

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Karvea 75 mg töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 75 mg af irbesartani.

Hjálparefni með þekkta verkun: 15,37 mg af laktósa einhýdrati í hverri töflu.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Tafla.

Hvít eða beinhvít, tvíkúpt og sporöskjulaga með inngreyptri mynd af hjarta á annarri hliðinni og númerið 2771 greypt á hinn hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Karvea er ætlað sem meðferð hjá fullorðnum við háþrýstingi.

Það er líka ætlað sem meðferð við nýrnasjúkdómi hjá fullorðnum sjúklingum með háþrýsting og sykursýki af gerð 2 sem hluti lyfjagjafar við háþrýstingi (sjá kafla 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Venjulegur upphafs- og viðhaldsskammtur sem mælt er með er 150 mg einu sinni á sólarhring, tekinn með eða án matar. Með því að gefa 150 mg skammt af Karvea einu sinni á sólarhring næst betri sólarhringsstjórn á blóðþrýstingi en með 75 mg skammti. Þó skal hafa í huga að gefa má sjúklingum sem eru í blóðskilun og þeim sem eru eldri en 75 ára 75 mg upphafsskammt.

Hjá þeim sjúklingum þar sem 150 mg skammtur einu sinni á sólarhring reynist ekki nægjanlegur má auka skammt Karvea í 300 mg eða gefa að auki annað blóðþrýstingslækkandi lyf lyf (sjá kafla 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1). Sérstaklega má nefna að með því að gefa þvagræsilyf, t.d. hýdróklórtíazíð, að auki með Karvea fæst samanlögð verkun beggja lyfja (sjá kafla 4.5).

Við háþrýsting hjá sjúklingum með sykursýki af gerð 2 á að hefja meðferð með 150 mg af irbesartani einu sinni á sólarhring og hækka hana upp í 300 mg einu sinni á sólarhring sem æskilegan viðhaldsskammt við meðferð á nýrnasjúkdómi. Sýnt hefur verið fram á ávinning fyrir nýru af Karvea við háþrýstingi hjá sjúklingum með sykursýki af gerð 2. Þetta byggist á rannsóknum þar sem irbesartan var notað með öðrum háþrýstingslyfjum eftir þörfum til þess að ná markblóðþrýstingi (sjá kafla 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Hafa skal í huga að gefa sjúklingum í blóðskilun lægri upphafsskammt (75 mg) (sjá kafla 4.4).

Skert lifrarsarfsemi

Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum hjá sjúklingum með væga eða meðallagi skerta lifrarsarfsemi. Engin klínísk reynsla er af notkun lyfsins hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarsarfsemi.

Aldraðir

Þrátt fyrir að íhuga beri að gefa sjúklingum eldri en 75 ára 75 mg upphafsskammt er að jafnaði ekki nauðsynlegt að breyta skömmtum hjá öldruðum.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Karvea hjá börnum á aldrinum 0 til 18 ára. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 4.8, 5.1 og 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1. Annar og þriðji þriðjungur meðgöngu (sjá kafla 4.4 og 4.6).

Ekki má nota Karvea samhliða lyfjum sem innihalda aliskiren hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (gaukulsíunarhraði (GFR) <60 ml/mín/1,73 m²) (sjá kafla 4.5 og 5.1).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Skert blóðrúmmál: Lágþrýstingur með einkennum, sérstaklega eftir fyrsta skammt, getur komið fram hjá sjúklingum sem hafa skert blóðrúmmál og/eða natríumskort eftir öfluga þvagræsandi meðferð, saltsnautt fæði, niðurgang eða uppköst. Slíkt heilsufarsástand á að lagfæra áður en Karvea er gefið.

Nýrnaháþrýstingur: Aukin áhætta alvarlegs lágþrýstings og nýrnabilunar er hjá sjúklingum með tvíhliða nýrnaslagæðaþrengsli eða þrengsli í nýrnaslagæð, þegar einungis annað nýra þeirra er starfhæft og þeir eru á meðferð með lyfjum sem verka á renín-angiótensín-aldósterón kerfið. Þótt þetta hafi ekki komið fram við notkun Karvea má búast við svipuðum áhrifum af angiótensín-II blokkum.

Skert nýrnastarfsemi og nýrnaígræðsla: Mælt er með að mæla kalíum- og kreatínínigildi í sermi reglulega, þegar Karvea er notað hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Engin reynsla er af notkun Karvea hjá sjúklingum sem nýlega hafa gengist undir nýrnaígræðslu.

Háþrýstingssjúklingar með sykursýki af gerð 2 og nýrnasjúkdóm: Áhrif irbesartans, bæði á sjúklinga með nýrna- og hjarta- og æðasjúkdóma, voru ekki þau sömu hjá öllum undirhópum við greiningu sem gerð var í rannsókninni á sjúklingum með langt genginn nýrnasjúkdóm. Einkum virtust þau koma að minna gagni hjá konum og sjúklingum sem ekki voru hvítir (sjá kafla 5.1).

Tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu: Vísbendingar eru um að samhliðanotkun ACE hemla, angiótensín II viðtakablokka eða aliskirens auki hættu á blóðþrýstingslækkun, blóðkalíumhækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun). Tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu með samsettri meðferð með ACE hemlum, angiótensín II viðtakablokkum eða aliskireni er þess vegna ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5 og 5.1).

Ef meðferð sem tvöfaldar hömlun er talin bráðnauðsynleg, skal hún einungis fara fram undir eftirliti sérfræðings og með tíðu eftirliti með nýrnastarfsemi, blóðsöltum og blóðþrýstingi.

Ekki skal nota ACE-hemla og angíótensín II viðtakablokka samhliða hjá sjúklingum með nýrnakvilla vegna sykursýki.

Blóðkalíumhækkun: Eins og önnur lyf sem hafa áhrif á renín-angíótensín-aldósterónkerfið getur blóðkalíumhækkun komið fram við notkun Karvea, sérstaklega ef skert nýrnastarfsemi, veruleg próteinmiga vegna nýrnasjúkdóms af völdum sykursýki og/eða hjartabilun er til staðar. Ráðlagt er að fylgjast grannt með kalíum í sermi hjá sjúklingum í áhættuhópum (sjá kafla 4.5).

Blóðsykurslækkun: Karvea gæti valdið blóðsykurslækkun, sérstaklega hjá sjúklingum með sykursýki. Hjá sjúklingum sem fá meðferð með insúlíni eða sykursýkislyfjum ætti að íhuga viðeigandi eftirlit með glúkósa í blóði; skammtaáðlögun insúlíns eða sykursýkislyfja gæti verið nauðsynleg þegar við á (sjá kafla 4.5).

Lítíum: Samtímis meðferð lítíums og Karvea er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5).

Ósæðar- og míturlokubrenslu, ofvaxtarhjärtavöðvakvilli með teppu (obstructive hypertrophic cardiomyopathy): Eins og með önnur æðavíkkandi lyf þarf að gæta sérstakrar varúðar hjá sjúklingum með ósæðar- eða míturlokubrenslu eða ofvaxtarhjärtavöðvakvilla með teppu.

Aldósterónheilkenni: Lyf við of háum blóðþrýstingi, sem verka með því að hemja renín-angíótensínkerfið, verka að öllu jöfnu ekki á sjúklinga með aldósterónheilkenni. Því er notkun Karvea ekki ráðlögð.

Almennt: Hjá sjúklingum, þar sem æðan (vascular tone) og nýrnastarfsemi eru aðallega háð virkni renín-angíótensín-aldósterónkerfisins (t.d. sjúklingum með alvarlega hjartabilun eða undirliggjandi nýrnasjúkdóm, þar með töldum nýrnaslagæðarþrenslum), hefur meðferð með ACE-hemlum eða angíótensín-II blokkum, sem hafa áhrif á þetta kerfi, verið tengd bráðum lágþrýstingi, aukningu köfnunarefnis í blóði, þvagþurrð og í örfáum tilvikum bráðri nýrnabilun (sjá kafla 4.5). Eins og við á um önnur blóðþrýstingslækkandi lyf getur mikil blóðþrýstingslækkun hjá sjúklingum með kransæðasjúkdóma eða hjarta- og æðasjúkdóma með blóðþurrð valdið hjartadrepum (myocardial infarction) eða heilablóðfalli.

Eins og sést hefur hjá ACE-hemlum eru irbesartan og hinir angíótensín-blokkarnir bersýnilega ekki eins virkir við að lækka blóðþrýsting hjá svörtum einstaklingum og þeim sem ekki eru svartir, hugsanlega vegna hærri tíðni af lágu renínástandi hjá svörtu þýði með háþrýsting (sjá kafla 5.1).

Meðganga: Ekki skal hefja meðferð með angíótensín-II blokkum á meðgöngu. Sjúklingar sem ráðgera að verða barnshafandi skulu skipta yfir í aðra blóðþrýstingslækkandi meðferð þar sem sýnt hefur verið fram á öryggi á meðgöngu, nema nauðsynlegt sé talið að halda áfram meðferð með angíótensín-II blokkum. Þegar þungun hefur verið staðfest skal tafarlaust hætta meðferð með angíótensín-II blokkum og hefja meðferð með öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum ef það á við (sjá kafla 4.3 og 4.6).

Börn: Irbesartan hefur verið rannsakað hjá börnum á aldrinum 6 til 16 ára, en fyrirbyggjandi upplýsingar nægja ekki til að styðja notkun þess hjá börnum fyrr en frekari upplýsingar liggja fyrir (sjá kafla 4.8, 5.1 og 5.2).

Hjálparefni:

Karvea 75 mg tafla inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Karvea 75 mg tafla inniheldur natríum. Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Þvagræsilyf og önnur blóðþrýstingslækkandi lyf: Önnur blóðþrýstingslækkandi lyf geta aukið blóðþrýstingslækkandi áhrif irbesartans; þó hefur samtímis gjöf Karvea og annarra

blóðþrýstingslækkandi lyfja eins og beta-blokka, langverkandi kalsíumgangaloka og tíazið þvagræsilyfja reynst örugg. Fyrri meðferð með stórum skömmtum þvagræsilyfja getur valdið skerðingu blóðrúmmáls og hættu á blóðþrýstinglækkun við upphaf Karvea meðferðar (sjá kafla 4.4).

Lyf sem innihalda aliskiren eða ACE-hemlar: Upplýsingar úr klínískri rannsókn hafa sýnt að tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu með samsettri meðferð með ACE hemlum, angiótensín II viðtakablokkum eða aliskireni tengist hærri tíðni aukaverkana eins og blóðþrýstingslækkun, blóðkalíumhækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun) samanborið við notkun á einu lyfi sem hamlar renín-angiótensín-aldósterónkerfinu (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

Kalíumuppbót og kalíumsparandi þvagræsilyf: Með hliðsjón af notkun annarra lyfja sem hafa áhrif á renín-angiótensín kerfið, getur samtímis notkun kalíumsparandi þvagræsilyfja, kalíumuppbótar, saltuppbótar sem inniheldur kalíum eða annarra lyfja sem auka kalíumgildi í sermi (t.d. heparín) valdið aukningu á kalíum í sermi og er því ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4).

Lítíum: Við samtímis gjöf lítíums og ACE-hemla hefur orðið vart hækkunar á lítíumgildum í sermi, sem gekk til baka, og eiturverkana. Örsjaldan hefur verið greint frá svipuðum áhrifum með irbesartani. Þess vegna er þessi samsetning ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4). Ef þessi samsetning er nauðsynleg er ráðlagt að fylgjast vandlega með lítíumgildum í sermi.

Bólgueyðandi gígtarlyf: Þegar angiótensín II blokkar eru gefnir samtímis bólgueyðandi gígtarlyfjum (t.d. sértækum COX-2 hemlum, asetýlsalicýlsýru (> 3 g/sólarhring) og ósértækum bólgueyðandi gígtarlyfjum) getur dregið úr blóðþrýstingslækkandi áhrifum.

