστολογικής εξέτασης βιοψίας. Σε ασθενείς που έχουν εμφανίσει μη μελανωματικό καρκίνο του δέρματος στο παρελθόν θα πρέπει ενδεχομένως να επανεξεταστεί η χρήση της υδροχλωροθειαζίδης (βλ. επίσης παράγραφο 4.8).

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα: η αντιυπερτασική δράση του Karvezide μπορεί να αυξηθεί με την ταυτόχρονη χορήγηση άλλων αντιυπερτασικών παραγόντων. Ιρβεσαρτάνη και υδροχλωροθειαζίδη (σε δόσεις έως 300 mg ιρβεσαρτάνη/25 mg υδροχλωροθειαζίδη) έχουν χορηγηθεί με ασφάλεια μαζί με άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες, περιλαμβανομένων των αποκλειστών των διαύλων ασβεστίου και των β-αδρενεργικών αποκλειστών. Προηγηθείσα θεραπεία με υψηλές δόσεις διουρητικών μπορεί να προκαλέσει μείωση του ενδαγγειακού όγκου και κίνδυνο υπότασης όταν ξεκινά θεραπεία με ιρβεσαρτάνη με ή χωρίς θειαζιδικά διουρητικά εκτός εάν διορθωθεί αρχικά η μείωση του ενδαγγειακού όγκου (βλέπε παράγραφο 4.4).

Προϊόντα που περιέχουν αλισκιρένη ή αναστολείς MEA: τα δεδομένα από κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων MEA, αποκλειστών των υποδοχών αγγειοτενσίνης II ή αλισκιρένης συσχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα ανεπιθυμητών συμβάντων όπως η υπόταση, η υπερκαλιαιμία και η μειωμένη νεφρική λειτουργία (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας) σε σύγκριση με τη χρήση ενός μόνου παράγοντα που δρα στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

Λίθιο: έχουν αναφερθεί αναστρέψιμες αυξήσεις στις συγκεντρώσεις λιθίου στον ορό και τοξικότητα κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χορήγησης λιθίου με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της

αγγειοτασίνης. Παρόμοιες δράσεις έχουν μέχρι στιγμής πολύ σπάνια αναφερθεί με την ιβεσαρτάνη. Επιπλέον επειδή η νεφρική κάθαρση του λιθίου μειώνεται από τα θειαζίδια, ο κίνδυνος τοξικότητας από λίθιο μπορεί να αυξάνεται με το Karvezide. Ως εκ τούτου, ο συνδυασμός λιθίου και Karvezide δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4). Εάν υπάρχει ανάγκη να χρησιμοποιηθεί ο συνδυασμός, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων του λιθίου στον ορό.

Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το κάλιο: η ικανότητα της υδροχλωροθειαζίδης να ελαττώνει το κάλιο μειώνεται από την κάλιο-προστατευτική δράση της ιβεσαρτάνης. Ωστόσο αυτή η δράση της υδροχλωροθειαζίδης στο κάλιο του ορού θα αναμένονταν να ενισχύεται από άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν επίσης συνδυασθεί με απώλεια καλίου και υποκαλιαιμία (δηλαδή άλλα καλιουρητικά διουρητικά, υπακτικά, αμφοτερικίνη, καρβονοξολόνη, νατριούχο πενικιλίνη G). Αντιστρόφως, με βάση την εμπειρία από την χρήση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που καταστέλλουν το σύστημα ρενίνης - αγγειοτασίνης, ταυτόχρονη χρήση καλιοπροστατευτικών διουρητικών, συμπληρωμάτων καλίου, υποκαταστάτων αλάτων που περιέχουν κάλιο ή άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που μπορεί να αυξάνουν τα επίπεδα καλίου στον ορό (π.χ. νατριούχος ηπαρίνη) μπορεί να οδηγήσουν σε αυξήσεις του καλίου στον ορό. Συνιστάται επαρκής παρακολούθηση του καλίου ορού των ασθενών σε κίνδυνο (βλέπε παράγραφο 4.4).

Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζονται από τις διαταραχές του καλίου του ορού: συνιστάται περιοδικός έλεγχος του καλίου στον ορό όταν χορηγείται το Karvezide μαζί με φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζονται από τις διαταραχές του καλίου του ορού (γλυκοσίδες δακτυλίτιδας, αντιαρρυθμικά).

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα: όταν ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II χορηγηθούν ταυτοχρόνως με μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (δηλ. εκλεκτικοί αναστολείς COX-2, ακετυλοσαλικυλικό οξύ (> 3 g/ημέρα) και μη-εκλεκτικοί NSAIDs), μπορεί να παρουσιασθεί εξασθένηση της αντιυπερτασικής δράσης της ιβεσαρτάνης.

Όπως και με τους αναστολείς MEA, ταυτόχρονη χρήση ανταγωνιστών της αγγειοτασίνης II και NSAIDs μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας, περιλαμβανομένης πιθανής οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, και αύξηση του καλίου ορού, ιδιαίτερος σε ασθενείς με προϋπάρχουσα πτωχή νεφρική λειτουργία. Ο συνδυασμός θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους. Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν επαρκή ποσότητα υγρών και θα πρέπει να δίδεται προσοχή στην παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας μετά την έναρξη της θεραπείας συνδυασμού, και περιοδικά μετά από αυτή.

Πρόσθετες πληροφορίες για αλληλεπιδράσεις της ιβεσαρτάνης: σε κλινικές μελέτες, η φαρμακοκινητική της ιβεσαρτάνης δεν επηρεάζεται από την υδροχλωροθειαζίδη. Η ιβεσαρτάνη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP2C9 και σε μικρότερη έκταση με γλυκουρονίδωση. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές φαρμακοκινητικές ή φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις όταν η ιβεσαρτάνη συγχωρηγήθηκε με βαρφαρίνη, ένα φαρμακευτικό προϊόν που μεταβολίζεται από το CYP2C9. Οι επιδράσεις των επαγωγέων του CYP2C9 όπως η ριφαμπικίνη στη φαρμακοκινητική της ιβεσαρτάνης δεν έχουν αξιολογηθεί. Η φαρμακοκινητική της διγοξίνης δεν επηρεάστηκε από συγχωρήγηση με ιβεσαρτάνη.

Πρόσθετες πληροφορίες για αλληλεπιδράσεις της υδροχλωροθειαζίδης: τα ακόλουθα φαρμακευτικά προϊόντα όταν χορηγούνται ταυτόχρονα μπορούν να αλληλεπιδράσουν με τα θειαζιδικά διουρητικά:

*Αλκοόλ:* μπορεί να ενισχυθεί η πιθανά εμφανιζόμενη ορθοστατική υπόταση.

*Αντιδιαβητικά φαρμακευτικά προϊόντα (φάρμακα που λαμβάνονται από το στόμα και ινσουλίνες):* μπορεί να χρειάζεται προσαρμογή της δοσολογίας του αντιδιαβητικού φαρμακευτικού προϊόντος (βλέπε παράγραφο 4.4).

*Ρητίνες Χολεστυραμίνη και Κολεστιπόλη:* η απορρόφηση της υδροχλωροθειαζίδης μειώνεται παρουσία ανιοντοανταλλακτικών ρητινών. Το Karvezide πρέπει να λαμβάνεται τουλάχιστον μια ώρα πριν ή τέσσερις ώρες μετά από αυτές τις αγωγές.

*Κορτικοστεροειδή, ACTH:* η μείωση ηλεκτρολυτών, ιδιαίτερα η υποκαλιαιμία μπορεί να αυξηθεί.

*Γλυκοσίδες δακτυλίτιδας:* η υποκαλιαιμία ή η υπομαγνησισαιμία που προκαλείται από τα θειαζίδια ευνοεί την έναρξη των καρδιακών αρρυθμιών που προκαλούνται από την δακτυλίτιδα (βλέπε παράγραφο 4.4).

*Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα:* η χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων μπορεί να μειώσει τις διουρητικές, νατριουρητικές και αντιυπερτασικές δράσεις των θειαζιδικών διουρητικών σε ορισμένους ασθενείς.

*Αμίνες που αυξάνουν την πίεση (νοραδρεναλίνη):* η επίδραση των διεγερτικών αμινών μπορεί να ελαττώνεται, αλλά όχι τόσο σημαντικά ώστε να αποκλείεται η χορήγησή τους.

*Μη εκπολωτικά μυοχαλαρωτικά σκελετικών μυών (π.χ. τουβοκουραρίνη):* η δράση των μη εκπολωτικών μυοχαλαρωτικών των σκελετικών μυών μπορεί να ενισχύεται από την υδροχλωροθειαζίδη.

*Φαρμακευτικά προϊόντα κατά της ουρικής αρθρίτιδας:* η προσαρμογή της δοσολογίας των φαρμακευτικών προϊόντων κατά της ουρικής αρθρίτιδας μπορεί να είναι απαραίτητη καθώς η υδροχλωροθειαζίδη μπορεί να αυξήσει το επίπεδο του ουρικού οξέος του ορού. Μπορεί να χρειαστεί να γίνει αύξηση στη δοσολογία της προβενεσίδης ή της σουλφινπυραζόνης. Συγχορήγηση θειαζιδικών διουρητικών μπορεί να αυξάνει την συχνότητα εμφάνισης αντιδράσεων υπερευαισθησίας στην αλλοπουρινόλη.

*Άλατα ασβεστίου:* η χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα ασβεστίου του ορού λόγω μειωμένης απέκκρισης. Σε περίπτωση που θα πρέπει να χορηγηθούν συμπληρώματα ασβεστίου ή ασβέστιο-προστατευτικά φαρμακευτικά προϊόντα (π.χ. θεραπεία με βιταμίνη D), τα επίπεδα ασβεστίου του ορού θα πρέπει να ελέγχονται και να προσαρμόζεται ανάλογα η δοσολογία του ασβεστίου.

*Καρβαμαζεπίνη:* η ταυτόχρονη χρήση καρβαμαζεπίνης και υδροχλωροθειαζίδης έχει συσχετιστεί με το ρίσκο συμπτωματικής υπονατριάμιας. Οι ηλεκτρολύτες θα πρέπει να ελέγχονται κατά την ταυτόχρονη χρήση. Αν είναι εφικτό, θα πρέπει να χρησιμοποιείται άλλη κατηγορία διουρητικών φαρμάκων.

*Άλλες αλληλεπιδράσεις:* η υπεργλυκαιμική δράση των β-αποκλειστών και του διαζοξειδίου μπορεί να αυξηθεί από τα θειαζίδια. Οι αντιχολινεργικοί παράγοντες (π.χ. ατροπίνη, βεπεριδίνη) μπορεί να αυξήσουν την βιοδιαθεσιμότητα διουρητικών τύπου θειαζίδης, ελατώνοντας την γαστρεντερική κινητικότητα και τον ρυθμό κενώσεως του στομάχου. Τα θειαζίδια μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών που προκαλούνται από την αμανταδίνη. Τα θειαζίδια μπορεί να ελαττώσουν την απέκκριση από τους νεφρούς κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων (π.χ. κυκλοφωσφαμίδη, μεθοτρεξάτη) και να αυξήσουν τις μυελοκατασταλτικές τους δράσεις.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Εγκυμοσύνη

*Ανταγωνιστές του Υποδοχέως της Αγγειοτασίνης II (AIIAs)*

Η χρήση AIIAs δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης (βλέπε παράγραφο 4.4). Η χρήση ανταγωνιστών των AIIAs αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και του τρίτου τριμήνου της κύησης (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).
---

Οι επιδημιολογικές ενδείξεις σχετικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά από έκθεση σε αναστολείς MEA κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης δεν οδήγησαν σε ασφαλή συμπεράσματα. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί μια μικρή αύξηση του κινδύνου. Παρότι δεν υπάρχουν ελεγχόμενα επιδημιολογικά δεδομένα για τον κίνδυνο με τους Ανταγωνιστές των Υποδοχέων της



Αγγειοτασίνης II (AIIIRAs), τέτοιοι κίνδυνοι μπορεί να υπάρχουν για την κατηγορία αυτή των φαρμάκων. Εκτός εάν η συνεχιζόμενη θεραπεία με AIIIRA θεωρηθεί απαραίτητη, στους ασθενείς που σχεδιάζουν εγκυμοσύνη πρέπει να γίνεται αλλαγή σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες που έχουν καθιερωμένη εικόνα ασφάλειας για χρήση κατά την κύηση. Όταν διαπιστώνεται εγκυμοσύνη, η θεραπεία με AIIIRAs, πρέπει να σταματά αμέσως, και εάν αρμόζει, πρέπει να ξεκινά εναλλακτική θεραπεία.

Είναι γνωστό ότι η έκθεση στη θεραπεία με AIIIRA κατά τη διάρκεια του δεύτερου και του τρίτου τριμήνου της κύησης, επάγει εμβρυοτοξικότητα στον άνθρωπο (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοϋδράμνιο, επιβράδυνση της οστεοποίησης του κρανίου) και νεογνική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία). (Βλέπε παράγραφο 5.3).

Εάν υπάρξει έκθεση σε AIIIRAs από το δεύτερο τρίμηνο της κύησης, συνιστάται υπερηχογραφικός έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου.

Βρέφη των οποίων οι μητέρες έχουν λάβει AIIIRAs πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

### *Υδροχλωροθειαζίδη*

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με υδροχλωροθειαζίδη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου. Μελέτες σε ζώα είναι ανεπαρκείς. Η υδροχλωροθειαζίδη διαπερνά τον πλακούντα. Με βάση το φαρμακολογικό μηχανισμό δράσης της υδροχλωροθειαζίδης, η χρήση της κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου μπορεί να θέσει σε κίνδυνο την έμβryo-πλακουντιακή αιμάτωση και μπορεί να προκαλέσει επιδράσεις στο έμβryo και στο νεογνό όπως ίκτερο, διαταραχή της ισορροπίας των ηλεκτρολυτών και θρομβοπενία.

Η υδροχλωροθειαζίδη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για οίδημα της κήσεως, υπέρταση κατά τη διάρκεια της κήσεως ή προεκλαμψία λόγω του κινδύνου μείωσης του όγκου πλάσματος και υποαιμάτωσης του πλακούντα, χωρίς ευεργετική επίδραση στην πορεία της νόσου.

Η υδροχλωροθειαζίδη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για ιδιοπαθή υπέρταση σε έγκυες γυναίκες εκτός σε σπάνιες περιπτώσεις όπου δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί άλλη θεραπεία.

Επειδή το Karvezide περιέχει υδροχλωροθειαζίδη, δεν συνιστάται κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης. Θα πρέπει να γίνει αλλαγή σε μία κατάλληλη εναλλακτική θεραπεία, πριν από μία προγραμματισμένη εγκυμοσύνη.

### Θηλασμός

#### *Ανταγωνιστές του Υποδοχέως της Αγγειοτασίνης II (AIIIRAs)*

Δεδομένου ότι δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του Karvezide κατά τη διάρκεια του θηλασμού, το Karvezide δε συνιστάται και προτιμώνται εναλλακτικές θεραπείες με καλύτερα καθιερωμένη εικόνα ασφάλειας κατά τη διάρκεια της γαλουχίας, ιδιαίτερα όταν πρόκειται για το θηλασμό νεογέννητου ή πρόωρου βρέφους.

Δεν είναι γνωστό εάν η ιβεσαρτάνη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Τα διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα σε αρουραίους έδειξαν απέκκριση της ιβεσαρτάνης ή των μεταβολιτών της στο γάλα (για λεπτομέρειες βλέπε παράγραφο 5.3).

### *Υδροχλωροθειαζίδη*

Η υδροχλωροθειαζίδη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα σε μικρές ποσότητες. Τα θειαζίδια σε ψηλές δόσεις που προκαλούν έντονη διούρηση μπορεί να αναστείλουν την παραγωγή γάλακτος. Η χρήση του Karvezide κατά τη διάρκεια του θηλασμού δεν συνιστάται. Εάν το Karvezide χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια του θηλασμού, οι δόσεις πρέπει να διατηρηθούν όσο πιο χαμηλά γίνεται.

### Γονιμότητα

Η ιβεσαρτάνη δεν είχε επίδραση στην γονιμότητα αρουραίων που έλαβαν θεραπεία και στους απογόνους τους μέχρι τα επίπεδα δόσης που προκαλούν τα πρώτα σημάδια της γονικής τοξικότητας (βλέπε παράγραφο 5.3).

#### 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Με βάση τις φαρμακοδυναμικές του ιδιότητες, το Karvezide είναι απίθανο να επηρεάζει την ικανότητα οδήγησης και χρήσης μηχανών. Όταν οδηγεί κανείς οχήματα ή χειρίζεται μηχανές, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι μπορεί να εκδηλωθούν περιστασιακά ζάλη ή εξάντληση μπορεί να εμφανισθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας της υπέρτασης.

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

##### Συνδυασμός ιβεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης

Μεταξύ 898 υπέρτασικών ασθενών που έλαβαν διάφορες δόσεις ιβεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης (εύρος: 37,5 mg/6,25 mg έως 300 mg/25 mg) σε μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, το 29,5% των ασθενών εμφάνισε ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου ήταν ζάλη (5,6%), κόπωση (4,9%), ναυτία/έμετος (1,8%) και μη φυσιολογική ούρηση (1,4%). Επιπλέον, στις μελέτες επίσης παρατηρήθηκαν συχνά αυξήσεις του αζώτου της ουρίας αίματος (BUN) (2,3%), της κινάσης της κρεατίνης (1,7%) και της κρεατινίνης (1,1%).

Ο Πίνακας 1 παραθέτει τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατηρήθηκαν από αυθόρμητες αναφορές και σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές.

Η συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που αναφέρονται παρακάτω έχει ορισθεί με βάση την σύμβαση που ακολουθεί:

πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

##### **Πίνακας 1:** Ανεπιθύμητες Αντιδράσεις σε Ελεγχόμενες με Εικονικό Φάρμακο Κλινικές Δοκιμές και Αυθόρμητες Αναφορές

<i>Ερευνες:</i>	Συχνές:	αυξήσεις του αζώτου της ουρίας αίματος (BUN), κρεατινίνης και κινάσης της κρεατίνης
	Όχι συχνές:	μειώσεις του καλίου και νατρίου του ορού
<i>Καρδιακές διαταραχές:</i>	Όχι συχνές:	συγκοπή, υπόταση, ταχυκαρδία, οίδημα
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος:</i>	Συχνές:	ζάλη
	Όχι συχνές:	ορθοστατική ζάλη
	Μη γνωστές:	κεφαλαλγία
<i>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου:</i>	Μη γνωστές:	εμβοές
<i>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου:</i>	Μη γνωστές:	βήχας
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού:</i>	Συχνές:	ναυτία/έμετος
	Όχι συχνές:	διάρροια
	Μη γνωστές:	δυσπεψία, δυσγευσία
<i>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:</i>	Συχνές:	μη φυσιολογική ούρηση
	Μη γνωστές:	έκπτωση νεφρικής λειτουργίας περιλαμβανομένων μεμονωμένων περιπτώσεων νεφρικής ανεπάρκειας σε ασθενείς με κίνδυνο (βλέπε παράγραφο 4.4)

**Πίνακας 1:** Ανεπιθύμητες Αντιδράσεις σε Ελεγχόμενες με Εικονικό Φάρμακο Κλινικές Δοκιμές και Αυθόρμητες Αναφορές

<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού:</i>	Όχι συχνές: Μη γνωστές:	οίδημα άκρου αρθραλγία, μυαλγία
<i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:</i>	Μη γνωστές:	υπερκαλιαιμία
<i>Αγγειακές διαταραχές:</i>	Όχι συχνές:	έξαψη
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:</i>	Συχνές:	κόπωση
<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:</i>	Μη γνωστές:	περιστατικά αντιδράσεων υπερευαισθησίας όπως αγγειοοίδημα, εξάνθημα, κνίδωση
<i>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:</i>	Όχι συχνές: Μη γνωστές:	ίκτερος ηπατίτιδα, μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία
<i>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού:</i>	Όχι συχνές:	σεξουαλική δυσλειτουργία, αλλαγές της γενετήσιας ορμής

Συμπληρωματική πληροφόρηση για τα μεμονωμένα συστατικά: επιπλέον των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που αναφέρθηκαν παραπάνω για το προϊόν του συνδυασμού, άλλες ανεπιθύμητες αντιδράσεις που έχουν αναφερθεί στο παρελθόν με ένα από τα μεμονωμένα συστατικά, μπορεί να αποτελούν δυνητικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις με το Karvezide. Οι παρακάτω Πίνακες 2 και 3 αναφέρουν λεπτομερώς τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν για κάθε ένα από τα συστατικά του Karvezide ξεχωριστά.

**Πίνακας 2:** Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν με τη χρήση μόνο **ιρβεσαρτάνης**

<i>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος:</i>	Μη γνωστές:	θρομβοπενία
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:</i>	Όχι συχνές:	θωρακικό άλγος
<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:</i>	Μη γνωστές:	αναφυλακτική αντίδραση, αναφυλακτική καταπληξία

**Πίνακας 3:** Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν με τη χρήση μόνο **υδροχλωροθειαζίδης**

<i>Έρευνες:</i>	Μη γνωστές:	ηλεκτρολυτικές διαταραχές (περιλαμβανομένων υποκαλιαιμίας και υπονατριαμίας, βλέπε παράγραφο 4.4), υπερουριχαιμία, γλυκοζουρία, υπεργλυκαιμία, αυξήσεις της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων
<i>Καρδιακές διαταραχές:</i>	Μη γνωστές:	καρδιακές αρρυθμίες
<i>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος:</i>	Μη γνωστές:	απλαστική αναιμία, καταστολή του μυελού των οστών, συδετεροπενία/ακοκκιοκυτταραιμία, αιμολυτική αναιμία, λευκοπενία, θρομβοπενία
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος:</i>	Μη γνωστές:	ίλιγγος, παραισθησία, αίσθημα κενής κεφαλής, ανησυχία
<i>Οφθαλμικές διαταραχές:</i>	Μη γνωστές:	παροδική θαμπή όραση, ξανθοπία, οξεία μυωπία και δευτεροπαθές οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας
<i>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου:</i>	Μη γνωστές:	αναπνευστική δυσχέρεια (περιλαμβανομένης πνευμονίτιδας και πνευμονικού οιδήματος)

**Πίνακας 3: Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν με τη χρήση μόνο υδροχλωροθειαζίδης**

<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού:</i>	Μη γνωστές:	παγκρεατίτιδα, ανορεξία, διάρροια, δυσκοιλιότητα, ερεθισμός του στομάχου, σιελαδενίτιδα, απώλεια όρεξης
<i>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:</i>	Μη γνωστές:	διάμεση νεφρίτιδα, νεφρική δυσλειτουργία
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:</i>	Μη γνωστές:	αναφυλακτικές αντιδράσεις, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, νεκρωτική αγγειίτιδα (αγγειίτιδα, δερματική αγγειίτιδα), δερματικές αντιδράσεις προσομοιάζουσες προς ερυθματώδη λύκο, επανενεργοποίηση δερματικού ερυθματώδους λύκου, αντιδράσεις φωτοευαισθησίας, εξάνθημα, κνίδωση
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού:</i>	Μη γνωστές:	αδυναμία, μυϊκός σπασμός
<i>Αγγειακές διαταραχές:</i>	Μη γνωστές:	ορθοστατική υπόταση
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:</i>	Μη γνωστές:	πυρετός
<i>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:</i>	Μη γνωστές:	ίκτηρος (ενδοηπατικός χολοστατικός ίκτηρος)
<i>Ψυχιατρικές διαταραχές:</i>	Μη γνωστές:	κατάθλιψη, διαταραχές ύπνου
<i>Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)</i>	Μη γνωστές:	Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος (βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και καρκίνωμα του πλακώδους επιθηλίου)

Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος: Βάσει των διαθέσιμων δεδομένων από επιδημιολογικές μελέτες έχει παρατηρηθεί συσχέτιση μεταξύ υδροχλωροθειαζίδης και μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος εξαρτώμενη από αθροιστική δόση υδροχλωροθειαζίδης (βλ. επίσης παραγράφους 4.4 και 5.1).

Οι δοσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες της υδροχλωροθειαζίδης (ιδιαίτερα διαταραχές ηλεκτρολυτών) μπορεί να αυξηθούν κατά τη τιτλοποίηση της υδροχλωροθειαζίδης.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

Δεν υπάρχουν ειδικές πληροφορίες για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με το Karvezide. Ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται εντατικά και η θεραπεία θα πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική. Η αντιμετώπιση εξαρτάται από τον χρόνο που χορηγήθηκε το φάρμακο και από την σοβαρότητα των συμπτωμάτων. Προτεινόμενα μέτρα περιλαμβάνουν πρόκληση εμέτου και/ή πλύση στομάχου. Ο ενεργός άνθρακας μπορεί να είναι χρήσιμος στην αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας. Οι ηλεκτρολύτες του ορού και η κρεατινίνη πρέπει να παρακολουθούνται συχνά. Εάν εμφανισθεί υπόταση, ο ασθενής πρέπει να τοποθετηθεί σε ύπτια θέση, και να αναπληρωθούν γρήγορα οι ηλεκτρολύτες και ο ενδαγγειακός όγκος.

Οι πιο πιθανές εκδηλώσεις υπερδοσολογίας της ιβεσαρτάνης που αναμένονται είναι υπόταση και ταχυκαρδία. Μπορεί επίσης να εκδηλωθεί και βραδυκαρδία.

Η υπερδοσολογία με υδροχλωροθειαζίδη συσχετίζεται με μείωση των ηλεκτρολυτών (υποκαλιαιμία, υποχλωραιμία, υπονατρίαμια) και αφυδάτωση που εμφανίζεται ως αποτέλεσμα της έντονης διούρησης. Τα πιο συχνά σημεία και συμπτώματα υπερδοσολογίας είναι η ναυτία και η υπνηλία. Η υποκαλιαιμία μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα μυϊκούς σπασμούς και/ή να επιτείνει τις καρδιακές αρρυθμίες που σχετίζονται με ταυτόχρονη χορήγηση γλυκοσίδων της δακτυλίτιδας ή συγκεκριμένων αντιαρρυθμικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Η ιβεσαρτάνη δεν απομακρύνεται με αιμοκάθαρση. Ο βαθμός στον οποίο η υδροχλωροθειαζίδη απομακρύνεται με αιμοκάθαρση δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: ανταγωνιστές αγγειοτασίνης-II, συνδυασμοί:  
Κωδικός ATC: C09DA04.

#### Μηχανισμός δράσης

Το Karvezide είναι ένας συνδυασμός ενός ανταγωνιστή των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II, της ιβεσαρτάνης, και ενός θειαζιδικού διουρητικού, της υδροχλωροθειαζίδης. Ο συνδυασμός αυτών των συστατικών έχει μία αθροιστική αντιυπερτασική δράση, μειώνοντας την αρτηριακή πίεση σε μεγαλύτερο βαθμό σε σχέση με το κάθε συστατικό μόνο του.

Η ιβεσαρτάνη είναι ισχυρός δραστικός, από του στόματος, εκλεκτικός ανταγωνιστής των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II (AT<sub>1</sub> subtype). Αναμένεται να αποκλείει όλες τις δράσεις της αγγειοτασίνης-II στις οποίες μεσολαβεί ο υποδοχέας AT<sub>1</sub>, ανεξάρτητα από την πηγή ή την οδό σύνθεσης της αγγειοτασίνης-II. Ο εκλεκτικός ανταγωνισμός των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II (AT<sub>1</sub>) προκαλεί αυξήσεις στα επίπεδα της ρενίνης του πλάσματος και στα επίπεδα της αγγειοτασίνης-II και μείωση στη συγκέντρωση της αλδοστερόνης του πλάσματος. Τα επίπεδα καλίου του ορού δεν επηρεάζονται σημαντικά από τη χορήγηση μόνο της ιβεσαρτάνης στις συνιστώμενες δόσεις σε ασθενείς που δεν διατρέχουν κίνδυνο διαταραχής του ισοζυγίου των ηλεκτρολυτών (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5). Η ιβεσαρτάνη δεν αναστέλλει το ΜΕΑ (κινινάση-II), ένα ένζυμο το οποίο συμμετέχει στην παραγωγή της αγγειοτασίνης-II και επίσης διασπά τη βραδυκινίνη σε ανενεργούς μεταβολίτες. Η ιβεσαρτάνη δεν χρειάζεται μεταβολική ενεργοποίηση για τη δράση του.

Η υδροχλωροθειαζίδη είναι ένα θειαζιδικό διουρητικό. Ο μηχανισμός αντιυπερτασικής δράσης των θειαζιδικών διουρητικών δεν είναι πλήρως γνωστός. Τα θειαζίδια επηρεάζουν τους μηχανισμούς επαναπορρόφησης των ηλεκτρολυτών των νεφρικών σωληναρίων, αυξάνοντας άμεσα την απέκκριση νατρίου και χλωρίου σε κατά προσέγγιση ισοδύναμες ποσότητες. Η διουρητική δράση της υδροχλωροθειαζίδης μειώνει τον όγκο του πλάσματος, αυξάνει τη δράση της ρενίνης του πλάσματος αυξάνει την έκκριση της αλδοστερόνης, με επακόλουθες αυξήσεις στην απώλεια καλίου και διττανθρακικών από τα ούρα και μειώσεις στο κάλιο του ορού. Πιθανώς μέσω του αποκλεισμού του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, η συγχορήγηση της ιβεσαρτάνης τείνει να αναστρέψει την απώλεια του καλίου, που σχετίζεται με αυτά τα διουρητικά. Με την υδροχλωροθειαζίδη η πρώτη διούρηση εμφανίζεται σε 2 ώρες και φθάνει στο μέγιστο αποτέλεσμα σε περίπου 4 ώρες, ενώ η δράση διαρκεί για περίπου 6-12 ώρες.

Ο συνδυασμός υδροχλωροθειαζίδης και ιβεσαρτάνης προκαλεί δόσοεξαρτώμενες αθροιστικές μειώσεις της αρτηριακής πίεσης εντός των ορίων των θεραπευτικών δόσεών τους. Η προσθήκη 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης σε 300 mg ιβεσαρτάνης μία φορά ημερησίως σε ασθενείς που δεν ελέγχονταν ικανοποιητικώς με μόνο 300 mg ιβεσαρτάνη είχε ως αποτέλεσμα περαιτέρω μειώσεις της διαστολικής αρτηριακής πίεσης διορθωμένης σε σχέση με το placebo, που φθάνουν κατά τη φάση της

μικρότερης επίδρασης του φαρμάκου (24 ώρες μετά από τη δόση) τα 6,1 mm Hg. Ο συνδυασμός 300 mg ιβεσαρτάνης και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης είχε σαν αποτέλεσμα ολικές μειώσεις της συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης στις οποίες έχει γίνει προσαρμογή σύμφωνα με την ομάδα του placebo μέχρι 13,6/11,5 mm Hg.

Περιορισμένα κλινικά δεδομένα (7 από τους 22 ασθενείς) υποδηλώνουν ότι ασθενείς που δεν ρυθμίζονται με 300 mg/12,5 mg μπορεί να ανταποκριθούν όταν τιτλοποιηθούν προς τα πάνω με 300 mg/25 mg. Στους ασθενείς αυτούς, παρατηρήθηκε μια αυξητική επίδραση μείωσης της πίεσης του αίματος τόσο για τη συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) όσο και για τη διαστολική αρτηριακή πίεση (ΔΑΠ) (13,3 και 8,3 mm Hg, αντίστοιχα).

Σε ασθενείς με ελαφρά έως μέτρια υπέρταση, η χορήγηση μίας δόσης την ημέρα 150 mg ιβεσαρτάνης και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης έδωσε μειώσεις της προσαρμοσμένης σύμφωνα με την ομάδα του placebo συστολικής/διαστολικής μέσης αρτηριακής πίεσης που φτάνουν κατά τη φάση της μικρότερης επίδρασης του φαρμάκου (24 ώρες μετά από την δόση) τα 12,9/6,9 mm Hg. Οι μέγιστες επιδράσεις εμφανίστηκαν μετά από 3-6 ώρες. Όταν εκτιμήθηκε με περιπατητική παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης, ο συνδυασμός 150 mg ιβεσαρτάνης και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης μία φορά ημερησίως, πέτυχε σταθερή μείωση της αρτηριακής πίεσης κατά την διάρκεια περιόδου 24 ωρών, με μέσες 24 ωρες μειώσεις της συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης στις οποίες έχει γίνει προσαρμογή σύμφωνα με την ομάδα του placebo κατά 15,8/10,0 mm Hg. Οι μετρήσεις οι οποίες έγιναν με την μέθοδο 24 ωρης παρακολούθησης της αρτηριακής πίεσης έδειξαν ότι το Karvezide 150 mg/12,5 mg εμφανίζει ένα εύρος μέγιστης και ελάχιστης διακύμανσης της τάξης του 100%. Οι μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης οι οποίες έγιναν στο ιατρείο με υδραργυρικό πιεσόμετρο ήταν 68% και 76% για Karvezide 150 mg/12,5 mg και Karvezide 300 mg/12,5 mg αντίστοιχως. Αυτές οι 24 ωρες δράσεις παρατηρήθηκαν χωρίς υπερβολική ελάττωση της αρτηριακής πίεσης στην αιχμή και είναι σύμφωνες με την ασφαλή και αποτελεσματική πτώση της αρτηριακής πίεσης για το διάστημα που μεσολαβεί για χορήγηση μία φορά ημερησίως.

Στους ασθενείς που δεν ελέγχονται ικανοποιητικά μόνο με 25 mg υδροχλωροθειαζίδης, η προσθήκη ιβεσαρτάνης, έδωσε μία πρόσθετη μέση μείωση της συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης μετά από προσαρμογή σύμφωνα με την ομάδα του placebo κατά 11,1/7,2 mm Hg.

Το αποτέλεσμα της ελάττωσης της αρτηριακής πίεσης είναι εμφανές μετά από την πρώτη δόση του συνδυασμού ιβεσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης, και παραμένει σημαντικό για διάστημα 1-2 εβδομάδων, ενώ το μέγιστο αποτέλεσμα επιτυγχάνεται σε 6-8 εβδομάδες. Σε μελέτες παρακολούθησης μακράς διάρκειας η δράση του συνδυασμού ιβεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης διατηρήθηκε για περισσότερο από ένα χρόνο. Αν και το φαινόμενο επανεμφάνισης της υπέρτασης (rebound) δεν έχει ειδικά μελετηθεί με το Karvezide το φαινόμενο αυτό δεν έχει παρατηρηθεί ούτε με την ιβεσαρτάνη ούτε με την υδροχλωροθειαζίδη.

Η επίδραση του συνδυασμού ιβεσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης στη νοσηρότητα και θνησιμότητα δεν έχει μελετηθεί. Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι η μακροχρόνια θεραπεία με υδροχλωροθειαζίδια ελαττώνει τον κίνδυνο νοσηρότητας και θνησιμότητας από καρδιαγγειακά αίτια.

Δεν παρατηρείται διαφορά στην ανταπόκριση στο Karvezide, που να σχετίζεται με την ηλικία ή το φύλο. Όπως συμβαίνει και με τα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, που επιδρούν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης, μαύροι υπερτασικοί ασθενείς έχουν αξιοσημείωτα χαμηλότερη ανταπόκριση στη μονοθεραπεία με ιβεσαρτάνη. Όταν η ιβεσαρτάνη χορηγείται ταυτόχρονα με μικρή δόση υδροχλωροθειαζίδης (π.χ. 12,5 mg ημερησίως) η αντιυπερτασική ανταπόκριση στους μαύρους ασθενείς πλησιάζει εκείνη των μη μαύρων ασθενών.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Karvezide ως αρχική θεραπεία για σοβαρή υπέρταση (οριζόμενη ως τιμή ΔΑΠ σε καθιστή θέση  $\geq 110$  mmHg) αξιολογήθηκε στο πλαίσιο μιας πολυκεντρικής, τυχαιοποιημένης, διπλής-τυφλής, ενεργά ελεγχόμενης, παράλληλων ομάδων, διάρκειας 8 εβδομάδων μελέτης. Ένα σύνολο 697 ασθενών τυχαιοποιήθηκε με αναλογία 2:1 είτε σε

ιρβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 150 mg/12,5 mg είτε ιρβεσαρτάνη 150 mg, και επιβλήθηκε συστηματική τιτλοδότηση (προτού να εκτιμηθεί η ανταπόκριση στη χαμηλότερη δόση) μετά από μια εβδομάδα σε ιρβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 300 mg/25 mg ή ιρβεσαρτάνη 300 mg, αντίστοιχα.

Στη μελέτη περιελήφθησαν άρρενες κατά 58%. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 52,5 έτη, το 13% ήταν ηλικίας  $\geq 65$  ετών, ενώ μόλις 2% ήταν ηλικίας  $\geq 75$  ετών. Δώδεκα επί τοις εκατό (12%) των ασθενών ήταν διαβητικοί, 34% ήταν υπερλιπιδαιμικοί και η πλέον συνήθης καρδιαγγειακή πάθηση ήταν σταθερή στηθάγχη σε 3,5% των συμμετεχόντων.

Ο κύριος στόχος της μελέτης αυτής ήταν να συγκριθεί το ποσοστό των ασθενών των οποίων η ΔΑΠ σε καθιστή θέση ήταν ελεγχόμενη (ΔΑΠ σε καθιστή θέση  $< 90$  mmHg) στην Εβδομάδα 5 της αγωγής. Σε σαράντα επτά επί τοις εκατό (47,2%) των ασθενών που έλαβαν το συνδυασμό επιτεύχθηκε κατώτατη ΔΑΠ σε καθιστή θέση  $< 90$  mmHg σε σύγκριση με 33,2% των ασθενών στην ομάδα της ιρβεσαρτάνης ( $p = 0,0005$ ). Η μέση αρχική αρτηριακή πίεση ήταν περίπου 172/113 mmHg σε κάθε ομάδα θεραπείας και οι μειώσεις ΣΑΠ/ΔΑΠ σε καθιστή θέση στις πέντε εβδομάδες ήταν 30,8/24,0 mm Hg και 21,1/19,3 mmHg για την ιρβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη και την ιρβεσαρτάνη αντίστοιχα ( $p < 0,0001$ ).

Τα είδη και οι συχνότητες εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν για τους ασθενείς που έλαβαν το συνδυασμό, ήταν παρόμοιες με την εικόνα των ανεπιθύμητων ενεργειών για τους ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία. Κατά τη διάρκεια των 8 εβδομάδων της αγωγής, δεν αναφέρθηκαν επεισόδια συγκοπής σε καμιά ομάδα θεραπείας. Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν στις ομάδες που λάμβαναν το συνδυασμό ή μονοθεραπεία ήταν: υπόταση σε ποσοστό 0,6% και 0%, και ζάλη σε ποσοστό 2,8% και 3,1%, αντίστοιχα.

#### Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης – αγγειοτασίνης –αλδοστερόνης (PAA)

Δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες (η ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) και η VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) έχουν εξετάσει τη χρήση του συνδυασμού ενός αναστολέα MEA με έναν αποκλειστή των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II.

Η ONTARGET ήταν μία μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής ή εγκεφαλικής αγγειακής νόσου ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 συνοδευόμενο από ένδειξη βλάβης τελικού οργάνου.

Η VA NEPHRON-D ήταν μία μελέτη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και διαβητική νεφροπάθεια

Αυτές οι μελέτες δεν έχουν δείξει σημαντική ωφέλιμη επίδραση στις νεφρικές και/ή στις καρδιαγγειακές εκβάσεις και τη θνησιμότητα, ενώ παρατηρήθηκε ένας αυξημένος κίνδυνος υπερκαλιαιμίας, οξείας νεφρικής βλάβης και/ή υπότασης σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία. Δεδομένων των παρόμοιων φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων, αυτά τα αποτελέσματα είναι επίσης σχετικά για άλλους αναστολείς MEA και αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II.

Ως εκ τούτου οι αναστολείς MEA και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Η ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) ήταν μία μελέτη σχεδιασμένη να ελέγξει το όφελος της προσθήκης αλισκιρένης σε μία πρότυπη θεραπεία με έναν αναστολέα MEA ή έναν αποκλειστή υποδοχέων αγγειοτενσίνης II σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και χρόνια νεφρική νόσο, καρδιαγγειακή νόσο ή και τα δύο. Η μελέτη διεκόπη πρόωρα λόγω ενός αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων εκβάσεων. Ο καρδιαγγειακός θάνατος και το εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν και τα δύο αριθμητικά συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και τα ανεπιθύμητα συμβάντα και τα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα ενδιαφέροντος (υπερκαλιαιμία, υπόταση και νεφρική δυσλειτουργία) αναφέρθηκαν συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.»

### Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος:

Βάσει των διαθέσιμων δεδομένων από επιδημιολογικές μελέτες, παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ της υδροχλωροθειαζίδης και του μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος εξαρτώμενη από αθροιστική δόση υδροχλωροθειαζίδης. Διενεργήθηκε μελέτη σε πληθυσμό όπου περιλαμβάνονται 71.533 ασθενείς με βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και 8.629 ασθενείς με καρκίνωμα του πλακώδους επιθηλίου έναντι πληθυσμού μαρτύρων όπου περιλαμβάνονται 1.430.833 και 172.462 υποκείμενα, αντίστοιχα. Η χρήση υψηλής δόσης υδροχλωροθειαζίδης ( $\geq 50,000$  mg αθροιστικά) συσχετίστηκε με προσαρμοσμένη αναλογία πιθανοτήτων 1,29 (95% ΔΕ: 1,23-1,35) για το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και 3,98 (95% ΔΕ: 3,68-4,31) για το καρκίνωμα πλακώδους επιθηλίου. Τόσο για το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα όσο και για το καρκίνωμα πλακώδους επιθηλίου παρατηρήθηκε σαφής σχέση αθροιστικής δόσης-απόκρισης. Στο πλαίσιο άλλης μελέτης καταδείχθηκε πιθανή συσχέτιση μεταξύ του καρκίνου των χειλιών (καρκίνωμα πλακώδους επιθηλίου) και της έκθεσης στην υδροχλωροθειαζίδη: 633 περιστατικά καρκίνου των χειλιών συγκρίθηκαν με 63.067 μάρτυρες, με τη χρήση στρατηγικής δειγματοληψίας στην ομάδα ατόμων σε κίνδυνο. Καταδείχθηκε σχέση αθροιστικής δόσης-απόκρισης με προσαρμοσμένη αναλογία πιθανοτήτων 2,1 (95% ΔΕ: 1,7-2,6) που αυξανόταν σε 3,9 (3,0-4,9) στην περίπτωση υψηλής δόσης (~25.000 mg) και με αναλογία πιθανοτήτων 7,7 (5,7-10,5) για την υψηλότερη αθροιστική δόση (~100.000 mg) (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Η ταυτόχρονη χορήγηση υδροχλωροθειαζίδης και ιβεσαρτάνης δεν έχει καμία επίδραση στην φαρμακοκινητική και των δύο φαρμακευτικών προϊόντων.

### Απορρόφηση

Η ιβεσαρτάνη και Η υδροχλωροθειαζίδη είναι δραστικά συστατικά χορηγούμενα από το στόμα και δεν χρειάζονται βιομετασχηματισμό για την δράση τους. Κατά την από του στόματος χορήγηση του Karvezide η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι 60-80% και 50-80% για την ιβεσαρτάνη και την υδροχλωροθειαζίδη αντιστοίχως. Η τροφή δεν επηρεάζει την βιοδιαθεσιμότητα του Karvezide. Η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα εμφανίζεται 1,5-2 ώρες μετά την χορήγηση από το στόμα για την ιβεσαρτάνη και 1-2,5 ώρες για την υδροχλωροθειαζίδη.

### Κατανομή

Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος της ιβεσαρτάνης είναι περίπου 96%, ενώ η δέσμευση από τα κυτταρικά συστατικά του αίματος ασήμαντη. Ο όγκος κατανομής της ιβεσαρτάνης είναι 53-93 λίτρα. Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος της υδροχλωροθειαζίδης είναι 68% και ο φαινομενικός όγκος κατανομής 0,83-1,14 l/kg.

### Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η ιβεσαρτάνη εμφανίζει γραμμική και ανάλογη με τη δόση φαρμακοκινητική συμπεριφορά στο εύρος δόσεων από 10 έως 600 mg. Παρατηρήθηκε μία λιγότερο από αναλογική αύξηση στην απορρόφηση, μετά την από του στόματος χορήγηση, με δόσεις μεγαλύτερες από 600 mg. Ο μηχανισμός αυτής της δράσης είναι άγνωστος. Η ολική σωματική και νεφρική κάθαρση είναι 157-176 και 3,0-3,5 ml/min, αντίστοιχα. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής της ιβεσαρτάνης είναι 11-15 ώρες. Οι συγκεντρώσεις του πλάσματος στη σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνονται εντός 3 ημερών μετά από την έναρξη της αγωγής με μία δόση την ημέρα. Μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις μία φορά την ημέρα, η συσσώρευση της ιβεσαρτάνης στο αίμα που παρατηρείται είναι περιορισμένη (< 20%). Σε μία μελέτη, παρατηρήθηκαν ελαφρά υψηλότερες συγκεντρώσεις ιβεσαρτάνης σε υπερτασικές γυναίκες. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά στον χρόνο ημίσειας ζωής και τη συσσώρευση της ιβεσαρτάνης. Καμία δοσολογική προσαρμογή δεν είναι απαραίτητη σε γυναίκες ασθενείς. Οι τιμές AUC και  $C_{max}$  ήταν επίσης ελαφρώς μεγαλύτερες σε ηλικιωμένα άτομα ( $\geq 65$  ετών) σε σχέση με τις τιμές στα νεαρά άτομα (18-40 ετών). Ωστόσο, ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής δεν επηρεάστηκε σημαντικά. Καμία δοσολογική προσαρμογή δεν είναι απαραίτητη σε ηλικιωμένους. Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής στο πλάσμα της υδροχλωροθειαζίδης αναφέρθηκε ότι κυμαίνεται από 5-15 ώρες.



## Βιομετασχηματισμός

Μετά από του στόματος ή ενδοφλέβια χορήγηση <sup>14</sup>C ιβεσαρτάνης, το 80-85% της ραδιενέργειας που κυκλοφορεί στο πλάσμα αποδίδεται στην ιβεσαρτάνη που δεν έχει μεταβολισθεί. Η ιβεσαρτάνη μεταβολίζεται από το ήπαρ με γλυκουρονική σύζευξη και οξειδωση. Ο σημαντικότερος μεταβολίτης που κυκλοφορεί είναι η γλυκουρονική ιβεσαρτάνη (κατά προσέγγιση 6%). *In vitro* μελέτες υποδεικνύουν ότι η ιβεσαρτάνη οξειδώνεται πρωτίστως από το ένζυμο CYP2C9 του κυτοχρώματος P450. Το ισοένζυμο CYP3A4 έχει αμελητέα δράση.

## Αποβολή

Η ιβεσαρτάνη και οι μεταβολίτες του απεκκρίνονται τόσο από τη χολική όσο και τη νεφρική οδό. Έπειτα από χορήγηση από το στόμα ή από ενδοφλέβια χορήγηση <sup>14</sup>C του ιβεσαρτάνης, περίπου το 20% της ραδιενέργειας ανακτάται στα ούρα και το υπόλοιπο στα κόπρανα. Λιγότερο από 2% της δόσης απεκκρίνεται στα ούρα ως αναλλοίωτη ιβεσαρτάνη. Η υδροχλωροθειαζίδη δεν μεταβολίζεται αλλά αποβάλλεται ταχέως από τους νεφρούς. Τουλάχιστον το 61% της από του στόματος χορήγησης αποβάλλεται αμετάβλητο μέσα σε 24 ώρες. Η υδροχλωροθειαζίδη διαπερνά τον πλακούντα αλλά όχι τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και εκκρίνεται στο μητρικό γάλα.

## Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας

Σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας ή σε εκείνους που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της ιβεσαρτάνης δεν μεταβάλλονται σημαντικά. Η ιβεσαρτάνη δεν απομακρύνεται με αιμοκάθαρση. Σε ασθενή με κάθαρση κρεατινίνης < 20 ml/min, ο χρόνος ημίσειας ζωής της υδροχλωροθειαζίδη αναφέρθηκε ότι αυξάνεται στις 21 ώρες.

## Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια κίρρωση του ήπατος, οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της ιβεσαρτάνης δεν μεταβάλλονται σημαντικά. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σε ασθενείς με σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας.

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

### Ιβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη

Η πιθανή τοξικότητα του συνδυασμού ιβεσαρτάνη/ υδροχλωροθειαζίδη μετά από του στόματος χορήγηση έχει αξιολογηθεί σε αρουραίους και πιθήκους macacus σε μελέτες που διήρκεσαν 6 μήνες. Δεν παρατηρήθηκαν τοξικολογικά ευρήματα σχετικά με την θεραπευτική χρήση στους ανθρώπους. Οι ακόλουθες αλλαγές που παρατηρήθηκαν σε αρουραίους και πιθήκους macacus που ελάμβαναν συνδυασμό ιβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη σε δόσεις 10/10 και 90/90 mg/kg/ημερησίως, παρατηρήθηκαν επίσης με το κάθε ένα από τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα μόνο του και/ή ήταν δευτερογενείς από τις μειώσεις της αρτηριακής πίεσης (δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές τοξικολογικές αλληλεπιδράσεις):

- μεταβολές στους νεφρούς, χαρακτηριζόμενες από ελαφρές αυξήσεις της ουρίας και κρεατινίνης στον ορό και υπερπλασία/υπερτροφία της παρασπειραματικής συσκευής που είναι άμεσο αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης της ιβεσαρτάνης με το σύστημα ρενίνης –αγγειοτασίνης,
- ελαφρές μειώσεις στις παραμέτρους των ερυθροκυττάρων (ερυθροκύτταρα, αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης),
- αποχρωματισμός του βλεννογόνου του στομάχου, έλκη και εστιακή νέκρωση του γαστρικού βλεννογόνου παρατηρήθηκαν σε μερικά ποντίκια σε μία μελέτη τοξικότητας διάρκειας 6 μηνών με ιβεσαρτάνη 90 mg/kg/ημερησίως, υδροχλωροθειαζίδη 90 mg/kg/ημερησίως, και ιβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 10/10 mg/kg/ημερησίως. Αυτές οι βλάβες δεν παρατηρήθηκαν στους πιθήκους macacus,
- μειώσεις του καλίου του ορού, λόγω της υδροχλωροθειαζίδης και μερική πρόληψη των μειώσεων όταν η υδροχλωροθειαζίδη χορηγήθηκε σε συνδυασμό με ιβεσαρτάνη.

Οι περισσότερες από τις ανωτέρω αναφερόμενες δράσεις φαίνεται ότι οφείλονται στην φαρμακολογική δράση της ιβεσαρτάνης, (αποκλειστής της προκαλούμενης από την αγγειοτασίνη-II αναστολής της ελευθέρωσης ρενίνης, με ενεργοποίηση των κυττάρων που παράγουν ρενίνη) και που παρουσιάζονται επίσης με τους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης. Αυτά τα ευρήματα φαίνεται ότι δεν έχουν σχέση με την χρήση θεραπευτικών δόσεων ιβεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης στους ανθρώπους.

Δεν παρατηρήθηκαν τερατογόνες επιδράσεις σε αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκε συνδυασμός ιβεσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης σε δόσεις που προκάλεσαν τοξικότητα στη μητέρα. Οι επιδράσεις του συνδυασμού ιβεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης στη γονιμότητα δεν έχουν αξιολογηθεί σε μελέτες σε ζώα, καθώς δεν υπάρχει ένδειξη ανεπιθυμητών ενεργειών στη γονιμότητα σε ζώα ή ανθρώπους είτε με ιβεσαρτάνη είτε με υδροχλωροθειαζίδη, όταν χορηγήθηκαν το καθένα ξεχωριστά. Ωστόσο ένας άλλος ανταγωνιστής της αγγειοτασίνης-II επηρέασε τις παραμέτρους της γονιμότητας σε μελέτες σε ζώα όταν χορηγήθηκε μόνος του. Αυτά τα ευρήματα παρατηρήθηκαν επίσης σε χαμηλότερες δόσεις αυτού του ανταγωνιστή της αγγειοτασίνης II όταν χορηγήθηκε σε συνδυασμό με υδροχλωροθειαζίδη.

Δεν υπήρξε καμία ένδειξη μεταλλαξογένεσης ή κλαστογένεσης (πρόκληση θραύσης των χρωμοσωμάτων) με το συνδυασμό ιβεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης. Το δυναμικό καρκινογένεσης του συνδυασμού ιβεσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης δεν έχει αξιολογηθεί σε μελέτες σε ζώα.

### Ιβεσαρτάνη

Δεν υπήρξε καμία ένδειξη παθολογικής συστηματικής τοξικότητας ή τοξικότητας των οργάνων στόχων σε κλινικά σημαντικές δόσεις. Σε μη-κλινικές μελέτες ασφάλειας, υψηλές δόσεις της ιβεσαρτάνης ( $\geq 250$  mg/kg/ημέρα σε αρουραίους και  $\geq 100$  mg/kg/ημέρα σε πιθήκους macacus) προκάλεσαν ελάττωση των παραμέτρων των ερυθροκυττάρων (ερυθροκύτταρα, αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης). Σε πολύ υψηλές δόσεις ( $\geq 500$  mg/kg/ημέρα) προκλήθηκαν από την ιβεσαρτάνη σε αρουραίους και σε πιθήκους macacus εκφυλιστικές μεταβολές στους νεφρούς (όπως διάμεση νεφρίτιδα, σωληναριακή διάταση, βασεόφιλα σωληνάρια, αυξημένες συγκεντρώσεις ουρίας και κρεατινίνης του πλάσματος) και θεωρούνται δευτερογενείς των υποτασικών αποτελεσμάτων του φαρμακευτικού προϊόντος οι οποίες οδήγησαν σε μειωμένη νεφρική αιμάτωση. Επιπλέον, η ιβεσαρτάνη προκάλεσε υπερπλασία/υπερτροφία των παρασπειραματικών νεφρικών κυττάρων (σε αρουραίους σε δόσεις  $\geq 90$  mg/kg/ημέρα, σε πιθήκους macacus σε  $\geq 10$  mg/kg/ημέρα). Όλες αυτές οι μεταβολές θεωρήθηκαν ότι προκαλούνται από τη φαρμακολογική δράση της ιβεσαρτάνης. Για θεραπευτικές δόσεις ιβεσαρτάνης σε ανθρώπους, η υπερπλασία/υπερτροφία των νεφρικών παρασπειραματικών κυττάρων δεν φαίνεται να έχει κάποια σχέση.

Δεν υπήρξε καμία ένδειξη μεταλλαξογόνου δράσης, κλαστογένεσης ή καρκινογένεσης.

Η γονιμότητα και η αναπαραγωγική ικανότητα δεν επηρεάστηκαν σε μελέτες αρσενικών και θηλυκών αρουραίων ακόμα και σε από του στόματος δόσεις ιβεσαρτάνης που προκαλούν ορισμένες γονικές τοξικότητες (από 50 έως 650 mg/kg/ημέρα), συμπεριλαμβανομένης της θνησιμότητας στην υψηλότερη δόση. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές επιπτώσεις στον αριθμό των ωχρών σωματίων των ωοθηκών, των εμφυτευμάτων ή των ζωντανών εμβρύων. Η ιβεσαρτάνη δεν επηρεάζει την επιβίωση, την ανάπτυξη ή την αναπαραγωγή απογόνων. Μελέτες σε ζώα δείχνουν ότι η ραδιοσημασμένη ιβεσαρτάνη ανιχνεύεται σε έμβρυα αρουραίων και κουνελιών. Η ιβεσαρτάνη εκκρίνεται στο γάλα των αρουραίων που θηλάζουν.

Μελέτες σε πειραματόζωα με ιβεσαρτάνη έδειξαν παροδικές τοξικές επιδράσεις σε έμβρυα αρουραίων (αυξημένη διάταση πυελοκαυκικού συστήματος, υδροουρητήρα ή υποδόριο οίδημα), οι οποίες υποχώρησαν μετά τη γέννηση. Σε κουνέλια, παρουσιάστηκε αποβολή ή πρόωπη απορρόφηση με δόσεις που προκάλεσαν σημαντική μητρική τοξικότητα, συμπεριλαμβανομένου και του θανάτου. Δεν παρατηρήθηκαν τερατογόνες επιδράσεις σε αρουραίους ή κουνέλια.

### Υδροχλωροθειαζίδη

Αν και βρέθηκαν διαφορούμενα στοιχεία για γενοτοξικές ή καρκινογενετικές επιδράσεις σε ορισμένα πειραματικά μοντέλα, εντούτοις η εκτεταμένη εμπειρία του ανθρώπου με την υδροχλωροθειαζίδα δεν έδειξε κάποια συσχέτιση μεταξύ της χορήγησής του και της αύξησης νεοπλασιών.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη  
Διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη  
Μονοϋδρική λακτόζη  
Στεατικό μαγνήσιο  
Κολλοειδές ένυδρο διοξείδιο του πυριτίου  
Προζελατινοποιημένο άμυλο αραβοσίτου  
Ερυθρό και κίτρινο οξείδιο του τρισθενούς σιδήρου (E172)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.  
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κουτιά των 14 δισκίων σε κυψέλες από PVC/PVDC/Αλουμίνιο.  
Κουτιά των 28 δισκίων σε κυψέλες από PVC/PVDC/Αλουμίνιο.  
Κουτιά των 56 δισκίων σε κυψέλες από PVC/PVDC/Αλουμίνιο.  
Κουτιά των 98 δισκίων σε κυψέλες από PVC/PVDC/Αλουμίνιο.  
Κουτιά των 56 x 1 δισκίων σε διάτρητες κυψέλες μονάδων μιας δόσης από PVC/PVDC/αλουμίνιο.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie,  
F-75008 Paris – Γαλλία

## **8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/98/085/001-003

EU/1/98/085/007

EU/1/98/085/009

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 16 Οκτωβρίου 1998

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 16 Οκτωβρίου 2008

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Karvezide 300 mg/12,5 mg δισκία.

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 300 mg ιρβεσαρτάνης και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης.

Έκδοχο με γνωστές δράσεις:

Κάθε δισκίο περιέχει 65,8 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική λακτόζη).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο.

Ροδακινί, αμφίκυρτο με ωοειδές σχήμα, με μια καρδιά σχεδιασμένη στη μια πλευρά και τον αριθμό 2776 χαραγμένο στην άλλη πλευρά.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης.

Αυτός ο σταθερός συνδυασμός ενδείκνυται σε ενήλικες ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς με μόνο ιρβεσαρτάνη ή μόνο υδροχλωροθειαζίδη (βλέπε παράγραφο 5.1).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

#### Δοσολογία

Το Karvezide μπορεί να ληφθεί μια φορά ημερησίως με ή χωρίς τροφή.

Η τιτλοποίηση της δόσης με τα μεμονωμένα συστατικά (δηλαδή ιρβεσαρτάνη και υδροχλωροθειαζίδη) μπορεί να προταθεί.

Όταν είναι κλινικά απαραίτητη η άμεση αλλαγή από την μονοθεραπεία σε σταθερούς συνδυασμούς μπορεί να λαμβάνεται υπόψη:

- Karvezide 150 mg/12,5 mg μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται ικανοποιητικά με υδροχλωροθειαζίδη ή ιρβεσαρτάνη 150 mg σαν μονοθεραπεία.
- Karvezide 300 mg/12,5 mg μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς που δεν ελέγχονται ικανοποιητικά με ιρβεσαρτάνη 300 mg ή με Karvezide 150 mg/12,5 mg.
- Karvezide 300 mg/25 mg μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς που δεν ελέγχονται ικανοποιητικά με Karvezide 300 mg/12,5 mg.

Δόσεις μεγαλύτερες από 300 mg ιρβεσαρτάνη/25 mg υδροχλωροθειαζίδη μία φορά την ημέρα δεν συνιστώνται.

Όταν είναι απαραίτητο, το Karvezide μπορεί να χορηγηθεί μαζί με κάποιο άλλο αντιυπερτασικό φαρμακευτικό προϊόν (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4, 4.5 και 5.1).

#### Ειδικοί πληθυσμοί

#### Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας

Λόγω της υδροχλωροθειαζίδης το Karvezide δεν συνιστάται για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min). Γι' αυτήν την ομάδα ασθενών προτιμάται η χορήγηση διουρητικών της αγκύλης παρά θειαζιδίων. Δεν είναι απαραίτητη η ρύθμιση της δοσολογίας σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, των οποίων η κάθαρση κρεατινίνης είναι  $\geq 30$  ml/min (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

#### Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Το Karvezide δεν ενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας. Τα θειαζίδια θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας. Δεν χρειάζεται προσαρμογή της δόσης του Karvezide σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (βλέπε παράγραφο 4.3).