Eins og gildir um ACE-hemla getur samhliða notkun angiótensín-II blokka og bólgueyðandi gígtarlyfja leitt til aukinnar hættu á skerðingu nýrnastarfsemi, þ.á m. mögulegrar bráðrar nýrnabilunar, og aukningar á kalíum í sermi, sérstaklega hjá sjúklingum sem hafa lélega nýrnastarfsemi fyrir. Þessa samsetningu á að nota með varúð, sérstaklega hjá öldruðum. Sjúklingar verða að vera í vökvajafnvægi og íhuga þarf að fylgjast með nýrnastarfsemi eftir að samhliða meðferð er hafin og reglulega eftir það.

Repaglinid: irbesartan hefur möguleika á að hamla OATP1B1. Í klínískri rannsókn var greint frá því að irbesartan jók C_{max} 1,8-falt og AUC 1,3-falt fyrir repaglinid (hvarfefni OATP1B1) þegar gefið 1 klukkustund fyrir repaglinid. Í annari rannsókn var ekki greint frá neinum lyfjahvarfafræðilegum milliverkunum sem skiptu máli þegar þessi tvö lyf voru gefin samhliða. Þess vegna gæti þurft að aðlaga skammta sykursýkismeðferðar eins og repaglinids (sjá kafla 4.4).

Viðbótarupplýsingar um milliverkanir irbesartans: Í klínískum rannsóknum breyttust lyfjahvörf irbesartans ekki við samtímis gjöf hýdróklórtíaziðs. Irbesartan er fyrst og fremst umbrotið af CYP2C9 og í minna mæli með myndun glúkúróníðs. Engar marktækar milliverkanir komu fram sem tengdust lyfhrifum eða lyfjahvörfum við samtímis gjöf irbesartans og warfaríns, lyfs sem er umbrotið af CYP2C9. Áhrif efna sem hvetja CYP2C9, eins og t.d. rifampicín, á lyfjahvörf irbesartans hafa ekki verið könnuð. Lyfjahvörf dígoxíns breyttust ekki við samtímis gjöf irbesartans.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Ekki er mælt með notkun angiótensín-II blokka á fyrsta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.4). Ekki má nota angiótensín-II blokka á öðrum og þriðja þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Faraldsfræðileg gögn um hættuna á vansköpun af völdum ACE-hemla á fyrsta þriðjungi meðgöngu eru ekki fullnægjandi, hins vegar er ekki hægt að útiloka lítilla aukna áhættu. Engin faraldsfræðileg gögn eru til um áhættu við notkun angiótensín-II blokka en búast má við að hún sé svipuð fyrir þennan lyfjaflokk. Sjúklingar sem ráðgera að verða barnshafandi skulu skipta yfir í aðra blóðþrýstingslækkandi meðferð þar sem sýnt hefur verið fram á öryggi á meðgöngu, nema nauðsynlegt sé talið að halda áfram meðferð með angiótensín-II blokkum. Þegar þungun hefur verið

staðfest skal tafarlaust hætta meðferð með angíótensín-II blokkum og hefja meðferð með öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum ef það á við.

Vitað er að notkun angíótensín-II blokka á öðrum og þriðja þriðjungi meðgöngu hefur skaðleg áhrif á föstur (skert starfsemi nýrna, legvatnsbrestur, skert beinmyndun höfuðkúpu) og skaðleg áhrif á nýbura (nýrnabilun, lágþrýstingur, blóðkalíumhækkun). (Sjá kafla 5.3).

Mælt er með ómskoðun nýrna og höfuðkúpu ef angíótensín-II blokkar hafa verið notaðir frá öðrum þriðjungi meðgöngu.

Fylgjast skal vel með hvort lágþrýstingur komi fram hjá ungbörnum mæðra sem notað hafa angíótensín-II blokka (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Brjóstagjöf

Þar sem engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Karvea meðan á brjóstagjöf stendur er ekki mælt með notkun Karvea hjá konum sem hafa barn á brjósti. Ákjósanlegra er að veita lyfjameðferð þar sem nánari upplýsingar liggja fyrir varðandi öryggi, sérstaklega þegar um nýbura eða fyrirbura er að ræða.

Ekki er þekkt hvort irbesartan/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólk.

Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfhrif og eiturefnafræði hjá rottum sýna að irbesartan/umbrotsefni skiljast út í móðurmjólk (sjá ítarlegri upplýsingar í kafla 5.3).

Frjósemi

Irbesartan hafði engin áhrif á frjósemi meðhöndlaðra rotta eða afkvæma þeirra í skömmtum sem eru allt að skömmtum sem framkalla fyrstu merki um eiturverkun hjá foreldrum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Miðað við lyfhrif irbesartans er talið ólíklegt að það hafi áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Við akstur bifreiða eða stjórnun véla ætti að hafa í huga að í meðferð getur orðið vart við sundl eða þreytu.

4.8 Aukaverkanir

Í samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá sjúklingum með of háan blóðþrýsting var heildartíðni aukaverkana sambærileg hjá þeim sem fengu irbesartan (56,2%) og hjá þeim sem fengu lyfleysu (56,5%). Sjaldgæfara var að lyfjameðferð væri hætt vegna klínískra aukaverkana eða frávika á rannsóknarniðurstöðum hjá sjúklingum sem fengu irbesartan (3,3%) en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (4,5%). Tíðni aukaverkana var óháð skömmtum (á ráðlögðu skammtabili), kyni, aldri, kynstofni eða meðferðarlengd.

Hjá 0,5% sykursýkissjúklinga með háþrýsting og öralbúmínimigu og eðlilega nýrnastarfsemi var greint frá réttstöðusundli og réttstöðuþrýstingsfalli (þ.e. sjaldgæft) en fleirum en þeim sem fengu lyfleysu.

Í eftirfarandi töflu eru birtar aukaverkanir sem greint var frá í samanburðarrannsóknnum með lyfleysu þar sem 1.965 háþrýstingssjúklingum var gefið irbesartan. Stjörnumerktar aukaverkanir (*) vísa til aukaverkana, sem komu að auki fram, hjá >2% sykursýkisjúklinga með langvinna nýrnabilun og verulega próteinmigu og oftast en hjá þeim sem fengu lyfleysu.

Tíðni aukaverkana, sem taldar eru upp hér fyrir neðan, er skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Að auki hefur verið greint frá aukaverkunum eftir markaðssetningu lyfsins. Um er að ræða upplýsingar sem fengist hafa með aukaverkanatilkynningum.

Blóð og eitlar

Tíðni ekki þekkt: Blóðleysi, blóðflagnafæð

Ónæmiskerfi

Tíðni ekki þekkt: Ofnæmisviðbrögð eins og ofsabjúgur, útbrot, ofsakláði, bráðaofnæmisviðbrögð, bráðaofnæmislost

Efnaskipti og næring

Tíðni ekki þekkt: Blóðkalíumhækkun, blóðsykurslækkun

Taugakerfi

Algengar: Sundl, réttstöðusundl*

Tíðni ekki þekkt: Svimi, höfuðverkur

Eyru og völundarhús

Tíðni ekki þekkt: Suð fyrir eyrum

Hjarta

Sjaldgæfar: Hraðtaktur

Æðar

Algengar: Réttstöðuþrýstingsfall*

Sjaldgæfar: Andlitsroði

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

Sjaldgæfar: Hósti

Meltingarfæri

Algengar: Ógleði/uppköst

Sjaldgæfar: Niðurgangur, meltingartruflanir/brjóstsviði

Tíðni ekki þekkt: Bragðtruflun

Lifur og gall

Sjaldgæfar: Gula

Tíðni ekki þekkt: Lifrabólga, óeðlileg lifrarstarfsemi

Húð og undirhúð

Tíðni ekki þekkt: Hvítkornasundrandi æðabólga (leukocytoclastic vasculitis)

Stoðkerfi og stoðvefur

Algengar: Stoðkerfisverkir*

Tíðni ekki þekkt: Liðverkir, vöðvaverkir (í sumum tilvikum tengt aukningu á plasmabéttni kreatínínasa), vöðvakrampar

Nýru og þvaggfæri

Tíðni ekki þekkt: Skert nýrmarstarfsemi, þar með talin tilvik nýrnabilunar hjá sjúklingum í áhættu (sjá kafla 4.4)

Æxlunarfæri og brjóst

Sjaldgæfar: Kynlífsrangstarfsemi

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Algengar: Preyta
Sjaldgæfar: Verkur fyrir brjósti

Rannsóknaniðurstöður

Mjög algengar: Blóðkalíumhækkun* kom oftast fram hjá sykursýkissjúklingum sem meðhöndlaðir voru með irbesartani en hjá þeim sem fengu lyfleysu. Hjá sykursýkissjúklingum með háþrýsting sem höfðu öraltímínigum og eðlilega nýrnastarfsemi kom blóðkalíumhækkun ($\geq 5,5$ mEq/L) fram hjá 29,4% sjúklinga sem fengu 300 mg af irbesartani og 22% sjúklinga í lyfleysuhópnum. Hjá sykursýkissjúklingum með langvinna nýrnabilun og verulega próteinmigu kom blóðkalíumhækkun ($\geq 5,5$ mEq/L) fram hjá 46,3% sjúklinga í irbesartanhópnum og 26,3% sjúklinga í lyfleysuhópnum.

Algengar: Marktæk hækkun á kreatínínasa í plasma var algeng (1,7%) hjá einstaklingum sem fengu irbesartan. Ekkert þessara tilvika var tengt greinanlegum klínískum aukaverkunum frá stoðkerfi. Lækkun hemóglóbíns*, sem ekki skipti máli klínískt, kom fram hjá 1,7% sjúklinga með háþrýsting sem voru með langt gengna sykursýki með nýrnasjúkdómi og voru á irbesartan meðferð.

Börn

Í þriggja vikna tvíblindum fasa slembivalinnar rannsóknar á 318 börnum og unglíngum á aldrinum 6-16 ára, sem höfðu háan blóðþrýsting, komu eftirtaldar aukaverkanir fram: Höfuðverkur (7,9%), lágþrýstingur (2,2%), sundl (1,9%), hósti (0,9%). Á 26-vikna tímabili þegar rannsóknin var opin (open-label period), sáust oftast eftirfarandi óeðlilegar rannsóknaniðurstöður: Hækkun gildi kreatíníns (6,5%) og hækkun gildi kreatínínasa (CK) hjá 2% barna, sem fengu lyfið.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Engin skaðleg áhrif komu fram hjá fullorðnum sem fengu skammta allt að 900 mg/sólarhring í 8 vikur. Líklegustu einkenni ofskömmunar eru talin vera lágþrýstingur og hraðtaktur; hægur hjartsláttur getur einnig komið fram vegna ofskömmunar. Engar sérstakar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um meðferð ofskömmunar Karvea. Fylgjast skal náið með sjúklingi og veita stuðnings- og einkenameðferð. Mælt er með því að gefa uppsölulyf og/eða framkvæma magaskolon. Við meðferð gegn ofskömmun getur verið gagnlegt að nota virk lyfjakol. Irbesartan skilst ekki út með blóðskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Angíótensín-II blokkar, óblandaðir.
ATC flokkur: C09C A04.

Verkunarháttur

Irbesartan er öflugur sértækur angíótensín-II (gerð AT₁) blokki, virkur eftir inntöku. Lyfið er talið blokka alla verkun angíótensíns-II sem tengist AT₁ viðtaka, án tillits til uppruna eða myndunarferils angíótensíns-II. Sértæk blokkun angíótensíns-II (AT₁) viðtaka leiðir til aukinnar plasmabéttni reníns og angíótensíns-II og lækkunar á plasmabéttni aldósteróns. Kalíumgildi í sermi breytist óverulega við ráðlagða skammta irbesartans eins sér. Irbesartan hamlar ekki ACE (kínínasa-II), ensími sem leiðir af

sér angíótensín-II og brýtur einnig bradykínín niður í óvirk umbrotsefni. Irbesartan þarf ekki að umbrotna til þess að verða virkt.