#### Ηλικιωμένοι

Καμία προσαρμογή της δοσολογίας του Karvezide δεν είναι απαραίτητη σε ηλικιωμένους .

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η χρήση του Karvezide δεν συνιστάται σε παιδιά και εφήβους επειδή η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

#### Τρόπος χορήγησης

Από του στόματος χρήση.

### **4.3 Αντενδείξεις**

- Υπερευαίσθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1, ή σε άλλες ουσίες παράγωγα της σουλφοναμίδης (η υδροχλωροθειαζίδη είναι παράγωγο της σουλφοναμίδης)
- Δεύτερο και τρίτο της τρίμηνο κύησης (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.6)
- Σοβαρή έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min)
- Επιμένουσα υποκαλιαιμία, υπερασβεστιαμία
- Σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας, χολική κίρρωση και χολόσταση
- Η ταυτόχρονη χρήση του Karvezide με προϊόντα που περιέχουν αλίσκιρηνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία ( GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ) (βλέπε παραγράφους 4.5 και 5.1)

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Υπόταση – Ασθενείς με μειωμένο ενδαγγειακό όγκο: το Karvezide έχει σπάνια συσχετισθεί με συμπτωματική υπόταση σε υπερτασικούς ασθενείς χωρίς άλλους παράγοντες κινδύνου για υπόταση. Συμπτωματική υπόταση αναμένεται ότι μπορεί να εμφανισθεί σε ασθενείς στους οποίους παρατηρείται μείωση του ενδαγγειακού όγκου και/ή του νατρίου, εξαιτίας εντατικής θεραπείας με διουρητικά, περιορισμένης λήψης άλατος από τη διατροφή, διάρροιας ή εμέτου. Αυτές οι καταστάσεις θα πρέπει να ρυθμίζονται πριν την έναρξη της θεραπείας με Karvezide.

Στένωση της νεφρικής αρτηρίας – Νεφραγγειακή υπέρταση: υπάρχει αυξημένος κίνδυνος σοβαρής υπότασης και νεφρικής ανεπάρκειας εάν ασθενείς με αμφοτερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας ή στένωση της αρτηρίας ενός μόνο λειτουργικού νεφρού λαμβάνουν αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης-II ή ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II. Αν και αυτό δεν έχει αποδειχθεί με το Karvezide, εντούτοις μία παρόμοια δράση θα πρέπει να αναμένεται.

Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και μεταμόσχευση νεφρού: όταν χορηγείται το Karvezide σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας συνιστάται περιοδικός έλεγχος των επιπέδων του καλίου, της κρεατινίνης και του ουρικού οξέος στον ορό. Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με τη χορήγηση του Karvezide σε ασθενείς που έχουν κάνει πρόσφατα μεταμόσχευση νεφρού. Το Karvezide δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min) (βλέπε παράγραφο 4.3). Η αζωθαιμία που σχετίζεται με τα θειαζιδικά διουρητικά μπορεί να εκδηλωθεί σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δοσολογίας σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας των οποίων η κάθαρση κρεατινίνης είναι  $\geq 30$  ml/min. Ωστόσο σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης  $\geq 30$  ml/min αλλά < 60 ml/min) αυτός ο σταθερός συνδυασμός θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή.

Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (ΡΑΑ): υπάρχουν αποδείξεις ότι η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης ΙΙ ή αλίσκινης αυξάνει τον κίνδυνο υπότασης, υπερκαλιαμίας και μειωμένης νεφρικής λειτουργίας (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας).

Ως εκ τούτου, διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RASS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης ΙΙ ή αλίσκινης δεν συνιστάται (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

Εάν η θεραπεία διπλού αποκλεισμού θεωρείται απολύτως απαραίτητη, αυτό θα πρέπει να λάβει χώρα μόνο κάτω από την επίβλεψη ειδικού και με συχνή στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, των ηλεκτρολυτών και της αρτηριακής πίεσης.

Οι αναστολείς ΜΕΑ και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης ΙΙ δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας: τα θειαζίδια θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας ή εξελισσόμενη ηπατική νόσο, εφόσον μικρές μεταβολές του ισοζυγίου υγρών και ηλεκτρολυτών μπορεί να προκαλέσουν ηπατικό κόμμα. Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με το Karvezide σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας.

Στένωση της αορτικής και της μιτροειδούς βαλβίδας, αποφρακτική υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια: όπως και με άλλους αγγειοδιασταλτικούς παράγοντες, συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς που υποφέρουν από στένωση της αορτικής ή της μιτροειδούς βαλβίδας ή από αποφρακτική, υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια.

Πρωτοπαθής αλδοστερονισμός: ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό γενικά δεν θα ανταποκριθούν σε αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα που δρουν με αναστολή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης. Ως εκ τούτου, δεν συνιστάται η χρήση του Karvezide.

Μεταβολικές και ενδοκρινικές επιδράσεις: θεραπεία με θειαζίδια μπορεί να μειώσει την ανοχή στη γλυκόζη. Σε διαβητικούς ασθενείς μπορεί να απαιτούνται προσαρμογές στη δοσολογία της ινσουλίνης ή των υπογλυκαιμικών παραγόντων που λαμβάνονται από το στόμα. Λανθάνων σακχαρώδης διαβήτης μπορεί να γίνει έκδηλος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με θειαζίδες.

Αυξήσεις στα επίπεδα της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων έχουν συσχετισθεί με θεραπεία με θειαζιδικά διουρητικά. Ωστόσο με τη δόση των 12,5 mg που περιέχεται στο Karvezide, δεν έχουν αναφερθεί παρά ελάχιστες ή καθόλου επιδράσεις.

Μπορεί να εκδηλωθεί υπερουριχαιμία ή ουρική αρθρίτιδα σε κάποιους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με θειαζίδια.

Διαταραχή του ισοζυγίου ηλεκτρολυτών: όπως και για κάθε ασθενή που λαμβάνει θεραπεία με διουρητικά, θα πρέπει να πραγματοποιείται σε κατάλληλα χρονικά διαστήματα περιοδικός προσδιορισμός των ηλεκτρολυτών του ορού.

Τα θειαζίδια, περιλαμβανομένου και της υδροχλωροθειαζίδης, μπορεί να προκαλέσουν διαταραχή στο ισοζύγιο των υγρών ή των ηλεκτρολυτών (υποκαλιαμία, υπονατρίαμία και υποχλωριαμική αλκάλωση). Προειδοποιητικά σημεία διαταραχής του ισοζυγίου υγρών ή ηλεκτρολυτών είναι η ξηρότητα στόματος, η δίψα, η αδυναμία, ο λήθαργος, η υπνηλία, η ανησυχία, οι μυϊκοί πόνοι ή οι

κράμπες, η μυϊκή κόπωση, η υπόταση, η ολιγουρία, η ταχυκαρδία και γαστρεντερικές ενοχλήσεις όπως η ναυτία ή ο έμετος.

Αν και η χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών μπορεί να προκαλέσει υποκαλιαιμία, εντούτοις ταυτόχρονη θεραπεία με ιβεσαρτάνη μπορεί να μειώσει την υποκαλιαιμία που προκαλείται από τα διουρητικά. Ο κίνδυνος υποκαλιαιμίας είναι μέγιστος σε ασθενείς με κίρρωση ήπατος, σε ασθενείς που παρουσιάζουν έντονη διούρηση, σε ασθενείς που λαμβάνουν από το στόμα μη επαρκή ποσότητα ηλεκτρολυτών και σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα θεραπεία με κορτικοστεροειδή ή ACTH. Αντιστρόφως, λόγω της ιβεσαρτάνης, συστατικού του Karvezide, μπορεί να εμφανισθεί υπερκαλιαιμία, ειδικά όταν υπάρχει έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και/ή καρδιακή ανεπάρκεια, και σακχαρώδης διαβήτης. Συνιστάται επαρκής παρακολούθηση του καλίου στον ορό στους ασθενείς υψηλού κινδύνου. Καλιοπροστατευτικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου ή υποκατάστατα αλάτων που περιέχουν κάλιο θα πρέπει να συγχωρηγούνται με προσοχή μαζί με το Karvezide (βλέπε παράγραφο 4.5).

Δεν υπάρχει ένδειξη ότι η ιβεσαρτάνη μπορεί να ελαττώσει ή να προλάβει την υπονατρία που προκαλείται από τα διουρητικά. Το έλλειμμα χλωρίου είναι γενικά ήπιο και συνήθως δεν απαιτεί θεραπεία.

Τα θειαζίδια μπορεί να μειώσουν την απέκκριση ασβεστίου μέσω των ούρων και να προκαλέσουν μια περιοδική και ελαφρά αύξηση του ασβεστίου του ορού απουσία των γνωστών διαταραχών μεταβολισμού του ασβεστίου. Αξιοσημείωτη υπερασβεστιαμία μπορεί να αποτελεί ένδειξη λανθάνοντος υπερπαραθυροειδισμού. Η χορήγηση θειαζιδίων θα πρέπει να διακόπτεται πριν από την πραγματοποίηση των εξετάσεων της λειτουργίας του παραθυροειδούς αδένου.

Έχει αποδειχθεί ότι τα θειαζίδια αυξάνουν την απέκκριση μαγνησίου μέσω των ούρων, γεγονός το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε υπομαγνησιαμία.

Λίθιο: ο συνδυασμός λιθίου με Karvezide δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.5).

Δοκιμασία anti-doping: η υδροχλωροθειαζίδη που περιέχεται στο φαρμακευτικό προϊόν αυτό θα μπορούσε να δώσει θετικό αποτέλεσμα σε μία δοκιμασία anti-doping.

Γενικά: σε ασθενείς των οποίων ο αγγειακός τόνος και η νεφρική λειτουργία εξαρτώνται βασικά από τη δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (π.χ. ασθενείς με σοβαρή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή με υποκείμενη νεφρική νόσο, συμπεριλαμβανομένης και της στένωσης της νεφρικής αρτηρίας), η θεραπεία με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης ή ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II που επηρεάζουν αυτό το σύστημα έχει συσχετιστεί με οξεία υπόταση, αζωθαιμία, ολιγουρία, ή σπανίως με οξεία νεφρική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 4.5). Όπως και με κάθε αντιυπερτασικό παράγοντα, υπερβολική μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια ή ισχαιμική καρδιαγγειακή νόσο μπορεί να προκαλέσει έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό αγγειακό επεισόδιο. Αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην υδροχλωροθειαζίδη μπορούν να εκδηλωθούν σε ασθενείς με ή χωρίς ιστορικό αλλεργίας ή βρογχικού άσθματος, αλλά είναι περισσότερο πιθανό να εκδηλωθούν σε ασθενείς με τέτοιο ιστορικό.

Έχει αναφερθεί παρόξυνση ή ενεργοποίηση συστηματικού ερυθματώδη λύκου κατά τη χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών.

Περιστατικά αντιδράσεων φωτοευαισθησίας έχουν αναφερθεί με θειαζιδικά διουρητικά (βλέπε παράγραφο 4.8). Εάν η αντίδραση φωτοευαισθησίας εμφανισθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας, συνιστάται η διακοπή της θεραπείας. Εφόσον κριθεί σκόπιμη η επαναχορήγηση του διουρητικού, συνιστάται η προφύλαξη των περιοχών που εκτίθενται στον ήλιο ή σε τεχνητή υπεριώδη ακτινοβολία Α (UVA).

Κύηση: η θεραπεία με Ανταγωνιστές των Υποδοχέων της Αγγειοτασίνης II (AIIAs) δεν πρέπει να ξεκινά κατά τη διάρκεια της κύησης. Εκτός εάν η συνεχιζόμενη θεραπεία με AIIA θεωρηθεί απαραίτητη, στους ασθενείς που σχεδιάζουν εγκυμοσύνη πρέπει να γίνεται αλλαγή σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες που έχουν καθιερωμένη εικόνα ασφάλειας για χρήση κατά την κύηση.



Όταν διαπιστώνεται εγκυμοσύνη, η θεραπεία με AIPRAs πρέπει να διακόπτεται αμέσως, και εάν αρμόζει, πρέπει να ξεκινά εναλλακτική θεραπεία (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.6).

Οξεία Μυωπία και Δευτεροπαθές Οξύ Γλαύκωμα Κλειστής Γωνίας: φάρμακα σουλφοναμίδης ή φάρμακα παραγώγου της σουλφοναμίδης μπορεί να προκαλέσουν μια ιδιοσυγκρασιακή αντίδραση, καταλήγοντας σε παροδική μυωπία και οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας. Καθώς η υδροχλωροθειαζίδη είναι μια σουλφοναμίδα, έχουν αναφερθεί μόνο μεμονωμένες περιπτώσεις οξέος γλαυκώματος κλειστής γωνίας μέχρι στιγμής με υδροχλωροθειαζίδη. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν οξεία έναρξη της μειωμένης οπτικής οξύτητας ή οφθαλμικού πόνου και τυπικά συμβαίνει μέσα σε ώρες έως εβδομάδες από την έναρξη του φαρμάκου. Οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας μη υποβληθέν σε θεραπεία μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμη απώλεια της όρασης. Η πρωτογενής θεραπεία είναι να διακοπεί η λήψη του φαρμάκου το ταχύτερο δυνατόν. Ίσως χρειαστεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο της ιατρικής ή χειρουργικής θεραπείας σύντομα, εάν η ενδοφθάλμια πίεση παραμένει ανεξέλεγκτη. Παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη οξέος γλαυκώματος κλειστής γωνίας μπορεί να περιλαμβάνει ένα ιστορικό αλλεργίας σε σουλφοναμίδα ή πενικιλίνη (βλέπε παράγραφο 4.8).

Λακτόζη: Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική έλλειψη λακτάσης ή δυσασπορόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

#### Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος

Σε δύο επιδημιολογικές μελέτες οι οποίες διενεργήθηκαν βάσει του Δανικού Εθνικού Μητρώου για τον Καρκίνο παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος (NMSC) [βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (BCC) και καρκίνωμα του πλακώδους επιθηλίου (SCC)] σε περίπτωση έκθεσης σε αυξανόμενη αθροιστική δόση υδροχλωροθειαζίδης. Η φωτοευαισθητοποιός δράση της υδροχλωροθειαζίδης θα μπορούσε να δρα ως πιθανός μηχανισμός για την εμφάνιση μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν υδροχλωροθειαζίδη πρέπει να ενημερώνονται για τον κίνδυνο μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος και να λαμβάνουν συστάσεις ώστε να ελέγχουν το δέρμα τους για τυχόν νέες βλάβες και να αναφέρουν άμεσα οποιοδήποτε ύποπτες δερματικές βλάβες. Στους ασθενείς πρέπει να συνιστάται η λήψη πιθανών προληπτικών μέτρων όπως περιορισμένη έκθεση στην ηλιακή και στην υπεριώδη ακτινοβολία και, σε περίπτωση έκθεσης, η χρήση κατάλληλης προστασίας για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του δέρματος. Οι ύποπτες δερματικές βλάβες πρέπει να υποβάλλονται άμεσα σε εξέταση, συμπεριλαμβανομένης της ιστολογικής εξέτασης βιοψίας. Σε ασθενείς που έχουν εμφανίσει μη μελανωματικό καρκίνο του δέρματος στο παρελθόν θα πρέπει ενδεχομένως να επανεξεταστεί η χρήση της υδροχλωροθειαζίδης (βλ. επίσης παράγραφο 4.8).

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα: η αντιυπερτασική δράση του Karvezide μπορεί να αυξηθεί με την ταυτόχρονη χορήγηση άλλων αντιυπερτασικών παραγόντων. Ιβεσαρτάνη και υδροχλωροθειαζίδη (σε δόσεις έως 300 mg ιβεσαρτάνη/25 mg υδροχλωροθειαζίδη) έχουν χορηγηθεί με ασφάλεια μαζί με άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες, περιλαμβανομένων των αποκλειστών των διαύλων ασβεστίου και των β-αδρενεργικών αποκλειστών. Προηγηθείσα θεραπεία με υψηλές δόσεις διουρητικών μπορεί να προκαλέσει μείωση του ενδαγγειακού όγκου και κίνδυνο υπότασης όταν ξεκινά θεραπεία με ιβεσαρτάνη με ή χωρίς θειαζιδικά διουρητικά εκτός εάν διορθωθεί αρχικά η μείωση του ενδαγγειακού όγκου (βλέπε παράγραφο 4.4).

Προϊόντα που περιέχουν αλισκιρένη ή αναστολείς MEA: τα δεδομένα από κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων MEA, αποκλειστών των υποδοχών αγγειοτενσίνης II ή αλισκιρένης συσχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα ανεπιθυμητών συμβάντων όπως η υπόταση, η υπερκαλιαιμία και η μειωμένη νεφρική λειτουργία (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας) σε σύγκριση με τη χρήση ενός μόνου παράγοντα που δρα στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

Λίθιο: έχουν αναφερθεί αναστρέψιμες αυξήσεις στις συγκεντρώσεις λιθίου στον ορό και τοξικότητα κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χορήγησης λιθίου με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της

αγγειοτασίνης. Παρόμοιες δράσεις έχουν μέχρι στιγμής πολύ σπάνια αναφερθεί με την ιβεσαρτάνη. Επιπλέον επειδή η νεφρική κάθαρση του λιθίου μειώνεται από τα θειαζίδια, ο κίνδυνος τοξικότητας από λίθιο μπορεί να αυξάνεται με το Karvezide. Ως εκ τούτου, ο συνδυασμός λιθίου και Karvezide δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4). Εάν υπάρχει ανάγκη να χρησιμοποιηθεί ο συνδυασμός, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων του λιθίου στον ορό.

Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το κάλιο: η ικανότητα της υδροχλωροθειαζίδης να ελαττώνει το κάλιο μειώνεται από την κάλιο-προστατευτική δράση της ιβεσαρτάνης. Ωστόσο αυτή η δράση της υδροχλωροθειαζίδης στο κάλιο του ορού θα αναμένονταν να ενισχύεται από άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν επίσης συνδυασθεί με απώλεια καλίου και υποκαλιαιμία (δηλαδή άλλα καλιουρητικά διουρητικά, υπακτικά, αμφοτερικίνη, καρβеноξολόνη, νατριούχο πενικιλίνη G). Αντιστρόφως, με βάση την εμπειρία από την χρήση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που καταστέλλουν το σύστημα ρενίνης - αγγειοτασίνης, ταυτόχρονη χρήση καλιοπροστατευτικών διουρητικών, συμπληρωμάτων καλίου, υποκαταστάτων αλάτων που περιέχουν κάλιο ή άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που μπορεί να αυξάνουν τα επίπεδα καλίου στον ορό (π.χ. νατριούχος ηπαρίνη) μπορεί να οδηγήσουν σε αυξήσεις του καλίου στον ορό. Συνιστάται επαρκής παρακολούθηση του καλίου ορού των ασθενών σε κίνδυνο (βλέπε παράγραφο 4.4).

Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζονται από τις διαταραχές του καλίου του ορού: συνιστάται περιοδικός έλεγχος του καλίου στον ορό όταν χορηγείται το Karvezide μαζί με φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζονται από τις διαταραχές του καλίου του ορού (γλυκοσίδες δακτυλίτιδας, αντιαρρυθμικά).

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα: όταν ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II χορηγηθούν ταυτοχρόνως με μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (δηλ. εκλεκτικοί αναστολείς COX-2, ακετυλοσαλικυλικό οξύ (> 3 g/ημέρα) και μη-εκλεκτικοί NSAIDs), μπορεί να παρουσιασθεί εξασθένηση της αντιυπερτασικής δράσης της ιβεσαρτάνης.

Όπως και με τους αναστολείς MEA, ταυτόχρονη χρήση ανταγωνιστών της αγγειοτασίνης II και NSAIDs μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας, περιλαμβανομένης πιθανής οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, και αύξηση του καλίου ορού, ιδιαίτερος σε ασθενείς με προϋπάρχουσα πτωχή νεφρική λειτουργία. Ο συνδυασμός θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους. Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν επαρκή ποσότητα υγρών και θα πρέπει να δίδεται προσοχή στην παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας μετά την έναρξη της θεραπείας συνδυασμού, και περιοδικά μετά από αυτή.

Πρόσθετες πληροφορίες για αλληλεπιδράσεις της ιβεσαρτάνης: σε κλινικές μελέτες, η φαρμακοκινητική της ιβεσαρτάνης δεν επηρεάζεται από την υδροχλωροθειαζίδη. Η ιβεσαρτάνη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP2C9 και σε μικρότερη έκταση με γλυκουρονίδωση. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές φαρμακοκινητικές ή φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις όταν η ιβεσαρτάνη συγχωρηγήθηκε με βαρφαρίνη, ένα φαρμακευτικό προϊόν που μεταβολίζεται από το CYP2C9. Οι επιδράσεις των επαγωγέων του CYP2C9 όπως η ριφαμπικίνη στη φαρμακοκινητική της ιβεσαρτάνης δεν έχουν αξιολογηθεί. Η φαρμακοκινητική της διγοξίνης δεν επηρεάστηκε από συγχωρήγηση με ιβεσαρτάνη.

Πρόσθετες πληροφορίες για αλληλεπιδράσεις της υδροχλωροθειαζίδης: τα ακόλουθα φαρμακευτικά προϊόντα όταν χορηγούνται ταυτόχρονα μπορούν να αλληλεπιδράσουν με τα θειαζιδικά διουρητικά:

*Αλκοόλ:* μπορεί να ενισχυθεί η πιθανά εμφανιζόμενη ορθοστατική υπόταση.

*Αντιδιαβητικά φαρμακευτικά προϊόντα (φάρμακα που λαμβάνονται από το στόμα και ινσουλίνες):* μπορεί να χρειάζεται προσαρμογή της δοσολογίας του αντιδιαβητικού φαρμακευτικού προϊόντος (βλέπε παράγραφο 4.4).

*Ρητίνες Χολεστυραμίνη και Κολεστιπόλη:* η απορρόφηση της υδροχλωροθειαζίδης μειώνεται παρουσία ανιοντοανταλλακτικών ρητινών. Το Karvezide πρέπει να λαμβάνεται τουλάχιστον μια ώρα πριν ή τέσσερις ώρες μετά από αυτές τις αγωγές.

*Κορτικοστεροειδή, ACTH:* η μείωση ηλεκτρολυτών, ιδιαίτερα η υποκαλιαιμία μπορεί να αυξηθεί.

*Γλυκοσίδες δακτυλίτιδας:* η υποκαλιαιμία ή η υπομαγνησισαιμία που προκαλείται από τα θειαζίδια ευνοεί την έναρξη των καρδιακών αρρυθμιών που προκαλούνται από την δακτυλίτιδα (βλέπε παράγραφο 4.4).

*Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα:* η χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων μπορεί να μειώσει τις διουρητικές, νατριουρητικές και αντιυπερτασικές δράσεις των θειαζιδικών διουρητικών σε ορισμένους ασθενείς.

*Αμίνες που αυξάνουν την πίεση (νοραδρεναλίνη):* η επίδραση των διεγερτικών αμινών μπορεί να ελαττώνεται, αλλά όχι τόσο σημαντικά ώστε να αποκλείεται η χορήγησή τους.

*Μη εκπολωτικά μυοχαλαρωτικά σκελετικών μυών (π.χ. τουβοκουραρίνη):* η δράση των μη εκπολωτικών μυοχαλαρωτικών των σκελετικών μυών μπορεί να ενισχύεται από την υδροχλωροθειαζίδη.

*Φαρμακευτικά προϊόντα κατά της ουρικής αρθρίτιδας:* η προσαρμογή της δοσολογίας των φαρμακευτικών προϊόντων κατά της ουρικής αρθρίτιδας μπορεί να είναι απαραίτητη καθώς η υδροχλωροθειαζίδη μπορεί να αυξήσει το επίπεδο του ουρικού οξέος του ορού. Μπορεί να χρειαστεί να γίνει αύξηση στη δοσολογία της προβενεσίδης ή της σουλφινπυραζόνης. Συγχορήγηση θειαζιδικών διουρητικών μπορεί να αυξάνει την συχνότητα εμφάνισης αντιδράσεων υπερευαισθησίας στην αλλοπουρινόλη.

*Άλατα ασβεστίου:* η χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα ασβεστίου του ορού λόγω μειωμένης απέκκρισης. Σε περίπτωση που θα πρέπει να χορηγηθούν συμπληρώματα ασβεστίου ή ασβέστιο-προστατευτικά φαρμακευτικά προϊόντα (π.χ. θεραπεία με βιταμίνη D), τα επίπεδα ασβεστίου του ορού θα πρέπει να ελέγχονται και να προσαρμόζεται ανάλογα η δοσολογία του ασβεστίου.

*Καρβαμαζεπίνη:* η ταυτόχρονη χρήση καρβαμαζεπίνης και υδροχλωροθειαζίδης έχει συσχετιστεί με το ρίσκο συμπτωματικής υπονατριάμιας. Οι ηλεκτρολύτες θα πρέπει να ελέγχονται κατά την ταυτόχρονη χρήση. Αν είναι εφικτό, θα πρέπει να χρησιμοποιείται άλλη κατηγορία διουρητικών φαρμάκων.

*Άλλες αλληλεπιδράσεις:* η υπεργλυκαιμική δράση των β-αποκλειστών και του διαζοξειδίου μπορεί να αυξηθεί από τα θειαζίδια. Οι αντιχολινεργικοί παράγοντες (π.χ. ατροπίνη, βεπεριδένη) μπορεί να αυξήσουν την βιοδιαθεσιμότητα διουρητικών τύπου θειαζίδης, ελατώνοντας την γαστρεντερική κινητικότητα και τον ρυθμό κενώσεως του στομάχου. Τα θειαζίδια μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών που προκαλούνται από την αμανταδίνη. Τα θειαζίδια μπορεί να ελαττώσουν την απέκκριση από τους νεφρούς κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων (π.χ. κυκλοφωσφαμίδη, μεθοτρεξάτη) και να αυξήσουν τις μυελοκατασταλτικές τους δράσεις.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Εγκυμοσύνη

*Ανταγωνιστές του Υποδοχέως της Αγγειοτασίνης II (AIIAs)*

Η χρήση AIIAs δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης (βλέπε παράγραφο 4.4). Η χρήση ανταγωνιστών των AIIAs αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και του τρίτου τριμήνου της κύησης (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).
---

Οι επιδημιολογικές ενδείξεις σχετικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά από έκθεση σε αναστολείς ΜΕΑ κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης δεν οδήγησαν σε ασφαλή συμπεράσματα. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί μια μικρή αύξηση του κινδύνου. Παρότι δεν υπάρχουν ελεγχόμενα επιδημιολογικά δεδομένα για τον κίνδυνο με τους Ανταγωνιστές των Υποδοχέων της

Αγγειοτασίνης II (AIPRAs), τέτοιοι κίνδυνοι μπορεί να υπάρχουν για την κατηγορία αυτή των φαρμάκων. Εκτός εάν η συνεχιζόμενη θεραπεία με AIPRA θεωρηθεί απαραίτητη, στους ασθενείς που σχεδιάζουν εγκυμοσύνη πρέπει να γίνεται αλλαγή σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες που έχουν καθιερωμένη εικόνα ασφάλειας για χρήση κατά την κύηση. Όταν διαπιστώνεται εγκυμοσύνη, η θεραπεία με AIPRAs, πρέπει να σταματά αμέσως, και εάν αρμόζει, πρέπει να ξεκινά εναλλακτική θεραπεία.

Είναι γνωστό ότι η έκθεση στη θεραπεία με AIPRA κατά τη διάρκεια του δεύτερου και του τρίτου τριμήνου της κύησης, επάγει εμβρυοτοξικότητα στον άνθρωπο (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοϋδράμνιο, επιβράδυνση της οστεοποίησης του κρανίου) και νεογνική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία). (Βλέπε παράγραφο 5.3).

Εάν υπάρξει έκθεση σε AIPRAs από το δεύτερο τρίμηνο της κύησης, συνιστάται υπερηχογραφικός έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου.

Βρέφη των οποίων οι μητέρες έχουν λάβει AIPRAs πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

### *Υδροχλωροθειαζίδη*

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με υδροχλωροθειαζίδη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου. Μελέτες σε ζώα είναι ανεπαρκείς. Η υδροχλωροθειαζίδη διαπερνά τον πλακούντα. Με βάση το φαρμακολογικό μηχανισμό δράσης της υδροχλωροθειαζίδης, η χρήση της κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου μπορεί να θέσει σε κίνδυνο την έμβryo-πλακουντιακή αιμάτωση και μπορεί να προκαλέσει επιδράσεις στο έμβryo και στο νεογνό όπως ίκτερο, διαταραχή της ισορροπίας των ηλεκτρολυτών και θρομβοπενία.

Η υδροχλωροθειαζίδη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για οίδημα της κύησης, υπέρταση κατά τη διάρκεια της κύησης ή προεκλαμψία λόγω του κινδύνου μείωσης του όγκου πλάσματος και υποαιμάτωσης του πλακούντα, χωρίς ευεργετική επίδραση στην πορεία της νόσου.

Η υδροχλωροθειαζίδη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για ιδιοπαθή υπέρταση σε έγκυες γυναίκες εκτός σε σπάνιες περιπτώσεις όπου δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί άλλη θεραπεία.

Επειδή το Karvezide περιέχει υδροχλωροθειαζίδη, δεν συνιστάται κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης. Θα πρέπει να γίνει αλλαγή σε μία κατάλληλη εναλλακτική θεραπεία, πριν από μία προγραμματισμένη εγκυμοσύνη.

### Θηλασμός

#### *Ανταγωνιστές του Υποδοχέως της Αγγειοτασίνης II (AIPRAs)*

Δεδομένου ότι δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του Karvezide κατά τη διάρκεια του θηλασμού, το Karvezide δε συνιστάται και προτιμώνται εναλλακτικές θεραπείες με καλύτερα καθιερωμένη εικόνα ασφάλειας κατά τη διάρκεια της γαλουχίας, ιδιαίτερα όταν πρόκειται για το θηλασμό νεογέννητου ή πρόωρου βρέφους.

Δεν είναι γνωστό εάν η ιβρεσαρτάνη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Τα διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα σε αρουραίους έδειξαν απέκκριση της ιβρεσαρτάνης ή των μεταβολιτών της στο γάλα (για λεπτομέρειες βλέπε παράγραφο 5.3).

### *Υδροχλωροθειαζίδη*

Η υδροχλωροθειαζίδη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα σε μικρές ποσότητες. Τα θειαζίδια σε ψηλές δόσεις που προκαλούν έντονη διούρηση μπορεί να αναστείλουν την παραγωγή γάλακτος. Η χρήση του Karvezide κατά τη διάρκεια του θηλασμού δεν συνιστάται. Εάν το Karvezide χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια του θηλασμού, οι δόσεις πρέπει να διατηρηθούν όσο πιο χαμηλά γίνεται.

### Γονιμότητα

Η ιβεσαρτάνη δεν είχε επίδραση στην γονιμότητα αρουραίων που έλαβαν θεραπεία και στους απογόνους τους μέχρι τα επίπεδα δόσης που προκαλούν τα πρώτα σημάδια της γονικής τοξικότητας (βλέπε παράγραφο 5.3).

#### 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Με βάση τις φαρμακοδυναμικές του ιδιότητες, το Karvezide είναι απίθανο να επηρεάζει την ικανότητα οδήγησης και χρήσης μηχανών. Όταν οδηγεί κανείς οχήματα ή χειρίζεται μηχανές, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι μπορεί να εκδηλωθούν περιστασιακά ζάλη ή εξάντληση μπορεί να εμφανισθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας της υπέρτασης.

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

##### Συνδυασμός ιβεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης:

Μεταξύ 898 υπερτασικών ασθενών που έλαβαν διάφορες δόσεις ιβεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης (εύρος: 37,5 mg/6,25 mg έως 300 mg/25 mg) σε μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, το 29,5% των ασθενών εμφάνισε ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου ήταν ζάλη (5,6%), κόπωση (4,9%), ναυτία/έμετος (1,8%) και μη φυσιολογική ούρηση (1,4%). Επιπλέον, στις μελέτες επίσης παρατηρήθηκαν συχνά αυξήσεις του αζώτου της ουρίας αίματος (BUN) (2,3%), της κινάσης της κρεατίνης (1,7%) και της κρεατινίνης (1,1%).

Ο Πίνακας 1 παραθέτει τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατηρήθηκαν από αυθόρμητες αναφορές και σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές.

Η συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που αναφέρονται παρακάτω έχει οριστεί με βάση την σύμβαση που ακολουθεί:

πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

#### **Πίνακας 1:** Ανεπιθύμητες Αντιδράσεις σε Ελεγχόμενες με Εικονικό Φάρμακο Κλινικές Δοκιμές και Αυθόρμητες Αναφορές

<i>Έρευνες:</i>	Συχνές:	αυξήσεις του αζώτου της ουρίας αίματος (BUN), κρεατινίνης και κινάσης της κρεατίνης
	Όχι συχνές:	μειώσεις του καλίου και νατρίου του ορού
<i>Καρδιακές διαταραχές:</i>	Όχι συχνές:	συγκοπή, υπόταση, ταχυκαρδία, οίδημα
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος:</i>	Συχνές:	ζάλη
	Όχι συχνές:	ορθοστατική ζάλη
	Μη γνωστές:	κεφαλαλγία
<i>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου:</i>	Μη γνωστές:	εμβοές
<i>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου:</i>	Μη γνωστές:	βήχας
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού:</i>	Συχνές:	ναυτία/έμετος
	Όχι συχνές:	διάρροια
	Μη γνωστές:	δυσπεψία, δυσγευσία
<i>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:</i>	Συχνές:	μη φυσιολογική ούρηση
	Μη γνωστές:	έκπτωση νεφρικής λειτουργίας περιλαμβανομένων μεμονωμένων περιπτώσεων νεφρικής ανεπάρκειας σε ασθενείς με κίνδυνο (βλέπε παράγραφο 4.4)
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού</i>	Όχι συχνές:	οίδημα άκρου

**Πίνακας 1:** Ανεπιθύμητες Αντιδράσεις σε Ελεγχόμενες με Εικονικό Φάρμακο Κλινικές Δοκιμές και Αυθόρμητες Αναφορές

<i>συστήματος και του συνδετικού ιστού:</i>	Μη γνωστές:	αρθραλγία, μυαλγία
<i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:</i>	Μη γνωστές:	υπερκαλιαιμία
<i>Αγγειακές διαταραχές:</i>	Όχι συχνές:	έξαψη
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:</i>	Συχνές:	κόπωση
<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:</i>	Μη γνωστές:	περιστατικά αντιδράσεων υπερευαισθησίας όπως αγγειοοίδημα, εξάνθημα, κνίδωση
<i>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:</i>	Όχι συχνές: Μη γνωστές:	ίκτερος ηπατίτιδα, μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία
<i>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού:</i>	Όχι συχνές:	σεξουαλική δυσλειτουργία, αλλαγές της γενετήσιας ορμής

Συμπληρωματική πληροφόρηση για τα μεμονωμένα συστατικά: επιπλέον των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που αναφέρθηκαν παραπάνω για το προϊόν του συνδυασμού, άλλες ανεπιθύμητες αντιδράσεις που έχουν αναφερθεί στο παρελθόν με ένα από τα μεμονωμένα συστατικά, μπορεί να αποτελούν δυνητικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις με το Karvezide. Οι παρακάτω Πίνακες 2 και 3 αναφέρουν λεπτομερώς τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν για κάθε ένα από τα συστατικά του Karvezide ξεχωριστά.

**Πίνακας 2:** Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν με τη χρήση μόνο **ιρβεσαρτάνης**

<i>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος:</i>	Μη γνωστές:	θρομβοπενία
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:</i>	Όχι συχνές:	θωρακικό άλγος
<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:</i>	Μη γνωστές:	αναφυλακτική αντίδραση, αναφυλακτική καταπληξία

**Πίνακας 3:** Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν με τη χρήση μόνο **υδροχλωροθειαζίδης**

<i>Έρευνες:</i>	Μη γνωστές:	ηλεκτρολυτικές διαταραχές (περιλαμβανομένων υποκαλιαιμίας και υπονατριαιμίας, βλέπε παράγραφο 4.4), υπερουριχαιμία, γλυκοζουρία, υπεργλυκαιμία, αυξήσεις της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων
<i>Καρδιακές διαταραχές:</i>	Μη γνωστές:	καρδιακές αρρυθμίες
<i>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος:</i>	Μη γνωστές:	απλαστική αναιμία, καταστολή του μυελού των οστών, ουδετεροπενία/ακοκκιοκυτταραιμία, αιμολυτική αναιμία, λευκοπενία, θρομβοπενία
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος:</i>	Μη γνωστές:	ίλιγγος, παραισθησία, αίσθημα κενής κεφαλής, ανησυχία
<i>Οφθαλμικές διαταραχές:</i>	Μη γνωστές:	παροδική θαμπή όραση, ξανθοπία, οξεία μυωπία και δευτεροπαθές οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας
<i>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου:</i>	Μη γνωστές:	αναπνευστική δυσχέρεια (περιλαμβανομένης πνευμονίτιδας και πνευμονικού οιδήματος)

**Πίνακας 3:** Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν με τη χρήση μόνο υδροχλωροθειαζίδης

Διαταραχές του γαστρεντερικού:	Μη γνωστές:	παγκρεατίτιδα, ανορεξία, διάρροια, δυσκοιλιότητα, ερεθισμός του στομάχου, σιελαδενίτιδα, απώλεια όρεξης
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:	Μη γνωστές:	διάμεση νεφρίτιδα, νεφρική δυσλειτουργία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:	Μη γνωστές:	αναφυλακτικές αντιδράσεις, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, νεκρωτική αγγειίτιδα (αγγειίτιδα, δερματική αγγειίτιδα), δερματικές αντιδράσεις προσομοιάζουσες προς ερυθματώδη λύκο, επανενεργοποίηση δερματικού ερυθματώδους λύκου, αντιδράσεις φωτοευαισθησίας, εξάνθημα, κνίδωση
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού:	Μη γνωστές:	αδυναμία, μυϊκός σπασμός
Αγγειακές διαταραχές:	Μη γνωστές:	ορθοστατική υπόταση
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:	Μη γνωστές:	πυρετός
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:	Μη γνωστές:	ίκτερος (ενδοηπατικός χολοστατικός ίκτερος)
Ψυχιατρικές διαταραχές:	Μη γνωστές:	κατάθλιψη, διαταραχές ύπνου
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)	Μη γνωστές:	Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος (βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και καρκίνωμα του πλακώδους επιθηλίου)

Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος: Βάσει των διαθέσιμων δεδομένων από επιδημιολογικές μελέτες έχει παρατηρηθεί συσχέτιση μεταξύ υδροχλωροθειαζίδης και μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος εξαρτώμενη από αθροιστική δόση υδροχλωροθειαζίδης (βλ. επίσης παραγράφους 4.4 και 5.1).

Οι δοσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες της υδροχλωροθειαζίδης (ιδιαίτερα διαταραχές ηλεκτρολυτών) μπορεί να αυξηθούν κατά τη τιτλοποίηση της υδροχλωροθειαζίδης.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

**4.9 Υπερδοσολογία**

Δεν υπάρχουν ειδικές πληροφορίες για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με το Karvezide. Ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται εντατικά και η θεραπεία θα πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική. Η αντιμετώπιση εξαρτάται από τον χρόνο που χορηγήθηκε το φάρμακο και από την σοβαρότητα των συμπτωμάτων. Προτεινόμενα μέτρα περιλαμβάνουν πρόκληση εμέτου και/ή πλύση στομάχου. Ο ενεργός άνθρακας μπορεί να είναι χρήσιμος στην αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας. Οι ηλεκτρολύτες του ορού και η κρεατινίνη πρέπει να παρακολουθούνται συχνά. Εάν εμφανισθεί υπόταση, ο ασθενής πρέπει να τοποθετηθεί σε ύπτια θέση, και να αναπληρωθούν γρήγορα οι ηλεκτρολύτες και ο ενδαγγειακός όγκος.

Οι πιο πιθανές εκδηλώσεις υπερδοσολογίας της ιβεσαρτάνης που αναμένονται είναι υπόταση και ταχυκαρδία. Μπορεί επίσης να εκδηλωθεί και βραδυκαρδία.

Η υπερδοσολογία με υδροχλωροθειαζίδη συσχετίζεται με μείωση των ηλεκτρολυτών (υποκαλιαιμία, υποχλωρραιμία, υπονατρίαμια) και αφυδάτωση που εμφανίζεται ως αποτέλεσμα της έντονης διούρησης. Τα πιο συχνά σημεία και συμπτώματα υπερδοσολογίας είναι η ναυτία και η υπνηλία. Η υποκαλιαιμία μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα μυϊκούς σπασμούς και/ή να επιτείνει τις καρδιακές αρρυθμίες που σχετίζονται με ταυτόχρονη χορήγηση γλυκοσίδων της δακτυλίτιδας ή συγκεκριμένων αντιαρρυθμικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Η ιβεσαρτάνη δεν απομακρύνεται με αιμοκάθαρση. Ο βαθμός στον οποίο η υδροχλωροθειαζίδη απομακρύνεται με αιμοκάθαρση δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: ανταγωνιστές αγγειοτασίνης-II, συνδυασμοί:  
Κωδικός ATC: C09DA04.

#### Μηχανισμός δράσης

Το Karvezide είναι ένας συνδυασμός ενός ανταγωνιστή των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II, της ιβεσαρτάνης, και ενός θειαζιδικού διουρητικού, της υδροχλωροθειαζίδης. Ο συνδυασμός αυτών των συστατικών έχει μία αθροιστική αντιυπερτασική δράση, μειώνοντας την αρτηριακή πίεση σε μεγαλύτερο βαθμό σε σχέση με το κάθε συστατικό μόνο του.

Η ιβεσαρτάνη είναι ισχυρός δραστικός, από του στόματος, εκλεκτικός ανταγωνιστής των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II (AT<sub>1</sub> subtype). Αναμένεται να αποκλείει όλες τις δράσεις της αγγειοτασίνης-II στις οποίες μεσολαβεί ο υποδοχέας AT<sub>1</sub>, ανεξάρτητα από την πηγή ή την οδό σύνθεσης της αγγειοτασίνης-II. Ο εκλεκτικός ανταγωνισμός των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II (AT<sub>1</sub>) προκαλεί αυξήσεις στα επίπεδα της ρενίνης του πλάσματος και στα επίπεδα της αγγειοτασίνης-II και μείωση στη συγκέντρωση της αλδοστερόνης του πλάσματος. Τα επίπεδα καλίου του ορού δεν επηρεάζονται σημαντικά από τη χορήγηση μόνο της ιβεσαρτάνης στις συνιστώμενες δόσεις σε ασθενείς που δεν διατρέχουν κίνδυνο διαταραχής του ισοζυγίου των ηλεκτρολυτών (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5). Η ιβεσαρτάνη δεν αναστέλλει το ΜΕΑ (κινινάση-II), ένα ένζυμο το οποίο συμμετέχει στην παραγωγή της αγγειοτασίνης-II και επίσης διασπά τη βραδυκινίνη σε ανενεργούς μεταβολίτες. Η ιβεσαρτάνη δεν χρειάζεται μεταβολική ενεργοποίηση για τη δράση του.

Η υδροχλωροθειαζίδη είναι ένα θειαζιδικό διουρητικό. Ο μηχανισμός αντιυπερτασικής δράσης των θειαζιδικών διουρητικών δεν είναι πλήρως γνωστός. Τα θειαζιδικά επηρεάζουν τους μηχανισμούς επαναπορρόφησης των ηλεκτρολυτών των νεφρικών σωληναρίων, αυξάνοντας άμεσα την απέκκριση νατρίου και χλωρίου σε κατά προσέγγιση ισοδύναμες ποσότητες. Η διουρητική δράση της υδροχλωροθειαζίδης μειώνει τον όγκο του πλάσματος, αυξάνει τη δράση της ρενίνης του πλάσματος αυξάνει την έκκριση της αλδοστερόνης, με επακόλουθες αυξήσεις στην απώλεια καλίου και διττανθρακικών από τα ούρα και μειώσεις στο κάλιο του ορού. Πιθανώς μέσω του αποκλεισμού του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, η συγχορήγηση της ιβεσαρτάνης τείνει να αναστρέψει την απώλεια του καλίου, που σχετίζεται με αυτά τα διουρητικά. Με την υδροχλωροθειαζίδη η πρώτη διούρηση εμφανίζεται σε 2 ώρες και φθάνει στο μέγιστο αποτέλεσμα σε περίπου 4 ώρες, ενώ η δράση διαρκεί για περίπου 6-12 ώρες.

Ο συνδυασμός υδροχλωροθειαζίδης και ιβεσαρτάνης προκαλεί δόσοεξαρτώμενες αθροιστικές μειώσεις της αρτηριακής πίεσης εντός των ορίων των θεραπευτικών δόσεών τους. Η προσθήκη 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης σε 300 mg ιβεσαρτάνης μία φορά ημερησίως σε ασθενείς που δεν ελέγχονταν ικανοποιητικώς με μόνο 300 mg ιβεσαρτάνη είχε ως αποτέλεσμα περαιτέρω μειώσεις της διαστολικής αρτηριακής πίεσης διορθωμένης σε σχέση με το placebo, που φθάνουν κατά τη φάση της



μικρότερης επίδρασης του φαρμάκου (24 ώρες μετά από τη δόση) τα 6,1 mm Hg. Ο συνδυασμός 300 mg ιβεσαρτάνης και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης είχε σαν αποτέλεσμα ολικές μειώσεις της συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης στις οποίες έχει γίνει προσαρμογή σύμφωνα με την ομάδα του placebo μέχρι 13,6/11,5 mm Hg.

Περιορισμένα κλινικά δεδομένα (7 από τους 22 ασθενείς) υποδηλώνουν ότι ασθενείς που δεν ρυθμίζονται με 300 mg/12,5 mg μπορεί να ανταποκριθούν όταν τιτλοποιηθούν προς τα πάνω με 300 mg/25 mg. Στους ασθενείς αυτούς, παρατηρήθηκε μια αυξητική επίδραση μείωσης της πίεσης του αίματος τόσο για τη συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) όσο και για τη διαστολική αρτηριακή πίεση (ΔΑΠ) (13,3 και 8,3 mm Hg, αντίστοιχα).

Σε ασθενείς με ελαφρά έως μέτρια υπέρταση, η χορήγηση μίας δόσης την ημέρα 150 mg ιβεσαρτάνης και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης έδωσε μειώσεις της προσαρμοσμένης σύμφωνα με την ομάδα του placebo συστολικής/διαστολικής μέσης αρτηριακής πίεσης που φτάνουν κατά τη φάση της μικρότερης επίδρασης του φαρμάκου (24 ώρες μετά από την δόση) τα 12,9/6,9 mm Hg. Οι μέγιστες επιδράσεις εμφανίστηκαν μετά από 3-6 ώρες. Όταν εκτιμήθηκε με περιπατητική παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης, ο συνδυασμός 150 mg ιβεσαρτάνης και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης μία φορά ημερησίως, πέτυχε σταθερή μείωση της αρτηριακής πίεσης κατά την διάρκεια περιόδου 24 ωρών, με μέσες 24 ωρες μειώσεις της συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης στις οποίες έχει γίνει προσαρμογή σύμφωνα με την ομάδα του placebo κατά 15,8/10,0 mm Hg. Οι μετρήσεις οι οποίες έγιναν με την μέθοδο 24 ωρης παρακολούθησης της αρτηριακής πίεσης έδειξαν ότι το Karvezide 150 mg/12,5 mg εμφανίζει ένα εύρος μέγιστης και ελάχιστης διακύμανσης της τάξης του 100%. Οι μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης οι οποίες έγιναν στο ιατρείο με υδραργυρικό πιεσόμετρο ήταν 68% και 76% για Karvezide 150 mg/12,5 mg και Karvezide 300 mg/12,5 mg αντίστοιχως. Αυτές οι 24 ωρες δράσεις παρατηρήθηκαν χωρίς υπερβολική ελάττωση της αρτηριακής πίεσης στην αιχμή και είναι σύμφωνες με την ασφαλή και αποτελεσματική πτώση της αρτηριακής πίεσης για το διάστημα που μεσολαβεί για χορήγηση μία φορά ημερησίως.

Στους ασθενείς που δεν ελέγχονται ικανοποιητικά μόνο με 25 mg υδροχλωροθειαζίδης, η προσθήκη ιβεσαρτάνης, έδωσε μία πρόσθετη μέση μείωση της συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης μετά από προσαρμογή σύμφωνα με την ομάδα του placebo κατά 11,1/7,2 mm Hg.

Το αποτέλεσμα της ελάττωσης της αρτηριακής πίεσης είναι εμφανές μετά από την πρώτη δόση του συνδυασμού ιβεσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης, και παραμένει σημαντικό για διάστημα 1-2 εβδομάδων, ενώ το μέγιστο αποτέλεσμα επιτυγχάνεται σε 6-8 εβδομάδες. Σε μελέτες παρακολούθησης μακράς διάρκειας η δράση του συνδυασμού ιβεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης διατηρήθηκε για περισσότερο από ένα χρόνο. Αν και το φαινόμενο επανεμφάνισης της υπέρτασης (rebound) δεν έχει ειδικά μελετηθεί με το Karvezide το φαινόμενο αυτό δεν έχει παρατηρηθεί ούτε με την ιβεσαρτάνη ούτε με την υδροχλωροθειαζίδη.

Η επίδραση του συνδυασμού ιβεσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης στη νοσηρότητα και θνησιμότητα δεν έχει μελετηθεί. Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι η μακροχρόνια θεραπεία με υδροχλωροθειαζίδια ελαττώνει τον κίνδυνο νοσηρότητας και θνησιμότητας από καρδιαγγειακά αίτια.

Δεν παρατηρείται διαφορά στην ανταπόκριση στο Karvezide, που να σχετίζεται με την ηλικία ή το φύλο. Όπως συμβαίνει και με τα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, που επιδρούν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης, μαύροι υπερτασικοί ασθενείς έχουν αξιοσημείωτα χαμηλότερη ανταπόκριση στη μονοθεραπεία με ιβεσαρτάνη. Όταν η ιβεσαρτάνη χορηγείται ταυτόχρονα με μικρή δόση υδροχλωροθειαζίδης (π.χ. 12,5 mg ημερησίως) η αντιυπερτασική ανταπόκριση στους μαύρους ασθενείς πλησιάζει εκείνη των μη μαύρων ασθενών.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Karvezide ως αρχική θεραπεία για σοβαρή υπέρταση (οριζόμενη ως τιμή ΔΑΠ σε καθιστή θέση  $\geq 110$  mmHg) αξιολογήθηκε στο πλαίσιο μιας πολυκεντρικής, τυχαιοποιημένης, διπλής-τυφλής, ενεργά ελεγχόμενης, παράλληλων ομάδων, διάρκειας 8 εβδομάδων μελέτης. Ένα σύνολο 697 ασθενών τυχαιοποιήθηκε με αναλογία 2:1 είτε σε

ιρβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 150 mg/12,5 mg είτε ιρβεσαρτάνη 150 mg, και επιβλήθηκε συστηματική τιτλοδότηση (προτού να εκτιμηθεί η ανταπόκριση στη χαμηλότερη δόση) μετά από μια εβδομάδα σε ιρβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 300 mg/25 mg ή ιρβεσαρτάνη 300 mg, αντίστοιχα.

Στη μελέτη περιελήφθησαν άρρενες κατά 58%. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 52,5 έτη, το 13% ήταν ηλικίας  $\geq 65$  ετών, ενώ μόλις 2% ήταν ηλικίας  $\geq 75$  ετών. Δώδεκα επί τοις εκατό (12%) των ασθενών ήταν διαβητικοί, 34% ήταν υπερλιπιδαιμικοί και η πλέον συνήθης καρδιαγγειακή πάθηση ήταν σταθερή στηθάγχη σε 3,5% των συμμετεχόντων.

Ο κύριος στόχος της μελέτης αυτής ήταν να συγκριθεί το ποσοστό των ασθενών των οποίων η ΔΑΠ σε καθιστή θέση ήταν ελεγχόμενη (ΔΑΠ σε καθιστή θέση  $< 90$  mmHg) στην Εβδομάδα 5 της αγωγής. Σε σαράντα επτά επί τοις εκατό (47,2%) των ασθενών που έλαβαν το συνδυασμό επιτεύχθηκε κατώτατη ΔΑΠ σε καθιστή θέση  $< 90$  mmHg σε σύγκριση με 33,2% των ασθενών στην ομάδα της ιρβεσαρτάνης ( $p = 0,0005$ ). Η μέση αρχική αρτηριακή πίεση ήταν περίπου 172/113 mmHg σε κάθε ομάδα θεραπείας και οι μειώσεις ΣΑΠ/ΔΑΠ σε καθιστή θέση στις πέντε εβδομάδες ήταν 30,8/24,0 mm Hg και 21,1/19,3 mmHg για την ιρβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη και την ιρβεσαρτάνη αντίστοιχα ( $p < 0,0001$ ).

Τα είδη και οι συχνότητες εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν για τους ασθενείς που έλαβαν το συνδυασμό, ήταν παρόμοιες με την εικόνα των ανεπιθύμητων ενεργειών για τους ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία. Κατά τη διάρκεια των 8 εβδομάδων της αγωγής, δεν αναφέρθηκαν επεισόδια συγκοπής σε καμιά ομάδα θεραπείας. Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν στις ομάδες που λάμβαναν το συνδυασμό ή μονοθεραπεία ήταν: υπόταση σε ποσοστό 0,6% και 0%, και ζάλη σε ποσοστό 2,8% και 3,1%, αντίστοιχα.

#### Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης – αγγειοτασίνης –αλδοστερόνης (PAA)

Δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες (η ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) και η VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) έχουν εξετάσει τη χρήση του συνδυασμού ενός αναστολέα MEA με έναν αποκλειστή των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II.

Η ONTARGET ήταν μία μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής ή εγκεφαλικής αγγειακής νόσου ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 συνοδευόμενο από ένδειξη βλάβης τελικού οργάνου.

Η VA NEPHRON-D ήταν μία μελέτη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και διαβητική νεφροπάθεια

Αυτές οι μελέτες δεν έχουν δείξει σημαντική ωφέλιμη επίδραση στις νεφρικές και/ή στις καρδιαγγειακές εκβάσεις και τη θνησιμότητα, ενώ παρατηρήθηκε ένας αυξημένος κίνδυνος υπερκαλιαιμίας, οξείας νεφρικής βλάβης και/ή υπότασης σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία. Δεδομένων των παρόμοιων φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων, αυτά τα αποτελέσματα είναι επίσης σχετικά για άλλους αναστολείς MEA και αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II.

Ως εκ τούτου οι αναστολείς MEA και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Η ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) ήταν μία μελέτη σχεδιασμένη να ελέγξει το όφελος της προσθήκης αλισκιρένης σε μία πρότυπη θεραπεία με έναν αναστολέα MEA ή έναν αποκλειστή υποδοχέων αγγειοτενσίνης II σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και χρόνια νεφρική νόσο, καρδιαγγειακή νόσο ή και τα δύο. Η μελέτη διεκόπη πρόωρα λόγω ενός αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων εκβάσεων. Ο καρδιαγγειακός θάνατος και το εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν και τα δύο αριθμητικά συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και τα ανεπιθύμητα συμβάντα και τα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα ενδιαφέροντος (υπερκαλιαιμία, υπόταση και νεφρική δυσλειτουργία) αναφέρθηκαν συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

### Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος:

Βάσει των διαθέσιμων δεδομένων από επιδημιολογικές μελέτες, παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ της υδροχλωροθειαζίδης και του μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος εξαρτώμενη από αθροιστική δόση υδροχλωροθειαζίδης. Διενεργήθηκε μελέτη σε πληθυσμό όπου περιλαμβάνονται 71.533 ασθενείς με βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και 8.629 ασθενείς με καρκίνωμα του πλακώδους επιθηλίου έναντι πληθυσμού μαρτύρων όπου περιλαμβάνονται 1.430.833 και 172.462 υποκείμενα, αντίστοιχα. Η χρήση υψηλής δόσης υδροχλωροθειαζίδης ( $\geq 50,000$  mg αθροιστικά) συσχετίστηκε με προσαρμοσμένη αναλογία πιθανοτήτων 1,29 (95% ΔΕ: 1,23-1,35) για το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και 3,98 (95% ΔΕ: 3,68-4,31) για το καρκίνωμα πλακώδους επιθηλίου. Τόσο για το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα όσο και για το καρκίνωμα πλακώδους επιθηλίου παρατηρήθηκε σαφής σχέση αθροιστικής δόσης-απόκρισης. Στο πλαίσιο άλλης μελέτης καταδείχθηκε πιθανή συσχέτιση μεταξύ του καρκίνου των χειλιών (καρκίνωμα πλακώδους επιθηλίου) και της έκθεσης στην υδροχλωροθειαζίδη: 633 περιστατικά καρκίνου των χειλιών συγκρίθηκαν με 63.067 μάρτυρες, με τη χρήση στρατηγικής δειγματοληψίας στην ομάδα ατόμων σε κίνδυνο. Καταδείχθηκε σχέση αθροιστικής δόσης-απόκρισης με προσαρμοσμένη αναλογία πιθανοτήτων 2,1 (95% ΔΕ: 1,7-2,6) που αυξανόταν σε 3,9 (3,0-4,9) στην περίπτωση υψηλής δόσης (~25.000 mg) και με αναλογία πιθανοτήτων 7,7 (5,7-10,5) για την υψηλότερη αθροιστική δόση (~100.000 mg) (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Η ταυτόχρονη χορήγηση υδροχλωροθειαζίδης και ιβεσαρτάνης δεν έχει καμία επίδραση στην φαρμακοκινητική και των δύο φαρμακευτικών προϊόντων.

### Απορρόφηση

Η ιβεσαρτάνη και Η υδροχλωροθειαζίδη είναι δραστικά συστατικά χορηγούμενα από το στόμα και δεν χρειάζονται βιομετασχηματισμό για την δράση τους. Κατά την από του στόματος χορήγηση του Karvezide η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι 60-80% και 50-80% για την ιβεσαρτάνη και την υδροχλωροθειαζίδη αντίστοιχως. Η τροφή δεν επηρεάζει την βιοδιαθεσιμότητα του Karvezide. Η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα εμφανίζεται 1,5-2 ώρες μετά την χορήγηση από το στόμα για την ιβεσαρτάνη και 1-2,5 ώρες για την υδροχλωροθειαζίδη.

Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος της ιβεσαρτάνης είναι περίπου 96%, ενώ η δέσμευση από τα κυτταρικά συστατικά του αίματος ασήμαντη. Ο όγκος κατανομής της ιβεσαρτάνης είναι 53-93 λίτρα. Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος της υδροχλωροθειαζίδης είναι 68% και ο φαινομενικός όγκος κατανομής 0,83-1,14 l/kg.

### Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η ιβεσαρτάνη εμφανίζει γραμμική και ανάλογη με τη δόση φαρμακοκινητική συμπεριφορά στο εύρος δόσεων από 10 έως 600 mg. Παρατηρήθηκε μία λιγότερο από αναλογική αύξηση στην απορρόφηση, μετά την από του στόματος χορήγηση, με δόσεις μεγαλύτερες από 600 mg. Ο μηχανισμός αυτής της δράσης είναι άγνωστος. Η ολική σωματική και νεφρική κάθαρση είναι 157-176 και 3,0-3,5 ml/min, αντίστοιχα. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής της ιβεσαρτάνης είναι 11-15 ώρες. Οι συγκεντρώσεις του πλάσματος στη σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνονται εντός 3 ημερών μετά από την έναρξη της αγωγής με μία δόση την ημέρα. Μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις μία φορά την ημέρα, η συσσώρευση της ιβεσαρτάνης στο αίμα που παρατηρείται είναι περιορισμένη (< 20%). Σε μία μελέτη, παρατηρήθηκαν ελαφρά υψηλότερες συγκεντρώσεις ιβεσαρτάνης σε υπερτασικές γυναίκες. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά στον χρόνο ημίσειας ζωής και τη συσσώρευση της ιβεσαρτάνης. Καμία δοσολογική προσαρμογή δεν είναι απαραίτητη σε γυναίκες ασθενείς. Οι τιμές AUC και  $C_{max}$  ήταν επίσης ελαφρώς μεγαλύτερες σε ηλικιωμένα άτομα ( $\geq 65$  ετών) σε σχέση με τις τιμές στα νεαρά άτομα (18-40 ετών). Ωστόσο, ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής δεν επηρεάστηκε σημαντικά. Καμία δοσολογική προσαρμογή δεν είναι απαραίτητη σε ηλικιωμένους. Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής στο πλάσμα της υδροχλωροθειαζίδης αναφέρθηκε ότι κυμαίνεται από 5-15 ώρες.