Klínísk virkni

Háþrýstingur

Irbesartan lækkar blóðþrýsting með lágmarksbreytingum á hjartsláttartíðni. Blóðþrýstingslækkun er skammtaháð séu skammtar gefnir einu sinni á sólarhring og hallast að jafnvægi við skammta hærrí en 300 mg. 150-300 mg skammtar gefnir einu sinni á sólarhring lækka blóðþrýsting, bæði í útafliggjandi og sitjandi stöðu við lægsta blóðgildi (þ.e. 24 klst. eftir skömmtum) að meðaltali um 8-13/5-8 mm Hg (slagbils/þanbils) meira en hjá þeim sem fengu lyfleysu.

Mesta lækkun blóðþrýstings næst venjulega innan 3-6 klst. eftir gjöf og blóðþrýstingslækkandi áhrif haldast að minnsta kosti í 24 klst. Eftir 24 klst. reyndist lækkun blóðþrýstings um 60-70% af hliðstæðri mestu verkun á þanbil og slagbil við ráðlagða skammta. 150 mg skammtur einu sinni á sólarhring olli svipaðri meðaltals- og lágmarkssvörun á 24 klst. og ef sama heildarmagn var gefið í tveimur skömmtum á sólarhring.

Blóðþrýstingslækkandi áhrif Karvea koma fram innan 1-2 vikna, hámarksáhrif nást 4-6 vikum eftir að meðferð hefst. Blóðþrýstingslækkandi verkun helst við langtímameðferð. Eftir að meðferð hefur verið hætt færast blóðþrýstingur smám saman að upphafsgildi. Afturkastsháþrýstingur hefur ekki sést (rebound hypertension).

Blóðþrýstingslækkandi áhrif irbesartans og þvagræsilyfja af tíazíð gerð eru samleggjandi. Hjá sjúklingum, þar sem ekki tekst að stjórna blóðþrýstingi á viðeigandi hátt með irbesartani eingöngu, verður frekari blóðþrýstingslækkun um 7-10/3-6 mm Hg (slagbils/þanbils) ef litlum skammti af hýdróklórtíazíði (12,5 mg) er bætt við gjöf af irbesartani einu sinni á sólarhring.

Aldur og kyn hafa ekki áhrif á verkun Karvea. Eins og hjá öðrum lyfjum sem hafa áhrif á renín-angíótensínkerfið, svara sjúklingar af svörtum kynstofni meðferð með irbesartani einu sér áberandi verr. Þegar irbesartan er gefið samtímis litlum skammti hýdróklórtíazíðs (t.d. 12,5 mg á sólarhring), nálgast blóðþrýstingslækkandi svörun sjúklinga af svörtum kynstofni þeirra sem eru hvítir.

Engin áhrif, sem hafa klíníska þýðingu, verða á þvagsýru í sermi eða útskilnaði þvagsýru með þvagi.

Börn

Blóðþrýstingslækkun var metin hjá 318 börnum og unglíngum á aldrinum 6-16 ára með háþrýsting eða áhættuþætti (sykursýki, fjölskyldusögu um háþrýsting) sem fengu 0,5 mg/kg (lítinn), 1,5 mg/kg (meðalstóran) eða 4,5 mg/kg (stóran) títraðan markskammt af irbesartani í 3 vikur. Eftir 3 vikur hafði fyrsta virknibreytan (primary efficacy variable), slagbilsþrýstingur í sitjandi stöðu (SeSBP (seated systolic blood pressure)), lækkað að meðaltali um 11,7 mmHg (lítill skammtur), 9,3 mmHg (meðalstór skammtur) og 13,2 mmHg (stór skammtur) frá upphafsgildi. Enginn marktækur munur sást á milli þessarra skammta. Leiðrétt meðaltalslækkun þanþrýstings í sitjandi stöðu (SeDBP) var eftirfarandi: 3,8 mmHg (lítill skammtur), 3,2 mmHg (meðalstór skammtur) og 5,6 mmHg (stór skammtur). Á næsta tveggja vikna tímabili var sjúklingum endurraðað með slembivali og fengu annaðhvort virkt lyf eða lyfleysu. Hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu jókst slagbilsþrýstingur í sitjandi stöðu um 2,4 mmHg og þanþrýstingur um 2,0 mmHg samanborið við +0,1 mmHg og -0,3 mmHg hjá þeim sem fengu irbesartan í öllum skömmtum (sjá kafla 4.2).

Háþrýstingur og sykursýki af gerð 2 með nýrnasjúkdómi

Rannsókn á irbesartani hjá sykursýkissjúklingum með nýrnakvilla (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial, IDNT) sýndi fram á að irbesartan hægir á framrás nýrnasjúkdóms hjá sjúklingum með langvarandi skerta nýrnastarfsemi og mikla próteinmigu. IDNT rannsóknin var tvíblind, lyfleysustýrð rannsókn á sjúkdómsástandi og dánartíðni þar sem borin voru saman Karvea, amlódípín og lyfleysa. Hjá 1.715 háþrýstingssjúklingum með sykursýki af gerð 2, próteinmigu ≥ 900 mg/sólarhring og kreatínín í sermi á bilinu 1,0-3,0 mg/dl voru rannsökuð langtímaáhrif (að meðaltali 2,6 ár) Karvea á framrás nýrnasjúkdóms og dánartíðni af hvaða ástæðu sem er. Skammtur hjá sjúklingum var aukinn úr 75 mg í 300 mg viðhaldsskammt af Karvea, úr 2,5 mg í 10 mg af amlódípíni eða lyfleysu að þölmörkum. Dæmigert fyrir sjúklinga í öllum meðferðarhópum var að þeir fengu á bilinu 2 til 4 gerðir háþrýstingslyfja (t.d. þvagræsilyf, beta-blokka, alfa-blokka) til þess að ná fyrirfram skilgreindu blóðþrýstingsmarkmiði sem nam $\leq 135/85$ mm Hg eða 10 mm Hg lækkun á slagbilsþrýstingi ef

grunnlínan var > 160 mm Hg. Sextíu af hundraði (60%) sjúklinga í lyfleysuhópnum náðu þessum markþrýstingi, en talan var 76% og 78% hjá irbesartan- og amlódípinhópnum, hvorum um sig. Irbesartan dró marktækt úr hlutfallslegri hættu á samsettum endapunkti sem var tvöföldun kreatínins í sermi, nýrnasjúkdómi á lokastigi (ESRD, end stage renal disease) eða dauða af hvaða ástæðu sem er. Um 33% sjúklinga í irbesartanhópnum náðu samsettum endapunkti á lokastigi nýrnasjúkdóms, samanborið við 39% og 41% úr lyfleysu- og amlódípinhópum [20% minnkun á hlutfallslegri áhættu miðað við lyfleysu ($p = 0,024$) og 23% minnkun á hlutfallslegri áhættu miðað við amlódípín ($p = 0,006$)]. Við greiningu á einstökum þáttum aðalendapunktsins sáust ekki nein áhrif á dauða af hvaða ástæðu sem er, en fram kom jákvæð tilhneiging til að draga úr nýrnasjúkdómi á lokastigi (ESRD) og marktæk lækkun á tvöföldun á kreatínini í sermi.

Metin voru meðferðaráhrif á undirhópa út frá kyni, kynstofni, aldri, hversu lengi sykursýki hafði staðið, blóðþrýstingi við grunnlínu, kreatínini í sermi og útskilnaðarhraða albúmíns. Hjá konum og svörtum undirhópum sem voru 32% og 26% heildarþýðis í rannsókninni, hvor undirhópur um sig, var nýrnaávinningur ekki augljós þótt vikmörk útiloki hann ekki. Hvað varðar aukaendapunkta, svo sem lífshættuleg og minna hættuleg hjarta- og æðatilfelli, var enginn munur á hópnum þremur hjá heildarþýði, þótt vart yrði við aukna tíðni hjartadreps sem ekki var lífshættulegt hjá konum og lækkaða tíðni slíks hjartadreps hjá körlum í irbesartanhópnum miðað við lyfjagjöf með lyfleysu. Vart varð við aukna tíðni hjartadreps og heilaslags sem ekki var lífshættulegt hjá konum í irbesartanhópnum samanborið við amlódípinhópinn, en innlögnum á sjúkrahús vegna hjartabilunar fækkaði hjá heildarþýði. Ekki hefur þó fundist nein haldbær skýring á þessum niðurstöðum hjá konum.

Rannsókn á áhrifum irbesartans á örálbumínmigu hjá háþrýstingssjúklingum með sykursýki af gerð 2 (Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus, IRMA 2) sýndi að 300 mg af irbesartani hægja á framrás í verulega próteinmigu hjá sjúklingum með örálbumínmigu. IRMA 2 var lyfleysustýrð, tvíblind rannsókn á sjúkdómsástandi hjá 590 sjúklingum með sykursýki af gerð 2, örálbumínmigu (30-300 mg/sólarhring) og eðlilega nýrnastarfsemi (kreatínin í sermi $\leq 1,5$ mg/dl hjá körlum og $< 1,1$ mg/dl hjá konum). Í rannsókninni voru athuguð langtímaáhrif (2 ár) Karvea á framrás í klíniska (verulega) próteinmigu (útskilnaðarhraði albúmíns í þvagi > 300 mg/sólarhring og aukningu um a.m.k. 30% frá grunnlínu). Fyrirfram skilgreint blóðþrýstingsmarkmið var $\leq 135/85$ mm Hg. Viðbótarháþrýstingslyfjum (nema ACE-hemlum, angiotensín-II blokkum og díhýdrópýrídín kalsíumgangalokum) var bætt við eftir þörfum til þess að stuðla að því að blóðþrýstingsmarkmiði yrði náð. Svipaður blóðþrýstingur náðist í öllum meðferðarhópum, en færri einstaklingar í hópnum sem fékk 300 mg af irbesartani (5,2%) en í lyfleysuhóp (14,9%) eða hópnum sem fékk 150 mg af irbesartani (9,7%) enduðu með að fá augljósa próteinmigu, en þetta sýnir 70% minnkun á hlutfallslegri áhættu miðað við lyfleysu ($p = 0,0004$) hvað varðar stærri skammtinn. Ekki varð vart við að þessu fylgdi bati á gaukslíunarahraða (GFR) á fyrstu þremur mánuðum meðferðar. Sú töf sem varð á framrás í klíniska próteinmigu var augljós strax eftir þrjú mánuði og hélst hún á 2 ára tímabilinu. Algengara var að albúmín í þvagi kæmist aftur í eðlilegt horf (< 30 mg/sólarhring) hjá hópnum sem fékk 300 mg af Karvea (34%) en þeim sem fengu lyfleysu (21%).

Tvöföld hömlun á renín-angiotensín-aldósterónkerfinu

Í tveimur stórum slembiröðuðum samanburðarrannsóknum, ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) og VA NEPHRON D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) var samsett meðferð með ACE hemli og angiotensín II viðtakablokka rannsökuð.

ONTARGET rannsóknin var gerð hjá sjúklingum með sögu um hjarta- og æðasjúkdóm eða sjúkdóm í heilaæðum, eða sykursýki af tegund 2 ásamt vísbendingum um skemmdir í marklíffæri. VA NEPHRON D rannsóknin var gerð hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og nýrnakvilla vegna sykursýki.

Þessar rannsóknir sýndu engan marktækan ávinning af meðferð hvað varðar nýru og/eða hjarta- og æðakerfi eða dánartíðni en á hinn bóginn kom fram aukin hættu á blóðkalíumhækkun, bráðum nýrnaskaða og/eða lágþrýstingi samanborið við einlyfjameðferð.

Vegna líkra lyfhrifa þessara lyfja eiga þessar niðurstöður einnig við aðra ACE hemla og angíótensín II viðtakablokka.

Þess vegna skal ekki nota ACE hemla og angíótensín II viðtakablokka samhliða hjá sjúklingum með nýrnakvilla vegna sykursýki.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) rannsóknin var hönnuð til að kanna ávinning af því að bæta aliskireni við hefðbundna meðferð með ACE hemli eða angíótensín II viðtakablokka hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og langvinnan nýrnasjúkdóm, hjarta- og æðasjúkdóm eða hvort tveggja. Rannsóknin var stöðvuð snemma vegna aukinnar hættu á aukaverkunum. Dauðsfall vegna hjarta- og æðasjúkdóms og heilablóðfall voru algengari hjá hópnum sem fékk aliskiren en hjá hópnum sem fékk lyfleysu og oftar var tilkynnt um aukaverkanir og þær alvarlegu aukaverkanir sem sérstaklega var fylgst með (blóðkalíumhækkun, lágþrýstingur og vanstarfsemi nýrna) hjá hópnum sem fékk aliskiren en hjá hópnum sem fékk lyfleysu.

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Eftir inntöku, frásogast irbesartan vel: Rannsóknir á heildaraðgengi gáfu gildi um 60-80%. Samtímis neysla fæðu hefur óveruleg áhrif á aðgengi irbesartans.

Dreifing

Binding við plasmaprótein er um 96% með smávægilegri bindingu við blóðfrumuþætti. Dreifingarrúmmál er 53-93 lítrar.

Umbrot

Eftir inntöku eða gjöf í bláæð með ^{14}C irbesartani, má rekja 80-85% af geislamerktu lyfi í plasma til irbesartans á óbreyttu formi. Irbesartan umbrotnar í lifur með glúkúróníðsamtengingu og oxun. Aðalumbrotsefnið í blóðrás er irbesartan glúkúróníð (u.þ.b. 6%). *In vitro* rannsóknir benda til þess að irbesartan sé fyrst og fremst oxað með cýtókróm P450 ensíminu CYP2C9; ísóensímið CYP3A4 hefur óveruleg áhrif.

Línulegt/ólínulegt samband

Lyfjahvörf irbesartans eru línuleg og skammtaháð á skammtabilinu 10 til 600 mg. Við skammta yfir 600 mg (tvöfaldan ráðlagðan hámarksskammt) eykst frásog minna en hlutfallslega; skýring á þessu er ekki þekkt. Hámarksþéttni í plasma næst 1,5-2 klst. eftir inntöku. Heildarúthreinsun úr líkamanum er 157-176 ml/mín. og nýrnaúthreinsun er 3-3,5 ml/mín. Helmingunartími lokaútskilnaðar irbesartans er 11-15 klst. Jafnvægi (steady-state) á plasmáþéttu næst innan 3 sólarhringa eftir að meðferð með einum skammti á sólarhring hefst. Takmarkað magn irbesartans safnast upp í plasma (< 20%) við endurtekna gjöf einu sinni á sólarhring. Í rannsókn kom fram dálítið hærri plasmáþéttu irbesartans hjá konum með háan blóðþrýsting. Þó kom enginn munur fram á helmingunartíma og uppsöfnun irbesartans. Ekki þarf að breyta skömmtum hjá konum. Gildi AUC og C_{\max} fyrir irbesartan reyndust einnig dálítið hærri hjá öldruðum (≥ 65 ára) en hjá yngri sjúklingum (18-40 ára). Þrátt fyrir það breyttist lokahelmingunartími óverulega. Ekki þarf að breyta skömmtum hjá öldruðum.

Brotthvarf

Irbesartan og umbrotsefni þess skiljast út bæði með galli og í gegnum nýru. Eftir annaðhvort inntöku eða gjöf í bláæð með ^{14}C irbesartani, kemur um 20% af geislamerktu efni fram í þvagi, en afgangurinn í hægðum. Minna en 2% af skammti skilst út með þvagi sem irbesartan á óbreyttu formi.

Börn

Lyfjahlvörf irbesartans voru metin hjá 23 börnum með háþrýsting eftir gjöf staks skammts eða eftir fleiri sólarhringsskammta irbesartans (2 mg/kg) allt að 150 mg á sólarhring að hámarki í fjórar vikur. Hægt var að bera lyfjahlvörf 21 þessara 23 barna saman við lyfjahlvörf hjá fullorðnum (tólf börn voru eldri en 12 ára, níu börn voru á aldrinum 6-12 ára). Niðurstöður sýndu að C_{max} , AUC og úthreinsunarhraði voru sambærileg þeim sem sjást hjá fullorðnum sem fengu 150 mg irbesartans á sólarhring. Takmörkuð uppsöfnun irbesartans (18%) í plasma sást eftir endurtekna skammta sem gefnir voru einu sinni á sólarhring.

Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi eða hjá þeim sem gangast undir blóðskilun breytast lyfjahlvarfastuðlar irbesartans óverulega. Irbesartan skilst ekki út með blóðskilun.

Skert lifrastarfsemi

Hjá sjúklingum með væga eða meðalvæga skorpulifur breytast lyfjahlvarfastuðlar irbesartans óverulega.

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrastarfsemi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Engin merki um óeðlileg eituráhrif hafa sést í líkamanum eða sérstökum líffærum við notkun lyfsins í ráðlögðum skömmtum. Í rannsóknum, ekki klínískum, með stóra skammta af irbesartani (≥ 250 mg/kg/sólarhring í rottum og ≥ 100 mg/kg/sólarhring í makakíöpum) varð lækun á stuðlum rauðra blóðkorna (rauðkorna, blóðrauða, hematókrít). Við mjög stóra skammta (≥ 500 mg/kg/sólarhring) hafði irbesartan hvetjandi áhrif á hrörnun í nýrum (svo sem nýrna- og skjóðubólgu, þan í píplum, lútsækni í píplum (basophilic tubules), aukið magn þvagefnis og kreatínins í plasma) í rottum og makakíöpum sem, auk blóðþrýstingslækkandi áhrifa lyfsins, leiddi til minna gegnflæðis um nýrun. Enn fremur veldur irbesartan stækkun (hyperplasia/hypertrophy) á nærliggjandi frumum við gaukulfrumur (juxtaglomerular cells) (í rottum við ≥ 90 mg/kg/sólarhring, í makakíöpum ≥ 10 mg/kg/sólarhring). Allar þessar breytingar eru taldar vera vegna lyfhrifa irbesartans. Við meðferðarskammta af irbesartani fyrir menn virðist stækkun frumna nærliggjandi gaukulfrumum ekki hafa neina þýðingu.

Engin merki voru um stökkbreytingar, litningagalla (clastogenicity) eða krabbameinsvaldandi áhrif.

Engin áhrif á frjósemi og æxlun komu fram í rannsóknum, með irbesartan til inntöku, á karl- og kvenrottum, jafnvel í skömmtum sem ollu einhverjum eiturverkunum hjá foreldrum (frá 50 til 650 mg/kg/sólarhring) m.a. dauðsföllum við stærsta skammt. Engin marktæk áhrif á fjölda gulbúa, hreiðrun eða lifandi fóstur komu fram. Irbesartan hafði ekki áhrif á lifun, þroska eða æxlun afkvæma. Dýrarannsóknir benda til að geislamerkt irbesartan greinist hjá afkvæmum rotta og kanína. Irbesartan skilst út með mjólk hjá mjólkandi rottum.

Dýrarannsóknir með irbesartani sýndu skammvinn eituráhrif (aukin holmyndun í nýrnaskjóðum, þvagnpípuþan eða húðbeðsbjúgur) hjá rottufóstrum en áhrif voru ekki merkjanleg eftir fæðingu. Hjá kanínum varð fósturlát eða snemmkomið uppsog við skammta sem ollu umtalsverðum eiturverkunum hjá móðurdýri, þar með talið dauðsfall. Engin vansköpun kom fram, hvorki hjá rottum né kanínum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Örkristallaður sellulósi
Kroskarmellósnatríum
Laktósa einhýdrat
Magnesíumsterat
Kísiltvíoxíðkvoða
Pregelatíneruð maíssterkja
Póloxamer 188

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

Öskjur með 14 töflum í PVC/PVDC/álþynnu.
Öskjur með 28 töflum í PVC/PVDC/álþynnu.
Öskjur með 56 töflum í PVC/PVDC/álþynnu.
Öskjur með 98 töflum í PVC/PVDC/álþynnu.
Öskjur með 56 x 1 töflu í PVC/PVDC/ál rifgötuðum stakskammtaþynnum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðirnar séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frakkland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 27. ágúst 1997

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 27. ágúst 2007

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>

1. HEITI LYFS

Karvea 150 mg töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 150 mg af irbesartani.

Hjálparefni með þekkta verkun: 30,75 mg af laktósa einhýdrati í hverri töflu.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Tafla.

Hvít eða beinhvít, tvíkúpt og sporöskjulaga með inngreyptri mynd af hjarta á annarri hliðinni og númerið 2772 greypt á hinn hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Karvea er ætlað sem meðferð hjá fullorðnum við háþrýstingi.

Það er líka ætlað sem meðferð við nýrnasjúkdómi hjá fullorðnum sjúklingum með háþrýsting og sykursýki af gerð 2 sem hluti lyfjagjafar við háþrýstingi (sjá kafla 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Venjulegur upphafs- og viðhaldsskammtur sem mælt er með er 150 mg einu sinni á sólarhring, tekinn með eða án matar. Með því að gefa 150 mg skammt af Karvea einu sinni á sólarhring næst betri sólarhringsstjórn á blóðþrýstingi en með 75 mg skammti. Þó skal hafa í huga að gefa má sjúklingum sem eru í blóðskilun og þeim sem eru eldri en 75 ára 75 mg upphafsskammt.

Hjá þeim sjúklingum þar sem 150 mg skammtur einu sinni á sólarhring reynist ekki nægjanlegur má auka skammt Karvea í 300 mg eða gefa að auki annað blóðþrýstingslækkandi lyf (sjá kafla 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1). Sérstaklega má nefna að með því að gefa þvagræsilyf, t.d. hýdróklórtíazíð, að auki með Karvea fæst samanlögð verkun beggja lyfja (sjá kafla 4.5).

Við háþrýsting hjá sjúklingum með sykursýki af gerð 2 á að hefja meðferð með 150 mg af irbesartani einu sinni á sólarhring og hækka hana upp í 300 mg einu sinni á sólarhring sem æskilegan viðhaldsskammt við meðferð á nýrnasjúkdómi. Sýnt hefur verið fram á ávinning fyrir nýru af Karvea við háþrýstingi hjá sjúklingum með sykursýki af gerð 2. Þetta byggist á rannsóknum þar sem irbesartan var notað með öðrum háþrýstingslyfjum eftir þörfum til þess að ná markblóðþrýstingi (sjá kafla 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Hafa skal í huga að gefa sjúklingum í blóðskilun lægri upphafsskammt (75 mg) (sjá kafla 4.4).

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum hjá sjúklingum með væga eða meðallagi skerta lifrarstarfsemi. Engin klínísk reynsla er af notkun lyfsins hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

Aldraðir

Þrátt fyrir að íhuga beri að gefa sjúklingum eldri en 75 ára 75 mg upphafsskammt er að jafnaði ekki nauðsynlegt að breyta skömmtum hjá öldruðum.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Karvea hjá börnum á aldrinum 0 til 18 ára. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 4.8, 5.1 og 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1. Annar og þriðji þriðjungur meðgöngu (sjá kafla 4.4 og 4.6).

Ekki má nota Karvea samhliða lyfjum sem innihalda aliskiren hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (gaukulsíunarhraði (GFR) <60 ml/mín/1,73 m²) (sjá kafla 4.5 og 5.1).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Skert blóðrúmmál: Lágþrýstingur með einkennum, sérstaklega eftir fyrsta skammt, getur komið fram hjá sjúklingum sem hafa skert blóðrúmmál og/eða natríumskort eftir öfluga þvagræsandi meðferð, saltsnautt fæði, niðurgang eða uppköst. Slíkt heilsufarsástand á að lagfæra áður en Karvea er gefið.