### Βιομετασχηματισμός

Μετά από του στόματος ή ενδοφλέβια χορήγηση  $^{14}\text{C}$  ιβεσαρτάνης, το 80-85% της ραδιενέργειας που κυκλοφορεί στο πλάσμα αποδίδεται στην ιβεσαρτάνη που δεν έχει μεταβολισθεί. Η ιβεσαρτάνη μεταβολίζεται από το ήπαρ με γλυκουρονική σύζευξη και οξείδωση. Ο σημαντικότερος μεταβολίτης που κυκλοφορεί είναι η γλυκουρονική ιβεσαρτάνη (κατά προσέγγιση 6%). *In vitro* μελέτες υποδεικνύουν ότι η ιβεσαρτάνη οξειδώνεται πρωτίστως από το ένζυμο CYP2C9 του κυτοχρώματος P450. Το ισοένζυμο CYP3A4 έχει αμελητέα δράση.

### Αποβολή

Η ιβεσαρτάνη και οι μεταβολίτες του απεκκρίνονται τόσο από τη χολική όσο και τη νεφρική οδό. Έπειτα από χορήγηση από το στόμα ή από ενδοφλέβια χορήγηση  $^{14}\text{C}$  του ιβεσαρτάνης, περίπου το 20% της ραδιενέργειας ανακτάται στα ούρα και το υπόλοιπο στα κόπρανα. Λιγότερο από 2% της δόσης απεκκρίνεται στα ούρα ως αναλλοίωτη ιβεσαρτάνη. Η υδροχλωροθειαζίδη δεν μεταβολίζεται αλλά αποβάλλεται ταχέως από τους νεφρούς. Τουλάχιστον το 61% της από του στόματος χορήγησης αποβάλλεται αμετάβλητο μέσα σε 24 ώρες. Η υδροχλωροθειαζίδη διαπερνά τον πλακούντα αλλά όχι τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και εκκρίνεται στο μητρικό γάλα.

### Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας

Σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας ή σε εκείνους που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της ιβεσαρτάνης δεν μεταβάλλονται σημαντικά. Η ιβεσαρτάνη δεν απομακρύνεται με αιμοκάθαρση. Σε ασθενή με κάθαρση κρεατινίνης < 20 ml/min, ο χρόνος ημίσειας ζωής της υδροχλωροθειαζίδη αναφέρθηκε ότι αυξάνεται στις 21 ώρες.

### Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια κίρρωση του ήπατος, οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της ιβεσαρτάνης δεν μεταβάλλονται σημαντικά. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σε ασθενείς με σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας.

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

### Ιβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη

Η πιθανή τοξικότητα του συνδυασμού ιβεσαρτάνη/ υδροχλωροθειαζίδη μετά από του στόματος χορήγηση έχει αξιολογηθεί σε αρουραίους και πιθήκους macacus σε μελέτες που διήρκεσαν 6 μήνες. Δεν παρατηρήθηκαν τοξικολογικά ευρήματα σχετικά με την θεραπευτική χρήση στους ανθρώπους. Οι ακόλουθες αλλαγές που παρατηρήθηκαν σε αρουραίους και πιθήκους macacus που ελάμβαναν συνδυασμό ιβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη σε δόσεις 10/10 και 90/90 mg/kg/ημερησίως, παρατηρήθηκαν επίσης με το κάθε ένα από τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα μόνο του και/ή ήταν δευτερογενείς από τις μειώσεις της αρτηριακής πίεσης (δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές τοξικολογικές αλληλεπιδράσεις):

- μεταβολές στους νεφρούς, χαρακτηριζόμενες από ελαφρές αυξήσεις της ουρίας και κρεατινίνης στον ορό και υπερπλασία/υπερτροφία της παρασπειραματικής συσκευής που είναι άμεσο αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης της ιβεσαρτάνης με το σύστημα ρενίνης –αγγειοτασίνης,
- ελαφρές μειώσεις στις παραμέτρους των ερυθροκυττάρων (ερυθροκύτταρα, αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης),
- αποχρωματισμός του βλεννογόνου του στομάχου, έλκη και εστιακή νέκρωση του γαστρικού βλεννογόνου παρατηρήθηκαν σε μερικά ποντίκια σε μία μελέτη τοξικότητας διάρκειας 6 μηνών με ιβεσαρτάνη 90 mg/kg/ημερησίως, υδροχλωροθειαζίδη 90 mg/kg/ημερησίως, και ιβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 10/10 mg/kg/ημερησίως. Αυτές οι βλάβες δεν παρατηρήθηκαν στους πιθήκους macacus,
- μειώσεις του καλίου του ορού, λόγω της υδροχλωροθειαζίδης και μερική πρόληψη των μειώσεων όταν η υδροχλωροθειαζίδη χορηγήθηκε σε συνδυασμό με ιβεσαρτάνη.

Οι περισσότερες από τις ανωτέρω αναφερόμενες δράσεις φαίνεται ότι οφείλονται στην φαρμακολογική δράση της ιρβεσαρτάνης, (αποκλειστής της προκαλούμενης από την αγγειοτασίνη-II αναστολής της ελευθέρωσης ρενίνης, με ενεργοποίηση των κυττάρων που παράγουν ρενίνη) και που παρουσιάζονται επίσης με τους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης. Αυτά τα ευρήματα φαίνεται ότι δεν έχουν σχέση με την χρήση θεραπευτικών δόσεων ιρβεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης στους ανθρώπους.

Δεν παρατηρήθηκαν τερατογόνες επιδράσεις σε αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκε συνδυασμός ιρβεσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης σε δόσεις που προκάλεσαν τοξικότητα στη μητέρα. Οι επιδράσεις του συνδυασμού ιρβεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης στη γονιμότητα δεν έχουν αξιολογηθεί σε μελέτες σε ζώα, καθώς δεν υπάρχει ένδειξη ανεπιθυμητών ενεργειών στη γονιμότητα σε ζώα ή ανθρώπους είτε με ιρβεσαρτάνη είτε με υδροχλωροθειαζίδη, όταν χορηγήθηκαν το καθένα ξεχωριστά. Ωστόσο ένας άλλος ανταγωνιστής της αγγειοτασίνης-II επηρέασε τις παραμέτρους της γονιμότητας σε μελέτες σε ζώα όταν χορηγήθηκε μόνος του. Αυτά τα ευρήματα παρατηρήθηκαν επίσης σε χαμηλότερες δόσεις αυτού του ανταγωνιστή της αγγειοτασίνης II όταν χορηγήθηκε σε συνδυασμό με υδροχλωροθειαζίδη.

Δεν υπήρξε καμία ένδειξη μεταλλαξογένεσης ή κλαστογένεσης (πρόκληση θραύσης των χρωμοσωμάτων) με το συνδυασμό ιρβεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης. Το δυναμικό καρκινογένεσης του συνδυασμού ιρβεσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης δεν έχει αξιολογηθεί σε μελέτες σε ζώα.

### Ιρβεσαρτάνη

Δεν υπήρξε καμία ένδειξη παθολογικής συστηματικής τοξικότητας ή τοξικότητας των οργάνων στόχων σε κλινικά σημαντικές δόσεις. Σε μη-κλινικές μελέτες ασφάλειας, υψηλές δόσεις της ιρβεσαρτάνης ( $\geq 250$  mg/kg/ημέρα σε αρουραίους και  $\geq 100$  mg/kg/ημέρα σε πιθήκους macacus) προκάλεσαν ελάττωση των παραμέτρων των ερυθροκυττάρων (ερυθροκύτταρα, αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης). Σε πολύ υψηλές δόσεις ( $\geq 500$  mg/kg/ημέρα) προκλήθηκαν από την ιρβεσαρτάνη σε αρουραίους και σε πιθήκους macacus εκφυλιστικές μεταβολές στους νεφρούς (όπως διάμεση νεφρίτιδα, σωληναριακή διάταση, βασεόφιλα σωληνάκια, αυξημένες συγκεντρώσεις ουρίας και κρεατινίνης του πλάσματος) και θεωρούνται δευτερογενείς των υποτασικών αποτελεσμάτων του φαρμακευτικού προϊόντος οι οποίες οδήγησαν σε μειωμένη νεφρική αιμάτωση. Επιπλέον, η ιρβεσαρτάνη προκάλεσε υπερπλασία/υπερτροφία των παρασπειραματικών νεφρικών κυττάρων (σε αρουραίους σε δόσεις  $\geq 90$  mg/kg/ημέρα, σε πιθήκους macacus σε  $\geq 10$  mg/kg/ημέρα). Όλες αυτές οι μεταβολές θεωρήθηκαν ότι προκαλούνται από τη φαρμακολογική δράση της ιρβεσαρτάνης. Για θεραπευτικές δόσεις ιρβεσαρτάνης σε ανθρώπους, η υπερπλασία/υπερτροφία των νεφρικών παρασπειραματικών κυττάρων δεν φαίνεται να έχει κάποια σχέση.

Δεν υπήρξε καμία ένδειξη μεταλλαξογόνου δράσης, κλαστογένεσης ή καρκινογένεσης.

Η γονιμότητα και η αναπαραγωγική ικανότητα δεν επηρεάστηκαν σε μελέτες αρσενικών και θηλυκών αρουραίων ακόμα και σε από του στόματος δόσεις ιρβεσαρτάνης που προκαλούν ορισμένες γονικές τοξικότητες (από 50 έως 650 mg/kg/ημέρα), συμπεριλαμβανομένης της θνησιμότητας στην υψηλότερη δόση. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές επιπτώσεις στον αριθμό των ωχρών σωματίων των ωοθηκών, των εμφυτευμάτων ή των ζωντανών εμβρύων. Η ιρβεσαρτάνη δεν επηρεάζει την επιβίωση, την ανάπτυξη ή την αναπαραγωγή απογόνων. Μελέτες σε ζώα δείχνουν ότι η ραδιοσημασμένη ιρβεσαρτάνη ανιχνεύεται σε έμβρυα αρουραίων και κουνελιών. Η ιρβεσαρτάνη εκκρίνεται στο γάλα των αρουραίων που θηλάζουν.

Μελέτες σε πειραματόζωα με ιρβεσαρτάνη έδειξαν παροδικές τοξικές επιδράσεις σε έμβρυα αρουραίων (αυξημένη διάταση πυελοκαυκικού συστήματος, υδροουρητήρα ή υποδόριο οίδημα), οι οποίες υποχώρησαν μετά τη γέννηση. Σε κουνέλια, παρουσιάστηκε αποβολή ή πρόωπη απορρόφηση με δόσεις που προκάλεσαν σημαντική μητρική τοξικότητα, συμπεριλαμβανομένου και του θανάτου. Δεν παρατηρήθηκαν τερατογόνες επιδράσεις σε αρουραίους ή κουνέλια.

### Υδροχλωροθειαζίδη

Αν και βρέθηκαν διαφορούμενα στοιχεία για γενετοξικές ή καρκινογενετικές επιδράσεις σε ορισμένα πειραματικά μοντέλα, εντούτοις η εκτεταμένη εμπειρία του ανθρώπου με την υδροχλωροθειαζίδα δεν έδειξε κάποια συσχέτιση μεταξύ της χορήγησής του και της αύξησης νεοπλασιών.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη  
Διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη  
Μονοϋδρική λακτόζη  
Στεατικό μαγνήσιο  
Κολλοειδές ένυδρο διοξείδιο του πυριτίου  
Προζελατινοποιημένο άμυλο αραβοσίτου  
Ερυθρό και κίτρινο οξείδιο του τρισθενούς σιδήρου (E172)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.  
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κουτιά των 14 δισκίων σε κυψέλες από PVC/PVDC/Αλουμίνιο.  
Κουτιά των 28 δισκίων σε κυψέλες από PVC/PVDC/Αλουμίνιο.  
Κουτιά των 56 δισκίων σε κυψέλες από PVC/PVDC/Αλουμίνιο.  
Κουτιά των 98 δισκίων σε κυψέλες από PVC/PVDC/Αλουμίνιο.  
Κουτιά των 56 x 1 δισκίων σε διάτρητες κυψέλες μονάδων μιας δόσης από PVC/PVDC/αλουμίνιο.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie,  
F-75008 Paris – Γαλλία

## **8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/98/085/004-006

EU/1/98/085/008

EU/1/98/085/010

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 16 Οκτωβρίου 1998

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 16 Οκτωβρίου 2008

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Karvezide 150 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg ιβεσαρτάνη και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδη.

Έκδοχο με γνωστές δράσεις:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 38,5 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική λακτόζη).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Ροδακινί, αμφίκυρτο με ωοειδές σχήμα, με μια καρδιά σχεδιασμένη στη μια πλευρά και τον αριθμό 2875 χαραγμένο στην άλλη πλευρά.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης.

Αυτός ο σταθερός συνδυασμός ενδείκνυται σε ενήλικες ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς με μόνο ιβεσαρτάνη ή μόνο υδροχλωροθειαζίδη (βλέπε παράγραφο 5.1).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

#### Δοσολογία

Το Karvezide μπορεί να ληφθεί μια φορά ημερησίως με ή χωρίς τροφή.

Η τιτλοποίηση της δόσης με τα μεμονωμένα συστατικά (δηλαδή ιβεσαρτάνη και υδροχλωροθειαζίδη) μπορεί να προταθεί.

Όταν είναι κλινικά απαραίτητη η άμεση αλλαγή από την μονοθεραπεία σε σταθερούς συνδυασμούς μπορεί να λαμβάνεται υπόψη:

- Karvezide 150 mg/12,5 mg μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται ικανοποιητικά με υδροχλωροθειαζίδη ή ιβεσαρτάνη 150 mg σαν μονοθεραπεία.
- Karvezide 300 mg/12,5 mg μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς που δεν ελέγχονται ικανοποιητικά με ιβεσαρτάνη 300 mg ή με Karvezide 150 mg/12,5 mg.
- Karvezide 300 mg/25 mg μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς που δεν ελέγχονται ικανοποιητικά με Karvezide 300 mg/12,5 mg.

Δόσεις μεγαλύτερες από 300 mg ιβεσαρτάνη/25 mg υδροχλωροθειαζίδη μία φορά την ημέρα δεν συνιστώνται.

Όταν είναι απαραίτητο, το Karvezide μπορεί να χορηγηθεί μαζί με κάποιο άλλο αντιυπερτασικό φαρμακευτικό προϊόν (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4, 4.5 και 5.1).

#### Ειδικοί πληθυσμοί

#### Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας



Λόγω της υδροχλωροθειαζίδης το Karvezide δεν συνιστάται για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min). Γι' αυτήν την ομάδα ασθενών προτιμάται η χορήγηση διουρητικών της αγκύλης παρά θειαζιδίων. Δεν είναι απαραίτητη η ρύθμιση της δοσολογίας σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, των οποίων η κάθαρση κρεατινίνης είναι  $\geq 30$  ml/min (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

#### Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Το Karvezide δεν ενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας. Τα θειαζίδια θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας. Δεν χρειάζεται προσαρμογή της δόσης του Karvezide σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (βλέπε παράγραφο 4.3).

#### Ηλικιωμένοι

Καμία προσαρμογή της δοσολογίας του Karvezide δεν είναι απαραίτητη σε ηλικιωμένους.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η χρήση του Karvezide δεν συνιστάται σε παιδιά και εφήβους επειδή η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

#### Τρόπος χορήγησης

Από του στόματος χρήση.

### **4.3 Αντενδείξεις**

- Υπερευαίσθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1, ή σε άλλες ουσίες παράγωγα της σουλφοναμίδης (η υδροχλωροθειαζίδη είναι παράγωγο της σουλφοναμίδης)
- Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.6)
- Σοβαρή έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min)
- Επιμένουσα υποκαλιαιμία, υπερασβεστιαμία
- Σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας, χολική κίρρωση και χολόσταση
- Η ταυτόχρονη χρήση του Karvezide με προϊόντα που περιέχουν αλσικιρένη αντενδείκνυται σε ασθενείς με διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία ( $GFR < 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (βλέπε παραγράφους 4.5 και 5.1)

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Υπόταση – Ασθενείς με μειωμένο ενδαγγειακό όγκο: το Karvezide έχει σπάνια συσχετισθεί με συμπτωματική υπόταση σε υπερτασικούς ασθενείς χωρίς άλλους παράγοντες κινδύνου για υπόταση. Συμπτωματική υπόταση αναμένεται ότι μπορεί να εμφανισθεί σε ασθενείς στους οποίους παρατηρείται μείωση του ενδαγγειακού όγκου και/ή του νατρίου, εξαιτίας εντατικής θεραπείας με διουρητικά, περιορισμένης λήψης άλατος από τη διατροφή, διάρροιας ή εμέτου. Αυτές οι καταστάσεις θα πρέπει να ρυθμίζονται πριν την έναρξη της θεραπείας με Karvezide.

Στένωση της νεφρικής αρτηρίας – Νεφραγγειακή υπέρταση: υπάρχει αυξημένος κίνδυνος σοβαρής υπότασης και νεφρικής ανεπάρκειας εάν ασθενείς με αμφοτερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας ή στένωση της αρτηρίας ενός μόνο λειτουργικού νεφρού λαμβάνουν αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης-II ή ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II. Αν και αυτό δεν έχει αποδειχθεί με το Karvezide, εντούτοις μία παρόμοια δράση θα πρέπει να αναμένεται.

Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και μεταμόσχευση νεφρού: όταν χορηγείται το Karvezide σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας συνιστάται περιοδικός έλεγχος των επιπέδων του καλίου, της κρεατινίνης και του ουρικού οξέος στον ορό. Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με τη χορήγηση του Karvezide σε ασθενείς που έχουν κάνει πρόσφατα μεταμόσχευση νεφρού. Το Karvezide δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min) (βλέπε παράγραφο 4.3). Η αζωθαιμία που σχετίζεται με τα θειαζιδικά διουρητικά μπορεί να εκδηλωθεί σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δοσολογίας σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας των οποίων η κάθαρση κρεατινίνης είναι  $\geq 30$  ml/min. Ωστόσο σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης  $\geq 30$  ml/min αλλά < 60 ml/min) αυτός ο σταθερός συνδυασμός θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή.

Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (ΡΑΑ): υπάρχουν αποδείξεις ότι η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης ΙΙ ή αλίσκικρένης αυξάνει τον κίνδυνο υπότασης, υπερκαλιαμίας και μειωμένης νεφρικής λειτουργίας (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας).

Ως εκ τούτου, διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RASS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης ΙΙ ή αλίσκικρένης δεν συνιστάται (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

Εάν η θεραπεία διπλού αποκλεισμού θεωρείται απολύτως απαραίτητη, αυτό θα πρέπει να λάβει χώρα μόνο κάτω από την επίβλεψη ειδικού και με συχνή στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, των ηλεκτρολυτών και της αρτηριακής πίεσης.

Οι αναστολείς ΜΕΑ και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης ΙΙ δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας: τα θειαζίδια θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας ή εξελισσόμενη ηπατική νόσο, εφόσον μικρές μεταβολές του ισοζυγίου υγρών και ηλεκτρολυτών μπορεί να προκαλέσουν ηπατικό κόμμα. Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με το Karvezide σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας.

Στένωση της αορτικής και της μιτροειδούς βαλβίδας, αποφρακτική υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια: όπως και με άλλους αγγειοδιασταλτικούς παράγοντες, συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς που υποφέρουν από στένωση της αορτικής ή της μιτροειδούς βαλβίδας ή από αποφρακτική, υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια.

Πρωτοπαθής αλδοστερονισμός: ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό γενικά δεν θα ανταποκριθούν σε αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα που δρουν με αναστολή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης. Ως εκ τούτου, δεν συνιστάται η χρήση του Karvezide.

Μεταβολικές και ενδοκρινικές επιδράσεις: θεραπεία με θειαζίδια μπορεί να μειώσει την ανοχή στη γλυκόζη. Σε διαβητικούς ασθενείς μπορεί να απαιτούνται προσαρμογές στη δοσολογία της ινσουλίνης ή των υπογλυκαιμικών παραγόντων που λαμβάνονται από το στόμα. Λανθάνων σακχαρώδης διαβήτης μπορεί να γίνει έκδηλος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με θειαζίδες.

Αυξήσεις στα επίπεδα της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων έχουν συσχετισθεί με θεραπεία με θειαζιδικά διουρητικά. Ωστόσο με τη δόση των 12,5 mg που περιέχεται στο Karvezide, δεν έχουν αναφερθεί παρά ελάχιστες ή καθόλου επιδράσεις.

Μπορεί να εκδηλωθεί υπερουριχαιμία ή ουρική αρθρίτιδα σε κάποιους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με θειαζίδια.

Διαταραχή του ισοζυγίου ηλεκτρολυτών: όπως και για κάθε ασθενή που λαμβάνει θεραπεία με διουρητικά, θα πρέπει να πραγματοποιείται σε κατάλληλα χρονικά διαστήματα περιοδικός προσδιορισμός των ηλεκτρολυτών του ορού.

Τα θειαζίδια, περιλαμβανομένου και της υδροχλωροθειαζίδης, μπορεί να προκαλέσουν διαταραχή στο ισοζύγιο των υγρών ή των ηλεκτρολυτών (υποκαλιαμία, υπονατρίαμία και υποχλωριαμική αλκάλωση). Προειδοποιητικά σημεία διαταραχής του ισοζυγίου υγρών ή ηλεκτρολυτών είναι η ξηρότητα στόματος, η δίψα, η αδυναμία, ο λήθαργος, η υπνηλία, η ανησυχία, οι μυϊκοί πόνοι ή οι

κράμπες, η μυϊκή κόπωση, η υπόταση, η ολιγουρία, η ταχυκαρδία και γαστρεντερικές ενοχλήσεις όπως η ναυτία ή ο έμετος.

Αν και η χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών μπορεί να προκαλέσει υποκαλιαιμία, εντούτοις ταυτόχρονη θεραπεία με ιβεσαρτάνη μπορεί να μειώσει την υποκαλιαιμία που προκαλείται από τα διουρητικά. Ο κίνδυνος υποκαλιαιμίας είναι μέγιστος σε ασθενείς με κίρρωση ήπατος, σε ασθενείς που παρουσιάζουν έντονη διούρηση, σε ασθενείς που λαμβάνουν από το στόμα μη επαρκή ποσότητα ηλεκτρολυτών και σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα θεραπεία με κορτικοστεροειδή ή ACTH. Αντιστρόφως, λόγω της ιβεσαρτάνης, συστατικού του Karvezide, μπορεί να εμφανισθεί υπερκαλιαιμία, ειδικά όταν υπάρχει έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και/ή καρδιακή ανεπάρκεια, και σακχαρώδης διαβήτης. Συνιστάται επαρκής παρακολούθηση του καλίου στον ορό στους ασθενείς υψηλού κινδύνου. Καλιοπροστατευτικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου ή υποκατάστατα αλάτων που περιέχουν κάλιο θα πρέπει να συγχωρηγούνται με προσοχή μαζί με το Karvezide (βλέπε παράγραφο 4.5).

Δεν υπάρχει ένδειξη ότι η ιβεσαρτάνη μπορεί να ελαττώσει ή να προλάβει την υπονατρία που προκαλείται από τα διουρητικά. Το έλλειμμα χλωρίου είναι γενικά ήπιο και συνήθως δεν απαιτεί θεραπεία.

Τα θειαζίδια μπορεί να μειώσουν την απέκκριση ασβεστίου μέσω των ούρων και να προκαλέσουν μια περιοδική και ελαφρά αύξηση του ασβεστίου του ορού απουσία των γνωστών διαταραχών μεταβολισμού του ασβεστίου. Αξιοσημείωτη υπερασβεστιαίμια μπορεί να αποτελεί ένδειξη λανθάνοντος υπερπαραθυροειδισμού. Η χορήγηση θειαζιδίων θα πρέπει να διακόπτεται πριν από την πραγματοποίηση των εξετάσεων της λειτουργίας του παραθυροειδούς αδένου.

Έχει αποδειχθεί ότι τα θειαζίδια αυξάνουν την απέκκριση μαγνησίου μέσω των ούρων, γεγονός το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε υπομαγνησισαίμια.

Λίθιο: ο συνδυασμός λιθίου με Karvezide δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.5).

Δοκιμασία anti-doping: η υδροχλωροθειαζίδη που περιέχεται στο φαρμακευτικό προϊόν αυτό θα μπορούσε να δώσει θετικό αποτέλεσμα σε μία δοκιμασία anti-doping.

Γενικά: σε ασθενείς των οποίων ο αγγειακός τόνος και η νεφρική λειτουργία εξαρτώνται βασικά από τη δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (π.χ. ασθενείς με σοβαρή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή με υποκείμενη νεφρική νόσο, συμπεριλαμβανομένης και της στένωσης της νεφρικής αρτηρίας), η θεραπεία με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης ή ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II που επηρεάζουν αυτό το σύστημα έχει συσχετιστεί με οξεία υπόταση, αζωθαιμία, ολιγουρία, ή σπανίως με οξεία νεφρική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 4.5). Όπως και με κάθε αντιυπερτασικό παράγοντα, υπερβολική μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια ή ισχαιμική καρδιαγγειακή νόσο μπορεί να προκαλέσει έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό αγγειακό επεισόδιο. Αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην υδροχλωροθειαζίδη μπορούν να εκδηλωθούν σε ασθενείς με ή χωρίς ιστορικό αλλεργίας ή βρογχικού άσθματος, αλλά είναι περισσότερο πιθανό να εκδηλωθούν σε ασθενείς με τέτοιο ιστορικό.

Έχει αναφερθεί παρόξυνση ή ενεργοποίηση συστηματικού ερυθματώδη λύκου κατά τη χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών.

Περιστατικά αντιδράσεων φωτοευαισθησίας έχουν αναφερθεί με θειαζιδικά διουρητικά (βλέπε παράγραφο 4.8). Εάν η αντίδραση φωτοευαισθησίας εμφανισθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας, συνιστάται η διακοπή της θεραπείας. Εφόσον κριθεί σκόπιμη η επαναχορήγηση του διουρητικού, συνιστάται η προφύλαξη των περιοχών που εκτίθενται στον ήλιο ή σε τεχνητή υπεριώδη ακτινοβολία Α (UVA).

Κύηση: η θεραπεία με Ανταγωνιστές των Υποδοχέων της Αγγειοτασίνης II (AIIRAs) δεν πρέπει να ξεκινά κατά τη διάρκεια της κύησης. Εκτός εάν η συνεχιζόμενη θεραπεία με AIIRA θεωρηθεί απαραίτητη, στους ασθενείς που σχεδιάζουν εγκυμοσύνη πρέπει να γίνεται αλλαγή σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες που έχουν καθιερωμένη εικόνα ασφάλειας για χρήση κατά την κύηση.

Όταν διαπιστώνεται εγκυμοσύνη, η θεραπεία με AIPRAs πρέπει να διακόπτεται αμέσως, και εάν αρμόζει, πρέπει να ξεκινά εναλλακτική θεραπεία (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.6).

Οξεία Μυωπία και Δευτεροπαθές Οξύ Γλαύκωμα Κλειστής Γωνίας: φάρμακα σουλφοναμίδης ή φάρμακα παραγώγου της σουλφοναμίδης μπορεί να προκαλέσουν μια ιδιοσυγκρασιακή αντίδραση, καταλήγοντας σε παροδική μυωπία και οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας. Καθώς η υδροχλωροθειαζίδη είναι μια σουλφοναμίδα, έχουν αναφερθεί μόνο μεμονωμένες περιπτώσεις οξέος γλαυκώματος κλειστής γωνίας μέχρι στιγμής με υδροχλωροθειαζίδη. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν οξεία έναρξη της μειωμένης οπτικής οξύτητας ή οφθαλμικού πόνου και τυπικά συμβαίνει μέσα σε ώρες έως εβδομάδες από την έναρξη του φαρμάκου. Οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας μη υποβληθέν σε θεραπεία μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμη απώλεια της όρασης. Η πρωτογενής θεραπεία είναι να διακοπεί η λήψη του φαρμάκου το ταχύτερο δυνατόν. Ίσως χρειαστεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο της ιατρικής ή χειρουργικής θεραπείας σύντομα, εάν η ενδοφθάλμια πίεση παραμένει ανεξέλεγκτη. Παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη οξέος γλαυκώματος κλειστής γωνίας μπορεί να περιλαμβάνει ένα ιστορικό αλλεργίας σε σουλφοναμίδα ή πενικιλίνη (βλέπε παράγραφο 4.8).

Λακτόζη: Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική έλλειψη λακτάσης ή δυσασπορόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

#### Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος

Σε δύο επιδημιολογικές μελέτες οι οποίες διενεργήθηκαν βάσει του Δανικού Εθνικού Μητρώου για τον Καρκίνο παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος (NMSC) [βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (BCC) και καρκίνωμα του πλακώδους επιθηλίου (SCC)] σε περίπτωση έκθεσης σε αυξανόμενη αθροιστική δόση υδροχλωροθειαζίδης. Η φωτοευαισθητοποιός δράση της υδροχλωροθειαζίδης θα μπορούσε να δρα ως πιθανός μηχανισμός για την εμφάνιση μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν υδροχλωροθειαζίδη πρέπει να ενημερώνονται για τον κίνδυνο μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος και να λαμβάνουν συστάσεις ώστε να ελέγχουν το δέρμα τους για τυχόν νέες βλάβες και να αναφέρουν άμεσα οποιοδήποτε ύποπτες δερματικές βλάβες. Στους ασθενείς πρέπει να συνιστάται η λήψη πιθανών προληπτικών μέτρων όπως περιορισμένη έκθεση στην ηλιακή και στην υπεριώδη ακτινοβολία και, σε περίπτωση έκθεσης, η χρήση κατάλληλης προστασίας για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του δέρματος. Οι ύποπτες δερματικές βλάβες πρέπει να υποβάλλονται άμεσα σε εξέταση, συμπεριλαμβανομένης της ιστολογικής εξέτασης βιοψίας. Σε ασθενείς που έχουν εμφανίσει μη μελανωματικό καρκίνο του δέρματος στο παρελθόν θα πρέπει ενδεχομένως να επανεξεταστεί η χρήση της υδροχλωροθειαζίδης (βλ. επίσης παράγραφο 4.8).

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα: η αντιυπερτασική δράση του Karvezide μπορεί να αυξηθεί με την ταυτόχρονη χορήγηση άλλων αντιυπερτασικών παραγόντων. Ιρβεσαρτάνη και υδροχλωροθειαζίδη (σε δόσεις έως 300 mg ιρβεσαρτάνη/25 mg υδροχλωροθειαζίδη) έχουν χορηγηθεί με ασφάλεια μαζί με άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες, περιλαμβανομένων των αποκλειστών των διαύλων ασβεστίου και των β-αδρενεργικών αποκλειστών. Προηγηθείσα θεραπεία με υψηλές δόσεις διουρητικών μπορεί να προκαλέσει μείωση του ενδαγγειακού όγκου και κίνδυνο υπότασης όταν ξεκινά θεραπεία με ιρβεσαρτάνη με ή χωρίς θειαζιδικά διουρητικά εκτός εάν διορθωθεί αρχικά η μείωση του ενδαγγειακού όγκου (βλέπε παράγραφο 4.4).

Προϊόντα που περιέχουν αλισκιρένη ή αναστολείς MEA: τα δεδομένα από κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων MEA, αποκλειστών των υποδοχών αγγειοτενσίνης II ή αλισκιρένης συσχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα ανεπιθυμητών συμβάντων όπως η υπόταση, η υπερκαλιαιμία και η μειωμένη νεφρική λειτουργία (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας) σε σύγκριση με τη χρήση ενός μόνου παράγοντα που δρα στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

Λίθιο: έχουν αναφερθεί αναστρέψιμες αυξήσεις στις συγκεντρώσεις λιθίου στον ορό και τοξικότητα κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χορήγησης λιθίου με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της

αγγειοτασίνης. Παρόμοιες δράσεις έχουν μέχρι στιγμής πολύ σπάνια αναφερθεί με την ιβεσαρτάνη. Επιπλέον επειδή η νεφρική κάθαρση του λιθίου μειώνεται από τα θειαζίδια, ο κίνδυνος τοξικότητας από λίθιο μπορεί να αυξάνεται με το Karvezide. Ως εκ τούτου, ο συνδυασμός λιθίου και Karvezide δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4). Εάν υπάρχει ανάγκη να χρησιμοποιηθεί ο συνδυασμός, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων του λιθίου στον ορό.

Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το κάλιο: η ικανότητα της υδροχλωροθειαζίδης να ελαττώνει το κάλιο μειώνεται από την κάλιο-προστατευτική δράση της ιβεσαρτάνης. Ωστόσο αυτή η δράση της υδροχλωροθειαζίδης στο κάλιο του ορού θα αναμένονταν να ενισχύεται από άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν επίσης συνδυασθεί με απώλεια καλίου και υποκαλιαιμία (δηλαδή άλλα καλιουρητικά διουρητικά, υπακτικά, αμφοτερικίνη, καρβеноξολόνη, νατριούχο πενικιλίνη G). Αντιστρόφως, με βάση την εμπειρία από την χρήση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που καταστέλλουν το σύστημα ρενίνης - αγγειοτασίνης, ταυτόχρονη χρήση καλιοπροστατευτικών διουρητικών, συμπληρωμάτων καλίου, υποκαταστάτων αλάτων που περιέχουν κάλιο ή άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που μπορεί να αυξάνουν τα επίπεδα καλίου στον ορό (π.χ. νατριούχος ηπαρίνη) μπορεί να οδηγήσουν σε αυξήσεις του καλίου στον ορό. Συνιστάται επαρκής παρακολούθηση του καλίου ορού των ασθενών σε κίνδυνο (βλέπε παράγραφο 4.4).

Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζονται από τις διαταραχές του καλίου του ορού: συνιστάται περιοδικός έλεγχος του καλίου στον ορό όταν χορηγείται το Karvezide μαζί με φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζονται από τις διαταραχές του καλίου του ορού (γλυκοσίδες δακτυλίτιδας, αντιαρρυθμικά).

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα: όταν ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II χορηγηθούν ταυτοχρόνως με μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (δηλ. εκλεκτικοί αναστολείς COX-2, ακετυλοσαλικυλικό οξύ (> 3 g/ημέρα) και μη-εκλεκτικοί NSAIDs), μπορεί να παρουσιασθεί εξασθένηση της αντιυπερτασικής δράσης της ιβεσαρτάνης.

Όπως και με τους αναστολείς MEA, ταυτόχρονη χρήση ανταγωνιστών της αγγειοτασίνης II και NSAIDs μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας, περιλαμβανομένης πιθανής οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, και αύξηση του καλίου ορού, ιδιαίτερος σε ασθενείς με προϋπάρχουσα πτωχή νεφρική λειτουργία. Ο συνδυασμός θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους. Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν επαρκή ποσότητα υγρών και θα πρέπει να δίδεται προσοχή στην παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας μετά την έναρξη της θεραπείας συνδυασμού, και περιοδικά μετά από αυτή.

Πρόσθετες πληροφορίες για αλληλεπιδράσεις της ιβεσαρτάνης: σε κλινικές μελέτες, η φαρμακοκινητική της ιβεσαρτάνης δεν επηρεάζεται από την υδροχλωροθειαζίδη. Η ιβεσαρτάνη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP2C9 και σε μικρότερη έκταση με γλυκουρονίδωση. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές φαρμακοκινητικές ή φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις όταν η ιβεσαρτάνη συγχωρηγήθηκε με βαρφαρίνη, ένα φαρμακευτικό προϊόν που μεταβολίζεται από το CYP2C9. Οι επιδράσεις των επαγωγέων του CYP2C9 όπως η ριφαμπικίνη στη φαρμακοκινητική της ιβεσαρτάνης δεν έχουν αξιολογηθεί. Η φαρμακοκινητική της διγοξίνης δεν επηρεάστηκε από συγχωρήγηση με ιβεσαρτάνη.

Πρόσθετες πληροφορίες για αλληλεπιδράσεις της υδροχλωροθειαζίδης: τα ακόλουθα φαρμακευτικά προϊόντα όταν χορηγούνται ταυτόχρονα μπορούν να αλληλεπιδράσουν με τα θειαζιδικά διουρητικά:

*Αλκοόλ:* μπορεί να ενισχυθεί η πιθανά εμφανιζόμενη ορθοστατική υπόταση.

*Αντιδιαβητικά φαρμακευτικά προϊόντα (φάρμακα που λαμβάνονται από το στόμα και ινσουλίνες):* μπορεί να χρειάζεται προσαρμογή της δοσολογίας του αντιδιαβητικού φαρμακευτικού προϊόντος (βλέπε παράγραφο 4.4).

*Ρητίνες Χολεστυραμίνη και Κολεστιπόλη:* η απορρόφηση της υδροχλωροθειαζίδης μειώνεται παρουσία ανιοντοανταλλακτικών ρητινών. Το Karvezide πρέπει να λαμβάνεται τουλάχιστον μια ώρα πριν ή τέσσερις ώρες μετά από αυτές τις αγωγές.

*Κορτικοστεροειδή, ACTH:* η μείωση ηλεκτρολυτών, ιδιαίτερα η υποκαλιαιμία μπορεί να αυξηθεί.

*Γλυκοσίδες δακτυλίτιδας:* η υποκαλιαιμία ή η υπομαγνησισαιμία που προκαλείται από τα θειαζίδια ευνοεί την έναρξη των καρδιακών αρρυθμιών που προκαλούνται από την δακτυλίτιδα (βλέπε παράγραφο 4.4).

*Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα:* η χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων μπορεί να μειώσει τις διουρητικές, νατριουρητικές και αντιυπερτασικές δράσεις των θειαζιδικών διουρητικών σε ορισμένους ασθενείς.

*Αμίνες που αυξάνουν την πίεση (νοραδρεναλίνη):* η επίδραση των διεγερτικών αμινών μπορεί να ελαττώνεται, αλλά όχι τόσο σημαντικά ώστε να αποκλείεται η χορήγησή τους.

*Μη εκπολωτικά μυοχαλαρωτικά σκελετικών μυών (π.χ. τουβοκουραρίνη):* η δράση των μη εκπολωτικών μυοχαλαρωτικών των σκελετικών μυών μπορεί να ενισχύεται από την υδροχλωροθειαζίδη.

*Φαρμακευτικά προϊόντα κατά της ουρικής αρθρίτιδας:* η προσαρμογή της δοσολογίας των φαρμακευτικών προϊόντων κατά της ουρικής αρθρίτιδας μπορεί να είναι απαραίτητη καθώς η υδροχλωροθειαζίδη μπορεί να αυξήσει το επίπεδο του ουρικού οξέος του ορού. Μπορεί να χρειαστεί να γίνει αύξηση στη δοσολογία της προβενεσίδης ή της σουλφινπυραζόνης. Συγχορήγηση θειαζιδικών διουρητικών μπορεί να αυξάνει την συχνότητα εμφάνισης αντιδράσεων υπερευαισθησίας στην αλλοπουρινόλη.

*Άλατα ασβεστίου:* η χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα ασβεστίου του ορού λόγω μειωμένης απέκκρισης. Σε περίπτωση που θα πρέπει να χορηγηθούν συμπληρώματα ασβεστίου ή ασβέστιο-προστατευτικά φαρμακευτικά προϊόντα (π.χ. θεραπεία με βιταμίνη D), τα επίπεδα ασβεστίου του ορού θα πρέπει να ελέγχονται και να προσαρμόζεται ανάλογα η δοσολογία του ασβεστίου.

*Καρβαμαζεπίνη:* η ταυτόχρονη χρήση καρβαμαζεπίνης και υδροχλωροθειαζίδης συσχετίζεται με το ρίσκο συμπτωματικής υπονατριάμιας. Οι ηλεκτρολύτες θα πρέπει να ελέγχονται κατά την ταυτόχρονη χρήση. Αν είναι εφικτό θα πρέπει να χρησιμοποιείται άλλη κατηγορία διουρητικών φαρμάκων.

*Άλλες αλληλεπιδράσεις:* η υπεργλυκαιμική δράση των β-αποκλειστών και του διαζοξειδίου μπορεί να αυξηθεί από τα θειαζίδια. Οι αντιχολινεργικοί παράγοντες (π.χ. ατροπίνη, βεπεριδίνη) μπορεί να αυξήσουν την βιοδιαθεσιμότητα διουρητικών τύπου θειαζίδης, ελατώνοντας την γαστρεντερική κινητικότητα και τον ρυθμό κενώσεως του στομάχου. Τα θειαζίδια μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών που προκαλούνται από την αμανταδίνη. Τα θειαζίδια μπορεί να ελαττώσουν την απέκκριση από τους νεφρούς κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων (π.χ. κυκλοφωσφαμίδη, μεθοτρεξάτη) και να αυξήσουν τις μυελοκατασταλτικές τους δράσεις.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Εγκυμοσύνη

*Ανταγωνιστές του Υποδοχέως της Αγγειοτασίνης II (AIIAs)*

Η χρήση AIIAs δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης (βλέπε παράγραφο 4.4). Η χρήση AIIAs αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και του τρίτου τριμήνου της κύησης (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).
--

Οι επιδημιολογικές ενδείξεις σχετικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά από έκθεση σε αναστολείς MEA κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης δεν οδήγησαν σε ασφαλή συμπεράσματα. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί μια μικρή αύξηση του κινδύνου. Παρότι δεν υπάρχουν ελεγχόμενα επιδημιολογικά δεδομένα για τον κίνδυνο με τους Ανταγωνιστές των Υποδοχέων της

Αγγειοτασίνης II (AIIIRAs), τέτοιοι κίνδυνοι μπορεί να υπάρχουν για την κατηγορία αυτή των φαρμάκων. Εκτός εάν η συνεχιζόμενη θεραπεία με AIIIRA θεωρηθεί απαραίτητη, στους ασθενείς που σχεδιάζουν εγκυμοσύνη πρέπει να γίνεται αλλαγή σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες που έχουν καθιερωμένη εικόνα ασφάλειας για χρήση κατά την κύηση. Όταν διαπιστώνεται εγκυμοσύνη, η θεραπεία με AIIIRAs, πρέπει να σταματά αμέσως, και εάν αρμόζει, πρέπει να ξεκινά εναλλακτική θεραπεία.

Είναι γνωστό ότι η έκθεση στη θεραπεία με AIIIRA κατά τη διάρκεια του δεύτερου και του τρίτου τριμήνου της κύησης, επάγει εμβρυοτοξικότητα στον άνθρωπο (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοϋδράμνιο, επιβράδυνση της οστεοποίησης του κρανίου) και νεογνική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία). (Βλέπε παράγραφο 5.3).

Εάν υπάρξει έκθεση σε AIIIRAs από το δεύτερο τρίμηνο της κύησης, συνιστάται υπερηχογραφικός έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου.

Βρέφη των οποίων οι μητέρες έχουν λάβει AIIIRAs πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

### *Υδροχλωροθειαζίδη*

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με υδροχλωροθειαζίδη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου. Μελέτες σε ζώα είναι ανεπαρκείς. Η υδροχλωροθειαζίδη διαπερνά τον πλακούντα. Με βάση το φαρμακολογικό μηχανισμό δράσης της υδροχλωροθειαζίδης, η χρήση της κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου μπορεί να θέσει σε κίνδυνο την έμβryo-πλακουντιακή αιμάτωση και μπορεί να προκαλέσει επιδράσεις στο έμβryo και στο νεογνό όπως ίκτερο, διαταραχή της ισορροπίας των ηλεκτρολυτών και θρομβοπενία.

Η υδροχλωροθειαζίδη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για οίδημα της κύησης, υπέρταση κατά τη διάρκεια της κύησης ή προεκλαμψία λόγω του κινδύνου μείωσης του όγκου πλάσματος και υποαιμάτωσης του πλακούντα, χωρίς ευεργετική επίδραση στην πορεία της νόσου.

Η υδροχλωροθειαζίδη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για ιδιοπαθή υπέρταση σε έγκυες γυναίκες εκτός σε σπάνιες περιπτώσεις όπου δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί άλλη θεραπεία.

Επειδή το Karvezide περιέχει υδροχλωροθειαζίδη, δεν συνιστάται κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης. Θα πρέπει να γίνει αλλαγή σε μία κατάλληλη εναλλακτική θεραπεία, πριν από μία προγραμματισμένη εγκυμοσύνη.

### Θηλασμός

#### *Ανταγωνιστές του Υποδοχέως της Αγγειοτασίνης II (AIIIRAs)*

Δεδομένου ότι δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του Karvezide κατά τη διάρκεια του θηλασμού, το Karvezide δε συνιστάται και προτιμώνται εναλλακτικές θεραπείες με καλύτερα καθιερωμένη εικόνα ασφάλειας κατά τη διάρκεια της γαλουχίας, ιδιαίτερα όταν πρόκειται για το θηλασμό νεογέννητου ή πρόωρου βρέφους.

Δεν είναι γνωστό εάν η ιβεσαρτάνη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Τα διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα σε αρουραίους έδειξαν απέκκριση της ιβεσαρτάνης ή των μεταβολιτών της στο γάλα (για λεπτομέρειες βλέπε παράγραφο 5.3).

### *Υδροχλωροθειαζίδη*

Η υδροχλωροθειαζίδη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα σε μικρές ποσότητες. Τα θειαζίδια σε ψηλές δόσεις που προκαλούν έντονη διούρηση μπορεί να αναστείλουν την παραγωγή γάλακτος. Η χρήση του Karvezide κατά τη διάρκεια του θηλασμού δεν συνιστάται. Εάν το Karvezide χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια του θηλασμού, οι δόσεις πρέπει να διατηρηθούν όσο πιο χαμηλά γίνεται.

### Γονιμότητα

Η ιβεσαρτάνη δεν είχε επίδραση στην γονιμότητα αρουραίων που έλαβαν θεραπεία και στους απογόνους τους μέχρι τα επίπεδα δόσης που προκαλούν τα πρώτα σημάδια της γονικής τοξικότητας (βλέπε παράγραφο 5.3).

#### 4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Με βάση τις φαρμακοδυναμικές του ιδιότητες, το Karvezide είναι απίθανο να επηρεάζει την ικανότητα οδήγησης και χρήσης μηχανών. Όταν οδηγεί κανείς οχήματα ή χειρίζεται μηχανές, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι μπορεί να εκδηλωθούν περιστασιακά ζάλη ή εξάντληση μπορεί να εμφανισθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας της υπέρτασης.

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

##### Συνδυασμός ιβεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης

Μεταξύ 898 υπέρτασικών ασθενών που έλαβαν διάφορες δόσεις ιβεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης (εύρος: 37,5 mg/6,25 mg έως 300 mg/25 mg) σε μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, το 29,5% των ασθενών εμφάνισε ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου ήταν ζάλη (5,6%), κόπωση (4,9%), ναυτία/έμετος (1,8%) και μη φυσιολογική ούρηση (1,4%). Επιπλέον, στις μελέτες επίσης παρατηρήθηκαν συχνά αυξήσεις του αζώτου της ουρίας αίματος (BUN) (2,3%), της κινάσης της κρεατίνης (1,7%) και της κρεατινίνης (1,1%).

Ο Πίνακας 1 παραθέτει τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατηρήθηκαν από αυθόρμητες αναφορές και σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές.

Η συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που αναφέρονται παρακάτω έχει ορισθεί με βάση την σύμβαση που ακολουθεί:

πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

**Πίνακας 1:** Ανεπιθύμητες Αντιδράσεις σε Ελεγχόμενες με Εικονικό Φάρμακο Κλινικές Δοκιμές και Αυθόρμητες Αναφορές

<i>Έρευνες:</i>	Συχνές:	αυξήσεις του αζώτου της ουρίας αίματος (BUN), κρεατινίνης και κινάσης της κρεατίνης
	Όχι συχνές:	μειώσεις του καλίου και νατρίου του ορού
<i>Καρδιακές διαταραχές:</i>	Όχι συχνές:	συγκοπή, υπόταση, ταχυκαρδία, οίδημα
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος:</i>	Συχνές:	ζάλη
	Όχι συχνές:	ορθοστατική ζάλη
	Μη γνωστές:	κεφαλαλγία
<i>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου:</i>	Μη γνωστές:	εμβοές
<i>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου:</i>	Μη γνωστές:	βήχας
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού:</i>	Συχνές:	ναυτία/έμετος
	Όχι συχνές:	διάρροια
	Μη γνωστές:	δυσπεψία, δυσγευσία
<i>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:</i>	Συχνές:	μη φυσιολογική ούρηση
	Μη γνωστές:	έκπτωση νεφρικής λειτουργίας περιλαμβανομένων μεμονωμένων περιπτώσεων νεφρικής ανεπάρκειας σε ασθενείς με κίνδυνο (βλέπε παράγραφο 4.4)
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού</i>	Όχι συχνές:	οίδημα άκρου



**Πίνακας 1:** Ανεπιθύμητες Αντιδράσεις σε Ελεγχόμενες με Εικονικό Φάρμακο Κλινικές Δοκιμές και Αυθόρμητες Αναφορές

<i>συστήματος και του συνδετικού ιστού:</i>	Μη γνωστές:	αρθραλγία, μυαλγία
<i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:</i>	Μη γνωστές:	υπερκαλιαιμία
<i>Αγγειακές διαταραχές:</i>	Όχι συχνές:	έξαψη
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:</i>	Συχνές:	κόπωση
<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:</i>	Μη γνωστές:	περιστατικά αντιδράσεων υπερευαισθησίας όπως αγγειοοίδημα, εξάνθημα, κνίδωση
<i>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:</i>	Όχι συχνές: Μη γνωστές:	ίκτερος ηπατίτιδα, μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία
<i>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού:</i>	Όχι συχνές:	σεξουαλική δυσλειτουργία, αλλαγές της γενετήσιας ορμής

Συμπληρωματική πληροφόρηση για τα μεμονωμένα συστατικά: επιπλέον των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που αναφέρθηκαν παραπάνω για το προϊόν του συνδυασμού, άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί στο παρελθόν με ένα από τα μεμονωμένα συστατικά, μπορεί να αποτελούν δυνητικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις με το Karvezide. Οι παρακάτω Πίνακες 2 και 3 αναφέρουν λεπτομερώς τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν για κάθε ένα από τα συστατικά του Karvezide ξεχωριστά.

**Πίνακας 2:** Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν με τη χρήση μόνο **ιρβεσαρτάνης**

<i>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος:</i>	Μη γνωστές:	θρομβοπενία
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:</i>	Όχι συχνές:	θωρακικό άλγος
<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:</i>	Μη γνωστές:	αναφυλακτική αντίδραση, αναφυλακτική καταπληξία

**Πίνακας 3:** Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν με τη χρήση μόνο **υδροχλωροθειαζίδης**

<i>Έρευνες:</i>	Μη γνωστές:	ηλεκτρολυτικές διαταραχές (περιλαμβανομένων υποκαλιαιμίας και υπονατρίαμίας, βλέπε παράγραφο 4.4), υπερουριχαιμία, γλυκοζουρία, υπεργλυκαιμία, αυξήσεις της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων
<i>Καρδιακές διαταραχές:</i>	Μη γνωστές:	καρδιακές αρρυθμίες
<i>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος:</i>	Μη γνωστές:	απλαστική αναιμία, καταστολή του μυελού των οστών, ουδετεροπενία/ακοκκιοκυτταραιμία, αιμολυτική αναιμία, λευκοπενία, θρομβοπενία
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος:</i>	Μη γνωστές:	ίλιγγος, παραισθησία, αίσθημα κενής κεφαλής, ανησυχία
<i>Οφθαλμικές διαταραχές:</i>	Μη γνωστές:	παροδική θαμπή όραση, ξανθοπία, οξεία μυωπία και δευτεροπαθές οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας
<i>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου:</i>	Μη γνωστές:	αναπνευστική δυσχέρεια (περιλαμβανομένης πνευμονίτιδας και πνευμονικού οιδήματος)

**Πίνακας 3:** Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν με τη χρήση μόνο υδροχλωροθειαζίδης

<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού:</i>	Μη γνωστές:	παγκρεατίτιδα, ανορεξία, διάρροια, δυσκοιλιότητα, ερεθισμός του στομάχου, σιελαδενίτιδα, απώλεια όρεξης
<i>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:</i>	Μη γνωστές:	διάμεση νεφρίτιδα, νεφρική δυσλειτουργία
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:</i>	Μη γνωστές:	αναφυλακτικές αντιδράσεις, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, νεκρωτική αγγειίτιδα (αγγειίτιδα, δερματική αγγειίτιδα), δερματικές αντιδράσεις προσομοιάζουσες προς ερυθματώδη λύκο, επανενεργοποίηση δερματικού ερυθματώδους λύκου, αντιδράσεις φωτοευαισθησίας, εξάνθημα, κνίδωση
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού:</i>	Μη γνωστές:	αδυναμία, μυϊκός σπασμός
<i>Αγγειακές διαταραχές:</i>	Μη γνωστές:	ορθοστατική υπόταση
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:</i>	Μη γνωστές:	πυρετός
<i>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:</i>	Μη γνωστές:	ίκτηρος (ενδοηπατικός χολοστατικός ίκτηρος)
<i>Ψυχιατρικές διαταραχές:</i>	Μη γνωστές:	κατάθλιψη, διαταραχές ύπνου
<i>Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)</i>	Μη γνωστές:	Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος (βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και καρκίνωμα του πλακώδους επιθηλίου)

Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος: Βάσει των διαθέσιμων δεδομένων από επιδημιολογικές μελέτες έχει παρατηρηθεί συσχέτιση μεταξύ υδροχλωροθειαζίδης και μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος εξαρτώμενη από αθροιστική δόση υδροχλωροθειαζίδης (βλ. επίσης παραγράφους 4.4 και 5.1).

Οι δοσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες της υδροχλωροθειαζίδης (ιδιαίτερα διαταραχές ηλεκτρολυτών) μπορεί να αυξηθούν κατά τη τιτλοποίηση της υδροχλωροθειαζίδης.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

#### 4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν ειδικές πληροφορίες για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με το Karvezide. Ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται εντατικά και η θεραπεία θα πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική. Η αντιμετώπιση εξαρτάται από τον χρόνο που χορηγήθηκε το φάρμακο και από την σοβαρότητα των συμπτωμάτων. Προτεινόμενα μέτρα περιλαμβάνουν πρόκληση εμέτου και/ή πλύση στομάχου. Ο ενεργός άνθρακας μπορεί να είναι χρήσιμος στην αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας. Οι ηλεκτρολύτες του ορού και η κρεατινίνη πρέπει να παρακολουθούνται συχνά. Εάν εμφανισθεί υπόταση, ο ασθενής πρέπει να τοποθετηθεί σε ύπτια θέση, και να αναπληρωθούν γρήγορα οι ηλεκτρολύτες και ο ενδαγγειακός όγκος.

Οι πιο πιθανές εκδηλώσεις υπερδοσολογίας της ιβεσαρτάνης που αναμένονται είναι υπόταση και ταχυκαρδία. Μπορεί επίσης να εκδηλωθεί και βραδυκαρδία.

Η υπερδοσολογία με υδροχλωροθειαζίδη συσχετίζεται με μείωση των ηλεκτρολυτών (υποκαλιαιμία, υποχλωραιμία, υπονατρίαμια) και αφυδάτωση που εμφανίζεται ως αποτέλεσμα της έντονης διούρησης. Τα πιο συχνά σημεία και συμπτώματα υπερδοσολογίας είναι η ναυτία και η υπνηλία. Η υποκαλιαιμία μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα μυϊκούς σπασμούς και/ή να επιτείνει τις καρδιακές αρρυθμίες που σχετίζονται με ταυτόχρονη χορήγηση γλυκοσίδων της δακτυλίτιδας ή συγκεκριμένων αντιαρρυθμικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Η ιβεσαρτάνη δεν απομακρύνεται με αιμοκάθαρση. Ο βαθμός στον οποίο η υδροχλωροθειαζίδη απομακρύνεται με αιμοκάθαρση δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: ανταγωνιστές αγγειοτασίνης-II, συνδυασμοί:  
Κωδικός ATC: C09DA04.

#### Μηχανισμός δράσης

Το Karvezide είναι ένας συνδυασμός ενός ανταγωνιστή των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II, της ιβεσαρτάνης, και ενός θειαζιδικού διουρητικού, της υδροχλωροθειαζίδης. Ο συνδυασμός αυτών των συστατικών έχει μία αθροιστική αντιυπερτασική δράση, μειώνοντας την αρτηριακή πίεση σε μεγαλύτερο βαθμό σε σχέση με το κάθε συστατικό μόνο του.

Η ιβεσαρτάνη είναι ισχυρός δραστικός, από του στόματος, εκλεκτικός ανταγωνιστής των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II (AT<sub>1</sub> subtype). Αναμένεται να αποκλείει όλες τις δράσεις της αγγειοτασίνης-II στις οποίες μεσολαβεί ο υποδοχέας AT<sub>1</sub>, ανεξάρτητα από την πηγή ή την οδό σύνθεσης της αγγειοτασίνης-II. Ο εκλεκτικός ανταγωνισμός των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II (AT<sub>1</sub>) προκαλεί αυξήσεις στα επίπεδα της ρενίνης του πλάσματος και στα επίπεδα της αγγειοτασίνης-II και μείωση στη συγκέντρωση της αλδοστερόνης του πλάσματος. Τα επίπεδα καλίου του ορού δεν επηρεάζονται σημαντικά από τη χορήγηση μόνο της ιβεσαρτάνης στις συνιστώμενες δόσεις σε ασθενείς που δεν διατρέχουν κίνδυνο διαταραχής του ισοζυγίου των ηλεκτρολυτών (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5). Η ιβεσαρτάνη δεν αναστέλλει το ΜΕΑ (κινινάση-II), ένα ένζυμο το οποίο συμμετέχει στην παραγωγή της αγγειοτασίνης-II και επίσης διασπά τη βραδυκινίνη σε ανενεργούς μεταβολίτες. Η ιβεσαρτάνη δεν χρειάζεται μεταβολική ενεργοποίηση για τη δράση του.

Η υδροχλωροθειαζίδη είναι ένα θειαζιδικό διουρητικό. Ο μηχανισμός αντιυπερτασικής δράσης των θειαζιδικών διουρητικών δεν είναι πλήρως γνωστός. Τα θειαζιδικά επηρεάζουν τους μηχανισμούς επαναπορρόφησης των ηλεκτρολυτών των νεφρικών σωληναρίων, αυξάνοντας άμεσα την απέκκριση νατρίου και χλωρίου σε κατά προσέγγιση ισοδύναμες ποσότητες. Η διουρητική δράση της υδροχλωροθειαζίδης μειώνει τον όγκο του πλάσματος, αυξάνει τη δράση της ρενίνης του πλάσματος αυξάνει την έκκριση της αλδοστερόνης, με επακόλουθες αυξήσεις στην απώλεια καλίου και διττανθρακικών από τα ούρα και μειώσεις στο κάλιο του ορού. Πιθανώς μέσω του αποκλεισμού του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, η συγχορήγηση της ιβεσαρτάνης τείνει να αναστρέψει την απώλεια του καλίου, που σχετίζεται με αυτά τα διουρητικά. Με την υδροχλωροθειαζίδη η πρώτη διούρηση εμφανίζεται σε 2 ώρες και φθάνει στο μέγιστο αποτέλεσμα σε περίπου 4 ώρες, ενώ η δράση διαρκεί για περίπου 6-12 ώρες.