Nýrnaháþrýstingur: Aukin áhætta alvarlegs lágþrýstings og nýrnabilunar er hjá sjúklingum með tvíhliða nýrnaslagæðapregli eða þregli í nýrnaslagæð, þegar einungis annað nýra þeirra er starfhæft og þeir eru á meðferð með lyfjum sem verka á renín-angiótensín-aldósterón kerfið. Þótt þetta hafi ekki komið fram við notkun Karvea má búast við svipuðum áhrifum af angiótensín-II blokkum.

Skert nýrnastarfsemi og nýrnaígræðsla: Mælt er með að mæla kalíum- og kreatínínildi í sermi reglulega, þegar Karvea er notað hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Engin reynsla er af notkun Karvea hjá sjúklingum sem nýlega hafa gengist undir nýrnaígræðslu.

Háþrýstingssjúklingar með sykursýki af gerð 2 og nýrnasjúkdóm: Áhrif irbesartans, bæði á sjúklinga með nýrna- og hjarta- og æðasjúkdóma, voru ekki þau sömu hjá öllum undirhópum við greiningu sem gerð var í rannsókninni á sjúklingum með langt genginn nýrnasjúkdóm. Einkum virtust þau koma að minna gagni hjá konum og sjúklingum sem ekki voru hvítir (sjá kafla 5.1).

Tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu: Vísbendingar eru um að samhliðanotkun ACE hemla, angiótensín II viðtakablokka eða aliskirens auki hættu á blóðþrýstingslækkun, blóðkalíumhækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun). Tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu með samsettri meðferð með ACE hemlum, angiótensín II viðtakablokkum eða aliskireni er þess vegna ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5 og 5.1). Ef meðferð sem tvöfaldar hömlun er talin bráðnauðsynleg, skal hún einungis fara fram undir eftirliti sérfræðings og með tíðu eftirliti með nýrnastarfsemi, blóðsöltum og blóðþrýstingi.

Ekki skal nota ACE-hemla og angíótensín II viðtakablokka samhliða hjá sjúklingum með nýrnakvilla vegna sykursýki.

Blóðkalíumhækkun: Eins og önnur lyf sem hafa áhrif á renín-angíótensín-aldósterónkerfið getur blóðkalíumhækkun komið fram við notkun Karvea, sérstaklega ef skert nýrnastarfsemi, veruleg próteinmiga vegna nýrnasjúkdóms af völdum sykursýki og/eða hjartabilun er til staðar. Ráðlagt er að fylgjast grannt með kalíum í sermi hjá sjúklingum í áhættuhópum (sjá kafla 4.5).

Blóðsykurslækkun: Karvea gæti valdið blóðsykurslækkun, sérstaklega hjá sjúklingum með sykursýki. Hjá sjúklingum sem fá meðferð með insúlíni eða sykursýkislyfjum ætti að íhuga viðeigandi eftirlit með glúkósa í blóði; skammtaáðlögun insúlíns eða sykursýkislyfja gæti verið nauðsynleg þegar við á (sjá kafla 4.5).

Lítíum: Samtímis meðferð lítíums og Karvea er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5).

Ósæðar- og míturlokubrenslí, ofvaxtarhjartavöðvakvilli með teppu (obstructive hypertrophic cardiomyopathy): Eins og með önnur æðavíkkandi lyf þarf að gæta sérstakrar varúðar hjá sjúklingum með ósæðar- eða míturlokubrenslí eða ofvaxtarhjartavöðvakvilla með teppu.

Aldósterónheilkenni: Lyf við of háum blóðþrýstingi, sem verka með því að hemja renín-angíótensínkerfið, verka að öllu jöfnu ekki á sjúklinga með aldósterónheilkenni. Því er notkun Karvea ekki ráðlögð.

Almennt: Hjá sjúklingum, þar sem æðan (vascular tone) og nýrnastarfsemi eru aðallega háð virkni renín-angíótensín-aldósterónkerfisins (t.d. sjúklingum með alvarlega hjartabilun eða undirliggjandi nýrnasjúkdóm, þar með töldum nýrnaslagæðarþrenslum), hefur meðferð með ACE-hemlum eða angíótensín-II blokkum, sem hafa áhrif á þetta kerfi, verið tengd bráðum lágþrýstingi, aukningu köfnunarefnis í blóði, þvagþurrð og í örfáum tilvikum bráðri nýrnabilun (sjá kafla 4.5). Eins og við á um önnur blóðþrýstingslækkandi lyf getur mikil blóðþrýstingslækkun hjá sjúklingum með kransæðasjúkdóma eða hjarta- og æðasjúkdóma með blóðþurrð valdið hjartadrepri (myocardial infarction) eða heilablóðfalli.

Eins og sést hefur hjá ACE-hemlum eru irbesartan og hinir angíótensín-blokkarnir bersýnilega ekki eins virkir við að lækka blóðþrýsting hjá svörtum einstaklingum og þeim sem ekki eru svartir, hugsanlega vegna hærri tíðni af lágu renínástandi hjá svörtu þýði með háþrýsting (sjá kafla 5.1).

Meðganga: Ekki skal hefja meðferð með angíótensín-II blokkum á meðgöngu. Sjúklingar sem ráðgera að verða barnshafandi skulu skipta yfir í aðra blóðþrýstingslækkandi meðferð þar sem sýnt hefur verið fram á öryggi á meðgöngu, nema nauðsynlegt sé talið að halda áfram meðferð með angíótensín-II blokkum. Þegar þungun hefur verið staðfest skal tafarlaust hætta meðferð með angíótensín-II blokkum og hefja meðferð með öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum ef það á við (sjá kafla 4.3 og 4.6).

Börn: Irbesartan hefur verið rannsakað hjá börnum á aldrinum 6 til 16 ára, en fyrirliggjandi upplýsingar nægja ekki til að styðja notkun þess hjá börnum fyrr en frekari upplýsingar liggja fyrir (sjá kafla 4.8, 5.1 og 5.2).

Hjálparefni:

Karvea 150 mg tafla inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Karvea 150 mg tafla inniheldur natríum. Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Þvagræsilyf og önnur blóðþrýstingslækkandi lyf: Önnur blóðþrýstingslækkandi lyf geta aukið blóðþrýstingslækkandi áhrif irbesartans; þó hefur samtímis gjöf Karvea og annarra

blóðþrýstingslækkandi lyfja eins og beta-blokka, langverkandi kalsíumgangaloka og tíazið þvagræsilyfja reynst örugg. Fyrri meðferð með stórum skömmtum þvagræsilyfja getur valdið skerðingu blóðrúmmáls og hættu á blóðþrýstinglækkun við upphaf Karvea meðferðar (sjá kafla 4.4).

Lyf sem innihalda aliskiren eða ACE-hemlar: Upplýsingar úr klínískri rannsókn hafa sýnt að tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu með samsettri meðferð með ACE hemlum, angiótensín II viðtakablokkum eða aliskireni tengist hærri tíðni aukaverkana eins og blóðþrýstingslækkun, blóðkalíumhækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun) samanborið við notkun á einu lyfi sem hamlar renín-angiótensín-aldósterónkerfinu (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

Kalíumuppbót og kalíumsparandi þvagræsilyf: Með hliðsjón af notkun annarra lyfja sem hafa áhrif á renín-angiótensín kerfið, getur samtímis notkun kalíumsparandi þvagræsilyfja, kalíumuppbótar, saltuppbótar sem inniheldur kalíum eða annarra lyfja sem auka kalíumgildi í sermi (t.d. heparín) valdið aukningu á kalíum í sermi og er því ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4).

Lítíum: Við samtímis gjöf lítíums og ACE-hemla hefur orðið vart hækkunar á lítíumgildum í sermi, sem gekk til baka, og eiturverkana. Örsjaldan hefur verið greint frá svipuðum áhrifum með irbesartani. Þess vegna er þessi samsetning ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4). Ef þessi samsetning er nauðsynleg er ráðlagt að fylgjast vandlega með lítíumgildum í sermi.

Bólgueyðandi gígtarlyf: Þegar angiótensín II blokkar eru gefnir samtímis bólgueyðandi gígtarlyfjum (t.d. sértækum COX-2 hemlum, asetýlsalicýlsýru (> 3 g/sólarhring) og ósértækum bólgueyðandi gígtarlyfjum) getur dregið úr blóðþrýstingslækkandi áhrifum.

Eins og gildir um ACE-hemla getur samhliða notkun angiótensín-II blokka og bólgueyðandi gígtarlyfja leitt til aukinnar hættu á skerðingu nýrnastarfsemi, þ.á m. mögulegrar bráðrar nýrnabilunar, og aukningar á kalíum í sermi, sérstaklega hjá sjúklingum sem hafa lélega nýrnastarfsemi fyrir. Þessa samsetningu á að nota með varúð, sérstaklega hjá öldruðum. Sjúklingar verða að vera í vökvajafnvægi og íhuga þarf að fylgjast með nýrnastarfsemi eftir að samhliða meðferð er hafin og reglulega eftir það.

Repaglinid: irbesartan hefur möguleika á að hamla OATP1B1. Í klínískri rannsókn var greint frá því að irbesartan jók C_{max} 1,8-falt og AUC 1,3-falt fyrir repaglinid (hvarfefni OATP1B1) þegar gefið 1 klukkustund fyrir repaglinid. Í annarri rannsókn var ekki greint frá neinum lyfjahvarfafræðilegum milliverkunum sem skiptu máli þegar þessi tvö lyf voru gefin samhliða. Þess vegna gæti þurft að aðlaga skammta sykursýkisméðferðar eins og repaglinids (sjá kafla 4.4).

Viðbótarupplýsingar um milliverkanir irbesartans: Í klínískum rannsóknum breyttust lyfjahvörf irbesartans ekki við samtímis gjöf hýdróklórtíaziðs. Irbesartan er fyrst og fremst umbrotið af CYP2C9 og í minna mæli með myndun glúkúróníðs. Engar marktækar milliverkanir komu fram sem tengdust lyfhrifum eða lyfjahvörfum við samtímis gjöf irbesartans og warfaríns, lyfs sem er umbrotið af CYP2C9. Áhrif efna sem hvetja CYP2C9, eins og t.d. rifampicín, á lyfjahvörf irbesartans hafa ekki verið könnuð. Lyfjahvörf dígoxíns breyttust ekki við samtímis gjöf irbesartans.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Ekki er mælt með notkun angiótensín-II blokka á fyrsta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.4). Ekki má nota angiótensín-II blokka á öðrum og þriðja þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3 og 4.4).
--

Faraldsfræðileg gögn um hættuna á vansköpun af völdum ACE-hemla á fyrsta þriðjungi meðgöngu eru ekki fullnægjandi, hins vegar er ekki hægt að útiloka lítilla aukna áhættu. Engin faraldsfræðileg gögn eru til um áhættu við notkun angiótensín-II blokka en búast má við að hún sé svipuð fyrir þennan lyfjaflokk. Sjúklingar sem ráðgera að verða barnshafandi skulu skipta yfir í aðra blóðþrýstingslækkandi meðferð þar sem sýnt hefur verið fram á öryggi á meðgöngu, nema nauðsynlegt sé talið að halda áfram meðferð með angiótensín-II blokkum. Þegar þungun hefur verið staðfest skal tafarlaust hætta meðferð með angiótensín-II blokkum og hefja meðferð með öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum ef það á við.

Vitað er að notkun angíótensín-II blokka á öðrum og þriðja þriðjungi meðgöngu hefur skaðleg áhrif á fóstur (skert starfsemi nýrna, legvatnsbrestur, skert beinmyndun höfuðkúpu) og skaðleg áhrif á nýbura (nýrnabilun, lágþrýstingur, blóðkalíumhækkun). (Sjá kafla 5.3).

Mælt er með ómskoðun nýrna og höfuðkúpu ef angíótensín-II blokkar hafa verið notaðir frá öðrum þriðjungi meðgöngu.

Fylgjast skal vel með hvort lágþrýstingur komi fram hjá ungbörnum mæðra sem notað hafa angíótensín-II blokka (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Brjóstagjöf

Þar sem engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Karvea meðan á brjóstagjöf stendur er ekki mælt með notkun Karvea hjá konum sem hafa barn á brjósti. Ákjósanlegra er að veita lyfjameðferð þar sem nánari upplýsingar liggja fyrir varðandi öryggi, sérstaklega þegar um nýbura eða fyrirbura er að ræða.

Ekki er þekkt hvort irbesartan/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólk.

Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfhrif og eiturefnafræði hjá rottum sýna að irbesartan/umbrotsefni skiljast út í móðurmjólk (sjá ítarlegri upplýsingar í kafla 5.3).

Frjósemi

Irbesartan hafði engin áhrif á frjósemi meðhöndlaðra rotta eða afkvæma þeirra í skömmum sem eru allt að skömmum sem framkalla fyrstu merki um eiturverkun hjá foreldrum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Miðað við lyfhrif irbesartans er talið ólíklegt að það hafi áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Við akstur bifreiða eða stjórnun véla ætti að hafa í huga að í meðferð getur orðið vart við sundl eða þreytu.

4.8 Aukaverkanir

Í samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá sjúklingum með of háan blóðþrýsting var heildartíðni aukaverkana sambærileg hjá þeim sem fengu irbesartan (56,2%) og hjá þeim sem fengu lyfleysu (56,5%). Sjaldgæfara var að lyfjameðferð væri hætt vegna klínískra aukaverkana eða frávik á rannsóknarniðurstöðum hjá sjúklingum sem fengu irbesartan (3,3%) en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (4,5%). Tíðni aukaverkana var óháð skömmum (á ráðlögðu skammtabili), kyni, aldri, kynstofni eða meðferðarlengd.

Hjá 0,5% sykursýkisjúklinga með háþrýsting og örálbúmínimigu og eðlilega nýrnastarfsemi var greint frá réttstöðusundli og réttstöðuþrýstingsfalli (þ.e. sjaldgæft) en fleirum en þeim sem fengu lyfleysu.

Í eftirfarandi töflu eru birtar aukaverkanir sem greint var frá í samanburðarrannsóknnum með lyfleysu þar sem 1.965 háþrýstingssjúklingum var gefið irbesartan. Stjórnumerktar aukaverkanir (*) vísa til aukaverkana, sem komu að auki fram, hjá >2% sykursýkisjúklinga með langvinna nýrnabilun og verulega próteinmigu og oftár en hjá þeim sem fengu lyfleysu.

Tíðni aukaverkana, sem taldar eru upp hér fyrir neðan, er skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Að auki hefur verið greint frá aukaverkunum eftir markaðssetningu lyfsins. Um er að ræða upplýsingar sem fengist hafa með aukaverkanatilkynningum.

Blóð og eitlar

Tíðni ekki þekkt: Blóðleysi, blóðflagnafæð

Ónæmiskerfi

Tíðni ekki þekkt: Ofnæmisviðbrögð eins og ofsabjúgur, útbrot, ofsakláði, bráðaofnæmisviðbrögð, bráðaofnæmislost

Efnaskipti og næring

Tíðni ekki þekkt: Blóðkalíumhækkun, blóðsykurslækkun

Taugakerfi

Algengar: Sundl, réttstöðusundl*

Tíðni ekki þekkt: Svimi, höfuðverkur

Eyru og völungarhús

Tíðni ekki þekkt: Suð fyrir eyrum

Hjarta

Sjaldgæfar: Hraðtaktur

Æðar

Algengar: Réttstöðuþrýstingsfall*

Sjaldgæfar: Andlitsroði

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

Sjaldgæfar: Hósti

Meltingarfæri

Algengar: Ógleði/uppköst

Sjaldgæfar: Niðurgangur, meltingartruflanir/brjóstsviði

Tíðni ekki þekkt: Bragðtruflun

Lifur og gall

Sjaldgæfar: Gula

Tíðni ekki þekkt: Lifrabólga, óeðlileg lifrarstarfsemi

Húð og undirhúð

Tíðni ekki þekkt: Hvítkornasundrandi æðabólga (leukocytoclastic vasculitis)

Stoðkerfi og stoðvefur

Algengar: Stoðkerfisverkir*

Tíðni ekki þekkt: Liðverkir, vöðvaverkir (í sumum tilvikum tengt aukningu á plasmapéttni kreatínkínasa), vöðvakrampar

Nýru og þvagfæri

Tíðni ekki þekkt: Skert nýrnastarfsemi, þar með talin tilvik nýrnabilunar hjá sjúklingum í áhættu (sjá kafla 4.4)

Æxlunarfæri og brjóst

Sjaldgæfar: Kynlífsrangstarfsemi

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað:

Algengar: Þreyta

Sjaldgæfar: Verkur fyrir brjósti

Rannsóknaniðurstöður

- Mjög algengar: Blóðkalíumhækkun* kom oft fram hjá sykursýkissjúklingum sem meðhöndlaðir voru með irbesartani en hjá þeim sem fengu lyfleysu. Hjá sykursýkissjúklingum með háþrýsting sem höfðu öralbúmínimigu og eðlilega nýrnastarfsemi kom blóðkalíumhækkun ($\geq 5,5$ mEq/L) fram hjá 29,4% sjúklinga sem fengu 300 mg af irbesartani og 22% sjúklinga í lyfleysuhópnum. Hjá sykursýkissjúklingum með langvinna nýrnabilun og verulega próteinmigu kom blóðkalíumhækkun ($\geq 5,5$ mEq/L) fram hjá 46,3% sjúklinga í irbesartanhópnum og 26,3% sjúklinga í lyfleysuhópnum.
- Algengar: Marktæk hækkun á kreatínínasa í plasma var algeng (1,7%) hjá einstaklingum sem fengu irbesartan. Ekkert þessara tilvika var tengt greinanlegum klínískum aukaverkunum frá stoðkerfi. Lækkun hemóglóbíns*, sem ekki skipti máli klínískt, kom fram hjá 1,7% sjúklinga með háþrýsting sem voru með langt gengna sykursýki með nýrnasjúkdómi og voru á irbesartan meðferð.

Börn

Í þriggja vikna tvíblindum fasa slembivalinnar rannsóknar á 318 börnum og unglingum á aldrinum 6-16 ára, sem höfðu háan blóðþrýsting, komu eftirtaldar aukaverkanir fram: Höfuðverkur (7,9%), lágþrýstingur (2,2%), sundl (1,9%), hósti (0,9%). Á 26-vikna tímabili þegar rannsóknin var opin (open-label period), sáust oftast eftirfarandi óeðlilegar rannsóknaniðurstöður: Hækkun gildi kreatíníns (6,5%) og hækkun gildi kreatínínasa (CK) hjá 2% barna, sem fengu lyfið.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Engin skaðleg áhrif komu fram hjá fullorðnum sem fengu skammta allt að 900 mg/sólarhring í 8 vikur. Líklegustu einkenni ofskömmtnunar eru talin vera lágþrýstingur og hraðtaktur; hægur hjartsláttur getur einnig komið fram vegna ofskömmtnunar. Engar sérstakar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um meðferð ofskömmtnunar Karvea. Fylgjast skal náið með sjúklingi og veita stuðnings- og einkenameðferð. Mælt er með því að gefa uppsölulyf og/eða framkvæma magaskolun. Við meðferð gegn ofskömmtnun getur verið gagnlegt að nota virk lyfjakol. Irbesartan skilst ekki út með blóðskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Angiótensín-II blokkar, óblandaðir.
ATC flokkur: C09C A04.

Verkunarháttur

Irbesartan er öflugur sértækur angiótensín-II (gerð AT₁) blokki, virkur eftir inntöku. Lyfið er talið blokka alla verkun angiótensíns-II sem tengist AT₁ viðtaka, án tillits til uppruna eða myndunarferils angiótensíns-II. Sértæk blokkun angiótensíns-II (AT₁) viðtaka leiðir til aukinnar plasmabéttni reníns og angiótensíns-II og lækkunar á plasmabéttni aldósteróns. Kalíumgildi í sermi breytist óverulega við ráðlagða skammta irbesartans eins sér. Irbesartan hamlar ekki ACE (kínínasa-II), ensími sem leiðir af sér angiótensín-II og brýtur einnig bradýkínín niður í óvirk umbrotsefni. Irbesartan þarf ekki að umbrotna til þess að verða virkt.

Klínísk virkni

Háþrýstingur

Irbesartan lækkar blóðþrýsting með lágmarksbreytingum á hjartsláttartíðni. Blóðþrýstingslækkun er skammtaháð séu skammtar gefnir einu sinni á sólarhring og hallast að jafnvægi við skammta hærrí en 300 mg. 150-300 mg skammtar gefnir einu sinni á sólarhring lækka blóðþrýsting, bæði í útafliggjandi og sitjandi stöðu við lægsta blóðgildi (þ.e. 24 klst. eftir skömmtum) að meðaltali um 8-13/5-8 mm Hg (slagbils/þanbils) meira en hjá þeim sem fengu lyfleysu.

Mesta lækkun blóðþrýstings næst venjulega innan 3-6 klst. eftir gjöf og blóðþrýstingslækkandi áhrif haldast að minnsta kosti í 24 klst. Eftir 24 klst. reyndist lækkun blóðþrýstings um 60-70% af hliðstæðri mestu verkun á þanbil og slagbil við ráðlagða skammta. 150 mg skammtur einu sinni á sólarhring olli svipaðri meðaltals- og lágmarkssvörun á 24 klst. og ef sama heildarmagn var gefið í tveimur skömmtum á sólarhring.

Blóðþrýstingslækkandi áhrif Karvea koma fram innan 1-2 vikna, hámarksáhrif nást 4-6 vikum eftir að meðferð hefst. Blóðþrýstingslækkandi verkun helst við langtímameðferð. Eftir að meðferð hefur verið hætt færast blóðþrýstingur smám saman að upphafsgildi. Afturkastsháþrýstingur hefur ekki sést (rebound hypertension).

Blóðþrýstingslækkandi áhrif irbesartans og þvagræsilyfja af tíazíð gerð eru samleggjandi. Hjá sjúklingum, þar sem ekki tekst að stjórna blóðþrýstingi á viðeigandi hátt með irbesartani eingöngu, verður frekari blóðþrýstingslækkun um 7-10/3-6 mm Hg (slagbils/þanbils) ef litlum skammti af hýdróklórtíazíði (12,5 mg) er bætt við gjöf af irbesartani einu sinni á sólarhring.

Aldur og kyn hafa ekki áhrif á verkun Karvea. Eins og hjá öðrum lyfjum sem hafa áhrif á renín-angiótensínkerfið, svara sjúklingar af svörtum kynstofni meðferð með irbesartani einu sér áberandi verr. Þegar irbesartan er gefið samtímis litlum skammti hýdróklórtíazíðs (t.d. 12,5 mg á sólarhring), nálgast blóðþrýstingslækkandi svörun sjúklinga af svörtum kynstofni þeirra sem eru hvítir.

Engin áhrif, sem hafa klíníska þýðingu, verða á þvagsýru í sermi eða útskilnaði þvagsýru með þvagi.

Börn

Blóðþrýstingslækkun var metin hjá 318 börnum og unglíngum á aldrinum 6-16 ára með háþrýsting eða áhættuþætti (sykursýki, fjölskyldusögu um háþrýsting) sem fengu 0,5 mg/kg (lítinn), 1,5 mg/kg (meðalstóran) eða 4,5 mg/kg (stóran) títraðan markskammt af irbesartani í 3 vikur. Eftir 3 vikur hafði fyrsta virknibreytan (primary efficacy variable), slagbilsþrýstingur í sitjandi stöðu (SeSBP (seated systolic blood pressure)), lækkað að meðaltali um 11,7 mmHg (lítill skammtur), 9,3 mmHg (meðalstór skammtur) og 13,2 mmHg (stór skammtur) frá upphafsgildi. Enginn marktækur munur sást á milli þessarra skammta. Leiðrétt meðaltalslækkun þanþrýstings í sitjandi stöðu (SeDBP) var eftirfarandi: 3,8 mmHg (lítill skammtur), 3,2 mmHg (meðalstór skammtur) og 5,6 mmHg (stór skammtur). Á næsta tveggja vikna tímabili var sjúklingum endurraðað með slembivali og fengu annaðhvort virkt lyf eða lyfleysu. Hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu jókst slagbilsþrýstingur í sitjandi stöðu um 2,4 mmHg og þanþrýstingur um 2,0 mmHg samanborið við +0,1 mmHg og -0,3 mmHg hjá þeim sem fengu irbesartan í öllum skömmtum (sjá kafla 4.2).