Ο συνδυασμός υδροχλωροθειαζίδης και ιβεσαρτάνης προκαλεί δόσοεξαρτώμενες αθροιστικές μειώσεις της αρτηριακής πίεσης εντός των ορίων των θεραπευτικών δόσεών τους. Η προσθήκη 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης σε 300 mg ιβεσαρτάνης μία φορά ημερησίως σε ασθενείς που δεν ελέγχονταν ικανοποιητικώς με μόνο 300 mg ιβεσαρτάνη είχε ως αποτέλεσμα περαιτέρω μειώσεις της διαστολικής αρτηριακής πίεσης διορθωμένης σε σχέση με το placebo, που φθάνουν κατά τη φάση της

μικρότερης επίδρασης του φαρμάκου (24 ώρες μετά από τη δόση) τα 6,1 mm Hg. Ο συνδυασμός 300 mg ιβεσαρτάνης και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης είχε σαν αποτέλεσμα ολικές μειώσεις της συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης στις οποίες έχει γίνει προσαρμογή σύμφωνα με την ομάδα του placebo μέχρι 13,6/11,5 mm Hg.

Περιορισμένα κλινικά δεδομένα (7 από τους 22 ασθενείς) υποδηλώνουν ότι ασθενείς που δεν ρυθμίζονται με 300 mg/12,5 mg μπορεί να ανταποκριθούν όταν τιτλοποιηθούν προς τα πάνω με 300 mg/25 mg. Στους ασθενείς αυτούς, παρατηρήθηκε μια αυξητική επίδραση μείωσης της πίεσης του αίματος τόσο για τη συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) όσο και για τη διαστολική αρτηριακή πίεση (ΔΑΠ) (13,3 και 8,3 mm Hg, αντίστοιχα).

Σε ασθενείς με ελαφρά έως μέτρια υπέρταση, η χορήγηση μίας δόσης την ημέρα 150 mg ιβεσαρτάνης και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης έδωσε μειώσεις της προσαρμοσμένης σύμφωνα με την ομάδα του placebo συστολικής/διαστολικής μέσης αρτηριακής πίεσης που φτάνουν κατά τη φάση της μικρότερης επίδρασης του φαρμάκου (24 ώρες μετά από την δόση) τα 12,9/6,9 mm Hg. Οι μέγιστες επιδράσεις εμφανίστηκαν μετά από 3-6 ώρες. Όταν εκτιμήθηκε με περιπατητική παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης, ο συνδυασμός 150 mg ιβεσαρτάνης και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης μία φορά ημερησίως, πέτυχε σταθερή μείωση της αρτηριακής πίεσης κατά την διάρκεια περιόδου 24 ωρών, με μέσες 24 ωρες μειώσεις της συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης στις οποίες έχει γίνει προσαρμογή σύμφωνα με την ομάδα του placebo κατά 15,8/10,0 mm Hg. Οι μετρήσεις οι οποίες έγιναν με την μέθοδο 24 ωρης παρακολούθησης της αρτηριακής πίεσης έδειξαν ότι το Karvezide 150 mg/12,5 mg εμφανίζει ένα εύρος μέγιστης και ελάχιστης διακύμανσης της τάξης του 100%. Οι μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης οι οποίες έγιναν στο ιατρείο με υδραργυρικό πιεσόμετρο ήταν 68% και 76% για Karvezide 150 mg/12,5 mg και Karvezide 300 mg/12,5 mg αντίστοιχως. Αυτές οι 24 ωρες δράσεις παρατηρήθηκαν χωρίς υπερβολική ελάττωση της αρτηριακής πίεσης στην αιχμή και είναι σύμφωνες με την ασφαλή και αποτελεσματική πτώση της αρτηριακής πίεσης για το διάστημα που μεσολαβεί για χορήγηση μία φορά ημερησίως.

Στους ασθενείς που δεν ελέγχονται ικανοποιητικά μόνο με 25 mg υδροχλωροθειαζίδης, η προσθήκη ιβεσαρτάνης, έδωσε μία πρόσθετη μέση μείωση της συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης μετά από προσαρμογή σύμφωνα με την ομάδα του placebo κατά 11,1/7,2 mm Hg.

Το αποτέλεσμα της ελάττωσης της αρτηριακής πίεσης είναι εμφανές μετά από την πρώτη δόση του συνδυασμού ιβεσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης, και παραμένει σημαντικό για διάστημα 1-2 εβδομάδων, ενώ το μέγιστο αποτέλεσμα επιτυγχάνεται σε 6-8 εβδομάδες. Σε μελέτες παρακολούθησης μακράς διάρκειας η δράση της ιβεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης διατηρήθηκε για περισσότερο από ένα χρόνο. Αν και το φαινόμενο επανεμφάνισης της υπέρτασης (rebound) δεν έχει ειδικά μελετηθεί με το Karvezide το φαινόμενο αυτό δεν έχει παρατηρηθεί ούτε με την ιβεσαρτάνη ούτε με την υδροχλωροθειαζίδη.

Η επίδραση του συνδυασμού ιβεσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης στη νοσηρότητα και θνησιμότητα δεν έχει μελετηθεί. Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι η μακροχρόνια θεραπεία με υδροχλωροθειαζίδια ελαττώνει τον κίνδυνο νοσηρότητας και θνησιμότητας από καρδιαγγειακά αίτια.

Δεν παρατηρείται διαφορά στην ανταπόκριση στο Karvezide, που να σχετίζεται με την ηλικία ή το φύλο. Όπως συμβαίνει και με τα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που επιδρούν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης, μαύροι υπερτασικοί ασθενείς έχουν αξιοσημείωτα χαμηλότερη ανταπόκριση στη μονοθεραπεία με ιβεσαρτάνη. Όταν η ιβεσαρτάνη χορηγείται ταυτόχρονα με μικρή δόση υδροχλωροθειαζίδης (π.χ. 12,5 mg ημερησίως) η αντιυπερτασική ανταπόκριση στους μαύρους ασθενείς πλησιάζει εκείνη των μη μαύρων ασθενών.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Karvezide ως αρχική θεραπεία για σοβαρή υπέρταση (οριζόμενη ως τιμή ΔΑΠ σε καθιστή θέση  $\geq 110$  mmHg) αξιολογήθηκε στο πλαίσιο μιας πολυκεντρικής, τυχαιοποιημένης, διπλής-τυφλής, ενεργά ελεγχόμενης, παράλληλων ομάδων, διάρκειας 8 εβδομάδων μελέτης. Ένα σύνολο 697 ασθενών τυχαιοποιήθηκε με αναλογία 2:1 είτε σε

ιρβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 150 mg/12,5 mg είτε ιρβεσαρτάνη 150 mg, και επιβλήθηκε συστηματική τιτλοδότηση (προτού να εκτιμηθεί η ανταπόκριση στη χαμηλότερη δόση) μετά από μια εβδομάδα σε ιρβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 300 mg/25 mg ή ιρβεσαρτάνη 300 mg, αντίστοιχα.

Στη μελέτη περιελήφθησαν άρρενες κατά 58%. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 52,5 έτη, το 13% ήταν ηλικίας  $\geq 65$  ετών, ενώ μόλις 2% ήταν ηλικίας  $\geq 75$  ετών. Δώδεκα επί τοις εκατό (12%) των ασθενών ήταν διαβητικοί, 34% ήταν υπερλιπιδαιμικοί και η πλέον συνήθης καρδιαγγειακή πάθηση ήταν σταθερή στηθάγχη σε 3,5% των συμμετεχόντων.

Ο κύριος στόχος της μελέτης αυτής ήταν να συγκριθεί το ποσοστό των ασθενών των οποίων η ΔΑΠ σε καθιστή θέση ήταν ελεγχόμενη (ΔΑΠ σε καθιστή θέση  $< 90$  mmHg) στην Εβδομάδα 5 της αγωγής. Σε σαράντα επτά επί τοις εκατό (47,2%) των ασθενών που έλαβαν το συνδυασμό επιτεύχθηκε κατώτατη ΔΑΠ σε καθιστή θέση  $< 90$  mmHg σε σύγκριση με 33,2% των ασθενών στην ομάδα της ιρβεσαρτάνης ( $p = 0,0005$ ). Η μέση αρχική αρτηριακή πίεση ήταν περίπου 172/113 mmHg σε κάθε ομάδα θεραπείας και οι μειώσεις ΣΑΠ/ΔΑΠ σε καθιστή θέση στις πέντε εβδομάδες ήταν 30,8/24,0 mmHg και 21,1/19,3 mmHg για την ιρβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη και την ιρβεσαρτάνη αντίστοιχα ( $p < 0,0001$ ).

Τα είδη και οι συχνότητες εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν για τους ασθενείς που έλαβαν το συνδυασμό, ήταν παρόμοιες με την εικόνα των ανεπιθύμητων ενεργειών για τους ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία. Κατά τη διάρκεια των 8 εβδομάδων της αγωγής, δεν αναφέρθηκαν επεισόδια συγκοπής σε καμιά ομάδα θεραπείας. Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν στις ομάδες που λάμβαναν το συνδυασμό ή μονοθεραπεία ήταν: υπόταση σε ποσοστό 0,6% και 0%, και ζάλη σε ποσοστό 2,8% και 3,1%, αντίστοιχα.

#### Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης – αγγειοτασίνης –αλδοστερόνης (PAA)

Δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες (η ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) και η VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) έχουν εξετάσει τη χρήση του συνδυασμού ενός αναστολέα ΜΕΑ με έναν αποκλειστή των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II.

Η ONTARGET ήταν μία μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής ή εγκεφαλικής αγγειακής νόσου ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 συνοδευόμενο από ένδειξη βλάβης τελικού οργάνου.

Η VA NEPHRON-D ήταν μία μελέτη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και διαβητική νεφροπάθεια

Αυτές οι μελέτες δεν έχουν δείξει σημαντική ωφέλιμη επίδραση στις νεφρικές και/ή στις καρδιαγγειακές εκβάσεις και τη θνησιμότητα, ενώ παρατηρήθηκε ένας αυξημένος κίνδυνος υπερκαλιαιμίας, οξείας νεφρικής βλάβης και/ή υπότασης σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία. Δεδομένων των παρόμοιων φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων, αυτά τα αποτελέσματα είναι επίσης σχετικά για άλλους αναστολείς ΜΕΑ και αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II.

Ως εκ τούτου οι αναστολείς ΜΕΑ και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Η ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) ήταν μία μελέτη σχεδιασμένη να ελέγξει το όφελος της προσθήκης αλισκιρένης σε μία πρότυπη θεραπεία με έναν αναστολέα ΜΕΑ ή έναν αποκλειστή υποδοχέων αγγειοτενσίνης II σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και χρόνια νεφρική νόσο, καρδιαγγειακή νόσο ή και τα δύο. Η μελέτη διεκόπη πρόωρα λόγω ενός αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων εκβάσεων. Ο καρδιαγγειακός θάνατος και το εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν και τα δύο αριθμητικά συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και τα ανεπιθύμητα συμβάντα και τα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα ενδιαφέροντος (υπερκαλιαιμία, υπόταση και νεφρική δυσλειτουργία) αναφέρθηκαν συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

### Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος:

Βάσει των διαθέσιμων δεδομένων από επιδημιολογικές μελέτες, παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ της υδροχλωροθειαζίδης και του μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος εξαρτώμενη από αθροιστική δόση υδροχλωροθειαζίδης. Διενεργήθηκε μελέτη σε πληθυσμό όπου περιλαμβάνονται 71.533 ασθενείς με βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και 8.629 ασθενείς με καρκίνωμα του πλακώδους επιθηλίου έναντι πληθυσμού μαρτύρων όπου περιλαμβάνονται 1.430.833 και 172.462 υποκείμενα, αντίστοιχα. Η χρήση υψηλής δόσης υδροχλωροθειαζίδης ( $\geq 50,000$  mg αθροιστικά) συσχετίστηκε με προσαρμοσμένη αναλογία πιθανοτήτων 1,29 (95% ΔΕ: 1,23-1,35) για το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και 3,98 (95% ΔΕ: 3,68-4,31) για το καρκίνωμα πλακώδους επιθηλίου. Τόσο για το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα όσο και για το καρκίνωμα πλακώδους επιθηλίου παρατηρήθηκε σαφής σχέση αθροιστικής δόσης-απόκρισης. Στο πλαίσιο άλλης μελέτης καταδείχθηκε πιθανή συσχέτιση μεταξύ του καρκίνου των χειλιών (καρκίνωμα πλακώδους επιθηλίου) και της έκθεσης στην υδροχλωροθειαζίδη: 633 περιστατικά καρκίνου των χειλιών συγκρίθηκαν με 63.067 μάρτυρες, με τη χρήση στρατηγικής δειγματοληψίας στην ομάδα ατόμων σε κίνδυνο. Καταδείχθηκε σχέση αθροιστικής δόσης-απόκρισης με προσαρμοσμένη αναλογία πιθανοτήτων 2,1 (95% ΔΕ: 1,7-2,6) που αυξανόταν σε 3,9 (3,0-4,9) στην περίπτωση υψηλής δόσης (~25.000 mg) και με αναλογία πιθανοτήτων 7,7 (5,7-10,5) για την υψηλότερη αθροιστική δόση (~100.000 mg) (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Η ταυτόχρονη χορήγηση υδροχλωροθειαζίδης και ιβεσαρτάνης δεν έχει καμία επίδραση στην φαρμακοκινητική και των δύο φαρμακευτικών προϊόντων.

### Απορρόφηση

Η ιβεσαρτάνη και η υδροχλωροθειαζίδη είναι δραστικά συστατικά χορηγούμενα από το στόμα και δεν χρειάζονται βιομετασχηματισμό για την δράση τους. Κατά την από του στόματος χορήγηση του Karvezide η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι 60-80% και 50-80% για ιβεσαρτάνη και υδροχλωροθειαζίδη αντίστοιχως. Η τροφή δεν επηρεάζει την βιοδιαθεσιμότητα του Karvezide. Η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα εμφανίζεται 1,5-2 ώρες μετά την χορήγηση από το στόμα για την ιβεσαρτάνη και 1-2,5 ώρες για την υδροχλωροθειαζίδη.

### Κατανομή

Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος της ιβεσαρτάνης είναι περίπου 96%, ενώ η δέσμευση από τα κυτταρικά συστατικά του αίματος ασήμαντη. Ο όγκος κατανομής της ιβεσαρτάνης είναι 53-93 λίτρα. Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος της υδροχλωροθειαζίδης είναι 68% και ο φαινομενικός όγκος κατανομής 0,83-1,14 l/kg.

### Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η ιβεσαρτάνη εμφανίζει γραμμική και ανάλογη με τη δόση φαρμακοκινητική συμπεριφορά στο εύρος δόσεων από 10 έως 600 mg. Παρατηρήθηκε μία λιγότερο από αναλογική αύξηση στην απορρόφηση, μετά την από του στόματος χορήγηση, με δόσεις μεγαλύτερες από 600 mg. Ο μηχανισμός αυτής της δράσης είναι άγνωστος. Η ολική σωματική και νεφρική κάθαρση είναι 157-176 και 3,0-3,5 ml/min, αντίστοιχα. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής της ιβεσαρτάνης είναι 11-15 ώρες. Οι συγκεντρώσεις του πλάσματος στη σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνονται εντός 3 ημερών μετά από την έναρξη της αγωγής με μία δόση την ημέρα. Μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις μία φορά την ημέρα, η συσσώρευση της ιβεσαρτάνης στο αίμα που παρατηρείται είναι περιορισμένη (< 20%). Σε μία μελέτη, παρατηρήθηκαν ελαφρά υψηλότερες συγκεντρώσεις ιβεσαρτάνης σε υπερτασικές γυναίκες. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά στον χρόνο ημίσειας ζωής και τη συσσώρευση της ιβεσαρτάνης. Καμία δοσολογική προσαρμογή δεν είναι απαραίτητη σε γυναίκες ασθενείς. Οι τιμές AUC και  $C_{max}$  ήταν επίσης ελαφρώς μεγαλύτερες σε ηλικιωμένα άτομα ( $\geq 65$  ετών) σε σχέση με τις τιμές στα νεαρά άτομα (18-40 ετών). Ωστόσο, ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής δεν επηρεάστηκε σημαντικά. Καμία δοσολογική προσαρμογή δεν είναι απαραίτητη σε ηλικιωμένους.Ο

μέσος χρόνος ημίσειας ζωής στο πλάσμα της υδροχλωροθειαζίδης αναφέρθηκε ότι κυμαίνεται από 5-15 ώρες.

### Βιομετασχηματισμός

Μετά από του στόματος ή ενδοφλέβια χορήγηση  $^{14}\text{C}$  ιβεσαρτάνης, το 80-85% της ραδιενέργειας που κυκλοφορεί στο πλάσμα αποδίδεται στην ιβεσαρτάνη που δεν έχει μεταβολισθεί. Η ιβεσαρτάνη μεταβολίζεται από το ήπαρ με γλυκουρονική σύζευξη και οξείδωση. Ο σημαντικότερος μεταβολίτης που κυκλοφορεί είναι τη γλυκουρονική ιβεσαρτάνη (κατά προσέγγιση 6%). *In vitro* μελέτες υποδεικνύουν ότι η ιβεσαρτάνη οξειδώνεται πρωτίστως από το ένζυμο CYP2C9 του κυτοχρώματος P450. Το ισοένζυμο CYP3A4 έχει αμελητέα δράση.

### Αποβολή

Η ιβεσαρτάνη και οι μεταβολίτες του απεκκρίνονται τόσο από τη χολική όσο και τη νεφρική οδό. Έπειτα από χορήγηση από το στόμα ή από ενδοφλέβια χορήγηση  $^{14}\text{C}$  της ιβεσαρτάνης, περίπου το 20% της ραδιενέργειας ανακτάται στα ούρα και το υπόλοιπο στα κόπρανα. Λιγότερο από 2% της δόσης απεκκρίνεται στα ούρα ως αναλλοίωτη ιβεσαρτάνη. Η υδροχλωροθειαζίδη δεν μεταβολίζεται αλλά αποβάλλεται ταχέως από τους νεφρούς. Τουλάχιστον το 61% της από του στόματος χορήγησης αποβάλλεται αμετάβλητο μέσα σε 24 ώρες. Η υδροχλωροθειαζίδη διαπερνά τον πλακούντα αλλά όχι τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και εκκρίνεται στο μητρικό γάλα.

### Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας

Σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας ή σε εκείνους που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της ιβεσαρτάνης δεν μεταβάλλονται σημαντικά. Η ιβεσαρτάνη δεν απομακρύνεται με αιμοκάθαρση. Σε ασθενή με κάθαρση κρεατινίνης < 20 ml/min, ο χρόνος ημίσειας ζωής της υδροχλωροθειαζίδης αναφέρθηκε ότι αυξάνεται στις 21 ώρες.

### Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια κίρρωση του ήπατος, οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της ιβεσαρτάνης δεν μεταβάλλονται σημαντικά. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σε ασθενείς με σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας.

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

### Ιβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη

Η πιθανή τοξικότητα του συνδυασμού ιβεσαρτάνης/ υδροχλωροθειαζίδης μετά από του στόματος χορήγηση έχει αξιολογηθεί σε αρουραίους και πιθήκους macacus σε μελέτες που διήρκεσαν 6 μήνες. Δεν παρατηρήθηκαν τοξικολογικά ευρήματα σχετικά με την θεραπευτική χρήση στους ανθρώπους. Οι ακόλουθες αλλαγές που παρατηρήθηκαν σε αρουραίους και πιθήκους macacus που ελάμβαναν συνδυασμό ιβεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης σε δόσεις 10/10 και 90/90 mg/kg/ημερησίως, παρατηρήθηκαν επίσης με το κάθε ένα από τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα μόνο του και/ή ήταν δευτερογενείς από τις μειώσεις της αρτηριακής πίεσης (δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές τοξικολογικές αλληλεπιδράσεις):

- μεταβολές στους νεφρούς, χαρακτηριζόμενες από ελαφρές αυξήσεις της ουρίας και κρεατινίνης στον ορό και υπερπλασία/υπερτροφία της παρασπειραματικής συσκευής που είναι άμεσο αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης της ιβεσαρτάνης με το σύστημα ρενίνης –αγγειοτασίνης,
- ελαφρές μειώσεις στις παραμέτρους των ερυθροκυττάρων (ερυθροκύτταρα, αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης),
- αποχρωματισμός του βλεννογόνου του στομάχου, έλκη και εστιακή νέκρωση του γαστρικού βλεννογόνου παρατηρήθηκαν σε μερικά ποντίκια σε μία μελέτη τοξικότητας διάρκειας 6 μηνών με ιβεσαρτάνη 90 mg/kg/ημερησίως, υδροχλωροθειαζίδη 90 mg/kg/ημερησίως, και ιβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 10/10 mg/kg/ημερησίως. Αυτές οι βλάβες δεν παρατηρήθηκαν στους πιθήκους macacus,

- μειώσεις του καλίου του ορού, λόγω της υδροχλωροθειαζίδης και μερική πρόληψη των μειώσεων όταν η υδροχλωροθειαζίδα χορηγήθηκε σε συνδυασμό με ιβεσαρτάνη.

Οι περισσότερες από τις ανωτέρω αναφερόμενες δράσεις φαίνεται ότι οφείλονται στην φαρμακολογική δράση της ιβεσαρτάνης, (αποκλειστής της προκαλούμενης από την αγγειοτασίνη-II αναστολής της ελευθέρωσης ρενίνης, με ενεργοποίηση των κυττάρων που παράγουν ρενίνη) και που παρουσιάζονται επίσης με τους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης. Αυτά τα ευρήματα φαίνεται ότι δεν έχουν σχέση με την χρήση θεραπευτικών δόσεων ιβεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης στους ανθρώπους.

Δεν παρατηρήθηκαν τερατογόνες επιδράσεις σε αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκε συνδυασμός ιβεσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης σε δόσεις που προκάλεσαν τοξικότητα στη μητέρα. Οι επιδράσεις του συνδυασμού ιβεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης στη γονιμότητα δεν έχουν αξιολογηθεί σε μελέτες σε ζώα, καθώς δεν υπάρχει ένδειξη ανεπιθυμητών ενεργειών στη γονιμότητα σε ζώα ή ανθρώπους είτε με ιβεσαρτάνη είτε με υδροχλωροθειαζίδα, όταν χορηγήθηκαν το καθένα ξεχωριστά. Ωστόσο ένας άλλος ανταγωνιστής της αγγειοτασίνης-II επηρέασε τις παραμέτρους της γονιμότητας σε μελέτες σε ζώα όταν χορηγήθηκε μόνος του. Αυτά τα ευρήματα παρατηρήθηκαν επίσης σε χαμηλότερες δόσεις αυτού του ανταγωνιστή της αγγειοτασίνης II όταν χορηγήθηκε σε συνδυασμό με υδροχλωροθειαζίδα.

Δεν υπήρξε καμία ένδειξη μεταλλαξογένεσης ή κλαστογένεσης (πρόκληση θραύσης των χρωμοσωμάτων) με το συνδυασμό ιβεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης. Το δυναμικό καρκινογένεσης του συνδυασμού ιβεσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης δεν έχει αξιολογηθεί σε μελέτες σε ζώα.

### Ιβεσαρτάνη

Δεν υπήρξε καμία ένδειξη παθολογικής συστηματικής τοξικότητας ή τοξικότητας των οργάνων στόχων σε κλινικά σημαντικές δόσεις. Σε μη-κλινικές μελέτες ασφάλειας, υψηλές δόσεις της ιβεσαρτάνης ( $\geq 250$  mg/kg/ημέρα σε αρουραίους και  $\geq 100$  mg/kg/ημέρα σε πιθήκους macacus) προκάλεσαν ελάττωση των παραμέτρων των ερυθροκυττάρων (ερυθροκύτταρα, αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης). Σε πολύ υψηλές δόσεις ( $\geq 500$  mg/kg/ημέρα) προκλήθηκαν από την ιβεσαρτάνη σε αρουραίους και σε πιθήκους macacus εκφυλιστικές μεταβολές στους νεφρούς (όπως διάμεση νεφρίτιδα, σωληναριακή διάταση, βασεόφιλα σωληνάρια, αυξημένες συγκεντρώσεις ουρίας και κρεατινίνης του πλάσματος) και θεωρούνται δευτερογενείς των υποτασικών αποτελεσμάτων του φαρμακευτικού προϊόντος οι οποίες οδήγησαν σε μειωμένη νεφρική αιμάτωση. Επιπλέον, η ιβεσαρτάνη προκάλεσε υπερπλασία/υπερτροφία των παρασπειραματικών νεφρικών κυττάρων (σε αρουραίους σε δόσεις  $\geq 90$  mg/kg/ημέρα, σε πιθήκους macacus σε  $\geq 10$  mg/kg/ημέρα). Όλες αυτές οι μεταβολές θεωρήθηκαν ότι προκαλούνται από τη φαρμακολογική δράση της ιβεσαρτάνης. Για θεραπευτικές δόσεις ιβεσαρτάνης σε ανθρώπους, η υπερπλασία/υπερτροφία των νεφρικών παρασπειραματικών κυττάρων δεν φαίνεται να έχει κάποια σχέση.

Δεν υπήρξε καμία ένδειξη μεταλλαξογόνου δράσης, κλαστογένεσης ή καρκινογένεσης.

Η γονιμότητα και η αναπαραγωγική ικανότητα δεν επηρεάστηκαν σε μελέτες αρσενικών και θηλυκών αρουραίων ακόμα και σε από του στόματος δόσεις ιβεσαρτάνης που προκαλούν ορισμένες γονικές τοξικότητες (από 50 έως 650 mg/kg/ημέρα), συμπεριλαμβανομένης της θνησιμότητας στην υψηλότερη δόση. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές επιπτώσεις στον αριθμό των ωχρών σωματίων των ωοθηκών, των εμφυτευμάτων ή των ζωντανών εμβρύων. Η ιβεσαρτάνη δεν επηρεάζει την επιβίωση, την ανάπτυξη ή την αναπαραγωγή απογόνων. Μελέτες σε ζώα δείχνουν ότι η ραδιοσημασμένη ιβεσαρτάνη ανιχνεύεται σε έμβρυα αρουραίων και κουνελιών. Η ιβεσαρτάνη εκκρίνεται στο γάλα των αρουραίων που θηλάζουν.

Μελέτες σε πειραματόζωα με ιβεσαρτάνη έδειξαν παροδικές τοξικές επιδράσεις σε έμβρυα αρουραίων (αυξημένη διάταση πυελοκαλυκτικού συστήματος, υδροουρητήρα ή υποδόριο οίδημα), οι οποίες υποχώρησαν μετά τη γέννηση. Σε κουνέλια, παρουσιάστηκε αποβολή ή πρόωπη απορρόφηση με δόσεις που προκάλεσαν σημαντική μητρική τοξικότητα, συμπεριλαμβανομένου και του θανάτου. Δεν παρατηρήθηκαν τερατογόνες επιδράσεις σε αρουραίους ή κουνέλια.

### Υδροχλωροθειαζίδα



Αν και βρέθηκαν διαφορούμενα στοιχεία για γενετοξικές ή καρκινογενετικές επιδράσεις σε ορισμένα πειραματικά μοντέλα, εντούτοις η εκτεταμένη εμπειρία του ανθρώπου με την υδροχλωροθειαζίδα δεν έδειξε κάποια συσχέτιση μεταξύ της χορήγησής του και της αύξησης νεοπλασιών.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Πυρήνας του δισκίου:

Μονοϋδρική λακτόζη

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη

Διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη

Υπρομελλόζη

Διοξείδιο του πυριτίου

Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη:

Μονοϋδρική λακτόζη

Υπρομελλόζη

Διοξείδιο του τιτανίου

Πολυαιθυλενογλυκόλη 3000

Ερυθρό και κίτρινο οξείδιο τρισθενούς σιδήρου

Κηρός καρναούβης

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κουτιά των 14 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες από PVC/PVDC/Αλουμίνιο.

Κουτιά των 28 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες από PVC/PVDC/Αλουμίνιο.

Κουτιά των 30 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες από PVC/PVDC/Αλουμίνιο.

Κουτιά των 56 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες από PVC/PVDC/Αλουμίνιο.

Κουτιά των 84 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες από PVC/PVDC/Αλουμίνιο.

Κουτιά των 90 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες από PVC/PVDC/Αλουμίνιο.

Κουτιά των 98 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες από PVC/PVDC/Αλουμίνιο.

Κουτιά των 56 x 1 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε διάτρητες κυψέλες μονάδων μιας δόσης από PVC/PVDC/Αλουμίνιο.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie,  
F-75008 Paris – Γαλλία

## **8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/98/085/011-015  
EU/1/98/085/021  
EU/1/98/085/029  
EU/1/98/085/032

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 16 Οκτωβρίου 1998  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 16 Οκτωβρίου 2008

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Karvezide 300 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 300 mg ιβεσαρτάνη και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδη.

Έκδοχο με γνωστές δράσεις:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 89,5 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική λακτόζη).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Ροδακινί, αμφίκυρτο με ωοειδές σχήμα, με μια καρδιά σχεδιασμένη στη μια πλευρά και τον αριθμό 2876 χαραγμένο στην άλλη πλευρά.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης.

Αυτός ο σταθερός συνδυασμός ενδείκνυται σε ενήλικες ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς με μόνο ιβεσαρτάνη ή μόνο υδροχλωροθειαζίδη (βλέπε παράγραφο 5.1).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

#### Δοσολογία

Το Karvezide μπορεί να ληφθεί μια φορά ημερησίως με ή χωρίς τροφή.

Η τιτλοποίηση της δόσης με τα μεμονωμένα συστατικά (δηλαδή ιβεσαρτάνη και υδροχλωροθειαζίδη) μπορεί να προταθεί.

Όταν είναι κλινικά απαραίτητη η άμεση αλλαγή από την μονοθεραπεία σε σταθερούς συνδυασμούς μπορεί να λαμβάνεται υπόψη:

- Karvezide 150 mg/12,5 mg μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται ικανοποιητικά με υδροχλωροθειαζίδη ή ιβεσαρτάνη 150 mg σαν μονοθεραπεία.
- Karvezide 300 mg/12,5 mg μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς που δεν ελέγχονται ικανοποιητικά με ιβεσαρτάνη 300 mg ή με Karvezide 150 mg/12,5 mg.
- Karvezide 300 mg/25 mg μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς που δεν ελέγχονται ικανοποιητικά με Karvezide 300 mg/12,5 mg.

Δόσεις μεγαλύτερες από 300 mg ιβεσαρτάνη/25 mg υδροχλωροθειαζίδη μία φορά την ημέρα δεν συνιστώνται.

Όταν είναι απαραίτητο, το Karvezide μπορεί να χορηγηθεί μαζί με κάποιο άλλο αντιυπερτασικό φαρμακευτικό προϊόν (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4, 4.5 και 5.1).

#### Ειδικοί πληθυσμοί

#### Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας

Λόγω της υδροχλωροθειαζίδης το Karvezide δεν συνιστάται για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min). Γι' αυτήν την ομάδα ασθενών προτιμάται η χορήγηση διουρητικών της αγκύλης παρά θειαζιδίων. Δεν είναι απαραίτητη η ρύθμιση της δοσολογίας σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, των οποίων η κάθαρση κρεατινίνης είναι  $\geq 30$  ml/min (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

#### Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Το Karvezide δεν ενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας. Τα θειαζίδια θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας. Δεν χρειάζεται προσαρμογή της δόσης του Karvezide σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (βλέπε παράγραφο 4.3).

#### Ηλικιωμένοι

Καμία προσαρμογή της δοσολογίας του Karvezide δεν είναι απαραίτητη σε ηλικιωμένους.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η χρήση του Karvezide δεν συνιστάται σε παιδιά και εφήβους επειδή η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

#### Τρόπος χορήγησης

Από του στόματος χρήση.

### **4.3 Αντενδείξεις**

- Υπερευαίσθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1, ή σε άλλες ουσίες παράγωγα της σουλφοναμίδης (η υδροχλωροθειαζίδη είναι παράγωγο της σουλφοναμίδης)
- Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.6)
- Σοβαρή έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min)
- Επιμένουσα υποκαλιαιμία, υπερασβεστιαμία
- Σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας, χολική κίρρωση και χολόσταση
- Η ταυτόχρονη χρήση του Karvezide με προϊόντα που περιέχουν αλισκιρένη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία ( $GFR < 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (βλέπε παραγράφους 4.5 και 5.1)

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Υπόταση – Ασθενείς με μειωμένο ενδαγγειακό όγκο: το Karvezide έχει σπάνια συσχετισθεί με συμπτωματική υπόταση σε υπερτασικούς ασθενείς χωρίς άλλους παράγοντες κινδύνου για υπόταση. Συμπτωματική υπόταση αναμένεται ότι μπορεί να εμφανισθεί σε ασθενείς στους οποίους παρατηρείται μείωση του ενδαγγειακού όγκου και/ή του νατρίου, εξαιτίας εντατικής θεραπείας με διουρητικά, περιορισμένης λήψης άλατος από τη διατροφή, διάρροιας ή εμέτου. Αυτές οι καταστάσεις θα πρέπει να ρυθμίζονται πριν την έναρξη της θεραπείας με Karvezide.

Στένωση της νεφρικής αρτηρίας – Νεφραγγειακή υπέρταση: υπάρχει αυξημένος κίνδυνος σοβαρής υπότασης και νεφρικής ανεπάρκειας εάν ασθενείς με αμφοτερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας ή στένωση της αρτηρίας ενός μόνο λειτουργικού νεφρού λαμβάνουν αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης-II ή ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II. Αν και αυτό δεν έχει αποδειχθεί με το Karvezide, εντούτοις μία παρόμοια δράση θα πρέπει να αναμένεται.

Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και μεταμόσχευση νεφρού: όταν χορηγείται το Karvezide σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας συνιστάται περιοδικός έλεγχος των επιπέδων του καλίου, της κρεατινίνης και του ουρικού οξέος στον ορό. Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με τη χορήγηση του Karvezide σε ασθενείς που έχουν κάνει πρόσφατα μεταμόσχευση νεφρού. Το Karvezide δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min) (βλέπε παράγραφο 4.3). Η αζωθαιμία που σχετίζεται με τα θειαζιδικά διουρητικά μπορεί να εκδηλωθεί σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δοσολογίας σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας των οποίων η κάθαρση κρεατινίνης είναι  $\geq 30$  ml/min. Ωστόσο σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης  $\geq 30$  ml/min αλλά < 60 ml/min) αυτός ο σταθερός συνδυασμός θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή.

Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (ΡΑΑ): υπάρχουν αποδείξεις ότι η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης ΙΙ ή αλίσκινης αυξάνει τον κίνδυνο υπότασης, υπερκαλιαμίας και μειωμένης νεφρικής λειτουργίας (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας).

Ως εκ τούτου, διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RASS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης ΙΙ ή αλίσκινης δεν συνιστάται (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

Εάν η θεραπεία διπλού αποκλεισμού θεωρείται απολύτως απαραίτητη, αυτό θα πρέπει να λάβει χώρα μόνο κάτω από την επίβλεψη ειδικού και με συχνή στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, των ηλεκτρολυτών και της αρτηριακής πίεσης.

Οι αναστολείς ΜΕΑ και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης ΙΙ δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.»

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας: τα θειαζίδια θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας ή εξελισσόμενη ηπατική νόσο, εφόσον μικρές μεταβολές του ισοζυγίου υγρών και ηλεκτρολυτών μπορεί να προκαλέσουν ηπατικό κόμμα. Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με το Karvezide σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας.

Στένωση της αορτικής και της μιτροειδούς βαλβίδας, αποφρακτική υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια: όπως και με άλλους αγγειοδιασταλτικούς παράγοντες, συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς που υποφέρουν από στένωση της αορτικής ή της μιτροειδούς βαλβίδας ή από αποφρακτική, υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια.

Πρωτοπαθής αλδοστερονισμός: ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό γενικά δεν θα ανταποκριθούν σε αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα που δρουν με αναστολή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης. Ως εκ τούτου, δεν συνιστάται η χρήση του Karvezide.

Μεταβολικές και ενδοκρινικές επιδράσεις: θεραπεία με θειαζίδια μπορεί να μειώσει την ανοχή στη γλυκόζη. Σε διαβητικούς ασθενείς μπορεί να απαιτούνται προσαρμογές στη δοσολογία της ινσουλίνης ή των υπογλυκαιμικών παραγόντων που λαμβάνονται από το στόμα. Λανθάνων σακχαρώδης διαβήτης μπορεί να γίνει έκδηλος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με θειαζίδες.

Αυξήσεις στα επίπεδα της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων έχουν συσχετισθεί με θεραπεία με θειαζιδικά διουρητικά. Ωστόσο με τη δόση των 12,5 mg που περιέχεται στο Karvezide, δεν έχουν αναφερθεί παρά ελάχιστες ή καθόλου επιδράσεις.

Μπορεί να εκδηλωθεί υπερουριχαιμία ή ουρική αρθρίτιδα σε κάποιους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με θειαζίδια.

Διαταραχή του ισοζυγίου ηλεκτρολυτών: όπως και για κάθε ασθενή που λαμβάνει θεραπεία με διουρητικά, θα πρέπει να πραγματοποιείται σε κατάλληλα χρονικά διαστήματα περιοδικός προσδιορισμός των ηλεκτρολυτών του ορού.

Τα θειαζίδια, περιλαμβανομένου και της υδροχλωροθειαζίδης, μπορεί να προκαλέσουν διαταραχή στο ισοζύγιο των υγρών ή των ηλεκτρολυτών (υποκαλιαμία, υπονατρίαμία και υποχλωριαμική αλκάλωση). Προειδοποιητικά σημεία διαταραχής του ισοζυγίου υγρών ή ηλεκτρολυτών είναι η ξηρότητα στόματος, η δίψα, η αδυναμία, ο λήθαργος, η υπνηλία, η ανησυχία, οι μυϊκοί πόνοι ή οι

κράμπες, η μυϊκή κόπωση, η υπόταση, η ολιγουρία, η ταχυκαρδία και γαστρεντερικές ενοχλήσεις όπως η ναυτία ή ο έμετος.

Αν και η χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών μπορεί να προκαλέσει υποκαλιαιμία, εντούτοις ταυτόχρονη θεραπεία με ιβεσαρτάνη μπορεί να μειώσει την υποκαλιαιμία που προκαλείται από τα διουρητικά. Ο κίνδυνος υποκαλιαιμίας είναι μέγιστος σε ασθενείς με κίρρωση ήπατος, σε ασθενείς που παρουσιάζουν έντονη διούρηση, σε ασθενείς που λαμβάνουν από το στόμα μη επαρκή ποσότητα ηλεκτρολυτών και σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα θεραπεία με κορτικοστεροειδή ή ACTH. Αντιστρόφως, λόγω της ιβεσαρτάνης, συστατικού του Karvezide, μπορεί να εμφανισθεί υπερκαλιαιμία, ειδικά όταν υπάρχει έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και/ή καρδιακή ανεπάρκεια, και σακχαρώδης διαβήτης. Συνιστάται επαρκής παρακολούθηση του καλίου στον ορό στους ασθενείς υψηλού κινδύνου. Καλιοπροστατευτικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου ή υποκατάστατα αλάτων που περιέχουν κάλιο θα πρέπει να συγχωρηγούνται με προσοχή μαζί με το Karvezide (βλέπε παράγραφο 4.5).

Δεν υπάρχει ένδειξη ότι η ιβεσαρτάνη μπορεί να ελαττώσει ή να προλάβει την υπονατρία που προκαλείται από τα διουρητικά. Το έλλειμμα χλωρίου είναι γενικά ήπιο και συνήθως δεν απαιτεί θεραπεία.

Τα θειαζίδια μπορεί να μειώσουν την απέκκριση ασβεστίου μέσω των ούρων και να προκαλέσουν μια περιοδική και ελαφρά αύξηση του ασβεστίου του ορού απουσία των γνωστών διαταραχών μεταβολισμού του ασβεστίου. Αξιοσημείωτη υπερασβεστιαμία μπορεί να αποτελεί ένδειξη λανθάνοντος υπερπαραθυρεοειδισμού. Η χορήγηση θειαζιδίων θα πρέπει να διακόπτεται πριν από την πραγματοποίηση των εξετάσεων της λειτουργίας του παραθυρεοειδούς αδένου. Έχει αποδειχθεί ότι τα θειαζίδια αυξάνουν την απέκκριση μαγνησίου μέσω των ούρων, γεγονός το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε υπομαγνησιαμία.

Λίθιο: ο συνδυασμός λιθίου με Karvezide δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.5).

Δοκιμασία anti-doping: η υδροχλωροθειαζίδη που περιέχεται στο φαρμακευτικό προϊόν αυτό θα μπορούσε να δώσει θετικό αποτέλεσμα σε μία δοκιμασία anti-doping.

Γενικά: σε ασθενείς των οποίων ο αγγειακός τόνος και η νεφρική λειτουργία εξαρτώνται βασικά από τη δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (π.χ. ασθενείς με σοβαρή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή με υποκείμενη νεφρική νόσο, συμπεριλαμβανομένης και της στένωσης της νεφρικής αρτηρίας), η θεραπεία με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης ή ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II που επηρεάζουν αυτό το σύστημα έχει συσχετιστεί με οξεία υπόταση, αζωθαιμία, ολιγουρία, ή σπανίως με οξεία νεφρική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 4.5). Όπως και με κάθε αντιυπερτασικό παράγοντα, υπερβολική μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια ή ισχαιμική καρδιαγγειακή νόσο μπορεί να προκαλέσει έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό αγγειακό επεισόδιο. Αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην υδροχλωροθειαζίδη μπορούν να εκδηλωθούν σε ασθενείς με ή χωρίς ιστορικό αλλεργίας ή βρογχικού άσθματος, αλλά είναι περισσότερο πιθανό να εκδηλωθούν σε ασθενείς με τέτοιο ιστορικό.

Έχει αναφερθεί παρόξυνση ή ενεργοποίηση συστηματικού ερυθματώδη λύκου κατά τη χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών.

Περιστατικά αντιδράσεων φωτοευαισθησίας έχουν αναφερθεί με θειαζιδικά διουρητικά (βλέπε παράγραφο 4.8). Εάν η αντίδραση φωτοευαισθησίας εμφανισθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας, συνιστάται η διακοπή της θεραπείας. Εφόσον κριθεί σκόπιμη η επαναχορήγηση του διουρητικού, συνιστάται η προφύλαξη των περιοχών που εκτίθενται στον ήλιο ή σε τεχνητή υπεριώδη ακτινοβολία Α (UVA).

Κύηση: η θεραπεία με Ανταγωνιστές των Υποδοχέων της Αγγειοτασίνης II (AIIAs) δεν πρέπει να ξεκινά κατά τη διάρκεια της κύησης. Εκτός εάν η συνεχιζόμενη θεραπεία με AIIA θεωρηθεί απαραίτητη, στους ασθενείς που σχεδιάζουν εγκυμοσύνη πρέπει να γίνεται αλλαγή σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες που έχουν καθιερωμένη εικόνα ασφάλειας για χρήση κατά την κύηση.

Όταν διαπιστώνεται εγκυμοσύνη, η θεραπεία με AIPRAs πρέπει να διακόπτεται αμέσως, και εάν αρμόζει, πρέπει να ξεκινά εναλλακτική θεραπεία (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.6).

Οξεία Μυωπία και Δευτεροπαθές Οξύ Γλαύκωμα Κλειστής Γωνίας: φάρμακα σουλφοναμίδης ή φάρμακα παραγώγου της σουλφοναμίδης μπορεί να προκαλέσουν μια ιδιοσυγκρασιακή αντίδραση, καταλήγοντας σε παροδική μυωπία και οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας. Καθώς η υδροχλωροθειαζίδη είναι μια σουλφοναμίδα, έχουν αναφερθεί μόνο μεμονωμένες περιπτώσεις οξέος γλαυκώματος κλειστής γωνίας μέχρι στιγμής με υδροχλωροθειαζίδη. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν οξεία έναρξη της μειωμένης οπτικής οξύτητας ή οφθαλμικού πόνου και τυπικά συμβαίνει μέσα σε ώρες έως εβδομάδες από την έναρξη του φαρμάκου. Οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας μη υποβληθέν σε θεραπεία μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμη απώλεια της όρασης. Η πρωτογενής θεραπεία είναι να διακοπεί η λήψη του φαρμάκου το ταχύτερο δυνατόν. Ίσως χρειαστεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο της ιατρικής ή χειρουργικής θεραπείας σύντομα, εάν η ενδοφθάλμια πίεση παραμένει ανεξέλεγκτη. Παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη οξέος γλαυκώματος κλειστής γωνίας μπορεί να περιλαμβάνει ένα ιστορικό αλλεργίας σε σουλφοναμίδα ή πενικιλίνη (βλέπε παράγραφο 4.8).

Λακτόζη: Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική έλλειψη λακτάσης ή δυσασπορόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

#### Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος

Σε δύο επιδημιολογικές μελέτες οι οποίες διενεργήθηκαν βάσει του Δανικού Εθνικού Μητρώου για τον Καρκίνο παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος (NMSC) [βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (BCC) και καρκίνωμα του πλακώδους επιθηλίου (SCC)] σε περίπτωση έκθεσης σε αυξανόμενη αθροιστική δόση υδροχλωροθειαζίδης. Η φωτοευαισθητοποιός δράση της υδροχλωροθειαζίδης θα μπορούσε να δρα ως πιθανός μηχανισμός για την εμφάνιση μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν υδροχλωροθειαζίδη πρέπει να ενημερώνονται για τον κίνδυνο μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος και να λαμβάνουν συστάσεις ώστε να ελέγχουν το δέρμα τους για τυχόν νέες βλάβες και να αναφέρουν άμεσα οποιοσδήποτε ύποπτες δερματικές βλάβες. Στους ασθενείς πρέπει να συνιστάται η λήψη πιθανών προληπτικών μέτρων όπως περιορισμένη έκθεση στην ηλιακή και στην υπεριώδη ακτινοβολία και, σε περίπτωση έκθεσης, η χρήση κατάλληλης προστασίας για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του δέρματος. Οι ύποπτες δερματικές βλάβες πρέπει να υποβάλλονται άμεσα σε εξέταση, συμπεριλαμβανομένης της ιστολογικής εξέτασης βιοψίας. Σε ασθενείς που έχουν εμφανίσει μη μελανωματικό καρκίνο του δέρματος στο παρελθόν θα πρέπει ενδεχομένως να επανεξεταστεί η χρήση της υδροχλωροθειαζίδης (βλ. επίσης παράγραφο 4.8).

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα: η αντιυπερτασική δράση του Karvezide μπορεί να αυξηθεί με την ταυτόχρονη χορήγηση άλλων αντιυπερτασικών παραγόντων. Ιρβεσαρτάνη και υδροχλωροθειαζίδη (σε δόσεις έως 300 mg ιρβεσαρτάνη/25 mg υδροχλωροθειαζίδη) έχουν χορηγηθεί με ασφάλεια μαζί με άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες, περιλαμβανομένων των αποκλειστών των διαύλων ασβεστίου και των β-αδρενεργικών αποκλειστών. Προηγηθείσα θεραπεία με υψηλές δόσεις διουρητικών μπορεί να προκαλέσει μείωση του ενδαγγειακού όγκου και κίνδυνο υπότασης όταν ξεκινά θεραπεία με ιρβεσαρτάνη με ή χωρίς θειαζιδικά διουρητικά εκτός εάν διορθωθεί αρχικά η μείωση του ενδαγγειακού όγκου (βλέπε παράγραφο 4.4).

Προϊόντα που περιέχουν αλισκιρένη ή αναστολείς MEA: τα δεδομένα από κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων MEA, αποκλειστών των υποδοχών αγγειοτενσίνης II ή αλισκιρένης συσχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα ανεπιθυμητών συμβάντων όπως η υπόταση, η υπερκαλιαιμία και η μειωμένη νεφρική λειτουργία (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας) σε σύγκριση με τη χρήση ενός μόνου παράγοντα που δρα στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

Λίθιο: έχουν αναφερθεί αναστρέψιμες αυξήσεις στις συγκεντρώσεις λιθίου στον ορό και τοξικότητα κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χορήγησης λιθίου με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της

αγγειοτασίνης. Παρόμοιες δράσεις έχουν μέχρι στιγμής πολύ σπάνια αναφερθεί με την ιβεσαρτάνη. Επιπλέον επειδή η νεφρική κάθαρση του λιθίου μειώνεται από τα θειαζίδια, ο κίνδυνος τοξικότητας από λίθιο μπορεί να αυξάνεται με το Karvezide. Ως εκ τούτου, ο συνδυασμός λιθίου και Karvezide δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4). Εάν υπάρχει ανάγκη να χρησιμοποιηθεί ο συνδυασμός, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων του λιθίου στον ορό.

Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το κάλιο: η ικανότητα της υδροχλωροθειαζίδης να ελαττώνει το κάλιο μειώνεται από την κάλιο-προστατευτική δράση της ιβεσαρτάνης. Ωστόσο αυτή η δράση της υδροχλωροθειαζίδης στο κάλιο του ορού θα αναμένονταν να ενισχύεται από άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν επίσης συνδυασθεί με απώλεια καλίου και υποκαλιαιμία (δηλαδή άλλα καλιουρητικά διουρητικά, υπακτικά, αμφοτερικίνη, καρβеноξολόνη, νατριούχο πενικιλίνη G). Αντιστρόφως, με βάση την εμπειρία από την χρήση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που καταστέλλουν το σύστημα ρενίνης - αγγειοτασίνης, ταυτόχρονη χρήση καλιοπροστατευτικών διουρητικών, συμπληρωμάτων καλίου, υποκαταστάτων αλάτων που περιέχουν κάλιο ή άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που μπορεί να αυξάνουν τα επίπεδα καλίου στον ορό (π.χ. νατριούχος ηπαρίνη) μπορεί να οδηγήσουν σε αυξήσεις του καλίου στον ορό. Συνιστάται επαρκής παρακολούθηση του καλίου ορού των ασθενών σε κίνδυνο (βλέπε παράγραφο 4.4).

Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζονται από τις διαταραχές του καλίου του ορού: συνιστάται περιοδικός έλεγχος του καλίου στον ορό όταν χορηγείται το Karvezide μαζί με φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζονται από τις διαταραχές του καλίου του ορού (γλυκοσίδες δακτυλίτιδας, αντιαρρυθμικά).

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα: όταν ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II χορηγηθούν ταυτοχρόνως με μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (δηλ. εκλεκτικοί αναστολείς COX-2, ακετυλοσαλικυλικό οξύ (> 3 g/ημέρα) και μη-εκλεκτικοί NSAIDs), μπορεί να παρουσιασθεί εξασθένηση της αντιυπερτασικής δράσης της ιβεσαρτάνης.

Όπως και με τους αναστολείς MEA, ταυτόχρονη χρήση ανταγωνιστών της αγγειοτασίνης II και NSAIDs μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας, περιλαμβανομένης πιθανής οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, και αύξηση του καλίου ορού, ιδιαίτερος σε ασθενείς με προϋπάρχουσα πτωχή νεφρική λειτουργία. Ο συνδυασμός θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους. Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν επαρκή ποσότητα υγρών και θα πρέπει να δίδεται προσοχή στην παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας μετά την έναρξη της θεραπείας συνδυασμού, και περιοδικά μετά από αυτή.

Πρόσθετες πληροφορίες για αλληλεπιδράσεις της ιβεσαρτάνης: σε κλινικές μελέτες, η φαρμακοκινητική της ιβεσαρτάνης δεν επηρεάζεται από την υδροχλωροθειαζίδη. Η ιβεσαρτάνη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP2C9 και σε μικρότερη έκταση με γλυκουρονίδωση. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές φαρμακοκινητικές ή φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις όταν η ιβεσαρτάνη συγχωρηγήθηκε με βαρφαρίνη, ένα φαρμακευτικό προϊόν που μεταβολίζεται από το CYP2C9. Οι επιδράσεις των επαγωγέων του CYP2C9 όπως η ριφαμπικίνη στη φαρμακοκινητική της ιβεσαρτάνης δεν έχουν αξιολογηθεί. Η φαρμακοκινητική της διγοξίνης δεν επηρεάστηκε από συγχωρήγηση με ιβεσαρτάνη.

Πρόσθετες πληροφορίες για αλληλεπιδράσεις της υδροχλωροθειαζίδης: τα ακόλουθα φαρμακευτικά προϊόντα όταν χορηγούνται ταυτόχρονα μπορούν να αλληλεπιδράσουν με τα θειαζιδικά διουρητικά:

*Αλκοόλ:* μπορεί να ενισχυθεί η πιθανά εμφανιζόμενη ορθοστατική υπόταση.

*Αντιδιαβητικά φαρμακευτικά προϊόντα (φάρμακα που λαμβάνονται από το στόμα και ινσουλίνες):* μπορεί να χρειάζεται προσαρμογή της δοσολογίας του αντιδιαβητικού φαρμακευτικού προϊόντος (βλέπε παράγραφο 4.4).

*Ρητίνες Χολεστυραμίνη και Κολεστιπόλη:* η απορρόφηση της υδροχλωροθειαζίδης μειώνεται παρουσία ανιοντοανταλλακτικών ρητινών. Το Karvezide πρέπει να λαμβάνεται τουλάχιστον μια ώρα πριν ή τέσσερις ώρες μετά από αυτές τις αγωγές.



*Κορτικοστεροειδή, ACTH:* η μείωση ηλεκτρολυτών, ιδιαίτερα η υποκαλιαιμία μπορεί να αυξηθεί.

*Γλυκοσίδες δακτυλίτιδας:* η υποκαλιαιμία ή η υπομαγνησιαίμια που προκαλείται από τα θειαζίδια ευνοεί την έναρξη των καρδιακών αρρυθμιών που προκαλούνται από την δακτυλίτιδα (βλέπε παράγραφο 4.4).

*Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα:* η χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων μπορεί να μειώσει τις διουρητικές, νατριουρητικές και αντιυπερτασικές δράσεις των θειαζιδικών διουρητικών σε ορισμένους ασθενείς.

*Αμίνες που αυξάνουν την πίεση (νοραδρεναλίνη):* η επίδραση των διεγερτικών αμινών μπορεί να ελαττώνεται, αλλά όχι τόσο σημαντικά ώστε να αποκλείεται η χορήγησή τους.

*Μη εκπολωτικά μυοχαλαρωτικά σκελετικών μυών (π.χ. τουβοκουραρίνη):* η δράση των μη εκπολωτικών μυοχαλαρωτικών των σκελετικών μυών μπορεί να ενισχύεται από την υδροχλωροθειαζίδη.

*Φαρμακευτικά προϊόντα κατά της ουρικής αρθρίτιδας:* η προσαρμογή της δοσολογίας των φαρμακευτικών προϊόντων κατά της ουρικής αρθρίτιδας μπορεί να είναι απαραίτητη καθώς η υδροχλωροθειαζίδη μπορεί να αυξήσει το επίπεδο του ουρικού οξέος του ορού. Μπορεί να χρειαστεί να γίνει αύξηση στη δοσολογία της προβενεσίδης ή της σουλφινπυραζόνης. Συγχορήγηση θειαζιδικών διουρητικών μπορεί να αυξάνει την συχνότητα εμφάνισης αντιδράσεων υπερευαισθησίας στην αλλοπουρινόλη.

*Άλατα ασβεστίου:* η χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα ασβεστίου του ορού λόγω μειωμένης απέκκρισης. Σε περίπτωση που θα πρέπει να χορηγηθούν συμπληρώματα ασβεστίου ή ασβέστιο-προστατευτικά φαρμακευτικά προϊόντα (π.χ. θεραπεία με βιταμίνη D), τα επίπεδα ασβεστίου του ορού θα πρέπει να ελέγχονται και να προσαρμόζεται ανάλογα η δοσολογία του ασβεστίου.

*Καρβαμαζεπίνη:* η ταυτόχρονη χρήση καρβαμαζεπίνης και υδροχλωροθειαζίδης συσχετίζεται με το ρίσκο συμπτωματικής υπονατριάμιας. Οι ηλεκτρολύτες θα πρέπει να ελέγχονται κατά την ταυτόχρονη χρήση. Αν είναι εφικτό θα πρέπει να χρησιμοποιείται άλλη κατηγορία διουρητικών φαρμάκων.

*Άλλες αλληλεπιδράσεις:* η υπεργλυκαιμική δράση των β-αποκλειστών και του διαζοξειδίου μπορεί να αυξηθεί από τα θειαζίδια. Οι αντιχολινεργικοί παράγοντες (π.χ. ατροπίνη, βεπεριδίνη) μπορεί να αυξήσουν την βιοδιαθεσιμότητα διουρητικών τύπου θειαζίδης, ελατώνοντας την γαστρεντερική κινητικότητα και τον ρυθμό κενώσεως του στομάχου. Τα θειαζίδια μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών που προκαλούνται από την αμανταδίνη. Τα θειαζίδια μπορεί να ελαττώσουν την απέκκριση από τους νεφρούς κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων (π.χ. κυκλοφωσφαμίδη, μεθοτρεξάτη) και να αυξήσουν τις μυελοκατασταλτικές τους δράσεις.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Εγκυμοσύνη

*Ανταγωνιστές του Υποδοχέως της Αγγειοτασίνης II (AIIAs)*

Η χρήση AIIAs δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης (βλέπε παράγραφο 4.4). Η χρήση AIIAs αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και του τρίτου τριμήνου της κύησης (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).
--

Οι επιδημιολογικές ενδείξεις σχετικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά από έκθεση σε αναστολείς ΜΕΑ κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης δεν οδήγησαν σε ασφαλή συμπεράσματα. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί μια μικρή αύξηση του κινδύνου. Παρότι δεν υπάρχουν ελεγχόμενα επιδημιολογικά δεδομένα για τον κίνδυνο με τους Ανταγωνιστές των Υποδοχέων της

Αγγειοτασίνης II (AIIIRAs), τέτοιοι κίνδυνοι μπορεί να υπάρχουν για την κατηγορία αυτή των φαρμάκων. Εκτός εάν η συνεχιζόμενη θεραπεία με AIIIRA θεωρηθεί απαραίτητη, στους ασθενείς που σχεδιάζουν εγκυμοσύνη πρέπει να γίνεται αλλαγή σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες που έχουν καθιερωμένη εικόνα ασφάλειας για χρήση κατά την κύηση. Όταν διαπιστώνεται εγκυμοσύνη, η θεραπεία με AIIIRAs, πρέπει να σταματά αμέσως, και εάν αρμόζει, πρέπει να ξεκινά εναλλακτική θεραπεία.

Είναι γνωστό ότι η έκθεση στη θεραπεία με AIIIRA κατά τη διάρκεια του δεύτερου και του τρίτου τριμήνου της κύησης, επάγει εμβρυοτοξικότητα στον άνθρωπο (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοϋδράμνιο, επιβράδυνση της οστεοποίησης του κρανίου) και νεογνική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία). (Βλέπε παράγραφο 5.3).

Εάν υπάρξει έκθεση σε AIIIRAs από το δεύτερο τρίμηνο της κύησης, συνιστάται υπερηχογραφικός έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου.

Βρέφη των οποίων οι μητέρες έχουν λάβει AIIIRAs πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

### *Υδροχλωροθειαζίδη*

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με υδροχλωροθειαζίδη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου. Μελέτες σε ζώα είναι ανεπαρκείς. Η υδροχλωροθειαζίδη διαπερνά τον πλακούντα. Με βάση το φαρμακολογικό μηχανισμό δράσης της υδροχλωροθειαζίδης, η χρήση της κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου μπορεί να θέσει σε κίνδυνο την έμβryo-πλακουντιακή αιμάτωση και μπορεί να προκαλέσει επιδράσεις στο έμβryo και στο νεογνό όπως ίκτερο, διαταραχή της ισορροπίας των ηλεκτρολυτών και θρομβοπενία.

Η υδροχλωροθειαζίδη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για οίδημα της κύησης, υπέρταση κατά τη διάρκεια της κύησης ή προεκλαμψία λόγω του κινδύνου μείωσης του όγκου πλάσματος και υποαιμάτωσης του πλακούντα, χωρίς ευεργετική επίδραση στην πορεία της νόσου.

Η υδροχλωροθειαζίδη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για ιδιοπαθή υπέρταση σε έγκυες γυναίκες εκτός σε σπάνιες περιπτώσεις όπου δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί άλλη θεραπεία.

Επειδή το Karvezide περιέχει υδροχλωροθειαζίδη, δεν συνιστάται κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης. Θα πρέπει να γίνει αλλαγή σε μία κατάλληλη εναλλακτική θεραπεία, πριν από μία προγραμματισμένη εγκυμοσύνη.