Háþrýstingur og sykursýki af gerð 2 með nýrnasjúkdómi

Rannsókn á irbesartani hjá sykursýkissjúklingum með nýrnakvilla (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial, IDNT) sýndi fram á að irbesartan hægir á framrás nýrnasjúkdóms hjá sjúklingum með langvarandi skerta nýrnastarfsemi og mikla próteinmigu. IDNT rannsóknin var tvíblind, lyfleysustýrð rannsókn á sjúkdómsástandi og dánartíðni þar sem borin voru saman Karvea, amlódípín og lyfleysa. Hjá 1.715 háþrýstingssjúklingum með sykursýki af gerð 2, próteinmigu ≥ 900 mg/sólarhring og kreatínín í sermi á bilinu 1,0-3,0 mg/dl voru rannsökuð langtímaáhrif (að meðaltali 2,6 ár) Karvea á framrás nýrnasjúkdóms og dánartíðni af hvaða ástæðu sem er. Skammtur hjá sjúklingum var aukinn úr 75 mg í 300 mg viðhaldsskammt af Karvea, úr 2,5 mg í 10 mg af amlódípíni eða lyfleysu að þolmörkum. Dæmigert fyrir sjúklinga í öllum meðferðarhópum var að þeir fengu á bilinu 2 til 4 gerðir háþrýstingslyfja (t.d. þvagræsilyf, beta-blokka, alfa-blokka) til þess að ná fyrirfram skilgreindu blóðþrýstingsmarkmiði sem nam $\leq 135/85$ mm Hg eða 10 mm Hg lækkun á slagbilsþrýstingi ef grunnlínan var > 160 mm Hg. Sextíu af hundraði (60%) sjúklinga í lyfleysuhópnum náðu þessum markþrýstingi, en talan var 76% og 78% hjá irbesartan- og amlódípínhópnum, hvorum um sig. Irbesartan dró marktækt úr hlutfallslegri hættu á samsettum endapunkti sem var tvöföldun kreatíníns í sermi, nýrnasjúkdómi á lokastigi (ESRD, end stage renal disease) eða dauða af hvaða ástæðu sem er.

Um 33% sjúklinga í irbesartanhópnum náðu samsettum endapunkti á lokastigi nýrnasjúkdóms, samanborið við 39% og 41% úr lyfleysu- og amlódípinhópum [20% minnkun á hlutfallslegri áhættu miðað við lyfleysu ($p = 0,024$) og 23% minnkun á hlutfallslegri áhættu miðað við amlódípin ($p = 0,006$)]. Við greiningu á einstökum þáttum aðalendapunktsins sáust ekki nein áhrif á dauða af hvaða ástæðu sem er, en fram kom jákvæð tilhneiging til að draga úr nýrnasjúkdómi á lokastigi (ESRD) og marktæk lækkun á tvöföldun á kreatíníni í sermi.

Metin voru meðferðaráhrif á undirhópa út frá kyni, kynstofni, aldri, hversu lengi sykursýki hafði staðið, blóðþrýstingi við grunnlínu, kreatíníni í sermi og útskilnaðarhraða albúmíns. Hjá konum og svörtum undirhópum sem voru 32% og 26% heildarþýðis í rannsókninni, hvor undirhópur um sig, var nýrnaávinningur ekki augljós þótt vikmörk útiloki hann ekki. Hvað varðar aukaendapunkta, svo sem lífshættuleg og minna hættuleg hjarta- og æðatilfelli, var enginn munur á hópunum þremur hjá heildarþýði, þótt vart yrði við aukna tíðni hjartadreps sem ekki var lífshættulegt hjá konum og lækkaða tíðni slíks hjartadreps hjá körlum í irbesartanhópnum miðað við lyfjagjöf með lyfleysu. Vart varð við aukna tíðni hjartadreps og heilaslags sem ekki var lífshættulegt hjá konum í irbesartanhópnum samanborið við amlódípinhópinn, en innlögnum á sjúkrahús vegna hjartabilunar fækkaði hjá heildarþýði. Ekki hefur þó fundist nein haldbær skýring á þessum niðurstöðum hjá konum.

Rannsókn á áhrifum irbesartans á örálbumínimigu hjá háþrýstingssjúklingum með sykursýki af gerð 2 (Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus, IRMA 2) sýndi að 300 mg af irbesartani hægja á framrás í verulega próteinmigu hjá sjúklingum með örálbumínimigu. IRMA 2 var lyfleysustýrð, tvíblind rannsókn á sjúkdómsástandi hjá 590 sjúklingum með sykursýki af gerð 2, örálbumínimigu (30-300 mg/sólarhring) og eðlilega nýrnastarfsemi (kreatínín í sermi $\leq 1,5$ mg/dl hjá körlum og $< 1,1$ mg/dl hjá konum). Í rannsókninni voru athuguð langtímaáhrif (2 ár) Karvea á framrás í klíniska (verulega) próteinmigu (útskilnaðarhraði albúmíns í þvagi > 300 mg/sólarhring og aukningu um a.m.k. 30% frá grunnlínu). Fyrirfram skilgreint blóðþrýstingsmarkmið var $\leq 135/85$ mm Hg. Viðbótarháþrýstingslyfjum (nema ACE-hemlum, angíótensín-II blokkum og díhýdrópýrídín kalsíumgangalokum) var bætt við eftir þörfum til þess að stuðla að því að blóðþrýstingsmarkmiði yrði náð. Svipaður blóðþrýstingur náðist í öllum meðferðarhópum, en færri einstaklingar í hópnum sem fékk 300 mg af irbesartani (5,2%) en í lyfleysuhóp (14,9%) eða hópnum sem fékk 150 mg af irbesartani (9,7%) enduðu með að fá augljósa próteinmigu, en þetta sýnir 70% minnkun á hlutfallslegri áhættu miðað við lyfleysu ($p = 0,0004$) hvað varðar stærri skammtinn. Ekki varð vart við að þessu fylgdi bati á gauksúniarhraða (GFR) á fyrstu þremur mánuðum meðferðar. Sú töf sem varð á framrás í klíniska próteinmigu var augljós strax eftir þrjú mánuði og hélst hún á 2 ára tímabilinu. Algengara var að albúmín í þvagi kæmist aftur í eðlilegt horf (< 30 mg/sólarhring) hjá hópnum sem fékk 300 mg af Karvea (34%) en þeim sem fengu lyfleysu (21%).

Tvöföld hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkerfinu

Í tveimur stórum slembiröðduðum samanburðarrannsóknum, ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) og VA NEPHRON D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) var samsett meðferð með ACE hemli og angíótensín II viðtakablokka rannsökuð.

ONTARGET rannsóknin var gerð hjá sjúklingum með sögu um hjarta- og æðasjúkdóm eða sjúkdóm í heilaeðum, eða sykursýki af tegund 2 ásamt vísbendingum um skemmdir í marklíffæri. VA NEPHRON D rannsóknin var gerð hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og nýrnakvilla vegna sykursýki.

Þessar rannsóknir sýndu engan marktækan ávinning af meðferð hvað varðar nýru og/eða hjarta- og æðakerfi eða dánartíðni en á hinn bóginn kom fram aukin hættu á blóðkalíumhækkun, bráðum nýrnaskaða og/eða lágþrýstingi samanborið við einlyfjameðferð.

Vegna líkra lyfhrifa þessara lyfja eiga þessar niðurstöður einnig við aðra ACE hemla og angíótensín II viðtakablokka.

Þess vegna skal ekki nota ACE hemla og angíótensín II viðtakablokka samhliða hjá sjúklingum með nýrnakvilla vegna sykursýki.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) rannsóknin var hönnuð til að kanna ávinning af því að bæta aliskireni við hefðbundna meðferð með ACE hemli eða angíótensín II viðtakablokka hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og langvinnan

nýrnasjúkdóm, hjarta- og æðasjúkdóm eða hvort tveggja. Rannsóknin var stöðvuð snemma vegna aukinnar hættu á aukaverkunum. Dauðsfall vegna hjarta- og æðasjúkdóms og heilablóðfall voru algengari hjá hópnum sem fékk aliskiren en hjá hópnum sem fékk lyfleysu og oftast var tilkynnt um aukaverkanir og þær alvarlegu aukaverkanir sem sérstaklega var fylgst með (blóðkalíumhækkun, lágþrýstingur og vanstarfsemi nýrna) hjá hópnum sem fékk aliskiren en hjá hópnum sem fékk lyfleysu.

5.2 Lyfjahlvörf

Frásög

Eftir inntöku, frásögast irbesartan vel: Rannsóknir á heildaraðgengi gáfu gildi um 60-80%. Samtímis neysla fæðu hefur óveruleg áhrif á aðgengi irbesartans.

Dreifing

Binding við plasmaprótein er um 96% með smávægilegri bindingu við blóðfrumuþætti. Dreifingarrúmmál er 53-93 lítrar.

Umbrot

Eftir inntöku eða gjöf í bláæð með ^{14}C irbesartani, má rekja 80-85% af geislamerktu lyfi í plasma til irbesartans á óbreyttu formi. Irbesartan umbrotnar í lifur með glúkúróníðsamtengingu og oxun. Aðalumbrotsefnið í blóðrás er irbesartan glúkúróníð (u.þ.b. 6%). *In vitro* rannsóknir benda til þess að irbesartan sé fyrst og fremst oxað með cýtókróm P450 ensíminu CYP2C9; ísóensímið CYP3A4 hefur óveruleg áhrif.

Línulegt/ólínulegt samband

Lyfjahlvörf irbesartans eru línuleg og skammtaháð á skammtabilinu 10 til 600 mg. Við skammta yfir 600 mg (tvöfaldan ráðlagðan hámarksskammt) eykst frásög minna en hlutfallslega; skýring á þessu er ekki þekkt. Hámarksþéttni í plasma næst 1,5-2 klst. eftir inntöku. Heildarúthreinsun úr líkamanum er 157-176 ml/mín. og nýrnaúthreinsun er 3-3,5 ml/mín. Helmingunartími lokaútskilnaðar irbesartans er 11-15 klst. Jafnvægi (steady-state) á plasmáþéttu næst innan 3 sólarhringa eftir að meðferð með einum skammti á sólarhring hefst. Takmarkað magn irbesartans safnast upp í plasma (< 20%) við endurtekna gjöf einu sinni á sólarhring. Í rannsókn kom fram dálítið hærri plasmáþéttu irbesartans hjá konum með háan blóðþrýsting. Þó kom enginn munur fram á helmingunartíma og uppsöfnun irbesartans. Ekki þarf að breyta skömmtum hjá konum. Gildi AUC og C_{\max} fyrir irbesartan reyndust einnig dálítið hærri hjá öldruðum (≥ 65 ára) en hjá yngri sjúklingum (18-40 ára). Þrátt fyrir það breyttist lokahelmingunartími óverulega. Ekki þarf að breyta skömmtum hjá öldruðum.

Brotthvarf

Irbesartan og umbrotsefni þess skiljast út bæði með galli og í gegnum nýru. Eftir annaðhvort inntöku eða gjöf í bláæð með ^{14}C irbesartani, kemur um 20% af geislamerktu efni fram í þvagi, en afgangurinn í hægðum. Minna en 2% af skammti skilst út með þvagi sem irbesartan á óbreyttu formi.