### Θηλασμός

#### *Ανταγωνιστές του Υποδοχέως της Αγγειοτασίνης II (AIIIRAs)*

Δεδομένου ότι δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του Karvezide κατά τη διάρκεια του θηλασμού, το Karvezide δε συνιστάται και προτιμώνται εναλλακτικές θεραπείες με καλύτερα καθιερωμένη εικόνα ασφάλειας κατά τη διάρκεια της γαλουχίας, ιδιαίτερα όταν πρόκειται για το θηλασμό νεογέννητου ή πρόωρου βρέφους.

Δεν είναι γνωστό εάν η ιβεσαρτάνη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Τα διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα σε αρουραίους έδειξαν απέκκριση της ιβεσαρτάνης ή των μεταβολιτών της στο γάλα (για λεπτομέρειες βλέπε παράγραφο 5.3).

### *Υδροχλωροθειαζίδη*

Η υδροχλωροθειαζίδη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα σε μικρές ποσότητες. Τα θειαζίδια σε ψηλές δόσεις που προκαλούν έντονη διούρηση μπορεί να αναστείλουν την παραγωγή γάλακτος. Η χρήση του Karvezide κατά τη διάρκεια του θηλασμού δεν συνιστάται. Εάν το Karvezide χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια του θηλασμού, οι δόσεις πρέπει να διατηρηθούν όσο πιο χαμηλά γίνεται.

### Γονιμότητα

Η ιβεσαρτάνη δεν είχε επίδραση στην γονιμότητα αρουραίων που έλαβαν θεραπεία και στους απογόνους τους μέχρι τα επίπεδα δόσης που προκαλούν τα πρώτα σημάδια της γονικής τοξικότητας (βλέπε παράγραφο 5.3).

#### 4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Με βάση τις φαρμακοδυναμικές του ιδιότητες, το Karvezide είναι απίθανο να επηρεάζει την ικανότητα οδήγησης και χρήσης μηχανών. Όταν οδηγεί κανείς οχήματα ή χειρίζεται μηχανές, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι μπορεί να εκδηλωθούν περιστασιακά ζάλη ή εξάντληση μπορεί να εμφανισθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας της υπέρτασης.

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

##### Συνδυασμός ιβεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης:

Μεταξύ 898 υπερτασικών ασθενών που έλαβαν διάφορες δόσεις ιβεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης (εύρος: 37,5 mg/6,25 mg έως 300 mg/25 mg) σε μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, το 29,5% των ασθενών εμφάνισε ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου ήταν ζάλη (5,6%), κόπωση (4,9%), ναυτία/έμετος (1,8%) και μη φυσιολογική ούρηση (1,4%). Επιπλέον, στις μελέτες επίσης παρατηρήθηκαν συχνά αυξήσεις του αζώτου της ουρίας αίματος (BUN) (2,3%), της κινάσης της κρεατίνης (1,7%) και της κρεατινίνης (1,1%).

Ο Πίνακας 1 παραθέτει τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατηρήθηκαν από αυθόρμητες αναφορές και σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές.

Η συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που αναφέρονται παρακάτω έχει οριστεί με βάση την σύμβαση που ακολουθεί:

πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

#### **Πίνακας 1:** Ανεπιθύμητες Αντιδράσεις σε Ελεγχόμενες με Εικονικό Φάρμακο Κλινικές Δοκιμές και Αυθόρμητες Αναφορές

<i>Έρυνες:</i>	Συχνές:	αυξήσεις του αζώτου της ουρίας αίματος (BUN), κρεατινίνης και κινάσης της κρεατίνης
	Όχι συχνές:	μειώσεις του καλίου και νατρίου του ορού
<i>Καρδιακές διαταραχές:</i>	Όχι συχνές:	συγκοπή, υπόταση, ταχυκαρδία, οίδημα
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος:</i>	Συχνές:	ζάλη
	Όχι συχνές:	ορθοστατική ζάλη
	Μη γνωστές:	κεφαλαλγία
<i>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου:</i>	Μη γνωστές:	εμβοές
<i>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου:</i>	Μη γνωστές:	βήχας
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού:</i>	Συχνές:	ναυτία/έμετος
	Όχι συχνές:	διάρροια
	Μη γνωστές:	δυσπεψία, δυσγευσία
<i>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:</i>	Συχνές:	μη φυσιολογική ούρηση
	Μη γνωστές:	έκπτωση νεφρικής λειτουργίας περιλαμβανομένων μεμονωμένων περιπτώσεων νεφρικής ανεπάρκειας σε ασθενείς με κίνδυνο (βλέπε παράγραφο 4.4)
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού:</i>	Όχι συχνές:	οίδημα άκρου
	Μη γνωστές:	αρθραλγία, μυαλγία

**Πίνακας 1:** Ανεπιθύμητες Αντιδράσεις σε Ελεγχόμενες με Εικονικό Φάρμακο Κλινικές Δοκιμές και Αυθόρμητες Αναφορές

<i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:</i>	Μη γνωστές:	υπερκαλιαιμία
<i>Αγγειακές διαταραχές:</i>	Όχι συχνές:	έξαψη
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:</i>	Συχνές:	κόπωση
<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:</i>	Μη γνωστές:	περιστατικά αντιδράσεων υπερευαισθησίας όπως αγγειοοίδημα, εξάνθημα, κνίδωση
<i>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:</i>	Όχι συχνές: Μη γνωστές:	ίκτερος ηπατίτιδα, μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία
<i>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού:</i>	Όχι συχνές:	σεξουαλική δυσλειτουργία, αλλαγές της γενετήσιας ορμής

Συμπληρωματική πληροφόρηση για τα μεμονωμένα συστατικά: επιπλέον των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που αναφέρθηκαν παραπάνω για το προϊόν του συνδυασμού, άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί στο παρελθόν με ένα από τα μεμονωμένα συστατικά, μπορεί να αποτελούν δυνητικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις με το Karvezide. Οι παρακάτω Πίνακες 2 και 3 αναφέρουν λεπτομερώς τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν για κάθε ένα από τα συστατικά του Karvezide ξεχωριστά.

**Πίνακας 2:** Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν με τη χρήση μόνο **ιρβεσαρτάνης**

<i>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος:</i>	Μη γνωστές:	θρομβοπενία
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:</i>	Όχι συχνές:	θωρακικό άλγος
<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:</i>	Μη γνωστές:	αναφυλακτική αντίδραση, αναφυλακτική καταπληξία

**Πίνακας 3:** Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν με τη χρήση μόνο **υδροχλωροθειαζίδης**

<i>Έρευνες:</i>	Μη γνωστές:	ηλεκτρολυτικές διαταραχές (περιλαμβανομένων υποκαλιαιμίας και υπονατρίαμίας, βλέπε παράγραφο 4.4), υπερουριχαιμία, γλυκοζουρία, υπεργλυκαιμία, αυξήσεις της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων
<i>Καρδιακές διαταραχές:</i>	Μη γνωστές:	καρδιακές αρρυθμίες
<i>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος:</i>	Μη γνωστές:	απλαστική αναιμία, καταστολή του μυελού των οστών, ουδετεροπενία/ακοκκιοκυτταραιμία, αιμολυτική αναιμία, λευκοπενία, θρομβοπενία
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος:</i>	Μη γνωστές:	ίλιγγος, παραισθησία, αίσθημα κενής κεφαλής, ανησυχία
<i>Οφθαλμικές διαταραχές:</i>	Μη γνωστές:	παροδική θαμπή όραση, ξανθοψία, οξεία μυωπία και δευτεροπαθές οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας
<i>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου:</i>	Μη γνωστές:	αναπνευστική δυσχέρεια (περιλαμβανομένης πνευμονίτιδας και πνευμονικού οιδήματος)
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού:</i>	Μη γνωστές:	παγκρεατίτιδα, ανορεξία, διάρροια, δυσκοιλιότητα, ερεθισμός του στομάχου, σιελαδενίτιδα, απώλεια όρεξης

**Πίνακας 3: Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν με τη χρήση μόνο υδροχλωροθειαζίδης**

<i>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:</i>	Μη γνωστές:	διάμεση νεφρίτιδα, νεφρική δυσλειτουργία
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:</i>	Μη γνωστές:	αναφυλακτικές αντιδράσεις, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, νεκρωτική αγγειίτιδα (αγγειίτιδα, δερματική αγγειίτιδα), δερματικές αντιδράσεις προσομοιάζουσες προς ερυθματώδη λύκο, επανενεργοποίηση δερματικού ερυθματώδους λύκου, αντιδράσεις φωτοευαισθησίας, εξάνθημα, κνίδωση
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού:</i>	Μη γνωστές:	αδυναμία, μυϊκός σπασμός
<i>Αγγειακές διαταραχές:</i>	Μη γνωστές:	ορθοστατική υπόταση
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:</i>	Μη γνωστές:	πυρετός
<i>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:</i>	Μη γνωστές:	ίκτερος (ενδοηπατικός χολοστατικός ίκτερος)
<i>Ψυχιατρικές διαταραχές:</i>	Μη γνωστές:	κατάθλιψη, διαταραχές ύπνου
<i>Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)</i>	Μη γνωστές:	Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος (βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και καρκίνωμα του πλακώδους επιθηλίου)

Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος: Βάσει των διαθέσιμων δεδομένων από επιδημιολογικές μελέτες έχει παρατηρηθεί συσχέτιση μεταξύ υδροχλωροθειαζίδης και μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος εξαρτώμενη από αθροιστική δόση υδροχλωροθειαζίδης (βλ. επίσης παραγράφους 4.4 και 5.1).

Οι δοσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες της υδροχλωροθειαζίδης (ιδιαίτερα διαταραχές ηλεκτρολυτών) μπορεί να αυξηθούν κατά τη τιτλοποίηση της υδροχλωροθειαζίδης.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

**4.9 Υπερδοσολογία**

Δεν υπάρχουν ειδικές πληροφορίες για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με το Karvezide. Ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται εντατικά και η θεραπεία θα πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική. Η αντιμετώπιση εξαρτάται από τον χρόνο που χορηγήθηκε το φάρμακο και από την σοβαρότητα των συμπτωμάτων. Προτεινόμενα μέτρα περιλαμβάνουν πρόκληση εμέτου και/ή πλύση στομάχου. Ο ενεργός άνθρακας μπορεί να είναι χρήσιμος στην αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας. Οι ηλεκτρολύτες του ορού και η κρεατινίνη πρέπει να παρακολουθούνται συχνά. Εάν εμφανισθεί υπόταση, ο ασθενής πρέπει να τοποθετηθεί σε ύπτια θέση, και να αναπληρωθούν γρήγορα οι ηλεκτρολύτες και ο ενδαγγειακός όγκος.

Οι πιο πιθανές εκδηλώσεις υπερδοσολογίας της ιβεσαρτάνης που αναμένονται είναι υπόταση και ταχυκαρδία. Μπορεί επίσης να εκδηλωθεί και βραδυκαρδία.

Η υπερδοσολογία με υδροχλωροθειαζίδη συσχετίζεται με μείωση των ηλεκτρολυτών (υποκαλιαιμία, υποχλωριαιμία, υπονατρίαίμια) και αφυδάτωση που εμφανίζεται ως αποτέλεσμα της έντονης διούρησης. Τα πιο συχνά σημεία και συμπτώματα υπερδοσολογίας είναι η ναυτία και η υπνηλία. Η υποκαλιαιμία μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα μυϊκούς σπασμούς και/ή να επιτείνει τις καρδιακές αρρυθμίες που σχετίζονται με ταυτόχρονη χορήγηση γλυκοσίδων της δακτυλίτιδας ή συγκεκριμένων αντιαρρυθμικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Η ιβεσαρτάνη δεν απομακρύνεται με αιμοκάθαρση. Ο βαθμός στον οποίο η υδροχλωροθειαζίδη απομακρύνεται με αιμοκάθαρση δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: ανταγωνιστές αγγειοτασίνης-II, συνδυασμοί:  
Κωδικός ATC: C09DA04.

#### Μηχανισμός δράσης

Το Karvezide είναι ένας συνδυασμός ενός ανταγωνιστή των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II, της ιβεσαρτάνης, και ενός θειαζιδικού διουρητικού, της υδροχλωροθειαζίδης. Ο συνδυασμός αυτών των συστατικών έχει μία αθροιστική αντιυπερτασική δράση, μειώνοντας την αρτηριακή πίεση σε μεγαλύτερο βαθμό σε σχέση με το κάθε συστατικό μόνο του.

Η ιβεσαρτάνη είναι ισχυρός δραστικός, από του στόματος, εκλεκτικός ανταγωνιστής των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II (AT<sub>1</sub> subtype). Αναμένεται να αποκλείει όλες τις δράσεις της αγγειοτασίνης-II στις οποίες μεσολαβεί ο υποδοχέας AT<sub>1</sub>, ανεξάρτητα από την πηγή ή την οδό σύνθεσης της αγγειοτασίνης-II. Ο εκλεκτικός ανταγωνισμός των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II (AT<sub>1</sub>) προκαλεί αυξήσεις στα επίπεδα της ρενίνης του πλάσματος και στα επίπεδα της αγγειοτασίνης-II και μείωση στη συγκέντρωση της αλδοστερόνης του πλάσματος. Τα επίπεδα καλίου του ορού δεν επηρεάζονται σημαντικά από τη χορήγηση μόνο της ιβεσαρτάνης στις συνιστώμενες δόσεις σε ασθενείς που δεν διατρέχουν κίνδυνο διαταραχής του ισοζυγίου των ηλεκτρολυτών (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5). Η ιβεσαρτάνη δεν αναστέλλει το ΜΕΑ (κινινάση-II), ένα ένζυμο το οποίο συμμετέχει στην παραγωγή της αγγειοτασίνης-II και επίσης διασπά τη βραδυκινίνη σε ανενεργούς μεταβολίτες. Η ιβεσαρτάνη δεν χρειάζεται μεταβολική ενεργοποίηση για τη δράση του.

Η υδροχλωροθειαζίδη είναι ένα θειαζιδικό διουρητικό. Ο μηχανισμός αντιυπερτασικής δράσης των θειαζιδικών διουρητικών δεν είναι πλήρως γνωστός. Τα θειαζίδια επηρεάζουν τους μηχανισμούς επαναπορρόφησης των ηλεκτρολυτών των νεφρικών σωληναρίων, αυξάνοντας άμεσα την απέκκριση νατρίου και χλωρίου σε κατά προσέγγιση ισοδύναμες ποσότητες. Η διουρητική δράση της υδροχλωροθειαζίδης μειώνει τον όγκο του πλάσματος, αυξάνει τη δράση της ρενίνης του πλάσματος αυξάνει την έκκριση της αλδοστερόνης, με επακόλουθες αυξήσεις στην απώλεια καλίου και διττανθρακικών από τα ούρα και μειώσεις στο κάλιο του ορού. Πιθανώς μέσω του αποκλεισμού του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, η συγχορήγηση της ιβεσαρτάνης τείνει να αναστρέψει την απώλεια του καλίου, που σχετίζεται με αυτά τα διουρητικά. Με την υδροχλωροθειαζίδη η πρώτη διούρηση εμφανίζεται σε 2 ώρες και φθάνει στο μέγιστο αποτέλεσμα σε περίπου 4 ώρες, ενώ η δράση διαρκεί για περίπου 6-12 ώρες.

Ο συνδυασμός υδροχλωροθειαζίδης και ιβεσαρτάνης προκαλεί δόσοεξαρτώμενες αθροιστικές μειώσεις της αρτηριακής πίεσης εντός των ορίων των θεραπευτικών δόσεών τους. Η προσθήκη 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης σε 300 mg ιβεσαρτάνης μία φορά ημερησίως σε ασθενείς που δεν ελέγχονταν ικανοποιητικώς με μόνο 300 mg ιβεσαρτάνη είχε ως αποτέλεσμα περαιτέρω μειώσεις της διαστολικής αρτηριακής πίεσης διορθωμένης σε σχέση με το placebo, που φθάνουν κατά τη φάση της μικρότερης επίδρασης του φαρμάκου (24 ώρες μετά από τη δόση) τα 6,1 mm Hg. Ο συνδυασμός 300 mg ιβεσαρτάνης και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης είχε σαν αποτέλεσμα ολικές μειώσεις της

συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης στις οποίες έχει γίνει προσαρμογή σύμφωνα με την ομάδα του placebo μέχρι 13,6/11,5 mm Hg.

Περιορισμένα κλινικά δεδομένα (7 από τους 22 ασθενείς) υποδηλώνουν ότι ασθενείς που δεν ρυθμίζονται με 300 mg/12,5 mg μπορεί να ανταποκριθούν όταν τιτλοποιηθούν προς τα πάνω με 300 mg/25 mg. Στους ασθενείς αυτούς, παρατηρήθηκε μια αυξητική επίδραση μείωσης της πίεσης του αίματος τόσο για τη συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) όσο και για τη διαστολική αρτηριακή πίεση (ΔΑΠ) (13,3 και 8,3 mm Hg, αντίστοιχα).

Σε ασθενείς με ελαφρά έως μέτρια υπέρταση, η χορήγηση μίας δόσης την ημέρα 150 mg ιβεσαρτάνης και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης έδωσε μειώσεις της προσαρμοσμένης σύμφωνα με την ομάδα του placebo συστολικής/διαστολικής μέσης αρτηριακής πίεσης που φτάνουν κατά τη φάση της μικρότερης επίδρασης του φαρμάκου (24 ώρες μετά από την δόση) τα 12,9/6,9 mm Hg. Οι μέγιστες επιδράσεις εμφανίστηκαν μετά από 3-6 ώρες. Όταν εκτιμήθηκε με περιπατητική παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης, ο συνδυασμός 150 mg ιβεσαρτάνης και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης μία φορά ημερησίως, πέτυχε σταθερή μείωση της αρτηριακής πίεσης κατά την διάρκεια περιόδου 24 ωρών, με μέσες 24 ωρες μειώσεις της συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης στις οποίες έχει γίνει προσαρμογή σύμφωνα με την ομάδα του placebo κατά 15,8/10,0 mm Hg. Οι μετρήσεις οι οποίες έγιναν με την μέθοδο 24 ωρης παρακολούθησης της αρτηριακής πίεσης έδειξαν ότι το Karvezide 150 mg/12,5 mg εμφανίζει ένα εύρος μέγιστης και ελάχιστης διακύμανσης της τάξης του 100%. Οι μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης οι οποίες έγιναν στο ιατρείο με υδραργυρικό πιεσόμετρο ήταν 68% και 76% για Karvezide 150 mg/12,5 mg και Karvezide 300 mg/12,5 mg αντίστοιχως. Αυτές οι 24 ωρες δράσεις παρατηρήθηκαν χωρίς υπερβολική ελάττωση της αρτηριακής πίεσης στην αιχμή και είναι σύμφωνες με την ασφαλή και αποτελεσματική πτώση της αρτηριακής πίεσης για το διάστημα που μεσολαβεί για χορήγηση μία φορά ημερησίως.

Στους ασθενείς που δεν ελέγχονται ικανοποιητικά μόνο με 25 mg υδροχλωροθειαζίδης, η προσθήκη ιβεσαρτάνης, έδωσε μία πρόσθετη μέση μείωση της συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης μετά από προσαρμογή σύμφωνα με την ομάδα του placebo κατά 11,1/7,2 mm Hg.

Το αποτέλεσμα της ελάττωσης της αρτηριακής πίεσης είναι εμφανές μετά από την πρώτη δόση του συνδυασμού ιβεσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης, και παραμένει σημαντικό για διάστημα 1-2 εβδομάδων, ενώ το μέγιστο αποτέλεσμα επιτυγχάνεται σε 6-8 εβδομάδες. Σε μελέτες παρακολούθησης μακράς διάρκειας η δράση της ιβεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης διατηρήθηκε για περισσότερο από ένα χρόνο. Αν και το φαινόμενο επανεμφάνισης της υπέρτασης (rebound) δεν έχει ειδικά μελετηθεί με το Karvezide το φαινόμενο αυτό δεν έχει παρατηρηθεί ούτε με την ιβεσαρτάνη ούτε με την υδροχλωροθειαζίδη.

Η επίδραση του συνδυασμού ιβεσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης στη νοσηρότητα και θνησιμότητα δεν έχει μελετηθεί. Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι η μακροχρόνια θεραπεία με υδροχλωροθειαζίδα ελαττώνει τον κίνδυνο νοσηρότητας και θνησιμότητας από καρδιαγγειακά αίτια.

Δεν παρατηρείται διαφορά στην ανταπόκριση στο Karvezide, που να σχετίζεται με την ηλικία ή το φύλο. Όπως συμβαίνει και με τα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που επιδρούν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης, μαύροι υπερτασικοί ασθενείς έχουν αξιοσημείωτα χαμηλότερη ανταπόκριση στη μονοθεραπεία με ιβεσαρτάνη. Όταν η ιβεσαρτάνη χορηγείται ταυτόχρονα με μικρή δόση υδροχλωροθειαζίδης (π.χ. 12,5 mg ημερησίως) η αντιυπερτασική ανταπόκριση στους μαύρους ασθενείς πλησιάζει εκείνη των μη μαύρων ασθενών.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Karvezide ως αρχική θεραπεία για σοβαρή υπέρταση (οριζόμενη ως τιμή ΔΑΠ σε καθιστή θέση  $\geq 110$  mmHg) αξιολογήθηκε στο πλαίσιο μιας πολυκεντρικής, τυχαιοποιημένης, διπλής-τυφλής, ενεργά ελεγχόμενης, παράλληλων ομάδων, διάρκειας 8 εβδομάδων μελέτης. Ένα σύνολο 697 ασθενών τυχαιοποιήθηκε με αναλογία 2:1 είτε σε ιβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 150 mg/12,5 mg είτε ιβεσαρτάνη 150 mg, και επιβλήθηκε

συστηματική τιτλοδότηση (προτού να εκτιμηθεί η ανταπόκριση στη χαμηλότερη δόση) μετά από μια εβδομάδα σε ιβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 300 mg/25 mg ή ιβεσαρτάνη 300 mg, αντίστοιχα.

Στη μελέτη περιελήφθησαν άρρενες κατά 58%. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 52,5 έτη, το 13% ήταν ηλικίας  $\geq 65$  ετών, ενώ μόλις 2% ήταν ηλικίας  $\geq 75$  ετών. Δώδεκα επί τοις εκατό (12%) των ασθενών ήταν διαβητικοί, 34% ήταν υπερλιπιδαιμικοί και η πλέον συνήθης καρδιαγγειακή πάθηση ήταν σταθερή στηθάγχη σε 3,5% των συμμετεχόντων.

Ο κύριος στόχος της μελέτης αυτής ήταν να συγκριθεί το ποσοστό των ασθενών των οποίων η ΔΑΠ σε καθιστή θέση ήταν ελεγχόμενη (ΔΑΠ σε καθιστή θέση  $< 90$  mmHg) στην Εβδομάδα 5 της αγωγής. Σε σαράντα επτά επί τοις εκατό (47,2%) των ασθενών που έλαβαν το συνδυασμό επιτεύχθηκε κατώτατη ΔΑΠ σε καθιστή θέση  $< 90$  mmHg σε σύγκριση με 33,2% των ασθενών στην ομάδα της ιβεσαρτάνης ( $p = 0,0005$ ). Η μέση αρχική αρτηριακή πίεση ήταν περίπου 172/113 mmHg σε κάθε ομάδα θεραπείας και οι μειώσεις ΣΑΠ/ΔΑΠ σε καθιστή θέση στις πέντε εβδομάδες ήταν 30,8/24,0 mmHg και 21,1/19,3 mmHg για την ιβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη και την ιβεσαρτάνη αντίστοιχα ( $p < 0,0001$ ).

Τα είδη και οι συχνότητες εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν για τους ασθενείς που έλαβαν το συνδυασμό, ήταν παρόμοιες με την εικόνα των ανεπιθύμητων ενεργειών για τους ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία. Κατά τη διάρκεια των 8 εβδομάδων της αγωγής, δεν αναφέρθηκαν επεισόδια συγκοπής σε καμιά ομάδα θεραπείας. Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν στις ομάδες που λάμβαναν το συνδυασμό ή μονοθεραπεία ήταν: υπόταση σε ποσοστό 0,6% και 0%, και ζάλη σε ποσοστό 2,8% και 3,1%, αντίστοιχα.

#### Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης – αγγειοτασίνης –αλδοστερόνης (PAA)

Δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες (η ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) και η VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) έχουν εξετάσει τη χρήση του συνδυασμού ενός αναστολέα ΜΕΑ με έναν αποκλειστή των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II.

Η ONTARGET ήταν μία μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής ή εγκεφαλικής αγγειακής νόσου ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 συνοδευόμενο από ένδειξη βλάβης τελικού οργάνου.

Η VA NEPHRON-D ήταν μία μελέτη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και διαβητική νεφροπάθεια

Αυτές οι μελέτες δεν έχουν δείξει σημαντική ωφέλιμη επίδραση στις νεφρικές και/ή στις καρδιαγγειακές εκβάσεις και τη θνησιμότητα, ενώ παρατηρήθηκε ένας αυξημένος κίνδυνος υπερκαλιαιμίας, οξείας νεφρικής βλάβης και/ή υπότασης σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία. Δεδομένων των παρόμοιων φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων, αυτά τα αποτελέσματα είναι επίσης σχετικά για άλλους αναστολείς ΜΕΑ και αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II.

Ως εκ τούτου οι αναστολείς ΜΕΑ και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Η ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) ήταν μία μελέτη σχεδιασμένη να ελέγξει το όφελος της προσθήκης αλισκιρένης σε μία πρότυπη θεραπεία με έναν αναστολέα ΜΕΑ ή έναν αποκλειστή υποδοχέων αγγειοτενσίνης II σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και χρόνια νεφρική νόσο, καρδιαγγειακή νόσο ή και τα δύο.

Η μελέτη διεκόπη πρόωρα λόγω ενός αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων εκβάσεων. Ο καρδιαγγειακός θάνατος και το εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν και τα δύο αριθμητικά συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και τα ανεπιθύμητα συμβάντα και τα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα ενδιαφέροντος (υπερκαλιαιμία, υπόταση και νεφρική δυσλειτουργία) αναφέρθηκαν συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

#### Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος:



Βάσει των διαθέσιμων δεδομένων από επιδημιολογικές μελέτες, παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ της υδροχλωροθειαζίδης και του μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος εξαρτώμενη από αθροιστική δόση υδροχλωροθειαζίδης. Διενεργήθηκε μελέτη σε πληθυσμό όπου περιλαμβάνονται 71.533 ασθενείς με βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και 8.629 ασθενείς με καρκίνωμα του πλακώδους επιθηλίου έναντι πληθυσμού μαρτύρων όπου περιλαμβάνονται 1.430.833 και 172.462 υποκείμενα, αντίστοιχα. Η χρήση υψηλής δόσης υδροχλωροθειαζίδης ( $\geq 50,000$  mg αθροιστικά) συσχετίστηκε με προσαρμοσμένη αναλογία πιθανοτήτων 1,29 (95% ΔΕ: 1,23-1,35) για το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και 3,98 (95% ΔΕ: 3,68-4,31) για το καρκίνωμα πλακώδους επιθηλίου. Τόσο για το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα όσο και για το καρκίνωμα πλακώδους επιθηλίου παρατηρήθηκε σαφής σχέση αθροιστικής δόσης-απόκρισης. Στο πλαίσιο άλλης μελέτης καταδείχθηκε πιθανή συσχέτιση μεταξύ του καρκίνου των χειλιών (καρκίνωμα πλακώδους επιθηλίου) και της έκθεσης στην υδροχλωροθειαζίδη: 633 περιστατικά καρκίνου των χειλιών συγκρίθηκαν με 63.067 μάρτυρες, με τη χρήση στρατηγικής δειγματοληψίας στην ομάδα ατόμων σε κίνδυνο. Καταδείχθηκε σχέση αθροιστικής δόσης-απόκρισης με προσαρμοσμένη αναλογία πιθανοτήτων 2,1 (95% ΔΕ: 1,7-2,6) που αυξανόταν σε 3,9 (3,0-4,9) στην περίπτωση υψηλής δόσης ( $\sim 25,000$  mg) και με αναλογία πιθανοτήτων 7,7 (5,7-10,5) για την υψηλότερη αθροιστική δόση ( $\sim 100.000$  mg) (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η ταυτόχρονη χορήγηση υδροχλωροθειαζίδης και ιβεσαρτάνης δεν έχει καμία επίδραση στην φαρμακοκινητική και των δύο φαρμακευτικών προϊόντων.

### Απορρόφηση

Η ιβεσαρτάνη και η υδροχλωροθειαζίδη είναι δραστικά συστατικά χορηγούμενα από το στόμα και δεν χρειάζονται βιομετασχηματισμό για την δράση τους. Κατά την από του στόματος χορήγηση του Karvezide η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι 60-80% και 50-80% για ιβεσαρτάνη και υδροχλωροθειαζίδη αντίστοιχως. Η τροφή δεν επηρεάζει την βιοδιαθεσιμότητα του Karvezide. Η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα εμφανίζεται 1,5-2 ώρες μετά την χορήγηση από το στόμα για την ιβεσαρτάνη και 1-2,5 ώρες για την υδροχλωροθειαζίδη.

### Κατανομή

Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος της ιβεσαρτάνης είναι περίπου 96%, ενώ η δέσμευση από τα κυτταρικά συστατικά του αίματος ασήμαντη. Ο όγκος κατανομής της ιβεσαρτάνης είναι 53-93 λίτρα. Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος της υδροχλωροθειαζίδης είναι 68% και ο φαινομενικός όγκος κατανομής 0,83-1,14 l/kg.

### Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η ιβεσαρτάνη εμφανίζει γραμμική και ανάλογη με τη δόση φαρμακοκινητική συμπεριφορά στο εύρος δόσεων από 10 έως 600 mg. Παρατηρήθηκε μία λιγότερο από αναλογική αύξηση στην απορρόφηση, μετά την από του στόματος χορήγηση, με δόσεις μεγαλύτερες από 600 mg. Ο μηχανισμός αυτής της δράσης είναι άγνωστος. Η ολική σωματική και νεφρική κάθαρση είναι 157-176 και 3,0-3,5 ml/min, αντίστοιχα. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής της ιβεσαρτάνης είναι 11-15 ώρες. Οι συγκεντρώσεις του πλάσματος στη σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνονται εντός 3 ημερών μετά από την έναρξη της αγωγής με μία δόση την ημέρα. Μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις μία φορά την ημέρα, η συσσώρευση της ιβεσαρτάνης στο αίμα που παρατηρείται είναι περιορισμένη (< 20%). Σε μία μελέτη, παρατηρήθηκαν ελαφρά υψηλότερες συγκεντρώσεις ιβεσαρτάνης σε υπέρτασικές γυναίκες. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά στον χρόνο ημίσειας ζωής και τη συσσώρευση της ιβεσαρτάνης. Καμία δοσολογική προσαρμογή δεν είναι απαραίτητη σε γυναίκες ασθενείς. Οι τιμές AUC και  $C_{max}$  ήταν επίσης ελαφρώς μεγαλύτερες σε ηλικιωμένα άτομα ( $\geq 65$  ετών) σε σχέση με τις τιμές στα νεαρά άτομα (18-40 ετών). Ωστόσο, ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής δεν επηρεάστηκε σημαντικά. Καμία δοσολογική προσαρμογή δεν είναι απαραίτητη σε ηλικιωμένους. Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής στο πλάσμα της υδροχλωροθειαζίδης αναφέρθηκε ότι κυμαίνεται από 5-15 ώρες.

## Βιομετασχηματισμός

Μετά από του στόματος ή ενδοφλέβια χορήγηση  $^{14}\text{C}$  ιβεσαρτάνης, το 80-85% της ραδιενέργειας που κυκλοφορεί στο πλάσμα αποδίδεται στην ιβεσαρτάνη που δεν έχει μεταβολισθεί. Η ιβεσαρτάνη μεταβολίζεται από το ήπαρ με γλυκουρονική σύζευξη και οξείδωση. Ο σημαντικότερος μεταβολίτης που κυκλοφορεί είναι τη γλυκουρονική ιβεσαρτάνη (κατά προσέγγιση 6%). *In vitro* μελέτες υποδεικνύουν ότι η ιβεσαρτάνη οξειδώνεται πρωτίστως από το ένζυμο CYP2C9 του κυτοχρώματος P450. Το ισοένζυμο CYP3A4 έχει αμελητέα δράση.

## Αποβολή

Η ιβεσαρτάνη και οι μεταβολίτες του απεκκρίνονται τόσο από τη χολική όσο και τη νεφρική οδό. Έπειτα από χορήγηση από το στόμα ή από ενδοφλέβια χορήγηση  $^{14}\text{C}$  της ιβεσαρτάνης, περίπου το 20% της ραδιενέργειας ανακτάται στα ούρα και το υπόλοιπο στα κόπρανα. Λιγότερο από 2% της δόσης απεκκρίνεται στα ούρα ως αναλλοίωτη ιβεσαρτάνη. Η υδροχλωροθειαζίδη δεν μεταβολίζεται αλλά αποβάλλεται ταχέως από τους νεφρούς. Τουλάχιστον το 61% της από του στόματος χορήγησης αποβάλλεται αμετάβλητο μέσα σε 24 ώρες. Η υδροχλωροθειαζίδη διαπερνά τον πλακούντα αλλά όχι τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και εκκρίνεται στο μητρικό γάλα.

Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας: σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας ή σε εκείνους που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της ιβεσαρτάνης δεν μεταβάλλονται σημαντικά. Η ιβεσαρτάνη δεν απομακρύνεται με αιμοκάθαρση. Σε ασθενή με κάθαρση κρεατινίνης < 20 ml/min, ο χρόνος ημίσειας ζωής της υδροχλωροθειαζίδης αναφέρθηκε ότι αυξάνεται στις 21 ώρες.

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας: σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια κίρρωση του ήπατος, οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της ιβεσαρτάνης δεν μεταβάλλονται σημαντικά. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σε ασθενείς με σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας.

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

### Ιβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη

Η πιθανή τοξικότητα του συνδυασμού ιβεσαρτάνης/ υδροχλωροθειαζίδης μετά από του στόματος χορήγηση έχει αξιολογηθεί σε αρουραίους και πιθήκους macacus σε μελέτες που διήρκεσαν 6 μήνες. Δεν παρατηρήθηκαν τοξικολογικά ευρήματα σχετικά με την θεραπευτική χρήση στους ανθρώπους. Οι ακόλουθες αλλαγές που παρατηρήθηκαν σε αρουραίους και πιθήκους macacus που ελάμβαναν συνδυασμό ιβεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης σε δόσεις 10/10 και 90/90 mg/kg/ημερησίως, παρατηρήθηκαν επίσης με το κάθε ένα από τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα μόνο του και/ή ήταν δευτερογενείς από τις μειώσεις της αρτηριακής πίεσης (δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές τοξικολογικές αλληλεπιδράσεις):

- μεταβολές στους νεφρούς, χαρακτηριζόμενες από ελαφρές αυξήσεις της ουρίας και κρεατινίνης στον ορό και υπερπλασία/υπερτροφία της παρασπειραματικής συσκευής που είναι άμεσο αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης της ιβεσαρτάνης με το σύστημα ρενίνης –αγγειοτασίνης,
- ελαφρές μειώσεις στις παραμέτρους των ερυθροκυττάρων (ερυθροκύτταρα, αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης),
- αποχρωματισμός του βλεννογόνου του στομάχου, έλκη και εστιακή νέκρωση του γαστρικού βλεννογόνου παρατηρήθηκαν σε μερικά ποντίκια σε μία μελέτη τοξικότητας διάρκειας 6 μηνών με ιβεσαρτάνη 90 mg/kg/ημερησίως, υδροχλωροθειαζίδη 90 mg/kg/ημερησίως, και ιβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 10/10 mg/kg/ημερησίως. Αυτές οι βλάβες δεν παρατηρήθηκαν στους πιθήκους macacus,
- μειώσεις του καλίου του ορού, λόγω της υδροχλωροθειαζίδης και μερική πρόληψη των μειώσεων όταν η υδροχλωροθειαζίδη χορηγήθηκε σε συνδυασμό με ιβεσαρτάνη.

Οι περισσότερες από τις ανωτέρω αναφερόμενες δράσεις φαίνεται ότι οφείλονται στην φαρμακολογική δράση της ιβεσαρτάνης, (αποκλειστής της προκαλούμενης από την αγγειοτασίνη-II αναστολής της ελευθέρωσης ρενίνης, με ενεργοποίηση των κυττάρων που παράγουν ρενίνη) και που παρουσιάζονται επίσης με τους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης. Αυτά τα

ευρήματα φαίνεται ότι δεν έχουν σχέση με την χρήση θεραπευτικών δόσεων ιβεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης στους ανθρώπους.

Δεν παρατηρήθηκαν τερατογόνες επιδράσεις σε αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκε συνδυασμός ιβεσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης σε δόσεις που προκάλεσαν τοξικότητα στη μητέρα. Οι επιδράσεις του συνδυασμού ιβεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης στη γονιμότητα δεν έχουν αξιολογηθεί σε μελέτες σε ζώα, καθώς δεν υπάρχει ένδειξη ανεπιθυμητών ενεργειών στη γονιμότητα σε ζώα ή ανθρώπους είτε με ιβεσαρτάνη είτε με υδροχλωροθειαζίδη, όταν χορηγήθηκαν το καθένα ξεχωριστά. Ωστόσο ένας άλλος ανταγωνιστής της αγγειοτασίνης-II επηρέασε τις παραμέτρους της γονιμότητας σε μελέτες σε ζώα όταν χορηγήθηκε μόνος του. Αυτά τα ευρήματα παρατηρήθηκαν επίσης σε χαμηλότερες δόσεις αυτού του ανταγωνιστή της αγγειοτασίνης II όταν χορηγήθηκε σε συνδυασμό με υδροχλωροθειαζίδη.

Δεν υπήρξε καμία ένδειξη μεταλλαξογένεσης ή κλαστογένεσης (πρόκληση θραύσης των χρωμοσωμάτων) με το συνδυασμό ιβεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης. Το δυναμικό καρκινογένεσης του συνδυασμού ιβεσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης δεν έχει αξιολογηθεί σε μελέτες σε ζώα.

### Ιβεσαρτάνη

Δεν υπήρξε καμία ένδειξη παθολογικής συστηματικής τοξικότητας ή τοξικότητας των οργάνων στόχων σε κλινικά σημαντικές δόσεις. Σε μη-κλινικές μελέτες ασφάλειας, υψηλές δόσεις της ιβεσαρτάνης ( $\geq 250$  mg/kg/ημέρα σε αρουραίους και  $\geq 100$  mg/kg/ημέρα σε πιθήκους macacus) προκάλεσαν ελάττωση των παραμέτρων των ερυθροκυττάρων (ερυθροκύτταρα, αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης). Σε πολύ υψηλές δόσεις ( $\geq 500$  mg/kg/ημέρα) προκλήθηκαν από την ιβεσαρτάνη σε αρουραίους και σε πιθήκους macacus εκφυλιστικές μεταβολές στους νεφρούς (όπως διάμεση νεφρίτιδα, σωληναριακή διάταση, βασεόφιλα σωληνάρια, αυξημένες συγκεντρώσεις ουρίας και κρεατινίνης του πλάσματος) και θεωρούνται δευτερογενείς των υποτασικών αποτελεσμάτων του φαρμακευτικού προϊόντος οι οποίες οδήγησαν σε μειωμένη νεφρική αιμάτωση. Επιπλέον, η ιβεσαρτάνη προκάλεσε υπερπλασία/υπερτροφία των παρασπειραματικών νεφρικών κυττάρων (σε αρουραίους σε δόσεις  $\geq 90$  mg/kg/ημέρα, σε πιθήκους macacus σε  $\geq 10$  mg/kg/ημέρα). Όλες αυτές οι μεταβολές θεωρήθηκαν ότι προκαλούνται από τη φαρμακολογική δράση της ιβεσαρτάνης. Για θεραπευτικές δόσεις ιβεσαρτάνης σε ανθρώπους, η υπερπλασία/υπερτροφία των νεφρικών παρασπειραματικών κυττάρων δεν φαίνεται να έχει κάποια σχέση.

Δεν υπήρξε καμία ένδειξη μεταλλαξογόνου δράσης, κλαστογένεσης ή καρκινογένεσης.

Η γονιμότητα και η αναπαραγωγική ικανότητα δεν επηρεάστηκαν σε μελέτες αρσενικών και θηλυκών αρουραίων ακόμα και σε από του στόματος δόσεις ιβεσαρτάνης που προκαλούν ορισμένες γονικές τοξικότητες (από 50 έως 650 mg/kg/ημέρα), συμπεριλαμβανομένης της θνησιμότητας στην υψηλότερη δόση. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές επιπτώσεις στον αριθμό των ωχρών σωματίων των ωοθηκών, των εμψυτευμάτων ή των ζωντανών εμβρύων. Η ιβεσαρτάνη δεν επηρεάζει την επιβίωση, την ανάπτυξη ή την αναπαραγωγή απογόνων. Μελέτες σε ζώα δείχνουν ότι η ραδιοσημασμένη ιβεσαρτάνη ανιχνεύεται σε έμβρυα αρουραίων και κουνελιών. Η ιβεσαρτάνη εκκρίνεται στο γάλα των αρουραίων που θηλάζουν.

Μελέτες σε πειραματόζωα με ιβεσαρτάνη έδειξαν παροδικές τοξικές επιδράσεις σε έμβρυα αρουραίων (αυξημένη διάταση πυελοκαλυκτικού συστήματος, υδροουρητήρα ή υποδόριο οίδημα), οι οποίες υποχώρησαν μετά τη γέννηση. Σε κουνέλια, παρουσιάστηκε αποβολή ή πρόωμη απορρόφηση με δόσεις που προκάλεσαν σημαντική μητρική τοξικότητα, συμπεριλαμβανομένου και του θανάτου. Δεν παρατηρήθηκαν τερατογόνες επιδράσεις σε αρουραίους ή κουνέλια.

### Υδροχλωροθειαζίδη

Αν και βρέθηκαν διαφορούμενα στοιχεία για γενοτοξικές ή καρκινογενετικές επιδράσεις σε ορισμένα πειραματικά μοντέλα, εντούτοις η εκτεταμένη εμπειρία του ανθρώπου με την υδροχλωροθειαζίδη δεν έδειξε κάποια συσχέτιση μεταξύ της χορήγησής του και της αύξησης νεοπλασιών.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Πυρήνας του δισκίου:  
Μονοϋδρική λακτόζη  
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη  
Διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη  
Υπρομελλόζη  
Διοξείδιο του πυριτίου  
Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη:  
Μονοϋδρική λακτόζη  
Υπρομελλόζη  
Διοξείδιο του τιτανίου  
Πολυαιθυλενογλυκόλη 3000  
Ερυθρό και κίτρινο οξείδιο τρισθενούς σιδήρου  
Κηρός καρναούβης

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.  
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κουτιά των 14 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες από PVC/PVDC/Αλουμίνιο.  
Κουτιά των 28 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες από PVC/PVDC/Αλουμίνιο.  
Κουτιά των 30 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες από PVC/PVDC/Αλουμίνιο.  
Κουτιά των 56 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες από PVC/PVDC/Αλουμίνιο.  
Κουτιά των 84 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες από PVC/PVDC/Αλουμίνιο.  
Κουτιά των 90 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες από PVC/PVDC/Αλουμίνιο.  
Κουτιά των 98 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες από PVC/PVDC/Αλουμίνιο.  
Κουτιά των 56 x 1 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε διάτρητες κυψέλες μονάδων μιας δόσης από PVC/PVDC/Αλουμίνιο.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie,  
F-75008 Paris – Γαλλία

## **8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 16 Οκτωβρίου 1998  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 16 Οκτωβρίου 2008

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Karvezide 300 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 300 mg ιβεσαρτάνη και 25 mg υδροχλωροθειαζίδη.

Έκδοχο με γνωστές δράσεις:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 53,3 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική λακτόζη).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Ροζ, αμφίκυρτο με ωοειδές σχήμα, με μια καρδιά σχεδιασμένη στη μια πλευρά και τον αριθμό 2788 χαραγμένο στην άλλη πλευρά.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης.

Αυτός ο σταθερός συνδυασμός ενδείκνυται σε ενήλικες ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς με μόνο ιβεσαρτάνη ή μόνο υδροχλωροθειαζίδη (βλέπε παράγραφο 5.1).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

#### Δοσολογία

Το Karvezide μπορεί να ληφθεί μια φορά ημερησίως με ή χωρίς τροφή.

Η τιτλοποίηση της δόσης με τα μεμονωμένα συστατικά (δηλαδή ιβεσαρτάνη και υδροχλωροθειαζίδη) μπορεί να προταθεί.

Όταν είναι κλινικά απαραίτητη η άμεση αλλαγή από την μονοθεραπεία σε σταθερούς συνδυασμούς μπορεί να λαμβάνεται υπόψη:

- Karvezide 150 mg/12,5 mg μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται ικανοποιητικά με υδροχλωροθειαζίδη ή ιβεσαρτάνη 150 mg σαν μονοθεραπεία.
- Karvezide 300 mg/12,5 mg μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς που δεν ελέγχονται ικανοποιητικά με ιβεσαρτάνη 300 mg ή με Karvezide 150 mg/12,5 mg.
- Karvezide 300 mg/25 mg μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς που δεν ελέγχονται ικανοποιητικά με Karvezide 300 mg/12,5 mg.

Δόσεις μεγαλύτερες από 300 mg ιβεσαρτάνη/25 mg υδροχλωροθειαζίδη μία φορά την ημέρα δεν συνιστώνται.

Όταν είναι απαραίτητο, το Karvezide μπορεί να χορηγηθεί μαζί με κάποιο άλλο αντιυπερτασικό φαρμακευτικό προϊόν (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4, 4.5 και 5.1).

#### Ειδικοί πληθυσμοί

#### Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας

Λόγω της υδροχλωροθειαζίδης το Karvezide δεν συνιστάται για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min). Γι' αυτήν την ομάδα ασθενών προτιμάται η χορήγηση διουρητικών της αγκύλης παρά θειαζιδίων. Δεν είναι απαραίτητη η ρύθμιση της δοσολογίας σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, των οποίων η κάθαρση κρεατινίνης είναι  $\geq 30$  ml/min (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

#### Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Το Karvezide δεν ενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας. Τα θειαζίδια θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας. Δεν χρειάζεται προσαρμογή της δόσης του Karvezide σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (βλέπε παράγραφο 4.3).

#### Ηλικιωμένοι

Καμία προσαρμογή της δοσολογίας του Karvezide δεν είναι απαραίτητη σε ηλικιωμένους.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η χρήση του Karvezide δεν συνιστάται σε παιδιά και εφήβους επειδή η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

#### Τρόπος χορήγησης

Από του στόματος χρήση.

### **4.3 Αντενδείξεις**

- Υπερευαίσθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1, ή σε άλλες ουσίες παράγωγα της σουλφοναμίδης (η υδροχλωροθειαζίδη είναι παράγωγο της σουλφοναμίδης)
- Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.6)
- Σοβαρή έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min)
- Επιμένουσα υποκαλιαιμία, υπερασβεστιαμία
- Σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας, χολική κίρρωση και χολόσταση
- Η ταυτόχρονη χρήση του Karvezide με προϊόντα που περιέχουν αλίσκιρηνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία ( $GFR < 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (βλέπε παραγράφους 4.5 και 5.1)

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Υπόταση – Ασθενείς με μειωμένο ενδαγγειακό όγκο: το Karvezide έχει σπάνια συσχετισθεί με συμπτωματική υπόταση σε υπερτασικούς ασθενείς χωρίς άλλους παράγοντες κινδύνου για υπόταση. Συμπτωματική υπόταση αναμένεται ότι μπορεί να εμφανισθεί σε ασθενείς στους οποίους παρατηρείται μείωση του ενδαγγειακού όγκου και/ή του νατρίου, εξαιτίας εντατικής θεραπείας με διουρητικά, περιορισμένης λήψης άλατος από τη διατροφή, διάρροιας ή εμέτου. Αυτές οι καταστάσεις θα πρέπει να ρυθμίζονται πριν την έναρξη της θεραπείας με Karvezide.

Στένωση της νεφρικής αρτηρίας – Νεφραγγειακή υπέρταση: υπάρχει αυξημένος κίνδυνος σοβαρής υπότασης και νεφρικής ανεπάρκειας εάν ασθενείς με αμφοτερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας ή στένωση της αρτηρίας ενός μόνο λειτουργικού νεφρού λαμβάνουν αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης-II ή ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II. Αν και αυτό δεν έχει αποδειχθεί με το Karvezide, εντούτοις μία παρόμοια δράση θα πρέπει να αναμένεται.

Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και μεταμόσχευση νεφρού: όταν χορηγείται το Karvezide σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας συνιστάται περιοδικός έλεγχος των επιπέδων του καλίου, της κρεατινίνης και του ουρικού οξέος στον ορό. Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με τη χορήγηση του Karvezide σε ασθενείς που έχουν κάνει πρόσφατα μεταμόσχευση νεφρού. Το Karvezide δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min) (βλέπε παράγραφο 4.3). Η αζωθαιμία που σχετίζεται με τα θειαζιδικά διουρητικά μπορεί να εκδηλωθεί σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δοσολογίας σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας των οποίων η κάθαρση κρεατινίνης είναι  $\geq 30$  ml/min. Ωστόσο σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης  $\geq 30$  ml/min αλλά < 60 ml/min) αυτός ο σταθερός συνδυασμός θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή.

Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (ΡΑΑ): υπάρχουν αποδείξεις ότι η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης ΙΙ ή αλίσκικρένης αυξάνει τον κίνδυνο υπότασης, υπερκαλιαιμίας και μειωμένης νεφρικής λειτουργίας (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας)

Ως εκ τούτου, διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RASS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης ΙΙ ή αλίσκικρένης δεν συνιστάται (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

Εάν η θεραπεία διπλού αποκλεισμού θεωρείται απολύτως απαραίτητη, αυτό θα πρέπει να λάβει χώρα μόνο κάτω από την επίβλεψη ειδικού και με συχνή στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, των ηλεκτρολυτών και της αρτηριακής πίεσης.

Οι αναστολείς ΜΕΑ και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης ΙΙ δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας: τα θειαζίδια θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας ή εξελισσόμενη ηπατική νόσο, εφόσον μικρές μεταβολές του ισοζυγίου υγρών και ηλεκτρολυτών μπορεί να προκαλέσουν ηπατικό κόμμα. Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με το Karvezide σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας.

Στένωση της αορτικής και της μιτροειδούς βαλβίδας, αποφρακτική υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια: όπως και με άλλους αγγειοδιασταλτικούς παράγοντες, συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς που υποφέρουν από στένωση της αορτικής ή της μιτροειδούς βαλβίδας ή από αποφρακτική, υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια.

Πρωτοπαθής αλδοστερονισμός: ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό γενικά δεν θα ανταποκριθούν σε αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα που δρουν με αναστολή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης. Ως εκ τούτου, δεν συνιστάται η χρήση του Karvezide.

Μεταβολικές και ενδοκρινικές επιδράσεις: θεραπεία με θειαζίδια μπορεί να μειώσει την ανοχή στη γλυκόζη. Σε διαβητικούς ασθενείς μπορεί να απαιτούνται προσαρμογές στη δοσολογία της ινσουλίνης ή των υπογλυκαιμικών παραγόντων που λαμβάνονται από το στόμα. Λανθάνων σακχαρώδης διαβήτης μπορεί να γίνει έκδηλος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με θειαζίδες.

Αυξήσεις στα επίπεδα της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων έχουν συσχετισθεί με θεραπεία με θειαζιδικά διουρητικά. Ωστόσο με τη δόση των 12,5 mg που περιέχεται στο Karvezide, δεν έχουν αναφερθεί παρά ελάχιστες ή καθόλου επιδράσεις.

Μπορεί να εκδηλωθεί υπερουριχαιμία ή ουρική αρθρίτιδα σε κάποιους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με θειαζίδια.

Διαταραχή του ισοζυγίου ηλεκτρολυτών: όπως και για κάθε ασθενή που λαμβάνει θεραπεία με διουρητικά, θα πρέπει να πραγματοποιείται σε κατάλληλα χρονικά διαστήματα περιοδικός προσδιορισμός των ηλεκτρολυτών του ορού.

Τα θειαζίδια, περιλαμβανομένου και της υδροχλωροθειαζίδης, μπορεί να προκαλέσουν διαταραχή στο ισοζύγιο των υγρών ή των ηλεκτρολυτών (υποκαλιαιμία, υπονατρίαμία και υποχλωριαμική αλκάλωση). Προειδοποιητικά σημεία διαταραχής του ισοζυγίου υγρών ή ηλεκτρολυτών είναι η ξηρότητα στόματος, η δίψα, η αδυναμία, ο λήθαργος, η υπνηλία, η ανησυχία, οι μυϊκοί πόνοι ή οι



κράμπες, η μυϊκή κόπωση, η υπόταση, η ολιγουρία, η ταχυκαρδία και γαστρεντερικές ενοχλήσεις όπως η ναυτία ή ο έμετος.

Αν και η χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών μπορεί να προκαλέσει υποκαλιαιμία, εντούτοις ταυτόχρονη θεραπεία με ιβεσαρτάνη μπορεί να μειώσει την υποκαλιαιμία που προκαλείται από τα διουρητικά. Ο κίνδυνος υποκαλιαιμίας είναι μέγιστος σε ασθενείς με κίρρωση ήπατος, σε ασθενείς που παρουσιάζουν έντονη διούρηση, σε ασθενείς που λαμβάνουν από το στόμα μη επαρκή ποσότητα ηλεκτρολυτών και σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα θεραπεία με κορτικοστεροειδή ή ACTH. Αντιστρόφως, λόγω της ιβεσαρτάνης, συστατικού του Karvezide, μπορεί να εμφανισθεί υπερκαλιαιμία, ειδικά όταν υπάρχει έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και/ή καρδιακή ανεπάρκεια, και σακχαρώδης διαβήτης. Συνιστάται επαρκής παρακολούθηση του καλίου στον ορό στους ασθενείς υψηλού κινδύνου. Καλιοπροστατευτικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου ή υποκατάστατα αλάτων που περιέχουν κάλιο θα πρέπει να συγχωρηγούνται με προσοχή μαζί με το Karvezide (βλέπε παράγραφο 4.5).

Δεν υπάρχει ένδειξη ότι η ιβεσαρτάνη μπορεί να ελαττώσει ή να προλάβει την υπονατρία που προκαλείται από τα διουρητικά. Το έλλειμμα χλωρίου είναι γενικά ήπιο και συνήθως δεν απαιτεί θεραπεία.

Τα θειαζίδια μπορεί να μειώσουν την απέκκριση ασβεστίου μέσω των ούρων και να προκαλέσουν μια περιοδική και ελαφρά αύξηση του ασβεστίου του ορού απουσία των γνωστών διαταραχών μεταβολισμού του ασβεστίου. Αξιοσημείωτη υπερασβεστιαμία μπορεί να αποτελεί ένδειξη λανθάνοντος υπερπαραθυροειδισμού. Η χορήγηση θειαζιδίων θα πρέπει να διακόπτεται πριν από την πραγματοποίηση των εξετάσεων της λειτουργίας του παραθυροειδούς αδένου.

Έχει αποδειχθεί ότι τα θειαζίδια αυξάνουν την απέκκριση μαγνησίου μέσω των ούρων, γεγονός το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε υπομαγνησιαμία.

Λίθιο: ο συνδυασμός λιθίου με Karvezide δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.5).

Δοκιμασία anti-doping: η υδροχλωροθειαζίδη που περιέχεται στο φαρμακευτικό προϊόν αυτό θα μπορούσε να δώσει θετικό αποτέλεσμα σε μία δοκιμασία anti-doping.

Γενικά: σε ασθενείς των οποίων ο αγγειακός τόνος και η νεφρική λειτουργία εξαρτώνται βασικά από τη δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (π.χ. ασθενείς με σοβαρή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή με υποκείμενη νεφρική νόσο, συμπεριλαμβανομένης και της στένωσης της νεφρικής αρτηρίας), η θεραπεία με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης ή ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II που επηρεάζουν αυτό το σύστημα έχει συσχετιστεί με οξεία υπόταση, αζωθαιμία, ολιγουρία, ή σπανίως με οξεία νεφρική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 4.5). Όπως και με κάθε αντιυπερτασικό παράγοντα, υπερβολική μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια ή ισχαιμική καρδιαγγειακή νόσο μπορεί να προκαλέσει έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό αγγειακό επεισόδιο. Αντιδράσεις υπερευαίσθησίας στην υδροχλωροθειαζίδη μπορούν να εκδηλωθούν σε ασθενείς με ή χωρίς ιστορικό αλλεργίας ή βρογχικού άσθματος, αλλά είναι περισσότερο πιθανό να εκδηλωθούν σε ασθενείς με τέτοιο ιστορικό.

Έχει αναφερθεί παρόξυνση ή ενεργοποίηση συστηματικού ερυθματώδη λύκου κατά τη χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών.

Περιστατικά αντιδράσεων φωτοευαίσθησίας έχουν αναφερθεί με θειαζιδικά διουρητικά (βλέπε παράγραφο 4.8). Εάν η αντίδραση φωτοευαίσθησίας εμφανισθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας, συνιστάται η διακοπή της θεραπείας. Εφόσον κριθεί σκόπιμη η επαναχορήγηση του διουρητικού, συνιστάται η προφύλαξη των περιοχών που εκτίθενται στον ήλιο ή σε τεχνητή υπεριώδη ακτινοβολία Α (UVA).

Κύηση: η θεραπεία με Ανταγωνιστές των Υποδοχέων της Αγγειοτασίνης II (AIIRAs) δεν πρέπει να ξεκινά κατά τη διάρκεια της κύησης. Εκτός εάν η συνεχιζόμενη θεραπεία με AIIRA θεωρηθεί απαραίτητη, στους ασθενείς που σχεδιάζουν εγκυμοσύνη πρέπει να γίνεται αλλαγή σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες που έχουν καθιερωμένη εικόνα ασφάλειας για χρήση κατά την κύηση.

Όταν διαπιστώνεται εγκυμοσύνη, η θεραπεία με AIPRAs πρέπει να διακόπτεται αμέσως, και εάν αρμόζει, πρέπει να ξεκινά εναλλακτική θεραπεία (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.6).

Οξεία Μυωπία και Δευτεροπαθές Οξύ Γλαύκωμα Κλειστής Γωνίας: φάρμακα σουλφοναμίδης ή φάρμακα παραγώγου της σουλφοναμίδης μπορεί να προκαλέσουν μια ιδιοσυγκρασιακή αντίδραση, καταλήγοντας σε παροδική μυωπία και οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας. Καθώς η υδροχλωροθειαζίδη είναι μια σουλφοναμίδα, έχουν αναφερθεί μόνο μεμονωμένες περιπτώσεις οξέος γλαυκώματος κλειστής γωνίας μέχρι στιγμής με υδροχλωροθειαζίδη. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν οξεία έναρξη της μειωμένης οπτικής οξύτητας ή οφθαλμικού πόνου και τυπικά συμβαίνει μέσα σε ώρες έως εβδομάδες από την έναρξη του φαρμάκου. Οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας μη υποβληθέν σε θεραπεία μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμη απώλεια της όρασης. Η πρωτογενής θεραπεία είναι να διακοπεί η λήψη του φαρμάκου το ταχύτερο δυνατόν. Ίσως χρειαστεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο της ιατρικής ή χειρουργικής θεραπείας σύντομα, εάν η ενδοφθάλμια πίεση παραμένει ανεξέλεγκτη. Παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη οξέος γλαυκώματος κλειστής γωνίας μπορεί να περιλαμβάνει ένα ιστορικό αλλεργίας σε σουλφοναμίδα ή πενικιλίνη (βλέπε παράγραφο 4.8).

Λακτόζη: Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική έλλειψη λακτάσης ή δυσασπορόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

#### Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος

Σε δύο επιδημιολογικές μελέτες οι οποίες διενεργήθηκαν βάσει του Δανικού Εθνικού Μητρώου για τον Καρκίνο παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος (NMSC) [βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (BCC) και καρκίνωμα του πλακώδους επιθηλίου (SCC)] σε περίπτωση έκθεσης σε αυξανόμενη αθροιστική δόση υδροχλωροθειαζίδης. Η φωτοευαισθητοποιός δράση της υδροχλωροθειαζίδης θα μπορούσε να δρα ως πιθανός μηχανισμός για την εμφάνιση μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν υδροχλωροθειαζίδη πρέπει να ενημερώνονται για τον κίνδυνο μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος και να λαμβάνουν συστάσεις ώστε να ελέγχουν το δέρμα τους για τυχόν νέες βλάβες και να αναφέρουν άμεσα οποιοσδήποτε ύποπτες δερματικές βλάβες. Στους ασθενείς πρέπει να συνιστάται η λήψη πιθανών προληπτικών μέτρων όπως περιορισμένη έκθεση στην ηλιακή και στην υπεριώδη ακτινοβολία και, σε περίπτωση έκθεσης, η χρήση κατάλληλης προστασίας για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του δέρματος. Οι ύποπτες δερματικές βλάβες πρέπει να υποβάλλονται άμεσα σε εξέταση, συμπεριλαμβανομένης της ιστολογικής εξέτασης βιοψίας. Σε ασθενείς που έχουν εμφανίσει μη μελανωματικό καρκίνο του δέρματος στο παρελθόν θα πρέπει ενδεχομένως να επανεξεταστεί η χρήση της υδροχλωροθειαζίδης (βλ. επίσης παράγραφο 4.8).

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα: η αντιυπερτασική δράση του Karvezide μπορεί να αυξηθεί με την ταυτόχρονη χορήγηση άλλων αντιυπερτασικών παραγόντων. Ιρβεσαρτάνη και υδροχλωροθειαζίδη (σε δόσεις έως 300 mg ιρβεσαρτάνη/25 mg υδροχλωροθειαζίδη) έχουν χορηγηθεί με ασφάλεια μαζί με άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες, περιλαμβανομένων των αποκλειστών των διαύλων ασβεστίου και των β-αδρενεργικών αποκλειστών. Προηγηθείσα θεραπεία με υψηλές δόσεις διουρητικών μπορεί να προκαλέσει μείωση του ενδαγγειακού όγκου και κίνδυνο υπότασης όταν ξεκινά θεραπεία με ιρβεσαρτάνη με ή χωρίς θειαζιδικά διουρητικά εκτός εάν διορθωθεί αρχικά η μείωση του ενδαγγειακού όγκου (βλέπε παράγραφο 4.4).

Προϊόντα που περιέχουν αλισκιρένη ή αναστολείς MEA: τα δεδομένα από κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων MEA, αποκλειστών των υποδοχών αγγειοτενσίνης II ή αλισκιρένης συσχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα ανεπιθυμητών συμβάντων όπως η υπόταση, η υπερκαλιαιμία και η μειωμένη νεφρική λειτουργία (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας) σε σύγκριση με τη χρήση ενός μόνου παράγοντα που δρα στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

Λίθιο: έχουν αναφερθεί αναστρέψιμες αυξήσεις στις συγκεντρώσεις λιθίου στον ορό και τοξικότητα κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χορήγησης λιθίου με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της

αγγειοτασίνης. Παρόμοιες δράσεις έχουν μέχρι στιγμής πολύ σπάνια αναφερθεί με την ιβεσαρτάνη. Επιπλέον επειδή η νεφρική κάθαρση του λιθίου μειώνεται από τα θειαζίδια, ο κίνδυνος τοξικότητας από λίθιο μπορεί να αυξάνεται με το Karvezide. Ως εκ τούτου, ο συνδυασμός λιθίου και Karvezide δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4). Εάν υπάρχει ανάγκη να χρησιμοποιηθεί ο συνδυασμός, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων του λιθίου στον ορό.

Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το κάλιο: η ικανότητα της υδροχλωροθειαζίδης να ελαττώνει το κάλιο μειώνεται από την κάλιο-προστατευτική δράση της ιβεσαρτάνης. Ωστόσο αυτή η δράση της υδροχλωροθειαζίδης στο κάλιο του ορού θα αναμένονταν να ενισχύεται από άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν επίσης συνδυασθεί με απώλεια καλίου και υποκαλιαιμία (δηλαδή άλλα καλιουρητικά διουρητικά, υπακτικά, αμφοτερικίνη, καρβеноξολόνη, νατριούχο πενικιλίνη G). Αντιστρόφως, με βάση την εμπειρία από την χρήση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που καταστέλλουν το σύστημα ρενίνης - αγγειοτασίνης, ταυτόχρονη χρήση καλιοπροστατευτικών διουρητικών, συμπληρωμάτων καλίου, υποκαταστάτων αλάτων που περιέχουν κάλιο ή άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που μπορεί να αυξάνουν τα επίπεδα καλίου στον ορό (π.χ. νατριούχος ηπαρίνη) μπορεί να οδηγήσουν σε αυξήσεις του καλίου στον ορό. Συνιστάται επαρκής παρακολούθηση του καλίου ορού των ασθενών σε κίνδυνο (βλέπε παράγραφο 4.4).

Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζονται από τις διαταραχές του καλίου του ορού: συνιστάται περιοδικός έλεγχος του καλίου στον ορό όταν χορηγείται το Karvezide μαζί με φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζονται από τις διαταραχές του καλίου του ορού (γλυκοσίδες δακτυλίτιδας, αντιαρρυθμικά).

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα: όταν ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II χορηγηθούν ταυτοχρόνως με μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (δηλ. εκλεκτικοί αναστολείς COX-2, ακετυλοσαλικυλικό οξύ (> 3 g/ημέρα) και μη-εκλεκτικοί NSAIDs), μπορεί να παρουσιασθεί εξασθένηση της αντιυπερτασικής δράσης της ιβεσαρτάνης.

Όπως και με τους αναστολείς MEA, ταυτόχρονη χρήση ανταγωνιστών της αγγειοτασίνης II και NSAIDs μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας, περιλαμβανομένης πιθανής οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, και αύξηση του καλίου ορού, ιδιαίτερος σε ασθενείς με προϋπάρχουσα πτωχή νεφρική λειτουργία. Ο συνδυασμός θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους. Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν επαρκή ποσότητα υγρών και θα πρέπει να δίδεται προσοχή στην παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας μετά την έναρξη της θεραπείας συνδυασμού, και περιοδικά μετά από αυτή.

Πρόσθετες πληροφορίες για αλληλεπιδράσεις της ιβεσαρτάνης: σε κλινικές μελέτες, η φαρμακοκινητική της ιβεσαρτάνης δεν επηρεάζεται από την υδροχλωροθειαζίδη. Η ιβεσαρτάνη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP2C9 και σε μικρότερη έκταση με γλυκουρονίδωση. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές φαρμακοκινητικές ή φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις όταν η ιβεσαρτάνη συγχωρηγήθηκε με βαρφαρίνη, ένα φαρμακευτικό προϊόν που μεταβολίζεται από το CYP2C9. Οι επιδράσεις των επαγωγέων του CYP2C9 όπως η ριφαμπικίνη στη φαρμακοκινητική της ιβεσαρτάνης δεν έχουν αξιολογηθεί. Η φαρμακοκινητική της διγοξίνης δεν επηρεάστηκε από συγχωρήγηση με ιβεσαρτάνη.

Πρόσθετες πληροφορίες για αλληλεπιδράσεις της υδροχλωροθειαζίδης: τα ακόλουθα φαρμακευτικά προϊόντα όταν χορηγούνται ταυτόχρονα μπορούν να αλληλεπιδράσουν με τα θειαζιδικά διουρητικά:

*Αλκοόλ:* μπορεί να ενισχυθεί η πιθανά εμφανιζόμενη ορθοστατική υπόταση.

*Αντιδιαβητικά φαρμακευτικά προϊόντα (φάρμακα που λαμβάνονται από το στόμα και ινσουλίνες):* μπορεί να χρειάζεται προσαρμογή της δοσολογίας του αντιδιαβητικού φαρμακευτικού προϊόντος (βλέπε παράγραφο 4.4).

*Ρητίνες Χολεστυραμίνη και Κολεστιπόλη:* η απορρόφηση της υδροχλωροθειαζίδης μειώνεται παρουσία ανιοντοανταλλακτικών ρητινών. Το Karvezide πρέπει να λαμβάνεται τουλάχιστον μια ώρα πριν ή τέσσερις ώρες μετά από αυτές τις αγωγές.

*Κορτικοστεροειδή, ACTH:* η μείωση ηλεκτρολυτών, ιδιαίτερα η υποκαλιαιμία μπορεί να αυξηθεί.

*Γλυκοσίδες δακτυλίτιδας:* η υποκαλιαιμία ή η υπομαγνησισαιμία που προκαλείται από τα θειαζίδια ευνοεί την έναρξη των καρδιακών αρρυθμιών που προκαλούνται από την δακτυλίτιδα (βλέπε παράγραφο 4.4).

*Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα:* η χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων μπορεί να μειώσει τις διουρητικές, νατριουρητικές και αντιυπερτασικές δράσεις των θειαζιδικών διουρητικών σε ορισμένους ασθενείς.

*Αμίνες που αυξάνουν την πίεση (νοραδρεναλίνη):* η επίδραση των διεγερτικών αμινών μπορεί να ελαττώνεται, αλλά όχι τόσο σημαντικά ώστε να αποκλείεται η χορήγησή τους.

*Μη εκπολωτικά μυοχαλαρωτικά σκελετικών μυών (π.χ. τουβοκουραρίνη):* η δράση των μη εκπολωτικών μυοχαλαρωτικών των σκελετικών μυών μπορεί να ενισχύεται από την υδροχλωροθειαζίδη.

*Φαρμακευτικά προϊόντα κατά της ουρικής αρθρίτιδας:* η προσαρμογή της δοσολογίας των φαρμακευτικών προϊόντων κατά της ουρικής αρθρίτιδας μπορεί να είναι απαραίτητη καθώς η υδροχλωροθειαζίδη μπορεί να αυξήσει το επίπεδο του ουρικού οξέος του ορού. Μπορεί να χρειαστεί να γίνει αύξηση στη δοσολογία της προβενεσίδης ή της σουλφινπυραζόνης. Συγχορήγηση θειαζιδικών διουρητικών μπορεί να αυξάνει την συχνότητα εμφάνισης αντιδράσεων υπερευαισθησίας στην αλλοπουρινόλη.

*Άλατα ασβεστίου:* η χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα ασβεστίου του ορού λόγω μειωμένης απέκκρισης. Σε περίπτωση που θα πρέπει να χορηγηθούν συμπληρώματα ασβεστίου ή ασβέστιο-προστατευτικά φαρμακευτικά προϊόντα (π.χ. θεραπεία με βιταμίνη D), τα επίπεδα ασβεστίου του ορού θα πρέπει να ελέγχονται και να προσαρμόζεται ανάλογα η δοσολογία του ασβεστίου.

*Καρβαμαζεπίνη:* η ταυτόχρονη χρήση καρβαμαζεπίνης και υδροχλωροθειαζίδης συσχετίζεται με το ρίσκο συμπτωματικής υπονατριάμιας. Οι ηλεκτρολύτες θα πρέπει να ελέγχονται κατά την ταυτόχρονη χρήση. Αν είναι εφικτό θα πρέπει να χρησιμοποιείται άλλη κατηγορία διουρητικών φαρμάκων.

*Άλλες αλληλεπιδράσεις:* η υπεργλυκαιμική δράση των β-αποκλειστών και του διαζοξειδίου μπορεί να αυξηθεί από τα θειαζίδια. Οι αντιχολινεργικοί παράγοντες (π.χ. ατροπίνη, βεπεριδίνη) μπορεί να αυξήσουν την βιοδιαθεσιμότητα διουρητικών τύπου θειαζίδης, ελατώνοντας την γαστρεντερική κινητικότητα και τον ρυθμό κενώσεως του στομάχου. Τα θειαζίδια μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών που προκαλούνται από την αμανταδίνη. Τα θειαζίδια μπορεί να ελαττώσουν την απέκκριση από τους νεφρούς κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων (π.χ. κυκλοφωσφαμίδη, μεθοτρεξάτη) και να αυξήσουν τις μυελοκατασταλτικές τους δράσεις.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Εγκυμοσύνη

*Ανταγωνιστές του Υποδοχέως της Αγγειοτασίνης II (AIIAs)*

Η χρήση AIIAs δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης (βλέπε παράγραφο 4.4). Η χρήση AIIAs αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και του τρίτου τριμήνου της κύησης (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).
--

Οι επιδημιολογικές ενδείξεις σχετικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά από έκθεση σε αναστολείς ΜΕΑ κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης δεν οδήγησαν σε ασφαλή συμπεράσματα. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί μια μικρή αύξηση του κινδύνου. Παρότι δεν υπάρχουν ελεγχόμενα επιδημιολογικά δεδομένα για τον κίνδυνο με τους Ανταγωνιστές των Υποδοχέων της

Αγγειοτασίνης II (AIIIRAs), τέτοιοι κίνδυνοι μπορεί να υπάρχουν για την κατηγορία αυτή των φαρμάκων. Εκτός εάν η συνεχιζόμενη θεραπεία με AIIIRA θεωρηθεί απαραίτητη, στους ασθενείς που σχεδιάζουν εγκυμοσύνη πρέπει να γίνεται αλλαγή σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες που έχουν καθιερωμένη εικόνα ασφάλειας για χρήση κατά την κύηση. Όταν διαπιστώνεται εγκυμοσύνη, η θεραπεία με AIIIRAs, πρέπει να σταματά αμέσως, και εάν αρμόζει, πρέπει να ξεκινά εναλλακτική θεραπεία.

Είναι γνωστό ότι η έκθεση στη θεραπεία με AIIIRA κατά τη διάρκεια του δεύτερου και του τρίτου τριμήνου της κύησης, επάγει εμβρυοτοξικότητα στον άνθρωπο (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοϋδράμνιο, επιβράδυνση της οστεοποίησης του κρανίου) και νεογνική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία). (Βλέπε παράγραφο 5.3).

Εάν υπάρξει έκθεση σε AIIIRAs από το δεύτερο τρίμηνο της κύησης, συνιστάται υπερηχογραφικός έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου.

Βρέφη των οποίων οι μητέρες έχουν λάβει AIIIRAs πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

### *Υδροχλωροθειαζίδη*

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με υδροχλωροθειαζίδη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου. Μελέτες σε ζώα είναι ανεπαρκείς. Η υδροχλωροθειαζίδη διαπερνά τον πλακούντα. Με βάση το φαρμακολογικό μηχανισμό δράσης της υδροχλωροθειαζίδης, η χρήση της κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου μπορεί να θέσει σε κίνδυνο την έμβryo-πλακουντιακή αιμάτωση και μπορεί να προκαλέσει επιδράσεις στο έμβryo και στο νεογνό όπως ίκτερο, διαταραχή της ισορροπίας των ηλεκτρολυτών και θρομβοπενία.

Η υδροχλωροθειαζίδη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για οίδημα της κήσεως, υπέρταση κατά τη διάρκεια της κήσεως ή προεκλαμψία λόγω του κινδύνου μείωσης του όγκου πλάσματος και υποαιμάτωσης του πλακούντα, χωρίς ευεργετική επίδραση στην πορεία της νόσου.

Η υδροχλωροθειαζίδη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για ιδιοπαθή υπέρταση σε έγκυες γυναίκες εκτός σε σπάνιες περιπτώσεις όπου δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί άλλη θεραπεία.

Επειδή το Karvezide περιέχει υδροχλωροθειαζίδη, δεν συνιστάται κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης. Θα πρέπει να γίνει αλλαγή σε μία κατάλληλη εναλλακτική θεραπεία, πριν από μία προγραμματισμένη εγκυμοσύνη.

### Θηλασμός

#### *Ανταγωνιστές του Υποδοχέως της Αγγειοτασίνης II (AIIIRAs)*

Δεδομένου ότι δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του Karvezide κατά τη διάρκεια του θηλασμού, το Karvezide δε συνιστάται και προτιμώνται εναλλακτικές θεραπείες με καλύτερα καθιερωμένη εικόνα ασφάλειας κατά τη διάρκεια της γαλουχίας, ιδιαίτερα όταν πρόκειται για το θηλασμό νεογέννητου ή πρόωρου βρέφους.

Δεν είναι γνωστό εάν η ιβεσαρτάνη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Τα διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα σε αρουραίους έδειξαν απέκκριση της ιβεσαρτάνης ή των μεταβολιτών της στο γάλα (για λεπτομέρειες βλέπε παράγραφο 5.3).

### *Υδροχλωροθειαζίδη*

Η υδροχλωροθειαζίδη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα σε μικρές ποσότητες. Τα θειαζίδια σε ψηλές δόσεις που προκαλούν έντονη διούρηση μπορεί να αναστείλουν την παραγωγή γάλακτος. Η χρήση του Karvezide κατά τη διάρκεια του θηλασμού δεν συνιστάται. Εάν το Karvezide χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια του θηλασμού, οι δόσεις πρέπει να διατηρηθούν όσο πιο χαμηλά γίνεται.

### Γονιμότητα

Η ιβεσαρτάνη δεν είχε επίδραση στην γονιμότητα αρουραίων που έλαβαν θεραπεία και στους απογόνους τους μέχρι τα επίπεδα δόσης που προκαλούν τα πρώτα σημάδια της γονικής τοξικότητας (βλέπε παράγραφο 5.3).

#### 4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Με βάση τις φαρμακοδυναμικές του ιδιότητες, το Karvezide είναι απίθανο να επηρεάζει την ικανότητα οδήγησης και χρήσης μηχανών. Όταν οδηγεί κανείς οχήματα ή χειρίζεται μηχανές, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι μπορεί να εκδηλωθούν περιστασιακά ζάλη ή εξάντληση μπορεί να εμφανισθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας της υπέρτασης.

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

##### Συνδυασμός ιβεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης

Μεταξύ 898 υπέρτασικών ασθενών που έλαβαν διάφορες δόσεις ιβεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης (εύρος: 37,5 mg/6,25 mg έως 300 mg/25 mg) σε μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, το 29,5% των ασθενών εμφάνισε ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου ήταν ζάλη (5,6%), κόπωση (4,9%), ναυτία/έμετος (1,8%) και μη φυσιολογική ούρηση (1,4%). Επιπλέον, στις μελέτες επίσης παρατηρήθηκαν συχνά αυξήσεις του αζώτου της ουρίας αίματος (BUN) (2,3%), της κινάσης της κρεατίνης (1,7%) και της κρεατινίνης (1,1%).

Ο Πίνακας 1 παραθέτει τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατηρήθηκαν από αυθόρμητες αναφορές και σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές.

Η συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που αναφέρονται παρακάτω έχει ορισθεί με βάση την σύμβαση που ακολουθεί:

πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

**Πίνακας 1:** Ανεπιθύμητες Αντιδράσεις σε Ελεγχόμενες με Εικονικό Φάρμακο Κλινικές Δοκιμές και Αυθόρμητες Αναφορές

<i>Έρευνες:</i>	Συχνές:	αυξήσεις του αζώτου της ουρίας αίματος (BUN), κρεατινίνης και κινάσης της κρεατίνης
	Όχι συχνές:	μειώσεις του καλίου και νατρίου του ορού
<i>Καρδιακές διαταραχές:</i>	Όχι συχνές:	συγκοπή, υπόταση, ταχυκαρδία, οίδημα
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος:</i>	Συχνές:	ζάλη
	Όχι συχνές:	ορθοστατική ζάλη
	Μη γνωστές:	κεφαλαλγία
<i>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου:</i>	Μη γνωστές:	εμβοές
<i>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου:</i>	Μη γνωστές:	βήχας
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού:</i>	Συχνές:	ναυτία/έμετος
	Όχι συχνές:	διάρροια
	Μη γνωστές:	δυσπεψία, δυσγευσία
<i>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:</i>	Συχνές:	μη φυσιολογική ούρηση
	Μη γνωστές:	έκπτωση νεφρικής λειτουργίας περιλαμβανομένων μεμονωμένων περιπτώσεων νεφρικής ανεπάρκειας σε ασθενείς με κίνδυνο (βλέπε παράγραφο 4.4)
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού</i>	Όχι συχνές:	οίδημα άκρου

**Πίνακας 1:** Ανεπιθύμητες Αντιδράσεις σε Ελεγχόμενες με Εικονικό Φάρμακο Κλινικές Δοκιμές και Αυθόρμητες Αναφορές

<i>συστήματος και του συνδετικού ιστού:</i>	Μη γνωστές:	αρθραλγία, μυαλγία
<i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:</i>	Μη γνωστές:	υπερκαλιαιμία
<i>Αγγειακές διαταραχές:</i>	Όχι συχνές:	έξαψη
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:</i>	Συχνές:	κόπωση
<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:</i>	Μη γνωστές:	περιστατικά αντιδράσεων υπερευαισθησίας όπως αγγειοοίδημα, εξάνθημα, κνίδωση
<i>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:</i>	Όχι συχνές: Μη γνωστές:	ίκτηρος ηπατίτιδα, μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία
<i>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού:</i>	Όχι συχνές:	σεξουαλική δυσλειτουργία, αλλαγές της γενετήσιας ορμής

Συμπληρωματική πληροφόρηση για τα μεμονωμένα συστατικά: επιπλέον των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που αναφέρθηκαν παραπάνω για το προϊόν του συνδυασμού, άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί στο παρελθόν με ένα από τα μεμονωμένα συστατικά, μπορεί να αποτελούν δυνητικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις με το Karvezide. Οι παρακάτω Πίνακες 2 και 3 αναφέρουν λεπτομερώς τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν για κάθε ένα από τα συστατικά του Karvezide ξεχωριστά.

**Πίνακας 2:** Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν με τη χρήση μόνο **ιρβεσαρτάνης**

<i>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος:</i>	Μη γνωστές:	θρομβοπενία
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:</i>	Όχι συχνές:	θωρακικό άλγος
<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:</i>	Μη γνωστές:	αναφυλακτική αντίδραση, αναφυλακτική καταπληξία

**Πίνακας 3:** Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν με τη χρήση μόνο **υδροχλωροθειαζίδης**

<i>Έρευνες:</i>	Μη γνωστές:	ηλεκτρολυτικές διαταραχές (περιλαμβανομένων υποκαλιαιμίας και υπονατριαιμίας, βλέπε παράγραφο 4.4), υπερουριχαιμία, γλυκοζουρία, υπεργλυκαιμία, αυξήσεις της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων
<i>Καρδιακές διαταραχές:</i>	Μη γνωστές:	καρδιακές αρρυθμίες
<i>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος:</i>	Μη γνωστές:	απλαστική αναιμία, καταστολή του μυελού των οστών, ουδετεροπενία/ακοκκιοκυτταραιμία, αιμολυτική αναιμία, λευκοπενία, θρομβοπενία
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος:</i>	Μη γνωστές:	ίλιγγος, παραισθησία, αίσθημα κενής κεφαλής, ανησυχία
<i>Οφθαλμικές διαταραχές:</i>	Μη γνωστές:	παροδική θαμπή όραση, ξανθογία, οξεία μυωπία και δευτεροπαθές οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας
<i>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου:</i>	Μη γνωστές:	αναπνευστική δυσχέρεια (περιλαμβανομένης πνευμονίτιδας και πνευμονικού οιδήματος)

**Πίνακας 3:** Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν με τη χρήση μόνο υδροχλωροθειαζίδης

Διαταραχές του γαστρεντερικού:	Μη γνωστές:	παγκρεατίτιδα, ανορεξία, διάρροια, δυσκοιλιότητα, ερεθισμός του στομάχου, σιελαδενίτιδα, απώλεια όρεξης
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:	Μη γνωστές:	διάμεση νεφρίτιδα, νεφρική δυσλειτουργία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:	Μη γνωστές:	αναφυλακτικές αντιδράσεις, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, νεκρωτική αγγειίτιδα (αγγειίτιδα, δερματική αγγειίτιδα), δερματικές αντιδράσεις προσομοιάζουσες προς ερυθματώδη λύκο, επανενεργοποίηση δερματικού ερυθματώδους λύκου, αντιδράσεις φωτοευαισθησίας, εξάνθημα, κνίδωση
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού:	Μη γνωστές:	αδυναμία, μυϊκός σπασμός
Αγγειακές διαταραχές:	Μη γνωστές:	ορθοστατική υπόταση
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:	Μη γνωστές:	πυρετός
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:	Μη γνωστές:	ίκτηρος (ενδοηπατικός χολοστατικός ίκτηρος)
Ψυχιατρικές διαταραχές:	Μη γνωστές:	κατάθλιψη, διαταραχές ύπνου
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)	Μη γνωστές:	Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος (βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και καρκίνωμα του πλακώδους επιθηλίου)

Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος: Βάσει των διαθέσιμων δεδομένων από επιδημιολογικές μελέτες έχει παρατηρηθεί συσχέτιση μεταξύ υδροχλωροθειαζίδης και μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος εξαρτώμενη από αθροιστική δόση υδροχλωροθειαζίδης (βλ. επίσης παραγράφους 4.4 και 5.1).

Οι δοσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες της υδροχλωροθειαζίδης (ιδιαίτερα διαταραχές ηλεκτρολυτών) μπορεί να αυξηθούν κατά τη τιτλοποίηση της υδροχλωροθειαζίδης.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

#### 4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν ειδικές πληροφορίες για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με το Karvezide. Ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται εντατικά και η θεραπεία θα πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική. Η αντιμετώπιση εξαρτάται από τον χρόνο που χορηγήθηκε το φάρμακο και από την σοβαρότητα των συμπτωμάτων. Προτεινόμενα μέτρα περιλαμβάνουν πρόκληση εμέτου και/ή πλύση στομάχου. Ο ενεργός άνθρακας μπορεί να είναι χρήσιμος στην αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας. Οι ηλεκτρολύτες του ορού και η κρεατινίνη πρέπει να παρακολουθούνται συχνά. Εάν εμφανισθεί υπόταση, ο ασθενής πρέπει να τοποθετηθεί σε ύπτια θέση, και να αναπληρωθούν γρήγορα οι ηλεκτρολύτες και ο ενδαγγειακός όγκος.



Οι πιο πιθανές εκδηλώσεις υπερδοσολογίας της ιβεσαρτάνης που αναμένονται είναι υπόταση και ταχυκαρδία. Μπορεί επίσης να εκδηλωθεί και βραδυκαρδία.

Η υπερδοσολογία με υδροχλωροθειαζίδη συσχετίζεται με μείωση των ηλεκτρολυτών (υποκαλιαιμία, υποχλωραιμία, υπονατρίαμια) και αφυδάτωση που εμφανίζεται ως αποτέλεσμα της έντονης διούρησης. Τα πιο συχνά σημεία και συμπτώματα υπερδοσολογίας είναι η ναυτία και η υπνηλία. Η υποκαλιαιμία μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα μυϊκούς σπασμούς και/ή να επιτείνει τις καρδιακές αρρυθμίες που σχετίζονται με ταυτόχρονη χορήγηση γλυκοσίδων της δακτυλίτιδας ή συγκεκριμένων αντιαρρυθμικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Η ιβεσαρτάνη δεν απομακρύνεται με αιμοκάθαρση. Ο βαθμός στον οποίο η υδροχλωροθειαζίδη απομακρύνεται με αιμοκάθαρση δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: ανταγωνιστές αγγειοτασίνης-II, συνδυασμοί:  
Κωδικός ATC: C09DA04.

#### Μηχανισμός δράσης

Το Karvezide είναι ένας συνδυασμός ενός ανταγωνιστή των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II, της ιβεσαρτάνης, και ενός θειαζιδικού διουρητικού, της υδροχλωροθειαζίδης. Ο συνδυασμός αυτών των συστατικών έχει μία αθροιστική αντιυπερτασική δράση, μειώνοντας την αρτηριακή πίεση σε μεγαλύτερο βαθμό σε σχέση με το κάθε συστατικό μόνο του.

Η ιβεσαρτάνη είναι ισχυρός δραστικός, από του στόματος, εκλεκτικός ανταγωνιστής των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II (AT<sub>1</sub> subtype). Αναμένεται να αποκλείει όλες τις δράσεις της αγγειοτασίνης-II στις οποίες μεσολαβεί ο υποδοχέας AT<sub>1</sub>, ανεξάρτητα από την πηγή ή την οδό σύνθεσης της αγγειοτασίνης-II. Ο εκλεκτικός ανταγωνισμός των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II (AT<sub>1</sub>) προκαλεί αυξήσεις στα επίπεδα της ρενίνης του πλάσματος και στα επίπεδα της αγγειοτασίνης-II και μείωση στη συγκέντρωση της αλδοστερόνης του πλάσματος. Τα επίπεδα καλίου του ορού δεν επηρεάζονται σημαντικά από τη χορήγηση μόνο της ιβεσαρτάνης στις συνιστώμενες δόσεις σε ασθενείς που δεν διατρέχουν κίνδυνο διαταραχής του ισοζυγίου των ηλεκτρολυτών (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5). Η ιβεσαρτάνη δεν αναστέλλει το ΜΕΑ (κινινάση-II), ένα ένζυμο το οποίο συμμετέχει στην παραγωγή της αγγειοτασίνης-II και επίσης διασπά τη βραδυκινίνη σε ανενεργούς μεταβολίτες. Η ιβεσαρτάνη δεν χρειάζεται μεταβολική ενεργοποίηση για τη δράση του.

Η υδροχλωροθειαζίδη είναι ένα θειαζιδικό διουρητικό. Ο μηχανισμός αντιυπερτασικής δράσης των θειαζιδικών διουρητικών δεν είναι πλήρως γνωστός. Τα θειαζίδια επηρεάζουν τους μηχανισμούς επαναπορρόφησης των ηλεκτρολυτών των νεφρικών σωληναρίων, αυξάνοντας άμεσα την απέκκριση νατρίου και χλωρίου σε κατά προσέγγιση ισοδύναμες ποσότητες. Η διουρητική δράση της υδροχλωροθειαζίδης μειώνει τον όγκο του πλάσματος, αυξάνει τη δράση της ρενίνης του πλάσματος αυξάνει την έκκριση της αλδοστερόνης, με επακόλουθες αυξήσεις στην απώλεια καλίου και διττανθρακικών από τα ούρα και μειώσεις στο κάλιο του ορού. Πιθανώς μέσω του αποκλεισμού του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, η συγχορήγηση της ιβεσαρτάνης τείνει να αναστρέψει την απώλεια του καλίου, που σχετίζεται με αυτά τα διουρητικά. Με την υδροχλωροθειαζίδη η πρώτη διούρηση εμφανίζεται σε 2 ώρες και φθάνει στο μέγιστο αποτέλεσμα σε περίπου 4 ώρες, ενώ η δράση διαρκεί για περίπου 6-12 ώρες.

Ο συνδυασμός υδροχλωροθειαζίδης και ιβεσαρτάνης προκαλεί δόσοεξαρτώμενες αθροιστικές μειώσεις της αρτηριακής πίεσης εντός των ορίων των θεραπευτικών δόσεών τους. Η προσθήκη 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης σε 300 mg ιβεσαρτάνης μία φορά ημερησίως σε ασθενείς που δεν ελέγχονταν ικανοποιητικώς με μόνο 300 mg ιβεσαρτάνη είχε ως αποτέλεσμα περαιτέρω μειώσεις της διαστολικής αρτηριακής πίεσης διορθωμένης σε σχέση με το placebo, που φθάνουν κατά τη φάση της

μικρότερης επίδρασης του φαρμάκου (24 ώρες μετά από τη δόση) τα 6,1 mm Hg. Ο συνδυασμός 300 mg ιβεσαρτάνης και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης είχε σαν αποτέλεσμα ολικές μειώσεις της συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης στις οποίες έχει γίνει προσαρμογή σύμφωνα με την ομάδα του placebo μέχρι 13,6/11,5 mm Hg.

Περιορισμένα κλινικά δεδομένα (7 από τους 22 ασθενείς) υποδηλώνουν ότι ασθενείς που δεν ρυθμίζονται με 300 mg/12,5 mg μπορεί να ανταποκριθούν όταν τιτλοποιηθούν προς τα πάνω με 300 mg/25 mg. Στους ασθενείς αυτούς, παρατηρήθηκε μια αυξητική επίδραση μείωσης της πίεσης του αίματος τόσο για τη συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) όσο και για τη διαστολική αρτηριακή πίεση (ΔΑΠ) (13,3 και 8,3 mm Hg, αντίστοιχα).

Σε ασθενείς με ελαφρά έως μέτρια υπέρταση, η χορήγηση μίας δόσης την ημέρα 150 mg ιβεσαρτάνης και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης έδωσε μειώσεις της προσαρμοσμένης σύμφωνα με την ομάδα του placebo συστολικής/διαστολικής μέσης αρτηριακής πίεσης που φτάνουν κατά τη φάση της μικρότερης επίδρασης του φαρμάκου (24 ώρες μετά από την δόση) τα 12,9/6,9 mm Hg. Οι μέγιστες επιδράσεις εμφανίστηκαν μετά από 3-6 ώρες. Όταν εκτιμήθηκε με περιπατητική παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης, ο συνδυασμός 150 mg ιβεσαρτάνης και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης μία φορά ημερησίως, πέτυχε σταθερή μείωση της αρτηριακής πίεσης κατά την διάρκεια περιόδου 24 ωρών, με μέσες 24 ωρες μειώσεις της συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης στις οποίες έχει γίνει προσαρμογή σύμφωνα με την ομάδα του placebo κατά 15,8/10,0 mm Hg. Οι μετρήσεις οι οποίες έγιναν με την μέθοδο 24 ωρης παρακολούθησης της αρτηριακής πίεσης έδειξαν ότι το Karvezide 150 mg/12,5 mg εμφανίζει ένα εύρος μέγιστης και ελάχιστης διακύμανσης της τάξης του 100%. Οι μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης οι οποίες έγιναν στο ιατρείο με υδραργυρικό πιεσόμετρο ήταν 68% και 76% για Karvezide 150 mg/12,5 mg και Karvezide 300 mg/12,5 mg αντίστοιχως. Αυτές οι 24 ωρες δράσεις παρατηρήθηκαν χωρίς υπερβολική ελάττωση της αρτηριακής πίεσης στην αιχμή και είναι σύμφωνες με την ασφαλή και αποτελεσματική πτώση της αρτηριακής πίεσης για το διάστημα που μεσολαβεί για χορήγηση μία φορά ημερησίως.

Στους ασθενείς που δεν ελέγχονται ικανοποιητικά μόνο με 25 mg υδροχλωροθειαζίδης, η προσθήκη ιβεσαρτάνης, έδωσε μία πρόσθετη μέση μείωση της συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης μετά από προσαρμογή σύμφωνα με την ομάδα του placebo κατά 11,1/7,2 mm Hg.

Το αποτέλεσμα της ελάττωσης της αρτηριακής πίεσης είναι εμφανές μετά από την πρώτη δόση του συνδυασμού ιβεσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης, και παραμένει σημαντικό για διάστημα 1-2 εβδομάδων, ενώ το μέγιστο αποτέλεσμα επιτυγχάνεται σε 6-8 εβδομάδες. Σε μελέτες παρακολούθησης μακράς διάρκειας η δράση της ιβεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης διατηρήθηκε για περισσότερο από ένα χρόνο. Αν και το φαινόμενο επανεμφάνισης της υπέρτασης (rebound) δεν έχει ειδικά μελετηθεί με το Karvezide το φαινόμενο αυτό δεν έχει παρατηρηθεί ούτε με την ιβεσαρτάνη ούτε με την υδροχλωροθειαζίδη.

Η επίδραση του συνδυασμού ιβεσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης στη νοσηρότητα και θνησιμότητα δεν έχει μελετηθεί. Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι η μακροχρόνια θεραπεία με υδροχλωροθειαζίδια ελαττώνει τον κίνδυνο νοσηρότητας και θνησιμότητας από καρδιαγγειακά αίτια.

Δεν παρατηρείται διαφορά στην ανταπόκριση στο Karvezide, που να σχετίζεται με την ηλικία ή το φύλο. Όπως συμβαίνει και με τα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που επιδρούν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης, μαύροι υπερτασικοί ασθενείς έχουν αξιοσημείωτα χαμηλότερη ανταπόκριση στη μονοθεραπεία με ιβεσαρτάνη. Όταν η ιβεσαρτάνη χορηγείται ταυτόχρονα με μικρή δόση υδροχλωροθειαζίδης (π.χ. 12,5 mg ημερησίως) η αντιυπερτασική ανταπόκριση στους μαύρους ασθενείς πλησιάζει εκείνη των μη μαύρων ασθενών.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Karvezide ως αρχική θεραπεία για σοβαρή υπέρταση (οριζόμενη ως τιμή ΔΑΠ σε καθιστή θέση  $\geq 110$  mmHg) αξιολογήθηκε στο πλαίσιο μιας πολυκεντρικής, τυχαιοποιημένης, διπλής-τυφλής, ενεργά ελεγχόμενης, παράλληλων ομάδων, διάρκειας 8 εβδομάδων μελέτης. Ένα σύνολο 697 ασθενών τυχαιοποιήθηκε με αναλογία 2:1 είτε σε

ιρβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 150 mg/12,5 mg είτε ιρβεσαρτάνη 150 mg, και επιβλήθηκε συστηματική τιτλοδότηση (προτού να εκτιμηθεί η ανταπόκριση στη χαμηλότερη δόση) μετά από μια εβδομάδα σε ιρβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 300 mg/25 mg ή ιρβεσαρτάνη 300 mg, αντίστοιχα.

Στη μελέτη περιελήφθησαν άρρενες κατά 58%. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 52,5 έτη, το 13% ήταν ηλικίας  $\geq 65$  ετών, ενώ μόλις 2% ήταν ηλικίας  $\geq 75$  ετών. Δώδεκα επί τοις εκατό (12%) των ασθενών ήταν διαβητικοί, 34% ήταν υπερλιπιδαιμικοί και η πλέον συνήθης καρδιαγγειακή πάθηση ήταν σταθερή στηθάγχη σε 3,5% των συμμετεχόντων.

Ο κύριος στόχος της μελέτης αυτής ήταν να συγκριθεί το ποσοστό των ασθενών των οποίων η ΔΑΠ σε καθιστή θέση ήταν ελεγχόμενη (ΔΑΠ σε καθιστή θέση  $< 90$  mmHg) στην Εβδομάδα 5 της αγωγής. Σε σαράντα επτά επί τοις εκατό (47,2%) των ασθενών που έλαβαν το συνδυασμό επιτεύχθηκε κατώτατη ΔΑΠ σε καθιστή θέση  $< 90$  mmHg σε σύγκριση με 33,2% των ασθενών στην ομάδα της ιρβεσαρτάνης ( $p = 0,0005$ ). Η μέση αρχική αρτηριακή πίεση ήταν περίπου 172/113 mmHg σε κάθε ομάδα θεραπείας και οι μειώσεις ΣΑΠ/ΔΑΠ σε καθιστή θέση στις πέντε εβδομάδες ήταν 30,8/24,0 mmHg και 21,1/19,3 mmHg για την ιρβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη και την ιρβεσαρτάνη αντίστοιχα ( $p < 0,0001$ ).

Τα είδη και οι συχνότητες εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν για τους ασθενείς που έλαβαν το συνδυασμό, ήταν παρόμοιες με την εικόνα των ανεπιθύμητων ενεργειών για τους ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία. Κατά τη διάρκεια των 8 εβδομάδων της αγωγής, δεν αναφέρθηκαν επεισόδια συγκοπής σε καμιά ομάδα θεραπείας. Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν στις ομάδες που λάμβαναν το συνδυασμό ή μονοθεραπεία ήταν: υπόταση σε ποσοστό 0,6% και 0%, και ζάλη σε ποσοστό 2,8% και 3,1%, αντίστοιχα.

#### Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης – αγγειοτασίνης –αλδοστερόνης (PAA)

Δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες (η ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) και η VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) έχουν εξετάσει τη χρήση του συνδυασμού ενός αναστολέα ΜΕΑ με έναν αποκλειστή των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II.

Η ONTARGET ήταν μία μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής ή εγκεφαλικής αγγειακής νόσου ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 συνοδευόμενο από ένδειξη βλάβης τελικού οργάνου.

Η VA NEPHRON-D ήταν μία μελέτη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και διαβητική νεφροπάθεια

Αυτές οι μελέτες δεν έχουν δείξει σημαντική ωφέλιμη επίδραση στις νεφρικές και/ή στις καρδιαγγειακές εκβάσεις και τη θνησιμότητα, ενώ παρατηρήθηκε ένας αυξημένος κίνδυνος υπερκαλιαιμίας, οξείας νεφρικής βλάβης και/ή υπότασης σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία. Δεδομένων των παρόμοιων φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων, αυτά τα αποτελέσματα είναι επίσης σχετικά για άλλους αναστολείς ΜΕΑ και αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II.

Ως εκ τούτου οι αναστολείς ΜΕΑ και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Η ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) ήταν μία μελέτη σχεδιασμένη να ελέγξει το όφελος της προσθήκης αλισκιρένης σε μία πρότυπη θεραπεία με έναν αναστολέα ΜΕΑ ή έναν αποκλειστή υποδοχέων αγγειοτενσίνης II σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και χρόνια νεφρική νόσο, καρδιαγγειακή νόσο ή και τα δύο.

Η μελέτη διεκόπη πρόωρα λόγω ενός αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων εκβάσεων. Ο καρδιαγγειακός θάνατος και το εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν και τα δύο αριθμητικά συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και τα ανεπιθύμητα συμβάντα και τα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα ενδιαφέροντος (υπερκαλιαιμία, υπόταση και νεφρική δυσλειτουργία) αναφέρθηκαν συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

### Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος:

Βάσει των διαθέσιμων δεδομένων από επιδημιολογικές μελέτες, παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ της υδροχλωροθειαζίδης και του μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος εξαρτώμενη από αθροιστική δόση υδροχλωροθειαζίδης. Διενεργήθηκε μελέτη σε πληθυσμό όπου περιλαμβάνονται 71.533 ασθενείς με βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και 8.629 ασθενείς με καρκίνωμα του πλακώδους επιθηλίου έναντι πληθυσμού μαρτύρων όπου περιλαμβάνονται 1.430.833 και 172.462 υποκείμενα, αντίστοιχα. Η χρήση υψηλής δόσης υδροχλωροθειαζίδης ( $\geq 50,000$  mg αθροιστικά) συσχετίστηκε με προσαρμοσμένη αναλογία πιθανοτήτων 1,29 (95% ΔΕ: 1,23-1,35) για το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και 3,98 (95% ΔΕ: 3,68-4,31) για το καρκίνωμα πλακώδους επιθηλίου. Τόσο για το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα όσο και για το καρκίνωμα πλακώδους επιθηλίου παρατηρήθηκε σαφής σχέση αθροιστικής δόσης-απόκρισης. Στο πλαίσιο άλλης μελέτης καταδείχθηκε πιθανή συσχέτιση μεταξύ του καρκίνου των χειλιών (καρκίνωμα πλακώδους επιθηλίου) και της έκθεσης στην υδροχλωροθειαζίδη: 633 περιστατικά καρκίνου των χειλιών συγκρίθηκαν με 63.067 μάρτυρες, με τη χρήση στρατηγικής δειγματοληψίας στην ομάδα ατόμων σε κίνδυνο. Καταδείχθηκε σχέση αθροιστικής δόσης-απόκρισης με προσαρμοσμένη αναλογία πιθανοτήτων 2,1 (95% ΔΕ: 1,7-2,6) που αυξανόταν σε 3,9 (3,0-4,9) στην περίπτωση υψηλής δόσης (~25.000 mg) και με αναλογία πιθανοτήτων 7,7 (5,7-10,5) για την υψηλότερη αθροιστική δόση (~100.000 mg) (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Η ταυτόχρονη χορήγηση υδροχλωροθειαζίδης και ιβεσαρτάνης δεν έχει καμία επίδραση στην φαρμακοκινητική και των δύο φαρμακευτικών προϊόντων.

### Απορρόφηση

Η ιβεσαρτάνη και η υδροχλωροθειαζίδη είναι δραστικά συστατικά χορηγούμενα από το στόμα και δεν χρειάζονται βιομετασχηματισμό για την δράση τους. Κατά την από του στόματος χορήγηση του Karvezide η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι 60-80% και 50-80% για ιβεσαρτάνη και υδροχλωροθειαζίδη αντίστοιχως. Η τροφή δεν επηρεάζει την βιοδιαθεσιμότητα του Karvezide. Η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα εμφανίζεται 1,5-2 ώρες μετά την χορήγηση από το στόμα για την ιβεσαρτάνη και 1-2,5 ώρες για την υδροχλωροθειαζίδη.

### Κατανομή

Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος της ιβεσαρτάνης είναι περίπου 96%, ενώ η δέσμευση από τα κυτταρικά συστατικά του αίματος ασήμαντη. Ο όγκος κατανομής της ιβεσαρτάνης είναι 53-93 λίτρα. Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος της υδροχλωροθειαζίδης είναι 68% και ο φαινομενικός όγκος κατανομής 0,83-1,14 l/kg.

### Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η ιβεσαρτάνη εμφανίζει γραμμική και ανάλογη με τη δόση φαρμακοκινητική συμπεριφορά στο εύρος δόσεων από 10 έως 600 mg. Παρατηρήθηκε μία λιγότερο από αναλογική αύξηση στην απορρόφηση, μετά την από του στόματος χορήγηση, με δόσεις μεγαλύτερες από 600 mg. Ο μηχανισμός αυτής της δράσης είναι άγνωστος. Η ολική σωματική και νεφρική κάθαρση είναι 157-176 και 3,0-3,5 ml/min, αντίστοιχα. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής της ιβεσαρτάνης είναι 11-15 ώρες. Οι συγκεντρώσεις του πλάσματος στη σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνονται εντός 3 ημερών μετά από την έναρξη της αγωγής με μία δόση την ημέρα. Μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις μία φορά την ημέρα, η συσσώρευση της ιβεσαρτάνης στο αίμα που παρατηρείται είναι περιορισμένη (< 20%). Σε μία μελέτη, παρατηρήθηκαν ελαφρά υψηλότερες συγκεντρώσεις ιβεσαρτάνης σε υπερτασικές γυναίκες. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά στον χρόνο ημίσειας ζωής και τη συσσώρευση της ιβεσαρτάνης. Καμία δοσολογική προσαρμογή δεν είναι απαραίτητη σε γυναίκες ασθενείς. Οι τιμές AUC και  $C_{max}$  ήταν επίσης ελαφρώς μεγαλύτερες σε ηλικιωμένα άτομα ( $\geq 65$  ετών) σε σχέση με τις τιμές στα νεαρά άτομα (18-40 ετών). Ωστόσο, ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής δεν επηρεάστηκε σημαντικά. Καμία δοσολογική προσαρμογή δεν είναι απαραίτητη σε ηλικιωμένους. Ο

μέσος χρόνος ημίσειας ζωής στο πλάσμα της υδροχλωροθειαζίδης αναφέρθηκε ότι κυμαίνεται από 5-15 ώρες.

### Βιομετασχηματισμός

Μετά από του στόματος ή ενδοφλέβια χορήγηση  $^{14}\text{C}$  ιβεσαρτάνης, το 80-85% της ραδιενέργειας που κυκλοφορεί στο πλάσμα αποδίδεται στην ιβεσαρτάνη που δεν έχει μεταβολισθεί. Η ιβεσαρτάνη μεταβολίζεται από το ήπαρ με γλυκουρονική σύζευξη και οξείδωση. Ο σημαντικότερος μεταβολίτης που κυκλοφορεί είναι τη γλυκουρονική ιβεσαρτάνη (κατά προσέγγιση 6%). *In vitro* μελέτες υποδεικνύουν ότι η ιβεσαρτάνη οξειδώνεται πρωτίστως από το ένζυμο CYP2C9 του κυτοχρώματος P450. Το ισοένζυμο CYP3A4 έχει αμελητέα δράση.

### Αποβολή

Η ιβεσαρτάνη και οι μεταβολίτες του απεκκρίνονται τόσο από τη χολική όσο και τη νεφρική οδό. Έπειτα από χορήγηση από το στόμα ή από ενδοφλέβια χορήγηση  $^{14}\text{C}$  της ιβεσαρτάνης, περίπου το 20% της ραδιενέργειας ανακτάται στα ούρα και το υπόλοιπο στα κόπρανα. Λιγότερο από 2% της δόσης απεκκρίνεται στα ούρα ως αναλλοίωτη ιβεσαρτάνη. Η υδροχλωροθειαζίδη δεν μεταβολίζεται αλλά αποβάλλεται ταχέως από τους νεφρούς. Τουλάχιστον το 61% της από του στόματος χορήγησης αποβάλλεται αμετάβλητο μέσα σε 24 ώρες. Η υδροχλωροθειαζίδη διαπερνά τον πλακούντα αλλά όχι τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και εκκρίνεται στο μητρικό γάλα.

### Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας

Σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας ή σε εκείνους που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της ιβεσαρτάνης δεν μεταβάλλονται σημαντικά. Η ιβεσαρτάνη δεν απομακρύνεται με αιμοκάθαρση. Σε ασθενή με κάθαρση κρεατινίνης < 20 ml/min, ο χρόνος ημίσειας ζωής της υδροχλωροθειαζίδης αναφέρθηκε ότι αυξάνεται στις 21 ώρες.

### Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια κίρρωση του ήπατος, οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της ιβεσαρτάνης δεν μεταβάλλονται σημαντικά. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σε ασθενείς με σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας.

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

### Ιβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη

Η πιθανή τοξικότητα του συνδυασμού ιβεσαρτάνης/ υδροχλωροθειαζίδης μετά από του στόματος χορήγηση έχει αξιολογηθεί σε αρουραίους και πιθήκους macacus σε μελέτες που διήρκεσαν 6 μήνες. Δεν παρατηρήθηκαν τοξικολογικά ευρήματα σχετικά με την θεραπευτική χρήση στους ανθρώπους. Οι ακόλουθες αλλαγές που παρατηρήθηκαν σε αρουραίους και πιθήκους macacus που ελάμβαναν συνδυασμό ιβεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης σε δόσεις 10/10 και 90/90 mg/kg/ημερησίως, παρατηρήθηκαν επίσης με το κάθε ένα από τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα μόνο του και/ή ήταν δευτερογενείς από τις μειώσεις της αρτηριακής πίεσης (δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές τοξικολογικές αλληλεπιδράσεις):

- μεταβολές στους νεφρούς, χαρακτηριζόμενες από ελαφρές αυξήσεις της ουρίας και κρεατινίνης στον ορό και υπερπλασία/υπερτροφία της παρασπειραματικής συσκευής που είναι άμεσο αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης της ιβεσαρτάνης με το σύστημα ρενίνης –αγγειοτασίνης,
- ελαφρές μειώσεις στις παραμέτρους των ερυθροκυττάρων (ερυθροκύτταρα, αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης),
- αποχρωματισμός του βλεννογόνου του στομάχου, έλκη και εστιακή νέκρωση του γαστρικού βλεννογόνου παρατηρήθηκαν σε μερικά ποντίκια σε μία μελέτη τοξικότητας διάρκειας 6 μηνών με ιβεσαρτάνη 90 mg/kg/ημερησίως, υδροχλωροθειαζίδη 90 mg/kg/ημερησίως, και ιβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 10/10 mg/kg/ημερησίως. Αυτές οι βλάβες δεν παρατηρήθηκαν στους πιθήκους macacus,

- μειώσεις του καλίου του ορού, λόγω της υδροχλωροθειαζίδης και μερική πρόληψη των μειώσεων όταν η υδροχλωροθειαζίδα χορηγήθηκε σε συνδυασμό με ιβεσαρτάνη.

Οι περισσότερες από τις ανωτέρω αναφερόμενες δράσεις φαίνεται ότι οφείλονται στην φαρμακολογική δράση της ιβεσαρτάνης, (αποκλειστής της προκαλούμενης από την αγγειοτασίνη-II αναστολής της ελευθέρωσης ρενίνης, με ενεργοποίηση των κυττάρων που παράγουν ρενίνη) και που παρουσιάζονται επίσης με τους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης. Αυτά τα ευρήματα φαίνεται ότι δεν έχουν σχέση με την χρήση θεραπευτικών δόσεων ιβεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης στους ανθρώπους.

Δεν παρατηρήθηκαν τερατογόνες επιδράσεις σε αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκε συνδυασμός ιβεσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης σε δόσεις που προκάλεσαν τοξικότητα στη μητέρα. Οι επιδράσεις του συνδυασμού ιβεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης στη γονιμότητα δεν έχουν αξιολογηθεί σε μελέτες σε ζώα, καθώς δεν υπάρχει ένδειξη ανεπιθυμητών ενεργειών στη γονιμότητα σε ζώα ή ανθρώπους είτε με ιβεσαρτάνη είτε με υδροχλωροθειαζίδα, όταν χορηγήθηκαν το καθένα ξεχωριστά. Ωστόσο ένας άλλος ανταγωνιστής της αγγειοτασίνης-II επηρέασε τις παραμέτρους της γονιμότητας σε μελέτες σε ζώα όταν χορηγήθηκε μόνος του. Αυτά τα ευρήματα παρατηρήθηκαν επίσης σε χαμηλότερες δόσεις αυτού του ανταγωνιστή της αγγειοτασίνης II όταν χορηγήθηκε σε συνδυασμό με υδροχλωροθειαζίδα.

Δεν υπήρξε καμία ένδειξη μεταλλαξογένεσης ή κλαστογένεσης (πρόκληση θραύσης των χρωμοσωμάτων) με το συνδυασμό ιβεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης. Το δυναμικό καρκινογένεσης του συνδυασμού ιβεσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης δεν έχει αξιολογηθεί σε μελέτες σε ζώα.

### Ιβεσαρτάνη

Δεν υπήρξε καμία ένδειξη παθολογικής συστηματικής τοξικότητας ή τοξικότητας των οργάνων στόχων σε κλινικά σημαντικές δόσεις. Σε μη-κλινικές μελέτες ασφάλειας, υψηλές δόσεις της ιβεσαρτάνης ( $\geq 250$  mg/kg/ημέρα σε αρουραίους και  $\geq 100$  mg/kg/ημέρα σε πιθήκους macacus) προκάλεσαν ελάττωση των παραμέτρων των ερυθροκυττάρων (ερυθροκύτταρα, αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης). Σε πολύ υψηλές δόσεις ( $\geq 500$  mg/kg/ημέρα) προκλήθηκαν από την ιβεσαρτάνη σε αρουραίους και σε πιθήκους macacus εκφυλιστικές μεταβολές στους νεφρούς (όπως διάμεση νεφρίτιδα, σωληναριακή διάταση, βασεόφιλα σωληνάρια, αυξημένες συγκεντρώσεις ουρίας και κρεατινίνης του πλάσματος) και θεωρούνται δευτερογενείς των υποτασικών αποτελεσμάτων του φαρμακευτικού προϊόντος οι οποίες οδήγησαν σε μειωμένη νεφρική αιμάτωση. Επιπλέον, η ιβεσαρτάνη προκάλεσε υπερπλασία/υπερτροφία των παρασπειραματικών νεφρικών κυττάρων (σε αρουραίους σε δόσεις  $\geq 90$  mg/kg/ημέρα, σε πιθήκους macacus σε  $\geq 10$  mg/kg/ημέρα). Όλες αυτές οι μεταβολές θεωρήθηκαν ότι προκαλούνται από τη φαρμακολογική δράση της ιβεσαρτάνης. Για θεραπευτικές δόσεις ιβεσαρτάνης σε ανθρώπους, η υπερπλασία/υπερτροφία των νεφρικών παρασπειραματικών κυττάρων δεν φαίνεται να έχει κάποια σχέση.

Δεν υπήρξε καμία ένδειξη μεταλλαξογόνου δράσης, κλαστογένεσης ή καρκινογένεσης.

Η γονιμότητα και η αναπαραγωγική ικανότητα δεν επηρεάστηκαν σε μελέτες αρσενικών και θηλυκών αρουραίων ακόμα και σε από του στόματος δόσεις ιβεσαρτάνης που προκαλούν ορισμένες γονικές τοξικότητες (από 50 έως 650 mg/kg/ημέρα), συμπεριλαμβανομένης της θνησιμότητας στην υψηλότερη δόση. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές επιπτώσεις στον αριθμό των ωχρών σωματίων των ωοθηκών, των εμφυτευμάτων ή των ζωντανών εμβρύων. Η ιβεσαρτάνη δεν επηρεάζει την επιβίωση, την ανάπτυξη ή την αναπαραγωγή απογόνων. Μελέτες σε ζώα δείχνουν ότι η ραδιοσημασμένη ιβεσαρτάνη ανιχνεύεται σε έμβρυα αρουραίων και κουνελιών. Η ιβεσαρτάνη εκκρίνεται στο γάλα των αρουραίων που θηλάζουν.

Μελέτες σε πειραματόζωα με ιβεσαρτάνη έδειξαν παροδικές τοξικές επιδράσεις σε έμβρυα αρουραίων (αυξημένη διάταση πυελοκαλυκτικού συστήματος, υδροουρητήρα ή υποδόριο οίδημα), οι οποίες υποχώρησαν μετά τη γέννηση. Σε κουνέλια, παρουσιάστηκε αποβολή ή πρόωπη απορρόφηση με δόσεις που προκάλεσαν σημαντική μητρική τοξικότητα, συμπεριλαμβανομένου και του θανάτου. Δεν παρατηρήθηκαν τερατογόνες επιδράσεις σε αρουραίους ή κουνέλια.

### Υδροχλωροθειαζίδα

Αν και βρέθηκαν διαφορούμενα στοιχεία για γενετοξικές ή καρκινογενετικές επιδράσεις σε ορισμένα πειραματικά μοντέλα, εντούτοις η εκτεταμένη εμπειρία του ανθρώπου με την υδροχλωροθειαζίδα δεν έδειξε κάποια συσχέτιση μεταξύ της χορήγησής του και της αύξησης νεοπλασιών.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Πυρήνας του δισκίου:

Μονοϋδρική λακτόζη

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη

Διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη

Άμυλο προζελατινοποιημένο

Διοξείδιο του πυριτίου

Στεατικό μαγνήσιο

Ερυθρό και κίτρινο οξείδιο τρισθενούς σιδήρου

Επικάλυψη:

Μονοϋδρική λακτόζη

Υπρομελλόζη

Διοξείδιο του τιτανίου

Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350

Ερυθρό και μέλαν οξείδιο τρισθενούς σιδήρου

Κηρός καρναούβης

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κουτιά των 14 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες από PVC/PVDC/Αλουμίνιο.

Κουτιά των 28 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες από PVC/PVDC/Αλουμίνιο.

Κουτιά των 30 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες από PVC/PVDC/Αλουμίνιο.

Κουτιά των 56 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες από PVC/PVDC/Αλουμίνιο.

Κουτιά των 84 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες από PVC/PVDC/Αλουμίνιο.

Κουτιά των 90 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες από PVC/PVDC/Αλουμίνιο.

Κουτιά των 98 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες από PVC/PVDC/Αλουμίνιο.

Κουτιά των 56 x 1 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε διάτρητες κυψέλες μονάδων μιας δόσης από PVC/PVDC/Αλουμίνιο.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie,  
F-75008 Paris – Γαλλία

## **8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 16 Οκτωβρίου 1998  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 16 Οκτωβρίου 2008

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.



## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΓΩΓΟΙ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΙ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση των παραγωγών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

Chinoïn Private Co. Ltd.  
Lénavi u.5.  
2112 Veresegyhaz  
Ουγγαρία

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

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

## **B. ΟΡΟΙ Η ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα καταθέτει εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω προϊόν σύμφωνα με τις απαιτήσεις που ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στο άρθρο 107γ παράγραφος 7 της οδηγίας 2001/83/EK και έχει δημοσιευθεί στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

Δεν εφαρμόζεται.

- **Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων**

Ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα παρακάτω μέτρα:

Όροι για την άδεια κυκλοφορίας	Καταληκτική ημερομηνία																																				
<p>Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας πρέπει να φροντίσει για τον έλεγχο των διεργασιών παρασκευής των φαρμακευτικών ουσιών που χρησιμοποιούνται στα φαρμακευτικά του προϊόντα ως προς την πιθανότητα σχηματισμού N-νιτροζαμινών, καθώς και για την αλλαγή τους, εφόσον είναι απαραίτητο, ώστε να περιοριστούν οι προσμίξεις νιτροζαμινών στο ελάχιστο δυνατό.</p>	<p>Εντός 2 ετών από την απόφαση της Επιτροπής</p>																																				
<p>Για όλες τις N-νιτροζαμίνες ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας πρέπει να διασφαλίσει την εφαρμογή στρατηγικής ελέγχου των παρτίδων των φαρμακευτικών ουσιών που χρησιμοποιούνται στα φαρμακευτικά του προϊόντα.</p>	<p>Κατά την έκδοση απόφασης της Επιτροπής</p>																																				
<p>Για τη N-νιτροζοδιμεθυλαμίνη (NDMA) και τη N-νιτροζοδιαιθυλαμίνη (NDEA) ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας πρέπει να εφαρμόσει τις εξής προδιαγραφές για τη φαρμακευτική ουσία:</p> <p>1) Για μεταβατική περίοδο 2 ετών πρέπει να εφαρμόζονται για την NDMA και την NDEA τα όρια που αναφέρονται παρακάτω:</p> <table border="1" data-bbox="188 790 1193 1108"> <thead> <tr> <th>Φαρμακευτική ουσία*</th> <th>Μέγιστη ημερήσια δόση (mg)</th> <th>NDEA Όριο σε ng/ημέρα</th> <th>NDEA Όριο σε ppm στη ΔΦΟ</th> <th>NDMA Όριο σε ng/ημέρα</th> <th>NDMA Όριο σε ppm στη ΔΦΟ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>βαλσαρτάνη</td> <td>320</td> <td>26,5</td> <td>0,082</td> <td>96,0</td> <td>0,300</td> </tr> <tr> <td>λοσαρτάνη</td> <td>150</td> <td>26,5</td> <td>0,177</td> <td>96,0</td> <td>0,640</td> </tr> <tr> <td>ολμεσαρτάνη</td> <td>40</td> <td>26,5</td> <td>0,663</td> <td>96,0</td> <td>2,400</td> </tr> <tr> <td>ιρβεσαρτάνη</td> <td>300</td> <td>26,5</td> <td>0,088</td> <td>96,0</td> <td>0,320</td> </tr> <tr> <td>καντεσαρτάνη</td> <td>32</td> <td>26,5</td> <td>0,820</td> <td>96,0</td> <td>3,000</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Τα ως άνω όρια δεν ισχύουν για παρτίδες στις οποίες έχουν εντοπιστεί ταυτόχρονα περισσότερες από μία από τις παραπάνω N-νιτροζαμίνες. Οι παρτίδες αυτές πρέπει να απορρίπτονται.</p> <p>2) Μετά τη μεταβατική περίοδο των 2 ετών πρέπει να εφαρμόζεται μέγιστο όριο 0,03 ppm για την NDMA και την NDEA.</p>	Φαρμακευτική ουσία*	Μέγιστη ημερήσια δόση (mg)	NDEA Όριο σε ng/ημέρα	NDEA Όριο σε ppm στη ΔΦΟ	NDMA Όριο σε ng/ημέρα	NDMA Όριο σε ppm στη ΔΦΟ	βαλσαρτάνη	320	26,5	0,082	96,0	0,300	λοσαρτάνη	150	26,5	0,177	96,0	0,640	ολμεσαρτάνη	40	26,5	0,663	96,0	2,400	ιρβεσαρτάνη	300	26,5	0,088	96,0	0,320	καντεσαρτάνη	32	26,5	0,820	96,0	3,000	<p>Κατά την έκδοση απόφασης της Επιτροπής</p> <p>Εντός 2 ετών από την απόφαση της Επιτροπής</p>
Φαρμακευτική ουσία*	Μέγιστη ημερήσια δόση (mg)	NDEA Όριο σε ng/ημέρα	NDEA Όριο σε ppm στη ΔΦΟ	NDMA Όριο σε ng/ημέρα	NDMA Όριο σε ppm στη ΔΦΟ																																
βαλσαρτάνη	320	26,5	0,082	96,0	0,300																																
λοσαρτάνη	150	26,5	0,177	96,0	0,640																																
ολμεσαρτάνη	40	26,5	0,663	96,0	2,400																																
ιρβεσαρτάνη	300	26,5	0,088	96,0	0,320																																
καντεσαρτάνη	32	26,5	0,820	96,0	3,000																																

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Karvezide 150 mg/12,5 mg δισκία  
ιρβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ**

Κάθε δισκίο περιέχει: ιρβεσαρτάνη 150 mg, και υδροχλωροθειαζίδη 12,5 mg

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Έκδοχα: επίσης περιέχει λακτόζη μονοϋδρική. Βλ. φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

14 δισκία  
28 δισκία  
56 δισκία  
56 x 1 δισκία  
98 δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Από στόματος χρήση.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.  
Φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie,  
F-75008 Paris – Γαλλία

**12. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Karvezide 150 mg/12,5 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Karvezide 150 mg/12,5 mg δισκία  
irbesartan/hydrochlorothiazide

**2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

sanofi-aventis groupe

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

14-28-56-98 δισκία:

Δευ  
Τρι  
Τετ  
Πεμ  
Παρ  
Σαβ  
Κυρ

56 x 1 δισκία



**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Karvezide 300 mg/12,5 mg δισκία  
ιρβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ**

Κάθε δισκίο περιέχει: ιρβεσαρτάνη 300 mg, και υδροχλωροθειαζίδη 12,5 mg

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Έκδοχα: επίσης περιέχει λακτόζη μονοϋδρική. Βλ. φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

14 δισκία  
28 δισκία  
56 δισκία  
56 x 1 δισκία  
98 δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Από στόματος χρήση.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.  
Φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie,  
F-75008 Paris – Γαλλία

**12. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Karvezide 300 mg/12,5 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Karvezide 300 mg/12,5 mg δισκία  
irbesartan/hydrochlorothiazide

**2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

sanofi-aventis groupe

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

14-28-56-98 δισκία:

Δευ  
Τρι  
Τετ  
Πεμ  
Παρ  
Σαβ  
Κυρ

56 x 1 δισκία

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Karvezide 150 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
ιρβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗΕΣ ΟΥΣΙΕΣ**

Κάθε δισκίο περιέχει: ιρβεσαρτάνη 150 mg, και υδροχλωροθειαζίδη 12,5 mg

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Έκδοχα: επίσης περιέχει λακτόζη μονοϋδρική. Βλ. φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

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

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Από στόματος χρήση.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.  
Φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie,  
F-75008 Paris – Γαλλία

**12. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/98/085/011 - 14 δισκία  
EU/1/98/085/012 - 28 δισκία  
EU/1/98/085/029 - 30 δισκία  
EU/1/98/085/013 - 56 δισκία  
EU/1/98/085/014 - 56 x 1 δισκία  
EU/1/98/085/021 - 84 δισκία  
EU/1/98/085/032 - 90 δισκία  
EU/1/98/085/015 - 98 δισκία

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Karvezide 150 mg/12,5 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Karvezide 150 mg/12,5 mg δισκία  
irbesartan/hydrochlorothiazide

**2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

sanofi-aventis groupe

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

14-28-56-84-98 δισκία:

Δευ  
Τρι  
Τετ  
Πεμ  
Παρ  
Σαβ  
Κυρ

30 - 56 x 1 - 90 δισκία

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Karvezide 300 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
ιρβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗΕΣ ΟΥΣΙΕΣ**

Κάθε δισκίο περιέχει: ιρβεσαρτάνη 300 mg, και υδροχλωροθειαζίδη 12,5 mg

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Έκδοχα: επίσης περιέχει λακτόζη μονοϋδρική. Βλ. φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

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

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Από στόματος χρήση.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ



**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.  
Φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie,  
F-75008 Paris – Γαλλία

**12. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/98/085/016 - 14 δισκία  
EU/1/98/085/017 - 28 δισκία  
EU/1/98/085/030 - 30 δισκία  
EU/1/98/085/018 - 56 δισκία  
EU/1/98/085/019 - 56 x 1 δισκία  
EU/1/98/085/022 - 84 δισκία  
EU/1/98/085/033 - 90 δισκία  
EU/1/98/085/020 - 98 δισκία

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Karvezide 300 mg/12,5 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Karvezide 300 mg/12,5 mg δισκία  
irbesartan/hydrochlorothiazide

**2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

sanofi-aventis groupe

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

14-28-56-84-98 δισκία:

Δευ  
Τρι  
Τετ  
Πεμ  
Παρ  
Σαβ  
Κυρ

30 - 56 x 1 - 90 δισκία

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Karvezide 300 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
ιρβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗΕΣ ΟΥΣΙΕΣ**

Κάθε δισκίο περιέχει: ιρβεσαρτάνη 300 mg, και υδροχλωροθειαζίδη 25 mg

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Έκδοχα: επίσης περιέχει λακτόζη μονοϋδρική. Βλ. φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

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

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Από στόματος χρήση.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.  
Φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie,  
F-75008 Paris – Γαλλία

**12. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/98/085/023 - 14 δισκία  
EU/1/98/085/024 - 28 δισκία  
EU/1/98/085/031 - 30 δισκία  
EU/1/98/085/025 - 56 δισκία  
EU/1/98/085/028 - 56 x 1 δισκία  
EU/1/98/085/026 - 84 δισκία  
EU/1/98/085/034 - 90 δισκία  
EU/1/98/085/027 - 98 δισκία

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Karvezide 300 mg/25 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Karvezide 300 mg/25 mg δισκία  
irbesartan/hydrochlorothiazide

**2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

sanofi-aventis groupe

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

14-28-56-84-98 δισκία:

Δευ  
Τρι  
Τετ  
Πεμ  
Παρ  
Σαβ  
Κυρ

30 - 56 x 1 - 90 δισκία

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**



**Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη**  
**Karvezide 150 mg/12,5 mg δισκία**  
ιβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

**Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το Karvezide και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Karvezide
3. Πώς να πάρετε το Karvezide
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Karvezide
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

**1. Τι είναι το Karvezide και ποια είναι η χρήση του**

Το Karvezide είναι ένας συνδυασμός δύο δραστικών ουσιών, της ιβεσαρτάνης και της υδροχλωροθειαζίδης.

Η ιβεσαρτάνη ανήκει σε μία ομάδα φαρμάκων που είναι γνωστά ως ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II. Η αγγειοτασίνη-II είναι μία ουσία που παράγεται στον οργανισμό και δεσμεύεται στους υποδοχείς των αιμοφόρων αγγείων προκαλώντας συστολή. Αυτό οδηγεί σε αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Η ιβεσαρτάνη εμποδίζει τη δέσμευση της αγγειοτασίνης-II σε αυτούς τους υποδοχείς, κάνοντας τα αιμοφόρα αγγεία να χαλαρώσουν και την αρτηριακή πίεση να μειωθεί.

Η υδροχλωροθειαζίδη ανήκει σε μία ομάδα φαρμάκων (ονομάζονται θειαζιδικά διουρητικά) που προκαλούν αύξηση της παραγωγής ούρων και με τον τρόπο αυτό, μείωση της αρτηριακής πίεσης. Τα δύο δραστικά συστατικά του Karvezide δρουν σε συνδυασμό και ελαττώνουν την αρτηριακή πίεση περισσότερο από ότι αν χορηγούνταν το καθένα χωριστά.

**Το Karvezide χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης, όταν η θεραπευτική αντιμετώπιση με μόνο ιβεσαρτάνη ή υδροχλωροθειαζίδη δεν οδήγησε σε ικανοποιητικό έλεγχο της αρτηριακής σας πίεσης.**

**2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το Karvezide**

**Μην πάρετε το Karvezide**

- σε περίπτωση **αλλεργίας** στην ιβεσαρτάνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- σε περίπτωση **αλλεργίας** στην υδροχλωροθειαζίδη ή σε οποιαδήποτε άλλα φάρμακα παράγωγα της σουλφοναμίδης
- σε περίπτωση που είσθε **περισσότερο από 3 μηνών έγκυος**. (Είναι επίσης καλύτερο να αποφεύγεται το Karvezide στην αρχή της εγκυμοσύνης - δείτε την παράγραφο για την κύηση)
- σε περίπτωση που έχετε **σοβαρά προβλήματα στο συκώτι** ή **τους νεφρούς**
- σε περίπτωση που έχετε **δυσκολία παραγωγής ούρων**
- σε περίπτωση που ο γιατρός διαπιστώσει ότι έχετε **επιμένοντα υψηλά επίπεδα ασβεστίου ή χαμηλά επίπεδα καλίου στο αίμα σας**

- **εάν έχετε διαβήτη ή διαταραγμένη νεφρική λειτουργία** και λαμβάνετε αγωγή με ένα φάρμακο που μειώνει την αρτηριακή πίεση και περιέχει αλισκιρένη .

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

**Απευθυνθείτε στο γιατρό σας** προτού πάρετε το Karvezide και εάν οποιοδήποτε από τα παρακάτω ισχύει για εσάς:

- σε περίπτωση που εμφανίσετε **υπερβολικούς εμέτους ή διάρροια**
- σε περίπτωση που υποφέρετε από **προβλήματα στους νεφρούς** ή κάνετε **μεταμόσχευση νεφρών**
- σε περίπτωση που υποφέρετε από **προβλήματα στην καρδιά**
- σε περίπτωση που υποφέρετε από **προβλήματα στο συκώτι**
- σε περίπτωση που υποφέρετε από **διαβήτη**
- σε περίπτωση που υποφέρετε από **ερυθηματώδη λύκο** (γνωστός επίσης ως λύκος ή ΣΕΛ)
- σε περίπτωση που υποφέρετε από **πρωτοπαθή αλδοστερονισμό** (μια κατάσταση σχετιζόμενη με υψηλή παραγωγή της ορμόνης αλδοστερόνης, που προκαλεί κατακράτηση νατρίου και στη συνέχεια αύξηση της αρτηριακής πίεσης).
- εάν λαμβάνετε, οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης:
  - έναν αναστολέα ΜΕΑ (για παράδειγμα εναλαπρίλη, λισινοπρίλη, ραμιπρίλη ), ιδιαίτερα εάν έχετε νεφρικά προβλήματα που σχετίζονται με διαβήτη.
  - αλισκιρένη.
- εάν είχατε εμφανίσει **καρκίνο του δέρματος στο παρελθόν ή αν εκδηλώσετε μη αναμενόμενες δερματικές βλάβες** κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η θεραπεία με υδροχλωροθειαζίδη, ιδίως για μακροχρόνια χρήση σε υψηλές δόσεις, ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης ορισμένων τύπων καρκίνου του δέρματος και των χειλιών (μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος). Προστατεύετε το δέρμα σας από την ηλιακή και την υπεριώδη ακτινοβολία κατά τη λήψη του Karvezide.

Ο ιατρός σας μπορεί να ελέγξει τη νεφρική σας λειτουργία, την αρτηριακή σας πίεση και την ποσότητα των ηλεκτρολυτών (π.χ. κάλιο) στο αίμα σας σε τακτά διαστήματα.

Βλέπε επίσης πληροφορίες στην παράγραφο «Μην πάρετε το Karvezide».

Πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν νομίζετε ότι είσθε (ή ότι μπορεί να μείνετε) έγκυος. Το Karvezide δεν συνιστάται στην αρχή της εγκυμοσύνης και δεν πρέπει να λαμβάνεται εάν είσθε περισσότερο από 3 μηνών έγκυος, διότι μπορεί να προκαλέσει σοβαρή βλάβη στο μωρό σας εφόσον χρησιμοποιηθεί σε αυτό το στάδιο (δείτε την παράγραφο για την κύηση).

### **Θα πρέπει επίσης να ενημερώσετε το γιατρό σας:**

- εάν βρίσκεστε σε **δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε αλάτι**
- εάν έχετε συμπτώματα όπως **υπερβολική δίψα, ξηροστομία, γενική αδυναμία, υπνηλία, μυϊκούς πόνους ή κράμπες, ναυτία, εμετό ή μια μη φυσιολογική αύξηση των κτύπων της καρδιάς** που μπορεί να δείχνουν υπερβολική δράση της υδροχλωροθειαζίδης (που περιέχεται στο Karvezide)
- εάν αισθανθείτε αυξημένη **ευαισθησία του δέρματος στον ήλιο** με συμπτώματα εγκαύματος (όπως κοκκίνισμα, φαγούρα, πρήξιμο, φλύκταινες) που εμφανίζονται ταχύτερα από το κανονικό
- εάν **πρόκειται να κάνετε επέμβαση (χειρουργική) ή να σας χορηγηθούν αναισθητικά**
- εάν έχετε **αλλαγές στην όραση σας ή πόνο σε ένα ή και στα δύο μάτια σας** ενώ λαμβάνετε το Karvezide. Αυτό μπορεί να είναι ένα σημάδι ότι αναπτύσσετε γλαύκωμα, πίεση αυξημένη στο(α) μάτι(α) σας. Θα πρέπει να διακόψετε τη θεραπεία με Karvezide και να ζητήσετε ιατρική συμβουλή.

Η υδροχλωροθειαζίδη που περιέχεται στο φάρμακο αυτό θα μπορούσε να προκαλέσει θετικό αποτέλεσμα σε έλεγχο anti-doping.

### **Παιδιά και έφηβοι**

Το Karvezide δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά και εφήβους (κάτω των 18 ετών)

## **Άλλα φάρμακα και Karvezide**

Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Τα διουρητικά, όπως η υδροχλωροθειαζίδη που περιέχεται στο Karvezide, μπορεί να επιδράσουν σε άλλα φάρμακα. Σκευάσματα που περιέχουν λίθιο δεν πρέπει να λαμβάνονται μαζί με Karvezide χωρίς τη στενή παρακολούθηση του γιατρού σας.

Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να αλλάξει τη δόση αυτών των άλλων φαρμάκων ή να λάβει άλλες προφυλάξεις:

Εάν παίρνετε έναν αναστολέα ΜΕΑ ή αλσικιρένη (βλέπε επίσης πληροφορίες στην παράγραφο «Μην πάρετε το Karvezide» και «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»).

### **Μπορεί να χρειασθεί να υποβληθείτε σε εξετάσεις αίματος σε περίπτωση που λαμβάνετε:**

- συμπληρώματα καλίου
- υποκατάστατα αλατιού που περιέχουν κάλιο
- καλιοπροστατευτικά φάρμακα ή άλλα διουρητικά (δισκία νερού)
- ορισμένα υπακτικά
- φάρμακα για την αντιμετώπιση της ουρικής αρθρίτιδας
- συμπληρώματα βιταμίνης D για θεραπευτικούς λόγους
- φάρμακα για τον έλεγχο του καρδιακού ρυθμού
- φάρμακα για διαβήτη (από το στόμα χορηγούμενους παράγοντες ή ινσουλίνες)
- καρβαμαζεπίνη (ένα φάρμακο για τη θεραπεία της επιληψίας)

Είναι επίσης σημαντικό να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν λαμβάνετε άλλα φάρμακα για να ελαττώσετε την αρτηριακή σας πίεση, στεροειδή, αντικαρκινικά, αναλγητικά, φάρμακα για την αρθρίτιδα ή τις ρητίνες χολεστυραμίνη και κολεστιπόλη για τη μείωση της χοληστερόλης του αίματος.

### **Το Karvezide με τροφές και ποτά**

Το Karvezide μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

Λόγω της υδροχλωροθειαζίδης που περιέχεται στο Karvezide, εάν πείτε αλκοόλη ενώ βρίσκεστε σε θεραπεία με το φάρμακο αυτό, μπορεί να έχετε αυξημένη αίσθηση ζαλάδας όταν στέκεστε και ειδικά όταν σηκώνεστε από καθιστή θέση.

### **Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα**

#### **Κύηση**

Πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν νομίζετε ότι είσθε (ή ότι μπορεί να μείνετε) έγκυος. Ο γιατρός σας φυσιολογικά θα σας συμβουλευσει να σταματήσετε να παίρνετε το Karvezide πριν μείνετε έγκυος ή μόλις μάθετε ότι είσθε έγκυος και θα σας συμβουλευσει να πάρετε άλλο φάρμακο αντί του Karvezide. Το Karvezide δε συνιστάται στην αρχή της εγκυμοσύνης, και δεν πρέπει να λαμβάνεται όταν είσθε περισσότερο από 3 μηνών έγκυος, διότι μπορεί να προκαλέσει σοβαρή βλάβη στο μωρό σας εφόσον χρησιμοποιηθεί μετά από τον τρίτο μήνα της εγκυμοσύνης.

#### **Θηλασμός**

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν θηλάζετε ή εάν πρόκειται να αρχίσετε να θηλάζετε. Το Karvezide δε συνιστάται για μητέρες που θηλάζουν και ο γιατρός σας μπορεί να επιλέξει άλλη θεραπεία για σας εφόσον επιθυμείτε να θηλάσετε, ιδιαίτερα εάν το μωρό σας είναι νεογέννητο, ή γεννήθηκε πρόωρα.

#### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανών**

Το Karvezide είναι απίθανο να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα. Ωστόσο, περιστασιακά μπορεί να εμφανισθεί ζάλη ή αδυναμία κατά τη διάρκεια της θεραπείας της υψηλής αρτηριακής πίεσης. Εάν αισθανθείτε τα συμπτώματα αυτά, ενημερώστε το γιατρό σας πριν επιχειρήσετε να οδηγήσετε ή να χειρισθείτε μηχανές.

**Το Karvezide περιέχει λακτόζη.** Εάν ο γιατρός σας σας έχει πει ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα (π.χ. λακτόζη), ενημερώστε το γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

### 3. Πώς να πάρετε το Karvezide

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

#### Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του Karvezide είναι ένα ή δύο δισκία την ημέρα. Συνήθως το Karvezide θα συνταγογραφηθεί από το γιατρό σας όταν η προηγούμενη αγωγή σας δεν μείωσε επαρκώς την υψηλή αρτηριακή σας πίεση. Ο γιατρός σας θα σας υποδείξει πώς να αλλάξετε την προηγούμενη αγωγή με το Karvezide.

#### Τρόπος λήψης

Το Karvezide λαμβάνεται **από του στόματος**. Καταπιείτε τα δισκία με μια επαρκή ποσότητα υγρού (π.χ. ένα ποτήρι νερό). Μπορείτε να πάρετε το Karvezide με ή χωρίς τροφή. Προσπαθήστε να παίρνετε την ημερήσια δόση σας περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα. Είναι σημαντικό να συνεχίσετε να παίρνετε το Karvezide μέχρις ότου ο γιατρός σας, σας δώσει διαφορετικές οδηγίες.

Η μέγιστη μείωση της αρτηριακής πίεσης συνήθως επιτυγχάνεται σε 6-8 εβδομάδες μετά από την έναρξη της αγωγής.

#### Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Karvezide από την κανονική

Εάν κατά λάθος πάρετε πάρα πολλά δισκία, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας.

#### Τα παιδιά δεν πρέπει να λάβουν το Karvezide

Το Karvezide δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών. Εάν ένα παιδί καταπιεί μερικά δισκία, επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας.

#### Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Karvezide

Αν κατά λάθος παραλείψετε μια δόση, απλά συνεχίστε με την επόμενη ως συνήθως. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

### 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Κάποιες από αυτές τις ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές και μπορεί να απαιτούν ιατρική φροντίδα.

Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις αλλεργικών δερματικών αντιδράσεων (εξάνθημα, κνίδωση), καθώς επίσης εντοπισμένα οιδήματα στο πρόσωπο, τα χείλη και/ή τη γλώσσα, σε ασθενείς που λαμβάνουν ιβεσαρτάνη.

**Εάν έχετε οποιοδήποτε από τα παραπάνω συμπτώματα ή έχετε δυσκολία στην αναπνοή, σταματήστε να λαμβάνετε το Karvezide και ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.**

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρονται παρακάτω έχει οριστεί χρησιμοποιώντας την ακόλουθη σύμβαση:

Συχνές: μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα

Όχι συχνές: μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα

Ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές για ασθενείς που έλαβαν το Karvezide ήταν:

**Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα )**

- ναυτία/εμετός
- μη φυσιολογική ούρηση
- κόπωση
- ζάλη (περιλαμβανομένης και της έγερσης από θέση κατάκλισης ή καθίσματος)
- οι αιματολογικές εξετάσεις μπορεί να δείξουν αυξημένα επίπεδα ενός ενζύμου που προσδιορίζει τη λειτουργία των μυών και της καρδιάς (κινάση της κρεατίνης) ή αυξημένα επίπεδα ουσιών που προσδιορίζουν τη νεφρική λειτουργία (άζωτο ουρίας αίματος, κρεατινίνη).

Επικοινωνήστε με το γιατρό σας **εφόσον οποιαδήποτε από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες σας προκαλεί προβλήματα.**

**Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα)**

- διάρροια
- χαμηλή αρτηριακή πίεση
- ατονία
- αυξημένος καρδιακός ρυθμός
- έξαψη
- οίδημα
- σεξουαλική δυσλειτουργία (προβλήματα σεξουαλικής λειτουργίας)
- οι εξετάσεις αίματος μπορεί να δείξουν μειωμένα επίπεδα καλίου και νατρίου στο αίμα σας.

**Εφόσον οποιαδήποτε από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες σας προκαλεί προβλήματα,** επικοινωνήστε με το γιατρό σας.

**Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν μετά την κυκλοφορία του Karvezide**

Έχουν αναφερθεί ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες μετά την κυκλοφορία του Karvezide. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που η συχνότητα τους δεν είναι γνωστή είναι: πονοκέφαλος, εμβοές στ' αυτιά, βήχας, διαταραχή γεύσης, δυσπεψία, πόνοι στις αρθρώσεις και στους μυς, διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας και έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, αυξημένο επίπεδο καλίου στο αίμα σας και αλλεργικές αντιδράσεις όπως εξάνθημα, κνίδωση, οίδημα προσώπου, χειλέων, στόματος, γλώσσας ή λαιμού. Όχι συχνές περιπτώσεις ικτέρου (κιτρίνισμα του δέρματος και/ή του λευκού των ματιών), έχουν επίσης αναφερθεί.

Όπως για κάθε συνδυασμό δύο δραστικών συστατικών, ανεπιθύμητες ενέργειες από το κάθε μεμονωμένο συστατικό δεν μπορούν να αποκλειστούν.

**Ανεπιθύμητες ενέργειες που συσχετίζονται με την ιβεσαρτάνη ως μονοθεραπεία**

Εκτός των προαναφερθέντων ανεπιθύμητων ενεργειών, έχουν επίσης αναφερθεί πόνος στο στήθος, σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις (αναφυλακτική καταπληξία) και μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων (ένα κύτταρο αίματος απαραίτητο για την πήξη του αίματος).

**Ανεπιθύμητες ενέργειες που συσχετίζονται με την υδροχλωροθειαζίδη ως μονοθεραπεία**

Απώλεια όρεξης, ερεθισμός στο στομάχι, κράμπες στο στομάχι, δυσκοιλιότητα, ίκτερος (κιτρίνισμα του δέρματος και/ή του λευκού των ματιών), φλεγμονή του παγκρέατος που χαρακτηρίζεται από έντονο πόνο του άνω στομάχου, συχνά με ναυτία και εμετό, διαταραχές ύπνου, κατάθλιψη, θαμπή όραση, έλλειψη λευκών αιμοσφαιρίων, που μπορεί να προκαλέσει συχνές λοιμώξεις, πυρετός, μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων (ενός κυττάρου του αίματος που είναι απαραίτητο για την πήξη του αίματος), μειωμένο αριθμό ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία) που χαρακτηρίζεται από κόπωση, πονοκέφαλοι, δυσκολία στην αναπνοή κατά την άσκηση, ζαλάδα και ωχρότητα, νόσος των νεφρών, προβλήματα στους πνεύμονες περιλαμβανομένης πνευμονίας ή συσσώρευση υγρού στους πνεύμονες, αύξηση της ευαισθησίας του δέρματος στον ήλιο, φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων, μια δερματική νόσος που χαρακτηρίζεται από απολέπιση του δέρματος σε όλο το σώμα, λύκος ερυθρηματώδης του δέρματος, που εμφανίζεται ως εξάνθημα που μπορεί να παρουσιασθεί στο πρόσωπο, το λαιμό και το τριχωτό της κεφαλής, αλλεργικές αντιδράσεις, αδυναμία και μυϊκός σπασμός, μεταβαλλόμενος καρδιακός ρυθμός, μειωμένη αρτηριακή πίεση μετά από αλλαγή της θέσης του σώματος, οίδημα των σιελογόνων αδένων, υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα, σάκχαρο στα ούρα, αυξήσεις σε ορισμένα είδη λιπιδίων του αίματος, υψηλά επίπεδα ουρικού οξέος στο αίμα, που μπορεί να προκαλέσει ουρική αρθρίτιδα.

**Μη γνωστή** (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα): Καρκίνος του δέρματος και των χειλιών (μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος).

Είναι γνωστό ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την υδροχλωροθειαζίδη μπορεί να αυξηθούν με υψηλότερες δόσεις υδροχλωροθειαζίδης.

#### Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## 5. Πώς να φυλάσσεται το Karvezide

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται, στο κουτί και στην κυψέλη μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## 6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### Τι περιέχει το Karvezide

- Οι δραστικές ουσίες είναι η ιβεσαρτάνη και η υδροχλωροθειαζίδη. Κάθε δισκίο Karvezide 150 mg/12,5 mg περιέχει 150 mg ιβεσαρτάνης και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης.
- Τα άλλα συστατικά είναι μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη, μονοϋδρική λακτόζη, στεατικό μαγνήσιο, κολλοειδές ένυδρο διοξείδιο του πυριτίου, προζελατινοποιημένο άμυλο αραβοσίτου, ερυθρό και κίτρινο οξείδιο του τρισθενούς σιδήρου (E172). Παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην παράγραφο 2 «Το Karvezide περιέχει λακτόζη».

### Εμφάνιση του Karvezide και περιεχόμενο της συσκευασίας

Τα δισκία Karvezide 150 mg/12,5 mg είναι ροδακινί, αμφίκυρτα, με ωσειδές σχήμα, με μια καρδιά σχεδιασμένη στη μια πλευρά και τον αριθμό 2775 χαραγμένο στην άλλη πλευρά.

Τα δισκία Karvezide 150 mg/12,5 mg διατίθενται σε συσκευασίες κυψελών των 14, 28, 56 ή 98 δισκίων. Για την προμήθεια νοσοκομείων διατίθενται επίσης συσκευασίες κυψέλης δοσολογικών μονάδων των 56 x 1 δισκίων.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie,  
F-75008 Paris - Γαλλία

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

CHINOIN PRIVATE CO. LTD.  
Lévai u.5.  
2112 Veresegyház - Ουγγαρία

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE  
30-36 Avenue Gustave Eiffel  
37100 Tours - Γαλλία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

**България**  
Sanofi Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

**Česká republika**  
sanofi-aventis, s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

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

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

**Eesti**  
sanofi-aventis Estonia OÜ  
Tel: +372 627 34 88

**Ελλάδα**  
sanofi-aventis AEBE  
Τηλ: +30 210 900 16 00

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

**France**  
sanofi-aventis France  
Tél: 0 800 222 555  
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

**Lietuva**  
UAB sanofi-aventis Lietuva  
Tel: +370 5 2755224

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

**Magyarország**  
sanofi-aventis zrt., Magyarország  
Tel.: +36 1 505 0050

**Malta**  
Sanofi Malta Ltd.  
Tel: +356 21493022

**Nederland**  
sanofi-aventis Netherlands B.V.  
Tel: +31 20 245 4000

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

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

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

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

**Hrvatska**

sanofi-aventis Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 600 34 00

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Sanofi S.p.A.  
Tel: +39.800.536389

**Κύπρος**

sanofi-aventis Cyprus Ltd.  
Τηλ: +357 22 871600

**Latvija**

sanofi-aventis Latvia SIA  
Tel: +371 67 33 24 51

**România**

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

**Slovenija**

sanofi-aventis d.o.o.  
Tel: +386 1 560 48 00

**Slovenská republika**

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 33 100 100

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Sanofi  
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις<{MM/EEEE}> <{μήνας EEEE}>.

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu/>



**Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη**  
**Karvezide 300 mg/12,5 mg δισκία**  
ιβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

**Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το Karvezide και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Karvezide
3. Πώς να πάρετε το Karvezide
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Karvezide
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

## **1. Τι είναι το Karvezide και ποια είναι η χρήση του**

Το Karvezide είναι ένας συνδυασμός δύο δραστικών ουσιών, της ιβεσαρτάνης και της υδροχλωροθειαζίδης.

Η ιβεσαρτάνη ανήκει σε μία ομάδα φαρμάκων που είναι γνωστά ως ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II. Η αγγειοτασίνη-II είναι μία ουσία που παράγεται στον οργανισμό και δεσμεύεται στους υποδοχείς των αιμοφόρων αγγείων προκαλώντας συστολή. Αυτό οδηγεί σε αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Η ιβεσαρτάνη εμποδίζει τη δέσμευση της αγγειοτασίνης-II σε αυτούς τους υποδοχείς, κάνοντας τα αιμοφόρα αγγεία να χαλαρώσουν και την αρτηριακή πίεση να μειωθεί.

Η υδροχλωροθειαζίδη ανήκει σε μία ομάδα φαρμάκων (ονομάζονται θειαζιδικά διουρητικά) που προκαλούν αύξηση της παραγωγής ούρων και με τον τρόπο αυτό, μείωση της αρτηριακής πίεσης. Τα δύο δραστικά συστατικά του Karvezide δρουν σε συνδυασμό και ελαττώνουν την αρτηριακή πίεση περισσότερο από ότι αν χορηγούνταν το καθένα χωριστά.

**Το Karvezide χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης, όταν η θεραπευτική αντιμετώπιση με μόνο ιβεσαρτάνη ή υδροχλωροθειαζίδη δεν οδήγησε σε ικανοποιητικό έλεγχο της αρτηριακής σας πίεσης.**

## **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το Karvezide**

**Μην πάρετε το Karvezide**

- σε περίπτωση **αλλεργίας** στην ιβεσαρτάνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- σε περίπτωση **αλλεργίας** στην υδροχλωροθειαζίδη ή σε οποιαδήποτε άλλα φάρμακα παράγωγα της σουλφοναμίδης
- σε περίπτωση που είσθε **περισσότερο από 3 μηνών έγκυος**. (Είναι επίσης καλύτερο να αποφεύγεται το Karvezide στην αρχή της εγκυμοσύνης - δείτε την παράγραφο για την κύηση)
- σε περίπτωση που έχετε **σοβαρά προβλήματα στο συκώτι** ή **τους νεφρούς**
- σε περίπτωση που έχετε **δυσκολία παραγωγής ούρων**
- σε περίπτωση που ο γιατρός διαπιστώσει ότι έχετε **επιμένοντα υψηλά επίπεδα ασβεστίου ή χαμηλά επίπεδα καλίου στο αίμα σας**

- **εάν έχετε διαβήτη ή διαταραγμένη νεφρική λειτουργία** και λαμβάνετε αγωγή με ένα φάρμακο που μειώνει την αρτηριακή πίεση και περιέχει αλισκιρένη

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

**Απευθυνθείτε στο γιατρό σας** προτού πάρετε το Karvezide και εάν οποιοδήποτε από τα παρακάτω ισχύει για εσάς:

- σε περίπτωση που εμφανίσετε **υπερβολικούς εμέτους ή διάρροια**
- σε περίπτωση που υποφέρετε από **προβλήματα στους νεφρούς** ή κάνετε **μεταμόσχευση νεφρών**
- σε περίπτωση που υποφέρετε από **προβλήματα στην καρδιά**
- σε περίπτωση που υποφέρετε από **προβλήματα στο συκώτι**
- σε περίπτωση που υποφέρετε από **διαβήτη**
- σε περίπτωση που υποφέρετε από **ερυθηματώδη λύκο** (γνωστός επίσης ως λύκος ή ΣΕΛ)
- σε περίπτωση που υποφέρετε από **πρωτοπαθή αλδοστερονισμό** (μια κατάσταση σχετιζόμενη με υψηλή παραγωγή της ορμόνης αλδοστερόνης, που προκαλεί κατακράτηση νατρίου και στη συνέχεια αύξηση της αρτηριακής πίεσης).
- εάν λαμβάνετε, οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης:
  - έναν αναστολέα ΜΕΑ (για παράδειγμα εναλαπρίλη, λισινοπρίλη, ραμιπρίλη), ιδιαίτερα εάν έχετε νεφρικά προβλήματα που σχετίζονται με διαβήτη.
  - αλισκιρένη.
- εάν είχατε εμφανίσει **καρκίνο του δέρματος στο παρελθόν ή αν εκδηλώσετε μη αναμενόμενες δερματικές βλάβες** κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η θεραπεία με υδροχλωροθειαζίδη, ιδίως για μακροχρόνια χρήση σε υψηλές δόσεις, ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης ορισμένων τύπων καρκίνου του δέρματος και των χειλιών (μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος). Προστατεύετε το δέρμα σας από την ηλιακή και την υπεριώδη ακτινοβολία κατά τη λήψη του Karvezide.

Ο ιατρός σας μπορεί να ελέγξει τη νεφρική σας λειτουργία, την αρτηριακή σας πίεση και την ποσότητα των ηλεκτρολυτών (π.χ. κάλιο) στο αίμα σας σε τακτά διαστήματα.

Βλέπε επίσης πληροφορίες στην παράγραφο «Μην πάρετε το Karvezide».

Πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν νομίζετε ότι είσθε (ή ότι μπορεί να μείνετε) έγκυος. Το Karvezide δεν συνιστάται στην αρχή της εγκυμοσύνης και δεν πρέπει να λαμβάνεται εάν είσθε περισσότερο από 3 μηνών έγκυος, διότι μπορεί να προκαλέσει σοβαρή βλάβη στο μωρό σας εφόσον χρησιμοποιηθεί σε αυτό το στάδιο (δείτε την παράγραφο για την κύηση).

### Θα πρέπει επίσης να ενημερώσετε το γιατρό σας:

- εάν βρίσκεστε σε **δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε αλάτι**
- εάν έχετε συμπτώματα όπως **υπερβολική δίψα, ξηροστομία, γενική αδυναμία, υπνηλία, μυϊκούς πόνους ή κράμπες, ναυτία, εμετό ή μια μη φυσιολογική αύξηση των κτύπων της καρδιάς** που μπορεί να δείχνουν υπερβολική δράση της υδροχλωροθειαζίδης (που περιέχεται στο Karvezide)
- εάν αισθανθείτε αυξημένη **ευαισθησία του δέρματος στον ήλιο** με συμπτώματα εγκαύματος (όπως κοκκίνισμα, φαγούρα, πρήξιμο, φλύκταινες) που εμφανίζονται ταχύτερα από το κανονικό
- εάν **πρόκειται να κάνετε επέμβαση (χειρουργική) ή να σας χορηγηθούν αναισθητικά**
- εάν έχετε **αλλαγές στην όραση σας ή πόνο σε ένα ή και στα δύο μάτια σας** ενώ λαμβάνετε το Karvezide. Αυτό μπορεί να είναι ένα σημάδι ότι αναπτύσσετε γλαύκωμα, πίεση αυξημένη στο(α) μάτι(α) σας. Θα πρέπει να διακόψετε τη θεραπεία με Karvezide και να ζητήσετε ιατρική συμβουλή.

Η υδροχλωροθειαζίδη που περιέχεται στο φάρμακο αυτό θα μπορούσε να προκαλέσει θετικό αποτέλεσμα σε έλεγχο anti-doping.

### Παιδιά και έφηβοι

Το Karvezide δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά και εφήβους (κάτω των 18 ετών)

## **Άλλα φάρμακα και Karvezide**

Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Τα διουρητικά, όπως η υδροχλωροθειαζίδη που περιέχεται στο Karvezide, μπορεί να επιδράσουν σε άλλα φάρμακα. Σκευάσματα που περιέχουν λίθιο δεν πρέπει να λαμβάνονται μαζί με Karvezide χωρίς τη στενή παρακολούθηση του γιατρού σας.

Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να αλλάξει τη δόση αυτών των άλλων φαρμάκων ή να λάβει άλλες προφυλάξεις:

Εάν παίρνετε έναν αναστολέα ΜΕΑ ή αλσικιρένη (βλέπε επίσης πληροφορίες στην παράγραφο «Μην πάρετε το Karvezide» και «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»).

### **Μπορεί να χρειασθεί να υποβληθείτε σε εξετάσεις αίματος σε περίπτωση που λαμβάνετε:**

- συμπληρώματα καλίου
- υποκατάστατα αλατιού που περιέχουν κάλιο
- καλιοπροστατευτικά φάρμακα ή άλλα διουρητικά (δισκία νερού)
- ορισμένα υπακτικά
- φάρμακα για την αντιμετώπιση της ουρικής αρθρίτιδας
- συμπληρώματα βιταμίνης D για θεραπευτικούς λόγους
- φάρμακα για τον έλεγχο του καρδιακού ρυθμού
- φάρμακα για διαβήτη (από το στόμα χορηγούμενους παράγοντες ή ινσουλίνες)
- καρβαμαζεπίνη (ένα φάρμακο για τη θεραπεία της επιληψίας)

Είναι επίσης σημαντικό να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν λαμβάνετε άλλα φάρμακα για να ελαττώσετε την αρτηριακή σας πίεση, στεροειδή, αντικαρκινικά, αναλγητικά, φάρμακα για την αρθρίτιδα ή τις ρητίνες χολεστυραμίνη και κολεστιπόλη για τη μείωση της χοληστερόλης του αίματος.

### **Το Karvezide με τροφές και ποτά**

Το Karvezide μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

Λόγω της υδροχλωροθειαζίδης που περιέχεται στο Karvezide, εάν πείτε αλκοόλη ενώ βρίσκεστε σε θεραπεία με το φάρμακο αυτό, μπορεί να έχετε αυξημένη αίσθηση ζαλάδας όταν στέκεστε και ειδικά όταν σηκώνεστε από καθιστή θέση.

### **Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα**

#### **Κύηση**

Πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν νομίζετε ότι είσθε (ή ότι μπορεί να μείνετε) έγκυος. Ο γιατρός σας φυσιολογικά θα σας συμβουλευσει να σταματήσετε να παίρνετε το Karvezide πριν μείνετε έγκυος ή μόλις μάθετε ότι είσθε έγκυος και θα σας συμβουλευσει να πάρετε άλλο φάρμακο αντί του Karvezide. Το Karvezide δε συνιστάται στην αρχή της εγκυμοσύνης, και δεν πρέπει να λαμβάνεται όταν είσθε περισσότερο από 3 μηνών έγκυος, διότι μπορεί να προκαλέσει σοβαρή βλάβη στο μωρό σας εφόσον χρησιμοποιηθεί μετά από τον τρίτο μήνα της εγκυμοσύνης.

#### **Θηλασμός**

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν θηλάζετε ή εάν πρόκειται να αρχίσετε να θηλάζετε. Το Karvezide δε συνιστάται για μητέρες που θηλάζουν και ο γιατρός σας μπορεί να επιλέξει άλλη θεραπεία για σας εφόσον επιθυμείτε να θηλάσετε, ιδιαίτερα εάν το μωρό σας είναι νεογέννητο, ή γεννήθηκε πρόωρα.

#### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανών**

Το Karvezide είναι απίθανο να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα. Ωστόσο, περιστασιακά μπορεί να εμφανισθεί ζάλη ή αδυναμία κατά τη διάρκεια της θεραπείας της υψηλής αρτηριακής πίεσης. Εάν αισθανθείτε τα συμπτώματα αυτά, ενημερώστε το γιατρό σας πριν επιχειρήσετε να οδηγήσετε ή να χειρισθείτε μηχανές.

**Το Karvezide περιέχει λακτόζη.** Εάν ο γιατρός σας σας έχει πει ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα (π.χ. λακτόζη), ενημερώστε το γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

### 3. Πώς να πάρετε το Karvezide

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

#### Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του Karvezide είναι ένα δισκίο την ημέρα. Συνήθως το Karvezide θα συνταγογραφηθεί από το γιατρό σας όταν η προηγούμενη αγωγή σας δεν μείωσε επαρκώς την υψηλή αρτηριακή σας πίεση. Ο γιατρός σας θα σας υποδείξει πώς να αλλάξετε την προηγούμενη αγωγή με το Karvezide.

#### Τρόπος λήψης

Το Karvezide λαμβάνεται **από του στόματος**. Καταπιείτε τα δισκία με μια επαρκή ποσότητα υγρού (π.χ. ένα ποτήρι νερό). Μπορείτε να πάρετε το Karvezide με ή χωρίς τροφή. Προσπαθήστε να παίρνετε την ημερήσια δόση σας περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα. Είναι σημαντικό να συνεχίσετε να παίρνετε το Karvezide μέχρις ότου ο γιατρός σας, σας δώσει διαφορετικές οδηγίες.

Η μέγιστη μείωση της αρτηριακής πίεσης συνήθως επιτυγχάνεται σε 6-8 εβδομάδες μετά από την έναρξη της αγωγής.

#### Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Karvezide από την κανονική

Εάν κατά λάθος πάρετε πάρα πολλά δισκία, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας.

#### Τα παιδιά δεν πρέπει να λάβουν το Karvezide

Το Karvezide δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών. Εάν ένα παιδί καταπιεί μερικά δισκία, επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας.

#### Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Karvezide

Αν κατά λάθος παραλείψετε μια δόση, απλά συνεχίστε με την επόμενη ως συνήθως. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

### 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Κάποιες από αυτές τις ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές και μπορεί να απαιτούν ιατρική φροντίδα.

Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις αλλεργικών δερματικών αντιδράσεων (εξάνθημα, κνίδωση), καθώς επίσης εντοπισμένα οιδήματα στο πρόσωπο, τα χείλη και/ή τη γλώσσα, σε ασθενείς που λαμβάνουν ιβεσαρτάνη.

**Εάν έχετε οποιοδήποτε από τα παραπάνω συμπτώματα ή έχετε δυσκολία στην αναπνοή, σταματήστε να λαμβάνετε το Karvezide και ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.**

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρονται παρακάτω έχει οριστεί χρησιμοποιώντας την ακόλουθη σύμβαση:

Συχνές: μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα

Όχι συχνές: μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα

Ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές για ασθενείς που έλαβαν το Karvezide ήταν:

**Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα )**

- ναυτία/εμετός
- μη φυσιολογική ούρηση
- κόπωση
- ζάλη (περιλαμβανομένης και της έγερσης από θέση κατάκλισης ή καθίσματος)
- οι αιματολογικές εξετάσεις μπορεί να δείξουν αυξημένα επίπεδα ενός ενζύμου που προσδιορίζει τη λειτουργία των μυών και της καρδιάς (κινάση της κρεατινής) ή αυξημένα επίπεδα ουσιών που προσδιορίζουν τη νεφρική λειτουργία (άζωτο ουρίας αίματος, κρεατινίνη).

Επικοινωνήστε με το γιατρό σας **εφόσον οποιαδήποτε από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες σας προκαλεί προβλήματα.**

**Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα )**

- διάρροια
- χαμηλή αρτηριακή πίεση
- ατονία
- αυξημένος καρδιακός ρυθμός
- έξαψη
- οίδημα
- σεξουαλική δυσλειτουργία (προβλήματα σεξουαλικής λειτουργίας)
- οι εξετάσεις αίματος μπορεί να δείξουν μειωμένα επίπεδα καλίου και νατρίου στο αίμα σας.

**Εφόσον οποιαδήποτε από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες σας προκαλεί προβλήματα,** επικοινωνήστε με το γιατρό σας.

**Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν μετά την κυκλοφορία του Karvezide**

Έχουν αναφερθεί ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες μετά την κυκλοφορία του Karvezide. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που η συχνότητα τους δεν είναι γνωστή είναι: πονοκέφαλος, εμβοές στ' αυτιά, βήχας, διαταραχή γεύσης, δυσπεψία, πόνοι στις αρθρώσεις και στους μυς, διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας και έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, αυξημένο επίπεδο καλίου στο αίμα σας και αλλεργικές αντιδράσεις όπως εξάνθημα, κνίδωση, οίδημα προσώπου, χειλέων, στόματος, γλώσσας ή λαιμού. Όχι συχνές περιπτώσεις ικτέρου (κιτρίνισμα του δέρματος και/ή του λευκού των ματιών), έχουν επίσης αναφερθεί.

Όπως για κάθε συνδυασμό δύο δραστικών συστατικών, ανεπιθύμητες ενέργειες από το κάθε μεμονωμένο συστατικό δεν μπορούν να αποκλειστούν.

**Ανεπιθύμητες ενέργειες που συσχετίζονται με την ιβεσαρτάνη ως μονοθεραπεία**

Εκτός των προαναφερθέντων ανεπιθύμητων ενεργειών, έχουν επίσης αναφερθεί πόνος στο στήθος, σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις (αναφυλακτική καταπληξία) και μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων (ένα κύτταρο αίματος απαραίτητο για την πήξη του αίματος)

**Ανεπιθύμητες ενέργειες που συσχετίζονται με την υδροχλωροθειαζίδη ως μονοθεραπεία**

Απώλεια όρεξης, ερεθισμός στο στομάχι, κράμπες στο στομάχι, δυσκοιλιότητα, ίκτερος (κιτρίνισμα του δέρματος και/ή του λευκού των ματιών), φλεγμονή του παγκρέατος που χαρακτηρίζεται από έντονο πόνο του άνω στομάχου, συχνά με ναυτία και εμετό, διαταραχές ύπνου, κατάθλιψη, θαμπί όραση, έλλειψη λευκών αιμοσφαιρίων, που μπορεί να προκαλέσει συχνές λοιμώξεις, πυρετός, μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων (ενός κυττάρου του αίματος που είναι απαραίτητο για την πήξη του αίματος), μειωμένο αριθμό ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία) που χαρακτηρίζεται από κόπωση, πονοκέφαλοι, δυσκολία στην αναπνοή κατά την άσκηση, ζαλάδα και ωχρότητα, νόσος των νεφρών, προβλήματα στους πνεύμονες περιλαμβανομένης πνευμονίας ή συσσώρευση υγρού στους πνεύμονες, αύξηση της ευαισθησίας του δέρματος στον ήλιο, φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων, μια δερματική νόσος που χαρακτηρίζεται από απολέπιση του δέρματος σε όλο το σώμα, λύκος ερυθρηματώδης του δέρματος, που εμφανίζεται ως εξάνθημα που μπορεί να παρουσιασθεί στο πρόσωπο, το λαιμό και το τριχωτό της κεφαλής, αλλεργικές αντιδράσεις, αδυναμία και μυϊκός σπασμός, μεταβαλλόμενος καρδιακός ρυθμός, μειωμένη αρτηριακή πίεση μετά από αλλαγή της θέσης του σώματος, οίδημα των σιελογόνων αδένων, υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα, σάκχαρο στα ούρα, αυξήσεις σε ορισμένα είδη λιπιδίων του αίματος, υψηλά επίπεδα ουρικού οξέος στο αίμα, που μπορεί να προκαλέσει ουρική αρθρίτιδα.

**Μη γνωστή** (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα): Καρκίνος του δέρματος και των χειλιών (μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος).

Είναι γνωστό ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την υδροχλωροθειαζίδη μπορεί να αυξηθούν με υψηλότερες δόσεις υδροχλωροθειαζίδης.

#### Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσεται το Karvezide**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται, στο κουτί και στην κυψέλη μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Karvezide**

- Οι δραστικές ουσίες είναι η ιβεσαρτάνη και η υδροχλωροθειαζίδη. Κάθε δισκίο Karvezide 300 mg/12,5 mg περιέχει 300 mg ιβεσαρτάνης και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης.
- Τα άλλα συστατικά είναι μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη, μονοϋδρική λακτόζη, στεατικό μαγνήσιο, κολλοειδές ένυδρο διοξείδιο του πυριτίου, προζελατινοποιημένο άμυλο αραβοσίτου, ερυθρό και κίτρινο οξείδιο του τρισθενούς σιδήρου (E172). Παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην παράγραφο 2 «Το Karvezide περιέχει λακτόζη».

### **Εμφάνιση του Karvezide και περιεχόμενο της συσκευασίας**

Τα δισκία Karvezide 300 mg/12,5 mg είναι ροδακινί, αμφίκυρτα, με ωσειδές σχήμα, με μια καρδιά σχεδιασμένη στη μια πλευρά και τον αριθμό 2776 χαραγμένο στην άλλη πλευρά.

Τα δισκία Karvezide 300 mg/12,5 mg διατίθενται σε συσκευασίες κυψελών των 14, 28, 56 ή 98 δισκίων. Για την προμήθεια νοσοκομείων διατίθενται επίσης συσκευασίες κυψέλης δοσολογικών μονάδων των 56 x 1 δισκίων.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **Κάτοχος Αδειας Κυκλοφορίας**

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie,  
F-75008 Paris - Γαλλία

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

CHINOIN PRIVATE CO. LTD.  
Lévai u.5.  
2112 Veresegyház - Ουγγαρία

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE  
30-36 Avenue Gustave Eiffel  
37100 Tours - Γαλλία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

**България**  
Sanofi Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

**Česká republika**  
sanofi-aventis, s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

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

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

**Eesti**  
sanofi-aventis Estonia OÜ  
Tel: +372 627 34 88

**Ελλάδα**  
sanofi-aventis AEBE  
Τηλ: +30 210 900 16 00

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

**France**  
sanofi-aventis France  
Tél: 0 800 222 555  
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

**Lietuva**  
UAB sanofi-aventis Lietuva  
Tel: +370 5 2755224

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

**Magyarország**  
sanofi-aventis zrt., Magyarország  
Tel.: +36 1 505 0050

**Malta**  
Sanofi Malta Ltd.  
Tel: +356 21493022

**Nederland**  
sanofi-aventis Netherlands B.V.  
Tel: +31 20 245 4000

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

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

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

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

**Hrvatska**

sanofi-aventis Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 600 34 00

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Sanofi S.p.A.  
Tel: +39.800.536389

**Κύπρος**

sanofi-aventis Cyprus Ltd.  
Τηλ: +357 22 871600

**Latvija**

sanofi-aventis Latvia SIA  
Tel: +371 67 33 24 51

**România**

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

**Slovenija**

sanofi-aventis d.o.o.  
Tel: +386 1 560 48 00

**Slovenská republika**

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 33 100 100

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Sanofi  
Tel: +44 (0) 845 372 7101

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις <{MM/EEEE}> <{μήνας EEEE}>.**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu/>



**Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη**  
**Karvezide 150 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**  
ιβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

**Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το Karvezide και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Karvezide
3. Πώς να πάρετε το Karvezide
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Karvezide
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

## **1. Τι είναι το Karvezide και ποια είναι η χρήση του**

Το Karvezide είναι ένας συνδυασμός δύο δραστικών ουσιών, της ιβεσαρτάνης και της υδροχλωροθειαζίδης.

Η ιβεσαρτάνη ανήκει σε μία ομάδα φαρμάκων που είναι γνωστά ως ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II. Η αγγειοτασίνη-II είναι μία ουσία που παράγεται στον οργανισμό και δεσμεύεται στους υποδοχείς των αιμοφόρων αγγείων προκαλώντας συστολή. Αυτό οδηγεί σε αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Η ιβεσαρτάνη εμποδίζει τη δέσμευση της αγγειοτασίνης-II σε αυτούς τους υποδοχείς, κάνοντας τα αιμοφόρα αγγεία να χαλαρώσουν και την αρτηριακή πίεση να μειωθεί.

Η υδροχλωροθειαζίδη ανήκει σε μία ομάδα φαρμάκων (ονομάζονται θειαζιδικά διουρητικά) που προκαλούν αύξηση της παραγωγής ούρων και με τον τρόπο αυτό, μείωση της αρτηριακής πίεσης. Τα δύο δραστικά συστατικά του Karvezide δρουν σε συνδυασμό και ελαττώνουν την αρτηριακή πίεση περισσότερο από ότι αν χορηγούνταν το καθένα χωριστά.

**Το Karvezide χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης, όταν η θεραπευτική αντιμετώπιση με μόνο ιβεσαρτάνη ή υδροχλωροθειαζίδη δεν οδήγησε σε ικανοποιητικό έλεγχο της αρτηριακής σας πίεσης.**

## **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το Karvezide**

**Μην πάρετε το Karvezide**

- σε περίπτωση **αλλεργίας** στην ιβεσαρτάνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- σε περίπτωση **αλλεργίας** στην υδροχλωροθειαζίδη ή σε οποιαδήποτε άλλα φάρμακα παράγωγα της σουλφοναμίδης
- σε περίπτωση που είσθε **περισσότερο από 3 μηνών έγκυος**. (Είναι επίσης καλύτερο να αποφεύγεται το Karvezide στην αρχή της εγκυμοσύνης - δείτε την παράγραφο για την κύηση)
- σε περίπτωση που έχετε **σοβαρά προβλήματα στο συκώτι** ή **τους νεφρούς**
- σε περίπτωση που έχετε **δυσκολία παραγωγής ούρων**
- σε περίπτωση που ο γιατρός διαπιστώσει ότι έχετε **επιμέμοντα υψηλά επίπεδα ασβεστίου ή χαμηλά επίπεδα καλίου στο αίμα σας**

- **εάν έχετε διαβήτη ή διαταραγμένη νεφρική λειτουργία** και λαμβάνετε αγωγή με ένα φάρμακο που μειώνει την αρτηριακή πίεση και περιέχει αλίσκιρηνη.

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

**Απευθυνθείτε στο γιατρό σας** προτού πάρετε το Karvezide και εάν οποιοδήποτε από τα παρακάτω ισχύει για εσάς:

- σε περίπτωση που εμφανίσετε **υπερβολικούς εμέτους ή διάρροια**
- σε περίπτωση που υποφέρετε από **προβλήματα στους νεφρούς** ή κάνετε **μεταμόσχευση νεφρών**
- σε περίπτωση που υποφέρετε από **προβλήματα στην καρδιά**
- σε περίπτωση που υποφέρετε από **προβλήματα στο συκώτι**
- σε περίπτωση που υποφέρετε από **διαβήτη**
- σε περίπτωση που υποφέρετε από **ερυθηματώδη λύκο** (γνωστός επίσης ως λύκος ή ΣΕΛ)
- σε περίπτωση που υποφέρετε από **πρωτοπαθή αλδοστερονισμό** (μια κατάσταση σχετιζόμενη με υψηλή παραγωγή της ορμόνης αλδοστερόνης, που προκαλεί κατακράτηση νατρίου και στη συνέχεια αύξηση της αρτηριακής πίεσης).
- εάν λαμβάνετε, οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης:
  - έναν αναστολέα ΜΕΑ (για παράδειγμα εναλαπρίλη, λισινοπρίλη, ραμιπρίλη), ιδιαίτερα εάν έχετε νεφρικά προβλήματα που σχετίζονται με διαβήτη.
  - αλίσκιρηνη.
- εάν είχατε εμφανίσει **καρκίνο του δέρματος στο παρελθόν ή αν εκδηλώσετε μη αναμενόμενες δερματικές βλάβες** κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η θεραπεία με υδροχλωροθειαζίδη, ιδίως για μακροχρόνια χρήση σε υψηλές δόσεις, ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης ορισμένων τύπων καρκίνου του δέρματος και των χειλιών (μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος). Προστατεύετε το δέρμα σας από την ηλιακή και την υπεριώδη ακτινοβολία κατά τη λήψη του Karvezide.

Ο ιατρός σας μπορεί να ελέγξει τη νεφρική σας λειτουργία, την αρτηριακή σας πίεση και την ποσότητα των ηλεκτρολυτών (π.χ. κάλιο) στο αίμα σας σε τακτά διαστήματα.

Βλέπε επίσης πληροφορίες στην παράγραφο «Μην πάρετε το Karvezide».

Πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν νομίζετε ότι είσθε (ή ότι μπορεί να μείνετε) έγκυος. Το Karvezide δεν συνιστάται στην αρχή της εγκυμοσύνης και δεν πρέπει να λαμβάνεται εάν είσθε περισσότερο από 3 μηνών έγκυος, διότι μπορεί να προκαλέσει σοβαρή βλάβη στο μωρό σας εφόσον χρησιμοποιηθεί σε αυτό το στάδιο (δείτε την παράγραφο για την κύηση).

### **Θα πρέπει επίσης να ενημερώσετε το γιατρό σας:**

- εάν βρίσκεστε σε **δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε αλάτι**
- εάν έχετε συμπτώματα όπως **υπερβολική δίψα, ξηροστομία, γενική αδυναμία, υπνηλία, μυϊκούς πόνους ή κράμπες, ναυτία, εμετό ή μια μη φυσιολογική αύξηση των κτύπων της καρδιάς** που μπορεί να δείχνουν υπερβολική δράση της υδροχλωροθειαζίδης (που περιέχεται στο Karvezide)
- εάν αισθανθείτε αυξημένη **ευαισθησία του δέρματος στον ήλιο** με συμπτώματα εγκαύματος (όπως κοκκίνισμα, φαγούρα, πρήξιμο, φλύκταινες) που εμφανίζονται ταχύτερα από το κανονικό
- εάν **πρόκειται να κάνετε επέμβαση (χειρουργική) ή να σας χορηγηθούν αναισθητικά**
- εάν έχετε **αλλαγές στην όραση σας ή πόνο σε ένα ή και στα δύο μάτια σας** ενώ λαμβάνετε το Karvezide. Αυτό μπορεί να είναι ένα σημάδι ότι αναπτύσσετε γλαύκωμα, πίεση αυξημένη στο(α) μάτι(α) σας. Θα πρέπει να διακόψετε τη θεραπεία με Karvezide και να ζητήσετε ιατρική συμβουλή.

Η υδροχλωροθειαζίδη που περιέχεται στο φάρμακο αυτό θα μπορούσε να προκαλέσει θετικό αποτέλεσμα σε έλεγχο anti-doping.

### **Παιδιά και έφηβοι**

Το Karvezide δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά και εφήβους (κάτω των 18 ετών)

## **Άλλα φάρμακα και Karvezide**

Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Τα διουρητικά, όπως η υδροχλωροθειαζίδη που περιέχεται στο Karvezide, μπορεί να επιδράσουν σε άλλα φάρμακα. Σκευάσματα που περιέχουν λίθιο δεν πρέπει να λαμβάνονται μαζί με Karvezide χωρίς τη στενή παρακολούθηση του γιατρού σας.

Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να αλλάξει τη δόση αυτών των άλλων φαρμάκων ή να λάβει άλλες προφυλάξεις εάν λαμβάνετε αλισκιρένη.

Εάν παίρνετε έναν αναστολέα ΜΕΑ ή αλισκιρένη (βλέπε επίσης πληροφορίες στην παράγραφο «Μην πάρετε το Karvezide» και «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»).

### **Μπορεί να χρειασθεί να υποβληθείτε σε εξετάσεις αίματος σε περίπτωση που λαμβάνετε:**

- συμπληρώματα καλίου
- υποκατάστατα αλατιού που περιέχουν κάλιο
- καλιοπροστατευτικά φάρμακα ή άλλα διουρητικά (δισκία νερού)
- ορισμένα υπακτικά
- φάρμακα για την αντιμετώπιση της ουρικής αρθρίτιδας
- συμπληρώματα βιταμίνης D για θεραπευτικούς λόγους
- φάρμακα για τον έλεγχο του καρδιακού ρυθμού
- φάρμακα για διαβήτη (από το στόμα χορηγούμενους παράγοντες ή ινσουλίνες)
- καρβαμαζεπίνη (ένα φάρμακο για τη θεραπεία της επιληψίας)

Είναι επίσης σημαντικό να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν λαμβάνετε άλλα φάρμακα για να ελαττώσετε την αρτηριακή σας πίεση, στεροειδή, αντικαρκινικά, αναλγητικά, φάρμακα για την αρθρίτιδα ή τις ρητίνες χολεστυραμίνη και κολεστιπόλη για τη μείωση της χοληστερόλης του αίματος.

### **Το Karvezide με τροφές και ποτά**

Το Karvezide μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

Λόγω της υδροχλωροθειαζίδης που περιέχεται στο Karvezide, εάν πείτε αλκοόλη ενώ βρίσκεστε σε θεραπεία με το φάρμακο αυτό, μπορεί να έχετε αυξημένη αίσθηση ζαλάδας όταν στέκεστε και ειδικά όταν σηκώνεστε από καθιστή θέση.

### **Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα**

#### **Κύηση**

Πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν νομίζετε ότι είσθε (ή ότι μπορεί να μείνετε) έγκυος. Ο γιατρός σας φυσιολογικά θα σας συμβουλευθεί να σταματήσετε να παίρνετε το Karvezide πριν μείνετε έγκυος ή μόλις μάθετε ότι είσθε έγκυος και θα σας συμβουλευθεί να πάρετε άλλο φάρμακο αντί του Karvezide. Το Karvezide δε συνιστάται στην αρχή της εγκυμοσύνης, και δεν πρέπει να λαμβάνεται όταν είσθε περισσότερο από 3 μηνών έγκυος, διότι μπορεί να προκαλέσει σοβαρή βλάβη στο μωρό σας εφόσον χρησιμοποιηθεί μετά από τον τρίτο μήνα της εγκυμοσύνης.

#### **Θηλασμός**

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν θηλάζετε ή εάν πρόκειται να αρχίσετε να θηλάζετε. Το Karvezide δε συνιστάται για μητέρες που θηλάζουν και ο γιατρός σας μπορεί να επιλέξει άλλη θεραπεία για σας εφόσον επιθυμείτε να θηλάσετε, ιδιαίτερα εάν το μωρό σας είναι νεογέννητο, ή γεννήθηκε πρόωρα.

#### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανών**

Το Karvezide είναι απίθανο να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα. Ωστόσο, περιστασιακά μπορεί να εμφανισθεί ζάλη ή αδυναμία κατά τη διάρκεια της θεραπείας της υψηλής αρτηριακής πίεσης. Εάν αισθανθείτε τα συμπτώματα αυτά, ενημερώστε το γιατρό σας πριν επιχειρήσετε να οδηγήσετε ή να χειρισθείτε μηχανές.

**Το Karvezide περιέχει λακτόζη.** Εάν ο γιατρός σας σας έχει πει ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα (π.χ. λακτόζη), ενημερώστε το γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

### 3. Πώς να πάρετε το Karvezide

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

#### Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του Karvezide είναι ένα ή δύο δισκία την ημέρα. Συνήθως το Karvezide θα συνταγογραφηθεί από το γιατρό σας όταν η προηγούμενη αγωγή σας δεν μείωσε επαρκώς την υψηλή αρτηριακή πίεση. Ο γιατρός σας θα σας υποδείξει πώς να αλλάξετε την προηγούμενη αγωγή με το Karvezide.

#### Τρόπος λήψης

Το Karvezide λαμβάνεται **από του στόματος**. Καταπιείτε τα δισκία με μια επαρκή ποσότητα υγρού (π.χ. ένα ποτήρι νερό). Μπορείτε να πάρετε το Karvezide με ή χωρίς τροφή. Προσπαθήστε να παίρνετε την ημερήσια δόση σας περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα. Είναι σημαντικό να συνεχίσετε να παίρνετε το Karvezide μέχρις ότου ο γιατρός σας, σας δώσει διαφορετικές οδηγίες.

Η μέγιστη μείωση της αρτηριακής πίεσης συνήθως επιτυγχάνεται σε 6-8 εβδομάδες μετά από την έναρξη της αγωγής.

#### Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Karvezide από την κανονική

Εάν κατά λάθος πάρετε πάρα πολλά δισκία, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας.

#### Τα παιδιά δεν πρέπει να λάβουν το Karvezide

Το Karvezide δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών. Εάν ένα παιδί καταπιεί μερικά δισκία, επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας.

#### Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Karvezide

Αν κατά λάθος παραλείψετε μια δόση, απλά συνεχίστε με την επόμενη ως συνήθως. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

### 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Κάποιες από αυτές τις ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές και μπορεί να απαιτούν ιατρική φροντίδα.

Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις αλλεργικών δερματικών αντιδράσεων (εξάνθημα, κνίδωση), καθώς επίσης εντοπισμένα οιδήματα στο πρόσωπο, τα χείλη και/ή τη γλώσσα, σε ασθενείς που λαμβάνουν ιβεσαρτάνη.

**Εάν έχετε οποιοδήποτε από τα παραπάνω συμπτώματα ή έχετε δυσκολία στην αναπνοή, σταματήστε να λαμβάνετε το Karvezide και ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.**

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρονται παρακάτω έχει οριστεί χρησιμοποιώντας την ακόλουθη σύμβαση:

Συχνές: μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα

Όχι συχνές: μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα

Ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές για ασθενείς που έλαβαν το Karvezide ήταν:

**Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα )**

- ναυτία/εμετός
- μη φυσιολογική ούρηση
- κόπωση
- ζάλη (περιλαμβανομένης και της έγερσης από θέση κατάκλισης ή καθίσματος)
- οι αιματολογικές εξετάσεις μπορεί να δείξουν αυξημένα επίπεδα ενός ενζύμου που προσδιορίζει τη λειτουργία των μυών και της καρδιάς (κινάση της κρεατίνης) ή αυξημένα επίπεδα ουσιών που προσδιορίζουν τη νεφρική λειτουργία (άζωτο ουρίας αίματος, κρεατινίνη).

Επικοινωνήστε με το γιατρό σας **εφόσον οποιαδήποτε από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες σας προκαλεί προβλήματα.**

**Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα)**

- διάρροια
- χαμηλή αρτηριακή πίεση
- ατονία
- αυξημένος καρδιακός ρυθμός
- έξαψη
- οίδημα
- σεξουαλική δυσλειτουργία (προβλήματα σεξουαλικής λειτουργίας)
- οι εξετάσεις αίματος μπορεί να δείξουν μειωμένα επίπεδα καλίου και νατρίου στο αίμα σας.

**Εφόσον οποιαδήποτε από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες σας προκαλεί προβλήματα,** επικοινωνήστε με το γιατρό σας.

**Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν μετά την κυκλοφορία του Karvezide**

Έχουν αναφερθεί ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες μετά την κυκλοφορία του Karvezide. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που η συχνότητα τους δεν είναι γνωστή είναι: πονοκέφαλος, εμβοές στ' αυτιά, βήχας, διαταραχή γεύσης, δυσπεψία, πόνοι στις αρθρώσεις και στους μυς, διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας και έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, αυξημένο επίπεδο καλίου στο αίμα σας και αλλεργικές αντιδράσεις όπως εξάνθημα, κνίδωση, οίδημα προσώπου, χειλέων, στόματος, γλώσσας ή λαιμού. Όχι συχνές περιπτώσεις ικτέρου (κιτρίνισμα του δέρματος και/ή του λευκού των ματιών), έχουν επίσης αναφερθεί.

Όπως για κάθε συνδυασμό δύο δραστικών συστατικών, ανεπιθύμητες ενέργειες από το κάθε μεμονωμένο συστατικό δεν μπορούν να αποκλειστούν.

**Ανεπιθύμητες ενέργειες που συσχετίζονται με την ιβεσαρτάνη ως μονοθεραπεία**

Εκτός των προαναφερθέντων ανεπιθύμητων ενεργειών, έχουν επίσης αναφερθεί πόνος στο στήθος, σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις (αναφυλακτική καταπληξία) και μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων (ένα κύτταρο αίματος απαραίτητο για την πήξη του αίματος).

**Ανεπιθύμητες ενέργειες που συσχετίζονται με την υδροχλωροθειαζίδη ως μονοθεραπεία**

Απώλεια όρεξης, ερεθισμός στο στομάχι, κράμπες στο στομάχι, δυσκοιλιότητα, ίκτερος (κιτρίνισμα του δέρματος και/ή του λευκού των ματιών), φλεγμονή του παγκρέατος που χαρακτηρίζεται από έντονο πόνο του άνω στομάχου, συχνά με ναυτία και εμετό, διαταραχές ύπνου, κατάθλιψη, θαμπή όραση, έλλειψη λευκών αιμοσφαιρίων, που μπορεί να προκαλέσει συχνές λοιμώξεις, πυρετός, μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων (ενός κυττάρου του αίματος που είναι απαραίτητο για την πήξη του αίματος), μειωμένο αριθμό ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία) που χαρακτηρίζεται από κόπωση, πονοκέφαλοι, δυσκολία στην αναπνοή κατά την άσκηση, ζαλάδα και ωχρότητα, νόσος των νεφρών, προβλήματα στους πνεύμονες περιλαμβανομένης πνευμονίας ή συσσώρευση υγρού στους πνεύμονες, αύξηση της ευαισθησίας του δέρματος στον ήλιο, φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων, μια δερματική νόσος που χαρακτηρίζεται από απολέπιση του δέρματος σε όλο το σώμα, λύκος ερυθρηματώδης του δέρματος, που εμφανίζεται ως εξάνθημα που μπορεί να παρουσιασθεί στο πρόσωπο, το λαιμό και το τριχωτό της κεφαλής, αλλεργικές αντιδράσεις, αδυναμία και μυϊκός σπασμός, μεταβαλλόμενος καρδιακός ρυθμός, μειωμένη αρτηριακή πίεση μετά από αλλαγή της θέσης του σώματος, οίδημα των σιελογόνων αδένων, υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα, σάκχαρο στα ούρα, αυξήσεις σε ορισμένα είδη λιπιδίων του αίματος, υψηλά επίπεδα ουρικού οξέος στο αίμα, που μπορεί να προκαλέσει ουρική αρθρίτιδα.

**Μη γνωστή** (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα): Καρκίνος του δέρματος και των χειλιών (μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος).

Είναι γνωστό ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την υδροχλωροθειαζίδη μπορεί να αυξηθούν με υψηλότερες δόσεις υδροχλωροθειαζίδης.

#### Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσεται το Karvezide**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται, στο κουτί και στην κυψέλη μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Karvezide**

- Οι δραστικές ουσίες είναι η ιβεσαρτάνη και η υδροχλωροθειαζίδη. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Karvezide 150 mg/12,5 mg περιέχει 150 mg ιβεσαρτάνης και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης.
- Τα άλλα συστατικά είναι μονοϋδρική λακτόζη, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη, υπρομελλόζη, διοξείδιο του πυριτίου, στεατικό μαγνήσιο, διοξείδιο του τιτανίου, πολυαιθυλενογλυκόλη 3000, ερυθρό και κίτρινο οξείδιο τρισθενούς σιδήρου, κηρό καρναούβης. Παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην παράγραφο 2 «Το Karvezide περιέχει λακτόζη».

### **Εμφάνιση του Karvezide και περιεχόμενο της συσκευασίας**

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Karvezide 150 mg/12,5 mg είναι ροδακινί, αμφίκυρτα, με ωοειδές σχήμα, με μια καρδιά σχεδιασμένη στη μια πλευρά και τον αριθμό 2875 χαραγμένο στην άλλη πλευρά.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Karvezide 150 mg/12,5 mg διατίθενται σε συσκευασίες κυψελών των 14, 28, 30, 56, 84, 90 ή 98 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων. Για την προμήθεια νοσοκομείων διατίθενται επίσης συσκευασίες κυψέλης δοσολογικών μονάδων των 56 x 1 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie,  
F-75008 Paris - Γαλλία

**Παρασκευαστής**

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

**CHINOIN PRIVATE CO. LTD.**

Lévai u.5.  
2112 Veresegyház - Ουγγαρία

**SANOFI WINTHROP INDUSTRIE**

30-36 Avenue Gustave Eiffel  
37100 Tours - Γαλλία

**Sanofi-Aventis, S.A.**

Ctra. C-35 (La Batlloria-Hostalric), km. 63.09  
17404 Riells i Viabrea (Girona)  
Ισπανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

UAB sanofi-aventis Lietuva  
Tel: +370 5 2755224

**България**

Sanofi Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

sanofi-aventis zrt., Magyarország  
Tel.: +36 1 505 0050

**Danmark**

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

**Malta**

Sanofi Malta Ltd.  
Tel: +356 21493022

**Deutschland**

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

**Nederland**

sanofi-aventis Netherlands B.V.  
Tel: +31 20 245 4000

**Eesti**

sanofi-aventis Estonia OÜ  
Tel: +372 627 34 88

**Norge**

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

**Ελλάδα**

sanofi-aventis AEBE  
Τηλ: +30 210 900 16 00

**Österreich**

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

**España**

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

**France**

sanofi-aventis France  
Tél: 0 800 222 555  
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

**Hrvatska**

sanofi-aventis Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 600 34 00

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Sanofi S.p.A.  
Tel: +39.800.536389

**Κύπρος**

sanofi-aventis Cyprus Ltd.  
Τηλ: +357 22 871600

**Latvija**

sanofi-aventis Latvia SIA  
Tel: +371 67 33 24 51

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

sanofi-aventis d.o.o.  
Tel: +386 1 560 48 00

**Slovenská republika**

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 33 100 100

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Sanofi  
Tel: +44 (0) 845 372 7101

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις <{MM/EEEE}> <{μήνας EEEE}>.**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu/>



**Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη**  
**Karvezide 300 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**  
ιβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

**Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το Karvezide και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Karvezide
3. Πώς να πάρετε το Karvezide
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Karvezide
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

## **1. Τι είναι το Karvezide και ποια είναι η χρήση του**

Το Karvezide είναι ένας συνδυασμός δύο δραστικών ουσιών, της ιβεσαρτάνης και της υδροχλωροθειαζίδης.

Η ιβεσαρτάνη ανήκει σε μία ομάδα φαρμάκων που είναι γνωστά ως ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II. Η αγγειοτασίνη-II είναι μία ουσία που παράγεται στον οργανισμό και δεσμεύεται στους υποδοχείς των αιμοφόρων αγγείων προκαλώντας συστολή. Αυτό οδηγεί σε αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Η ιβεσαρτάνη εμποδίζει τη δέσμευση της αγγειοτασίνης-II σε αυτούς τους υποδοχείς, κάνοντας τα αιμοφόρα αγγεία να χαλαρώσουν και την αρτηριακή πίεση να μειωθεί.

Η υδροχλωροθειαζίδη ανήκει σε μία ομάδα φαρμάκων (ονομάζονται θειαζιδικά διουρητικά) που προκαλούν αύξηση της παραγωγής ούρων και με τον τρόπο αυτό, μείωση της αρτηριακής πίεσης. Τα δύο δραστικά συστατικά του Karvezide δρουν σε συνδυασμό και ελαττώνουν την αρτηριακή πίεση περισσότερο από ότι αν χορηγούνταν το καθένα χωριστά.

**Το Karvezide χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης, όταν η θεραπευτική αντιμετώπιση με μόνο ιβεσαρτάνη ή υδροχλωροθειαζίδη δεν οδήγησε σε ικανοποιητικό έλεγχο της αρτηριακής σας πίεσης.**

## **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το Karvezide**

**Μην πάρετε το Karvezide**

- σε περίπτωση **αλλεργίας** στην ιβεσαρτάνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- σε περίπτωση **αλλεργίας** στην υδροχλωροθειαζίδη ή σε οποιαδήποτε άλλα φάρμακα παράγωγα της σουλφοναμίδης
- σε περίπτωση που είσθε **περισσότερο από 3 μηνών έγκυος**. (Είναι επίσης καλύτερο να αποφεύγεται το Karvezide στην αρχή της εγκυμοσύνης - δείτε την παράγραφο για την κύηση)
- σε περίπτωση που έχετε **σοβαρά προβλήματα στο συκώτι** ή **τους νεφρούς**
- σε περίπτωση που έχετε **δυσκολία παραγωγής ούρων**
- σε περίπτωση που ο γιατρός διαπιστώσει ότι έχετε **επιμέμοντα υψηλά επίπεδα ασβεστίου ή χαμηλά επίπεδα καλίου στο αίμα σας**

- **εάν έχετε διαβήτη ή διαταραγμένη νεφρική λειτουργία** και λαμβάνετε αγωγή με ένα φάρμακο που μειώνει την αρτηριακή πίεση και περιέχει αλισκιρένη.

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

**Απευθυνθείτε στο γιατρό σας** προτού πάρετε το Karvezide και εάν οποιοδήποτε από τα παρακάτω ισχύει για εσάς:

- σε περίπτωση που εμφανίσετε **υπερβολικούς εμέτους ή διάρροια**
- σε περίπτωση που υποφέρετε από **προβλήματα στους νεφρούς** ή κάνετε **μεταμόσχευση νεφρών**
- σε περίπτωση που υποφέρετε από **προβλήματα στην καρδιά**
- σε περίπτωση που υποφέρετε από **προβλήματα στο συκώτι**
- σε περίπτωση που υποφέρετε από **διαβήτη**
- σε περίπτωση που υποφέρετε από **ερυθηματώδη λύκο** (γνωστός επίσης ως λύκος ή ΣΕΛ)
- σε περίπτωση που υποφέρετε από **πρωτοπαθή αλδοστερονισμό** (μια κατάσταση σχετιζόμενη με υψηλή παραγωγή της ορμόνης αλδοστερόνης, που προκαλεί κατακράτηση νατρίου και στη συνέχεια αύξηση της αρτηριακής πίεσης).
- εάν λαμβάνετε, οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης:
  - έναν αναστολέα ΜΕΑ (για παράδειγμα εναλαπρίλη, λισινοπρίλη, ραμιπρίλη), ιδιαίτερα εάν έχετε νεφρικά προβλήματα που σχετίζονται με διαβήτη.
  - αλισκιρένη.
- εάν είχατε εμφανίσει **καρκίνο του δέρματος στο παρελθόν ή αν εκδηλώσετε μη αναμενόμενες δερματικές βλάβες** κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η θεραπεία με υδροχλωροθειαζίδη, ιδίως για μακροχρόνια χρήση σε υψηλές δόσεις, ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης ορισμένων τύπων καρκίνου του δέρματος και των χειλιών (μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος). Προστατεύετε το δέρμα σας από την ηλιακή και την υπεριώδη ακτινοβολία κατά τη λήψη του Karvezide.

Ο ιατρός σας μπορεί να ελέγξει τη νεφρική σας λειτουργία, την αρτηριακή σας πίεση και την ποσότητα των ηλεκτρολυτών (π.χ. κάλιο) στο αίμα σας σε τακτά διαστήματα.

Βλέπε επίσης πληροφορίες στην παράγραφο «Μην πάρετε το Karvezide».

Πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν νομίζετε ότι είσθε (ή ότι μπορεί να μείνετε) έγκυος. Το Karvezide δεν συνιστάται στην αρχή της εγκυμοσύνης και δεν πρέπει να λαμβάνεται εάν είσθε περισσότερο από 3 μηνών έγκυος, διότι μπορεί να προκαλέσει σοβαρή βλάβη στο μωρό σας εφόσον χρησιμοποιηθεί σε αυτό το στάδιο (δείτε την παράγραφο για την κύηση).

### **Θα πρέπει επίσης να ενημερώσετε το γιατρό σας:**

- εάν βρίσκεστε σε **δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε αλάτι**
- εάν έχετε συμπτώματα όπως **υπερβολική δίψα, ξηροστομία, γενική αδυναμία, υπνηλία, μυϊκούς πόνους ή κράμπες, ναυτία, εμετό ή μια μη φυσιολογική αύξηση των κτύπων της καρδιάς** που μπορεί να δείχνουν υπερβολική δράση της υδροχλωροθειαζίδης (που περιέχεται στο Karvezide)
- εάν αισθανθείτε αυξημένη **ευαισθησία του δέρματος στον ήλιο** με συμπτώματα εγκαύματος (όπως κοκκίνισμα, φαγούρα, πρήξιμο, φλύκταινες) που εμφανίζονται ταχύτερα από το κανονικό
- εάν **πρόκειται να κάνετε επέμβαση (χειρουργική) ή να σας χορηγηθούν αναισθητικά**
- εάν έχετε **αλλαγές στην όραση σας ή πόνο σε ένα ή και στα δύο μάτια σας** ενώ λαμβάνετε το Karvezide. Αυτό μπορεί να είναι ένα σημάδι ότι αναπτύσσετε γλαύκωμα, πίεση αυξημένη στο(α) μάτι(α) σας. Θα πρέπει να διακόψετε τη θεραπεία με Karvezide και να ζητήσετε ιατρική συμβουλή.

Η υδροχλωροθειαζίδη που περιέχεται στο φάρμακο αυτό θα μπορούσε να προκαλέσει θετικό αποτέλεσμα σε έλεγχο anti-doping.

### **Παιδιά και έφηβοι**

Το Karvezide δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά και εφήβους (κάτω των 18 ετών)

## **Άλλα φάρμακα και Karvezide**

Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Τα διουρητικά, όπως η υδροχλωροθειαζίδη που περιέχεται στο Karvezide, μπορεί να επιδράσουν σε άλλα φάρμακα. Σκευάσματα που περιέχουν λίθιο δεν πρέπει να λαμβάνονται μαζί με Karvezide χωρίς τη στενή παρακολούθηση του γιατρού σας.

Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να αλλάξει τη δόση αυτών των άλλων φαρμάκων ή να λάβει άλλες προφυλάξεις:

Εάν παίρνετε έναν αναστολέα ΜΕΑ ή αλσικιρένη (βλέπε επίσης πληροφορίες στην παράγραφο «Μην πάρετε το Karvezide» και «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»).

### **Μπορεί να χρειασθεί να υποβληθείτε σε εξετάσεις αίματος σε περίπτωση που λαμβάνετε:**

- συμπληρώματα καλίου
- υποκατάστατα αλατιού που περιέχουν κάλιο
- καλιοπροστατευτικά φάρμακα ή άλλα διουρητικά (δισκία νερού)
- ορισμένα υπακτικά
- φάρμακα για την αντιμετώπιση της ουρικής αρθρίτιδας
- συμπληρώματα βιταμίνης D για θεραπευτικούς λόγους
- φάρμακα για τον έλεγχο του καρδιακού ρυθμού
- φάρμακα για διαβήτη (από το στόμα χορηγούμενους παράγοντες ή ινσουλίνες)
- καρβαμαζεπίνη (ένα φάρμακο για τη θεραπεία της επιληψίας)

Είναι επίσης σημαντικό να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν λαμβάνετε άλλα φάρμακα για να ελαττώσετε την αρτηριακή σας πίεση, στεροειδή, αντικαρκινικά, αναλγητικά, φάρμακα για την αρθρίτιδα ή τις ρητίνες χολεστυραμίνη και κολεστιπόλη για τη μείωση της χοληστερόλης του αίματος.

### **Το Karvezide με τροφές και ποτά**

Το Karvezide μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

Λόγω της υδροχλωροθειαζίδης που περιέχεται στο Karvezide, εάν πείτε αλκοόλη ενώ βρίσκεστε σε θεραπεία με το φάρμακο αυτό, μπορεί να έχετε αυξημένη αίσθηση ζαλάδας όταν στέκεστε και ειδικά όταν σηκώνεστε από καθιστή θέση.

### **Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα**

#### **Κύηση**

Πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν νομίζετε ότι είσθε (ή ότι μπορεί να μείνετε) έγκυος. Ο γιατρός σας φυσιολογικά θα σας συμβουλευσει να σταματήσετε να παίρνετε το Karvezide πριν μείνετε έγκυος ή μόλις μάθετε ότι είσθε έγκυος και θα σας συμβουλευσει να πάρετε άλλο φάρμακο αντί του Karvezide. Το Karvezide δε συνιστάται στην αρχή της εγκυμοσύνης, και δεν πρέπει να λαμβάνεται όταν είσθε περισσότερο από 3 μηνών έγκυος, διότι μπορεί να προκαλέσει σοβαρή βλάβη στο μωρό σας εφόσον χρησιμοποιηθεί μετά από τον τρίτο μήνα της εγκυμοσύνης.

#### **Θηλασμός**

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν θηλάζετε ή εάν πρόκειται να αρχίσετε να θηλάζετε. Το Karvezide δε συνιστάται για μητέρες που θηλάζουν και ο γιατρός σας μπορεί να επιλέξει άλλη θεραπεία για σας εφόσον επιθυμείτε να θηλάσετε, ιδιαίτερα εάν το μωρό σας είναι νεογέννητο, ή γεννήθηκε πρόωρα.

#### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανών**

Το Karvezide είναι απίθανο να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα. Ωστόσο, περιστασιακά μπορεί να εμφανισθεί ζάλη ή αδυναμία κατά τη διάρκεια της θεραπείας της υψηλής αρτηριακής πίεσης. Εάν αισθανθείτε τα συμπτώματα αυτά, ενημερώστε το γιατρό σας πριν επιχειρήσετε να οδηγήσετε ή να χειρισθείτε μηχανές.

**Το Karvezide περιέχει λακτόζη.** Εάν ο γιατρός σας σας έχει πει ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα (π.χ. λακτόζη), ενημερώστε το γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

### 3. Πώς να πάρετε το Karvezide

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

#### Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του Karvezide είναι ένα δισκίο την ημέρα. Συνήθως το Karvezide θα συνταγογραφηθεί από το γιατρό σας όταν η προηγούμενη αγωγή σας δεν μείωσε επαρκώς την υψηλή αρτηριακή πίεση. Ο γιατρός σας θα σας υποδείξει πώς να αλλάξετε την προηγούμενη αγωγή με το Karvezide.

#### Τρόπος λήψης

Το Karvezide λαμβάνεται **από του στόματος**. Καταπιείτε τα δισκία με μια επαρκή ποσότητα υγρού (π.χ. ένα ποτήρι νερό). Μπορείτε να πάρετε το Karvezide με ή χωρίς τροφή. Προσπαθήστε να παίρνετε την ημερήσια δόση σας περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα. Είναι σημαντικό να συνεχίσετε να παίρνετε το Karvezide μέχρις ότου ο γιατρός σας, σας δώσει διαφορετικές οδηγίες.

Η μέγιστη μείωση της αρτηριακής πίεσης συνήθως επιτυγχάνεται σε 6-8 εβδομάδες μετά από την έναρξη της αγωγής.

#### Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Karvezide από την κανονική

Εάν κατά λάθος πάρετε πάρα πολλά δισκία, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας.

#### Τα παιδιά δεν πρέπει να λάβουν το Karvezide

Το Karvezide δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών. Εάν ένα παιδί καταπιεί μερικά δισκία, επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας.

#### Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Karvezide

Αν κατά λάθος παραλείψετε μια δόση, απλά συνεχίστε με την επόμενη ως συνήθως. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

### 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Κάποιες από αυτές τις ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές και μπορεί να απαιτούν ιατρική φροντίδα.

Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις αλλεργικών δερματικών αντιδράσεων (εξάνθημα, κνίδωση), καθώς επίσης εντοπισμένα οιδήματα στο πρόσωπο, τα χείλη και/ή τη γλώσσα, σε ασθενείς που λαμβάνουν ιβεσαρτάνη.

**Εάν έχετε οποιοδήποτε από τα παραπάνω συμπτώματα ή έχετε δυσκολία στην αναπνοή, σταματήστε να λαμβάνετε το Karvezide και ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.**

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρονται παρακάτω έχει οριστεί χρησιμοποιώντας την ακόλουθη σύμβαση:

Συχνές: μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα

Όχι συχνές: μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα

Ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές για ασθενείς που έλαβαν το Karvezide ήταν:

**Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα )**

- ναυτία/εμετός
- μη φυσιολογική ούρηση
- κόπωση
- ζάλη (περιλαμβανομένης και της έγερσης από θέση κατάκλισης ή καθίσματος)
- οι αιματολογικές εξετάσεις μπορεί να δείξουν αυξημένα επίπεδα ενός ενζύμου που προσδιορίζει τη λειτουργία των μυών και της καρδιάς (κινάση της κρεατινής) ή αυξημένα επίπεδα ουσιών που προσδιορίζουν τη νεφρική λειτουργία (άζωτο ουρίας αίματος, κρεατινίνη).

Επικοινωνήστε με το γιατρό σας **εφόσον οποιαδήποτε από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες σας προκαλεί προβλήματα.**

**Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα )**

- διάρροια
- χαμηλή αρτηριακή πίεση
- ατονία
- αυξημένος καρδιακός ρυθμός
- έξαψη
- οίδημα
- σεξουαλική δυσλειτουργία (προβλήματα σεξουαλικής λειτουργίας)
- οι εξετάσεις αίματος μπορεί να δείξουν μειωμένα επίπεδα καλίου και νατρίου στο αίμα σας.

**Εφόσον οποιαδήποτε από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες σας προκαλεί προβλήματα,** επικοινωνήστε με το γιατρό σας.

**Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν μετά την κυκλοφορία του Karvezide**

Έχουν αναφερθεί ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες μετά την κυκλοφορία του Karvezide. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που η συχνότητα τους δεν είναι γνωστή είναι: πονοκέφαλος, εμβοές στ' αυτιά, βήχας, διαταραχή γεύσης, δυσπεψία, πόνοι στις αρθρώσεις και στους μυς, διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας και έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, αυξημένο επίπεδο καλίου στο αίμα σας και αλλεργικές αντιδράσεις όπως εξάνθημα, κνίδωση, οίδημα προσώπου, χειλέων, στόματος, γλώσσας ή λαιμού. Όχι συχνές περιπτώσεις ικτέρου (κιτρίνισμα του δέρματος και/ή του λευκού των ματιών), έχουν επίσης αναφερθεί.

Όπως για κάθε συνδυασμό δύο δραστικών συστατικών, ανεπιθύμητες ενέργειες από το κάθε μεμονωμένο συστατικό δεν μπορούν να αποκλειστούν.

**Ανεπιθύμητες ενέργειες που συσχετίζονται με την ιβεσαρτάνη ως μονοθεραπεία**

Εκτός των προαναφερθέντων ανεπιθύμητων ενεργειών, έχουν επίσης αναφερθεί πόνος στο στήθος, σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις (αναφυλακτική καταπληξία) και μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων (ένα κύτταρο αίματος απαραίτητο για την πήξη του αίματος).

**Ανεπιθύμητες ενέργειες που συσχετίζονται με την υδροχλωροθειαζίδη ως μονοθεραπεία**

Απώλεια όρεξης, ερεθισμός στο στομάχι, κράμπες στο στομάχι, δυσκοιλιότητα, ίκτερος (κιτρίνισμα του δέρματος και/ή του λευκού των ματιών), φλεγμονή του παγκρέατος που χαρακτηρίζεται από έντονο πόνο του άνω στομάχου, συχνά με ναυτία και εμετό, διαταραχές ύπνου, κατάθλιψη, θαμπή όραση, έλλειψη λευκών αιμοσφαιρίων, που μπορεί να προκαλέσει συχνές λοιμώξεις, πυρετός, μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων (ενός κυττάρου του αίματος που είναι απαραίτητο για την πήξη του αίματος), μειωμένο αριθμό ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία) που χαρακτηρίζεται από κόπωση, πονοκέφαλοι, δυσκολία στην αναπνοή κατά την άσκηση, ζαλάδα και ωχρότητα, νόσος των νεφρών, προβλήματα στους πνεύμονες περιλαμβανομένης πνευμονίας ή συσσώρευση υγρού στους πνεύμονες, αύξηση της ευαισθησίας του δέρματος στον ήλιο, φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων, μια δερματική νόσος που χαρακτηρίζεται από απολέπιση του δέρματος σε όλο το σώμα, λύκος ερυθρηματώδης του δέρματος, που εμφανίζεται ως εξάνθημα που μπορεί να παρουσιασθεί στο πρόσωπο, το λαιμό και το τριχωτό της κεφαλής, αλλεργικές αντιδράσεις, αδυναμία και μυϊκός σπασμός, μεταβαλλόμενος καρδιακός ρυθμός, μειωμένη αρτηριακή πίεση μετά από αλλαγή της θέσης του σώματος, οίδημα των σιελογόνων αδένων, υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα, σάκχαρο στα ούρα, αυξήσεις σε ορισμένα

είδη λιπιδίων του αίματος, υψηλά επίπεδα ουρικού οξέος στο αίμα, που μπορεί να προκαλέσει ουρική αρθρίτιδα.

**Μη γνωστή** (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα): Καρκίνος του δέρματος και των χειλιών (μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος).

Είναι γνωστό ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την υδροχλωροθειαζίδη μπορεί να αυξηθούν με υψηλότερες δόσεις υδροχλωροθειαζίδης.

#### Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

### **5. Πώς να φυλάσσεται το Karvezide**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται, στο κουτί και στην κυψέλη μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

### **6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

#### **Τι περιέχει το Karvezide**

- Οι δραστικές ουσίες είναι η ιρβεσαρτάνη και η υδροχλωροθειαζίδη. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Karvezide 300 mg/12,5 mg περιέχει 300 mg ιρβεσαρτάνης και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης.
- Τα άλλα συστατικά είναι μονοϋδρική λακτόζη, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη, υπρομελλόζη, διοξείδιο του πυριτίου, στεατικό μαγνήσιο, διοξείδιο του τιτανίου, πολυαιθυλενογλυκόλη 3000, ερυθρό και κίτρινο οξείδιο τρισθενούς σιδήρου, κηρό καρναούβης. Παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην παράγραφο 2 «Το Karvezide περιέχει λακτόζη».

#### **Εμφάνιση του Karvezide και περιεχόμενο της συσκευασίας**

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Karvezide 300 mg/12,5 mg είναι ροδακινί, αμφίκυρτα, με ωοειδές σχήμα, με μια καρδιά σχεδιασμένη στη μια πλευρά και τον αριθμό 2876 χαραγμένο στην άλλη πλευρά.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Karvezide 300 mg/12,5 mg διατίθενται σε συσκευασίες κυψελών των 14, 28, 30, 56, 84, 90 ή 98 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων. Για την προμήθεια νοσοκομείων διατίθενται επίσης συσκευασίες κυψέλης δοσολογικών μονάδων των 56 x 1 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie,  
F-75008 Paris - Γαλλία

**Παρασκευαστής**

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

**CHINOIN PRIVATE CO. LTD.**

Lévai u.5.  
2112 Veresegyház - Ουγγαρία

**SANOFI WINTHROP INDUSTRIE**

30-36 Avenue Gustave Eiffel  
37100 Tours - Γαλλία

**Sanofi-Aventis, S.A.**

Ctra. C-35 (La Batlloria-Hostalric), km. 63.09  
17404 Riells i Viabrea (Girona)  
Ισπανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

UAB sanofi-aventis Lietuva  
Tel: +370 5 2755224

**България**

Sanofi Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

sanofi-aventis zrt., Magyarország  
Tel.: +36 1 505 0050

**Danmark**

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

**Malta**

Sanofi Malta Ltd.  
Tel: +356 21493022

**Deutschland**

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

**Nederland**

sanofi-aventis Netherlands B.V.  
Tel: +31 20 245 4000

**Eesti**

sanofi-aventis Estonia OÜ  
Tel: +372 627 34 88

**Norge**

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

**Ελλάδα**

sanofi-aventis AEBE  
Τηλ: +30 210 900 16 00

**Österreich**

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

**España**

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

**France**

sanofi-aventis France  
Tél: 0 800 222 555  
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

**Hrvatska**

sanofi-aventis Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 600 34 00

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Sanofi S.p.A.  
Tel: +39.800.536389

**Κύπρος**

sanofi-aventis Cyprus Ltd.  
Τηλ: +357 22 871600

**Latvija**

sanofi-aventis Latvia SIA  
Tel: +371 67 33 24 51

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

sanofi-aventis d.o.o.  
Tel: +386 1 560 48 00

**Slovenská republika**

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 33 100 100

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Sanofi  
Tel: +44 (0) 845 372 7101

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις <{MM/EEEE}> <{μήνας EEEE}>.**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu/>



**Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη**  
**Karvezide 300 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**  
ιβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

**Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το Karvezide και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Karvezide
3. Πώς να πάρετε το Karvezide
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Karvezide
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

## **1. Τι είναι το Karvezide και ποια είναι η χρήση του**

Το Karvezide είναι ένας συνδυασμός δύο δραστικών ουσιών, της ιβεσαρτάνης και της υδροχλωροθειαζίδης.

Η ιβεσαρτάνη ανήκει σε μία ομάδα φαρμάκων που είναι γνωστά ως ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II. Η αγγειοτασίνη-II είναι μία ουσία που παράγεται στον οργανισμό και δεσμεύεται στους υποδοχείς των αιμοφόρων αγγείων προκαλώντας συστολή. Αυτό οδηγεί σε αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Η ιβεσαρτάνη εμποδίζει τη δέσμευση της αγγειοτασίνης-II σε αυτούς τους υποδοχείς, κάνοντας τα αιμοφόρα αγγεία να χαλαρώσουν και την αρτηριακή πίεση να μειωθεί.

Η υδροχλωροθειαζίδη ανήκει σε μία ομάδα φαρμάκων (ονομάζονται θειαζιδικά διουρητικά) που προκαλούν αύξηση της παραγωγής ούρων και με τον τρόπο αυτό, μείωση της αρτηριακής πίεσης. Τα δύο δραστικά συστατικά του Karvezide δρουν σε συνδυασμό και ελαττώνουν την αρτηριακή πίεση περισσότερο από ότι αν χορηγούνταν το καθένα χωριστά.

**Το Karvezide χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης, όταν η θεραπευτική αντιμετώπιση με μόνο ιβεσαρτάνη ή υδροχλωροθειαζίδη δεν οδήγησε σε ικανοποιητικό έλεγχο της αρτηριακής σας πίεσης.**

## **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το Karvezide**

**Μην πάρετε το Karvezide**

- σε περίπτωση **αλλεργίας** στην ιβεσαρτάνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- σε περίπτωση **αλλεργίας** στην υδροχλωροθειαζίδη ή σε οποιαδήποτε άλλα φάρμακα παράγωγα της σουλφοναμίδης
- σε περίπτωση που είσθε **περισσότερο από 3 μηνών έγκυος**. (Είναι επίσης καλύτερο να αποφεύγεται το Karvezide στην αρχή της εγκυμοσύνης - δείτε την παράγραφο για την κύηση)
- σε περίπτωση που έχετε **σοβαρά προβλήματα στο συκώτι** ή **τους νεφρούς**
- σε περίπτωση που έχετε **δυσκολία παραγωγής ούρων**
- σε περίπτωση που ο γιατρός διαπιστώσει ότι έχετε **επιμέμοντα υψηλά επίπεδα ασβεστίου ή χαμηλά επίπεδα καλίου στο αίμα σας**

- **εάν έχετε διαβήτη ή διαταραγμένη νεφρική λειτουργία** και λαμβάνετε αγωγή με ένα φάρμακο που μειώνει την αρτηριακή πίεση και περιέχει αλίσκιρηνη .

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

**Απευθυνθείτε στο γιατρό σας** προτού πάρετε το Karvezide και εάν οποιοδήποτε από τα παρακάτω ισχύει για εσάς:

- σε περίπτωση που εμφανίσετε **υπερβολικούς εμέτους ή διάρροια**
- σε περίπτωση που υποφέρετε από **προβλήματα στους νεφρούς** ή κάνετε **μεταμόσχευση νεφρών**
- σε περίπτωση που υποφέρετε από **προβλήματα στην καρδιά**
- σε περίπτωση που υποφέρετε από **προβλήματα στο συκώτι**
- σε περίπτωση που υποφέρετε από **διαβήτη**
- σε περίπτωση που υποφέρετε από **ερυθηματώδη λύκο** (γνωστός επίσης ως λύκος ή ΣΕΛ)
- σε περίπτωση που υποφέρετε από **πρωτοπαθή αλδοστερονισμό** (μια κατάσταση σχετιζόμενη με υψηλή παραγωγή της ορμόνης αλδοστερόνης, που προκαλεί κατακράτηση νατρίου και στη συνέχεια αύξηση της αρτηριακής πίεσης).
- εάν λαμβάνετε, οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης:
  - έναν αναστολέα ΜΕΑ (για παράδειγμα εναλαπρίλη, λισινοπρίλη, ραμιπρίλη ), ιδιαίτερα εάν έχετε νεφρικά προβλήματα που σχετίζονται με διαβήτη.
  - αλίσκιρηνη.
- εάν είχατε εμφανίσει **καρκίνο του δέρματος στο παρελθόν ή αν εκδηλώσετε μη αναμενόμενες δερματικές βλάβες** κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η θεραπεία με υδροχλωροθειαζίδη, ιδίως για μακροχρόνια χρήση σε υψηλές δόσεις, ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης ορισμένων τύπων καρκίνου του δέρματος και των χειλιών (μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος). Προστατεύετε το δέρμα σας από την ηλιακή και την υπεριώδη ακτινοβολία κατά τη λήψη του Karvezide.

Ο ιατρός σας μπορεί να ελέγξει τη νεφρική σας λειτουργία, την αρτηριακή σας πίεση και την ποσότητα των ηλεκτρολυτών (π.χ. κάλιο) στο αίμα σας σε τακτά διαστήματα.

Βλέπε επίσης πληροφορίες στην παράγραφο «Μην πάρετε το Karvezide».

Πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν νομίζετε ότι είσθε (ή ότι μπορεί να μείνετε) έγκυος. Το Karvezide δεν συνιστάται στην αρχή της εγκυμοσύνης και δεν πρέπει να λαμβάνεται εάν είσθε περισσότερο από 3 μηνών έγκυος, διότι μπορεί να προκαλέσει σοβαρή βλάβη στο μωρό σας εφόσον χρησιμοποιηθεί σε αυτό το στάδιο (δείτε την παράγραφο για την κύηση).

### **Θα πρέπει επίσης να ενημερώσετε το γιατρό σας:**

- εάν βρίσκεστε σε **δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε αλάτι**
- εάν έχετε συμπτώματα όπως **υπερβολική δίψα, ξηροστομία, γενική αδυναμία, υπνηλία, μυϊκούς πόνους ή κράμπες, ναυτία, εμετό ή μια μη φυσιολογική αύξηση των κτύπων της καρδιάς** που μπορεί να δείχνουν υπερβολική δράση της υδροχλωροθειαζίδης (που περιέχεται στο Karvezide)
- εάν αισθανθείτε αυξημένη **ευαισθησία του δέρματος στον ήλιο** με συμπτώματα εγκαύματος (όπως κοκκίνισμα, φαγούρα, πρήξιμο, φλύκταινες) που εμφανίζονται ταχύτερα από το κανονικό
- εάν **πρόκειται να κάνετε επέμβαση (χειρουργική) ή να σας χορηγηθούν αναισθητικά**
- εάν έχετε **αλλαγές στην όραση σας ή πόνο σε ένα ή και στα δύο μάτια σας** ενώ λαμβάνετε το Karvezide. Αυτό μπορεί να είναι ένα σημάδι ότι αναπτύσσετε γλαύκωμα, πίεση αυξημένη στο(α) μάτι(α) σας. Θα πρέπει να διακόψετε τη θεραπεία με Karvezide και να ζητήσετε ιατρική συμβουλή.

Η υδροχλωροθειαζίδη που περιέχεται στο φάρμακο αυτό θα μπορούσε να προκαλέσει θετικό αποτέλεσμα σε έλεγχο anti-doping.

### **Παιδιά και έφηβοι**

Το Karvezide δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά και εφήβους (κάτω των 18 ετών)

## **Άλλα φάρμακα και Karvezide**

Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Τα διουρητικά, όπως η υδροχλωροθειαζίδη που περιέχεται στο Karvezide, μπορεί να επιδράσουν σε άλλα φάρμακα. Σκευάσματα που περιέχουν λίθιο δεν πρέπει να λαμβάνονται μαζί με Karvezide χωρίς τη στενή παρακολούθηση του γιατρού σας.

Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να αλλάξει τη δόση αυτών των άλλων φαρμάκων ή να λάβει άλλες προφυλάξεις:

Εάν παίρνετε έναν αναστολέα MEA ή αλυσκιδίνη (βλέπε επίσης πληροφορίες στην παράγραφο «Μην πάρετε το Karvezide» και «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»).

### **Μπορεί να χρειασθεί να υποβληθείτε σε εξετάσεις αίματος σε περίπτωση που λαμβάνετε:**

- συμπληρώματα καλίου
- υποκατάστατα αλατιού που περιέχουν κάλιο
- καλιοπροστατευτικά φάρμακα ή άλλα διουρητικά (δισκία νερού)
- ορισμένα υπακτικά
- φάρμακα για την αντιμετώπιση της ουρικής αρθρίτιδας
- συμπληρώματα βιταμίνης D για θεραπευτικούς λόγους
- φάρμακα για τον έλεγχο του καρδιακού ρυθμού
- φάρμακα για διαβήτη (από το στόμα χορηγούμενους παράγοντες ή ινσουλίνες)
- καρβαμαζεπίνη (ένα φάρμακο για τη θεραπεία της επιληψίας)

Είναι επίσης σημαντικό να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν λαμβάνετε άλλα φάρμακα για να ελαττώσετε την αρτηριακή σας πίεση, στεροειδή, αντικαρκινικά, αναλγητικά, φάρμακα για την αρθρίτιδα ή τις ρητίνες χολεστυραμίνη και κολεστιπόλη για τη μείωση της χοληστερόλης του αίματος.

### **Το Karvezide με τροφές και ποτά**

Το Karvezide μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

Λόγω της υδροχλωροθειαζίδης που περιέχεται στο Karvezide, εάν πείτε αλκοόλη ενώ βρίσκεστε σε θεραπεία με το φάρμακο αυτό, μπορεί να έχετε αυξημένη αίσθηση ζαλάδας όταν στέκεστε και ειδικά όταν σηκώνεστε από καθιστή θέση.

### **Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα**

#### **Κύηση**

Πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν νομίζετε ότι είσθε (ή ότι μπορεί να μείνετε) έγκυος. Ο γιατρός σας φυσιολογικά θα σας συμβουλευτεί να σταματήσετε να παίρνετε το Karvezide πριν μείνετε έγκυος ή μόλις μάθετε ότι είσθε έγκυος και θα σας συμβουλευτεί να πάρετε άλλο φάρμακο αντί του Karvezide. Το Karvezide δε συνιστάται στην αρχή της εγκυμοσύνης, και δεν πρέπει να λαμβάνεται όταν είσθε περισσότερο από 3 μηνών έγκυος, διότι μπορεί να προκαλέσει σοβαρή βλάβη στο μωρό σας εφόσον χρησιμοποιηθεί μετά από τον τρίτο μήνα της εγκυμοσύνης.

#### **Θηλασμός**

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν θηλάζετε ή εάν πρόκειται να αρχίσετε να θηλάζετε. Το Karvezide δε συνιστάται για μητέρες που θηλάζουν και ο γιατρός σας μπορεί να επιλέξει άλλη θεραπεία για σας εφόσον επιθυμείτε να θηλάσετε, ιδιαίτερα εάν το μωρό σας είναι νεογέννητο, ή γεννήθηκε πρόωρα.

#### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανών**

Το Karvezide είναι απίθανο να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα. Ωστόσο, περιστασιακά μπορεί να εμφανισθεί ζάλη ή αδυναμία κατά τη διάρκεια της θεραπείας της υψηλής αρτηριακής πίεσης. Εάν αισθανθείτε τα συμπτώματα αυτά, ενημερώστε το γιατρό σας πριν επιχειρήσετε να οδηγήσετε ή να χειρισθείτε μηχανές.

**Το Karvezide περιέχει λακτόζη.** Εάν ο γιατρός σας σας έχει πει ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα (π.χ. λακτόζη), ενημερώστε το γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

### 3. Πώς να πάρετε το Karvezide

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

#### Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του Karvezide είναι ένα δισκίο την ημέρα. Συνήθως το Karvezide θα συνταγογραφηθεί από το γιατρό σας όταν η προηγούμενη αγωγή σας δεν μείωσε επαρκώς την υψηλή αρτηριακή πίεση. Ο γιατρός σας θα σας υποδείξει πώς να αλλάξετε την προηγούμενη αγωγή με το Karvezide.

#### Τρόπος λήψης

Το Karvezide λαμβάνεται **από του στόματος**. Καταπιείτε τα δισκία με μια επαρκή ποσότητα υγρού (π.χ. ένα ποτήρι νερό). Μπορείτε να πάρετε το Karvezide με ή χωρίς τροφή. Προσπαθήστε να παίρνετε την ημερήσια δόση σας περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα. Είναι σημαντικό να συνεχίσετε να παίρνετε το Karvezide μέχρις ότου ο γιατρός σας, σας δώσει διαφορετικές οδηγίες.

Η μέγιστη μείωση της αρτηριακής πίεσης συνήθως επιτυγχάνεται σε 6-8 εβδομάδες μετά από την έναρξη της αγωγής.

#### Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Karvezide από την κανονική

Εάν κατά λάθος πάρετε πάρα πολλά δισκία, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας.

#### Τα παιδιά δεν πρέπει να λάβουν το Karvezide

Το Karvezide δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών. Εάν ένα παιδί καταπιεί μερικά δισκία, επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας.

#### Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Karvezide

Αν κατά λάθος παραλείψετε μια δόση, απλά συνεχίστε με την επόμενη ως συνήθως. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

### 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Κάποιες από αυτές τις ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές και μπορεί να απαιτούν ιατρική φροντίδα.

Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις αλλεργικών δερματικών αντιδράσεων (εξάνθημα, κνίδωση), καθώς επίσης εντοπισμένα οιδήματα στο πρόσωπο, τα χείλη και/ή τη γλώσσα, σε ασθενείς που λαμβάνουν ιβεσαρτάνη.

**Εάν έχετε οποιοδήποτε από τα παραπάνω συμπτώματα ή έχετε δυσκολία στην αναπνοή, σταματήστε να λαμβάνετε το Karvezide και ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.**

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρονται παρακάτω έχει οριστεί χρησιμοποιώντας την ακόλουθη σύμβαση:

Συχνές: μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα

Όχι συχνές: μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα

Ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές για ασθενείς που έλαβαν το Karvezide ήταν:

**Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα )**

- ναυτία/εμετός
- μη φυσιολογική ούρηση
- κόπωση
- ζάλη (περιλαμβανομένης και της έγερσης από θέση κατάκλισης ή καθίσματος)
- οι αιματολογικές εξετάσεις μπορεί να δείξουν αυξημένα επίπεδα ενός ενζύμου που προσδιορίζει τη λειτουργία των μυών και της καρδιάς (κινάση της κρεατίνης) ή αυξημένα επίπεδα ουσιών που προσδιορίζουν τη νεφρική λειτουργία (άζωτο ουρίας αίματος, κρεατινίνη).

Επικοινωνήστε με το γιατρό σας **εφόσον οποιαδήποτε από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες σας προκαλεί προβλήματα.**

**Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα)**

- διάρροια
- χαμηλή αρτηριακή πίεση
- ατονία
- αυξημένος καρδιακός ρυθμός
- έξαψη
- οίδημα
- σεξουαλική δυσλειτουργία (προβλήματα σεξουαλικής λειτουργίας)
- οι εξετάσεις αίματος μπορεί να δείξουν μειωμένα επίπεδα καλίου και νατρίου στο αίμα σας.

**Εφόσον οποιαδήποτε από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες σας προκαλεί προβλήματα,** επικοινωνήστε με το γιατρό σας.

**Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν μετά την κυκλοφορία του Karvezide**

Έχουν αναφερθεί ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες μετά την κυκλοφορία του Karvezide. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που η συχνότητα τους δεν είναι γνωστή είναι: πονοκέφαλος, εμβοές στ' αυτιά, βήχας, διαταραχή γεύσης, δυσπεψία, πόνοι στις αρθρώσεις και στους μυς, διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας και έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, αυξημένο επίπεδο καλίου στο αίμα σας και αλλεργικές αντιδράσεις όπως εξάνθημα, κνίδωση, οίδημα προσώπου, χειλέων, στόματος, γλώσσας ή λαιμού. Όχι συχνές περιπτώσεις ικτέρου (κιτρίνισμα του δέρματος και/ή του λευκού των ματιών), έχουν επίσης αναφερθεί.

Όπως για κάθε συνδυασμό δύο δραστικών συστατικών, ανεπιθύμητες ενέργειες από το κάθε μεμονωμένο συστατικό δεν μπορούν να αποκλειστούν.

**Ανεπιθύμητες ενέργειες που συσχετίζονται με την ιβεσαρτάνη ως μονοθεραπεία**

Εκτός των προαναφερθέντων ανεπιθύμητων ενεργειών, έχουν επίσης αναφερθεί πόνος στο στήθος, σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις (αναφυλακτική καταπληξία) και μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων (ένα κύτταρο αίματος απαραίτητο για την πήξη του αίματος).

**Ανεπιθύμητες ενέργειες που συσχετίζονται με την υδροχλωροθειαζίδη ως μονοθεραπεία**

Απώλεια όρεξης, ερεθισμός στο στομάχι, κράμπες στο στομάχι, δυσκοιλιότητα, ίκτερος (κιτρίνισμα του δέρματος και/ή του λευκού των ματιών), φλεγμονή του παγκρέατος που χαρακτηρίζεται από έντονο πόνο του άνω στομάχου, συχνά με ναυτία και εμετό, διαταραχές ύπνου, κατάθλιψη, θαμπί όραση, έλλειψη λευκών αιμοσφαιρίων, που μπορεί να προκαλέσει συχνές λοιμώξεις, πυρετός, μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων (ενός κυττάρου του αίματος που είναι απαραίτητο για την πήξη του αίματος), μειωμένο αριθμό ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία) που χαρακτηρίζεται από κόπωση, πονοκέφαλοι, δυσκολία στην αναπνοή κατά την άσκηση, ζαλάδα και ωχρότητα, νόσος των νεφρών, προβλήματα στους πνεύμονες περιλαμβανομένης πνευμονίας ή συσσώρευση υγρού στους πνεύμονες, αύξηση της ευαισθησίας του δέρματος στον ήλιο, φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων, μια δερματική νόσος που χαρακτηρίζεται από απολέπιση του δέρματος σε όλο το σώμα, λύκος ερυθρηματώδης του δέρματος, που εμφανίζεται ως εξάνθημα που μπορεί να παρουσιασθεί στο πρόσωπο, το λαιμό και το τριχωτό της κεφαλής, αλλεργικές αντιδράσεις, αδυναμία και μυϊκός σπασμός, μεταβαλλόμενος καρδιακός ρυθμός, μειωμένη αρτηριακή πίεση μετά από αλλαγή της θέσης του σώματος, οίδημα των σιελογόνων αδένων, υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα, σάκχαρο στα ούρα, αυξήσεις σε ορισμένα είδη λιπιδίων του αίματος, υψηλά επίπεδα ουρικού οξέος στο αίμα, που μπορεί να προκαλέσει ουρική αρθρίτιδα.

**Μη γνωστή** (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα): Καρκίνος του δέρματος και των χειλιών (μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος).

Είναι γνωστό ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την υδροχλωροθειαζίδη μπορεί να αυξηθούν με υψηλότερες δόσεις υδροχλωροθειαζίδης.

#### Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## 5. Πώς να φυλάσσεται το Karvezide

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται, στο κουτί και στην κυψέλη μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## 6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### Τι περιέχει το Karvezide

- Οι δραστικές ουσίες είναι η ιβεσαρτάνη και η υδροχλωροθειαζίδη. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Karvezide 300 mg/25 mg περιέχει 300 mg ιβεσαρτάνης και 25 mg υδροχλωροθειαζίδης.
- Τα άλλα συστατικά είναι μονοϋδρική λακτόζη, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη, υπρομελλόζη, διοξείδιο του πυριτίου, στεατικό μαγνήσιο, διοξείδιο του τιτανίου, πολυαιθυλενογλυκόλη 3350, ερυθρό, κίτρινο και μέλαν οξείδιο τρισθενούς σιδήρου, άμυλο προζελατινοποιημένο, κηρό καρναούβης. Παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην παράγραφο 2 «Το Karvezide περιέχει λακτόζη».

### Εμφάνιση του Karvezide και περιεχόμενο της συσκευασίας

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Karvezide 300 mg/25 mg είναι ροζ, αμφίκυρτα, με ωοειδές σχήμα, με μια καρδιά σχεδιασμένη στη μια πλευρά και τον αριθμό 2788 χαραγμένο στην άλλη πλευρά.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Karvezide 300 mg/25 mg διατίθενται σε συσκευασίες κυψελών των 14, 28, 30, 56, 84, 90 ή 98 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων. Για την προμήθεια νοσοκομείων διατίθενται επίσης συσκευασίες κυψέλης δοσολογικών μονάδων των 56 x 1 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie,  
F-75008 Paris - Γαλλία

**Παρασκευαστής**

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

**CHINOIN PRIVATE CO. LTD.**

Lévai u.5.  
2112 Veresegyház - Ουγγαρία

**SANOFI WINTHROP INDUSTRIE**

30-36 Avenue Gustave Eiffel  
37100 Tours - Γαλλία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

UAB sanofi-aventis Lietuva  
Tel: +370 5 2755224

**България**

Sanofi Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

sanofi-aventis zrt., Magyarország  
Tel.: +36 1 505 0050

**Danmark**

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

**Malta**

Sanofi Malta Ltd.  
Tel: +356 21493022

**Deutschland**

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

**Nederland**

sanofi-aventis Netherlands B.V.  
Tel: +31 20 245 4000

**Eesti**

sanofi-aventis Estonia OÜ  
Tel: +372 627 34 88

**Norge**

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

**Ελλάδα**

sanofi-aventis AEBE  
Τηλ: +30 210 900 16 00

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

sanofi-aventis France  
Tél: 0 800 222 555  
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

**Hrvatska**

sanofi-aventis Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 600 34 00

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Sanofi S.p.A.  
Tel: +39.800.536389

**Κύπρος**

sanofi-aventis Cyprus Ltd.  
Τηλ: +357 22 871600

**Latvija**

sanofi-aventis Latvia SIA  
Tel: +371 67 33 24 51

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

sanofi-aventis d.o.o.  
Tel: +386 1 560 48 00

**Slovenská republika**

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 33 100 100

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Sanofi  
Tel: +44 (0) 845 372 7101

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις <{MM/EEEE}> <{μήνας EEEE}>.**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu/>