Börn

Lyfjahlvörf irbesartans voru metin hjá 23 börnum með háþrýsting eftir gjöf staks skammts eða eftir fleiri sólarhringsskammta irbesartans (2 mg/kg) allt að 150 mg á sólarhring að hámarki í fjórar vikur. Hægt var að bera lyfjahlvörf 21 þessara 23 barna saman við lyfjahlvörf hjá fullorðnum (tölf börn voru eldri en 12 ára, níu börn voru á aldrinum 6-12 ára). Niðurstöður sýndu að C_{\max} , AUC og úthreinsunarhraði voru sambærileg þeim sem sjást hjá fullorðnum sem fengu 150 mg irbesartans á sólarhring. Takmörkuð uppsöfnun irbesartans (18%) í plasma sást eftir endurtekna skammta sem gefnir voru einu sinni á sólarhring.

Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi eða hjá þeim sem gangast undir blóðskilun breytast lyfjahvarfastuðlar irbesartans óverulega. Irbesartan skilst ekki út með blóðskilun.

Skert lifrarstarfsemi

Hjá sjúklingum með væga eða meðalvæga skorpulifur breytast lyfjahvarfastuðlar irbesartans óverulega.

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Engin merki um óeðlileg eituráhrif hafa sést í líkamanum eða sérstökum líffærum við notkun lyfsins í ráðlögðum skömmtum. Í rannsóknum, ekki klínískum, með stóra skammta af irbesartani (≥ 250 mg/kg/sólarhring í rottum og ≥ 100 mg/kg/sólarhring í makakíöpum) varð lækking á stuðlum rauðra blóðkorna (rauðkorna, blóðrauða, hematókrít). Við mjög stóra skammta (≥ 500 mg/kg/sólarhring) hafði irbesartan hvetjandi áhrif á hrörnun í nýrum (svo sem nýrna- og skjóðubólgu, þan í píplum, lútsækni í píplum (basophilic tubules), aukið magn þvagefnis og kreatínins í plasma) í rottum og makakíöpum sem, auk blóðþrýstingslækkandi áhrifa lyfsins, leiddi til minna gegnflæðis um nýrun. Enn fremur veldur irbesartan stækkun (hyperplasia/hypertrophy) á nærliggjandi frumum við gaukulfrumur (juxtaglomerular cells) (í rottum við ≥ 90 mg/kg/sólarhring, í makakíöpum ≥ 10 mg/kg/sólarhring). Allar þessar breytingar eru taldar vera vegna lyfhrifa irbesartans. Við meðferðarskammta af irbesartani fyrir menn virðist stækkun frumna nærliggjandi gaukulfrumum ekki hafa neina þýðingu.

Engin merki voru um stökkbreytingar, litningagalla (clastogenicity) eða krabbameinsvaldandi áhrif.

Engin áhrif á frjósemi og æxlun komu fram í rannsóknum, með irbesartan til inntöku, á karl- og kvenrottum, jafnvel í skömmtum sem ollu einhverjum eiturverkunum hjá foreldrum (frá 50 til 650 mg/kg/sólarhring) m.a. dauðsföllum við stærsta skammt. Engin marktæk áhrif á fjölda gulbúa, hreiðrun eða lifandi fóstur komu fram. Irbesartan hafði ekki áhrif á lifun, þroska eða æxlun afkvæma. Dýrarrannsóknir benda til að geislamerkt irbesartan greinist hjá afkvæmum rotta og kanína. Irbesartan skilst út með mjólk hjá mjólkandi rottum.

Dýrarrannsóknir með irbesartani sýndu skammvinn eituráhrif (aukin holmyndun í nýrnaskjóðum, þvagpípuþan eða húðbeðsbjúgur) hjá rottufóstrum en áhrif voru ekki merkjanleg eftir fæðingu. Hjá kanínum varð fósturlát eða snemmkomið uppsog við skammta sem ollu umtalsverðum eiturverkunum hjá móðurdýri, þar með talið dauðsfall. Engin vansköpun kom fram, hvorki hjá rottum né kanínum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Örkristallaður sellulósi
Kroskarmellósnatríum
Laktósa einhýdrat
Magnesíumsterat
Kísiltvíoxíðkvoða
Pregelatíneruð maíssterkja
Póloxamer 188

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30°C.

6.5 Gerð fláts og innihald

Öskjur með 14 töflum í PVC/PVDC/álþynnu.

Öskjur með 28 töflum í PVC/PVDC/álþynnu.

Öskjur með 56 töflum í PVC/PVDC/álþynnu.

Öskjur með 98 töflum í PVC/PVDC/álþynnu.

Öskjur með 56 x 1 töflu í PVC/PVDC/ál rifgötuðum stakskammtaþynnum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðirnar séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frakkland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/97/049/004-006

EU/1/97/049/011

EU/1/97/049/014

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 27. ágúst 1997

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 27. ágúst 2007

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>

1. HEITI LYFS

Karvea 300 mg töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 300 mg af irbesartani.

Hjálparefni með þekkta verkun: 61,50 mg af laktósa einhýdrati í hverri töflu.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Tafla.

Hvít eða beinhvít, tvíkúpt og sporöskjulaga með inngreyptri mynd af hjarta á annarri hliðinni og númerið 2773 greypt á hinn hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Karvea er ætlað sem meðferð hjá fullorðnum við háþrýstingi.

Það er líka ætlað sem meðferð við nýrnasjúkdómi hjá fullorðnum sjúklingum með háþrýsting og sykursýki af gerð 2 sem hluti lyfjagjafar við háþrýstingi (sjá kafla 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Venjulegur upphafs- og viðhaldsskammtur sem mælt er með er 150 mg einu sinni á sólarhring, tekinn með eða án matar. Með því að gefa 150 mg skammt af Karvea einu sinni á sólarhring næst betri sólarhringsstjórn á blóðþrýstingi en með 75 mg skammti. Þó skal hafa í huga að gefa má sjúklingum sem eru í blóðskilun og þeim sem eru eldri en 75 ára 75 mg upphafsskammt.

Hjá þeim sjúklingum þar sem 150 mg skammtur einu sinni á sólarhring reynist ekki nægjanlegur má auka skammt Karvea í 300 mg eða gefa að auki annað blóðþrýstingslækkandi lyf (sjá kafla 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1). Sérstaklega má nefna að með því að gefa þvagræsilyf, t.d. hýdróklórtíazíð, að auki með Karvea fæst samanlögð verkun beggja lyfja (sjá kafla 4.5).

Við háþrýsting hjá sjúklingum með sykursýki af gerð 2 á að hefja meðferð með 150 mg af irbesartani einu sinni á sólarhring og hækka hana upp í 300 mg einu sinni á sólarhring sem æskilegan viðhaldsskammt við meðferð á nýrnasjúkdómi. Sýnt hefur verið fram á ávinning fyrir nýru af Karvea við háþrýstingi hjá sjúklingum með sykursýki af gerð 2. Þetta byggist á rannsóknum þar sem irbesartan var notað með öðrum háþrýstingslyfjum eftir þörfum til þess að ná markblóðþrýstingi (sjá kafla 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Hafa skal í huga að gefa sjúklingum í blóðskilun lægri upphafsskammt (75 mg) (sjá kafla 4.4).

Skert lifrartarfsemi

Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum hjá sjúklingum með væga eða meðallagi skerta á lifrartarfsemi. Engin klínísk reynsla er af notkun lyfsins hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrartarfsemi.

Aldraðir

Þrátt fyrir að íhuga beri að gefa sjúklingum eldri en 75 ára 75 mg upphafsskammt er að jafnaði ekki nauðsynlegt að breyta skömmtum hjá öldruðum.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Karvea hjá börnum á aldrinum 0 til 18 ára. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 4.8, 5.1 og 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1. Annar og þriðji þriðjungur meðgöngu (sjá kafla 4.4 og 4.6).

Ekki má nota Karvea samhliða lyfjum sem innihalda aliskiren hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (gaukulsíunarhraði (GFR) <60 ml/mín/1,73 m²) (sjá kafla 4.5 og 5.1).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Skert blóðrúmmál: Lágþrýstingur með einkennum, sérstaklega eftir fyrsta skammt, getur komið fram hjá sjúklingum sem hafa skert blóðrúmmál og/eða natríumskort eftir öfluga þvagræsandi meðferð, saltsnautt fæði, niðurgang eða uppköst. Slíkt heilsufarsástand á að lagfæra áður en Karvea er gefið.

Nýrnaháþrýstingur: Aukin áhætta alvarlegs lágþrýstings og nýrnabilunar er hjá sjúklingum með tvíhliða nýrnaslagæðaþrengsli eða þrengsli í nýrnaslagæð, þegar einungis annað nýra þeirra er starfhæft og þeir eru á meðferð með lyfjum sem verka á renín-angiótensín-aldósterón kerfið. Þótt þetta hafi ekki komið fram við notkun Karvea má búast við svipuðum áhrifum af angiótensín-II blokkum.

Skert nýrnastarfsemi og nýrnaígræðsla: Mælt er með að mæla kalíum- og kreatínínildi í sermi reglulega, þegar Karvea er notað hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Engin reynsla er af notkun Karvea hjá sjúklingum sem nýlega hafa gengist undir nýrnaígræðslu.

Háþrýstingssjúklingar með sykursýki af gerð 2 og nýrnasjúkdóm: Áhrif irbesartans, bæði á sjúklinga með nýrna- og hjarta- og æðasjúkdóma, voru ekki þau sömu hjá öllum undirhópum við greiningu sem gerð var í rannsókninni á sjúklingum með langt genginn nýrnasjúkdóm. Einkum virtust þau koma að minna gagni hjá konum og sjúklingum sem ekki voru hvítir (sjá kafla 5.1).

Tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu: Vísbendingar eru um að samhliðanotkun ACE hemla, angiótensín II viðtakablokka eða aliskirens auki hættu á blóðþrýstingslækkun, blóðkalíumhækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun). Tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu með samsettri meðferð með ACE hemlum, angiótensín II viðtakablokkum eða aliskireni er þess vegna ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5 og 5.1). Ef meðferð sem tvöfalda hömlun er talin bráðnauðsynleg, skal hún einungis fara fram undir eftirliti sérfræðings og með tíðu eftirliti með nýrnastarfsemi, blóðsöltum og blóðþrýstingi.

Ekki skal nota ACE-hemla og angíótensín II viðtakablokka samhliða hjá sjúklingum með nýrnakvilla vegna sykursýki.

Blóðkalíumhækkun: Eins og önnur lyf sem hafa áhrif á renín-angíótensín-aldósterónkerfið getur blóðkalíumhækkun komið fram við notkun Karvea, sérstaklega ef skert nýrnastarfsemi, veruleg próteinmiga vegna nýrnasjúkdóms af völdum sykursýki og/eða hjartabilun er til staðar. Ráðlagt er að fylgjast grannt með kalíum í sermi hjá sjúklingum í áhættuhópum (sjá kafla 4.5).

Blóðsykurslækkun: Karvea gæti valdið blóðsykurslækkun, sérstaklega hjá sjúklingum með sykursýki. Hjá sjúklingum sem fá meðferð með insúlíni eða sykursýkislyfjum ætti að íhuga viðeigandi eftirlit með glúkósa í blóði; skammtaáðlögun insúlíns eða sykursýkislyfja gæti verið nauðsynleg þegar við á (sjá kafla 4.5).

Lítíum: Samtímis meðferð lítíums og Karvea er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5).

Ósæðar- og míturlokubrenslí, ofvaxtarhjartavöðvakvilli með teppu (obstructive hypertrophic cardiomyopathy): Eins og með önnur æðavíkkandi lyf þarf að gæta sérstakrar varúðar hjá sjúklingum með ósæðar- eða míturlokubrenslí eða ofvaxtarhjartavöðvakvilla með teppu.

Aldósterónheilkenni: Lyf við of háum blóðþrýstingi, sem verka með því að hemja renín-angíótensínkerfið, verka að öllu jöfnu ekki á sjúklinga með aldósterónheilkenni. Því er notkun Karvea ekki ráðlögð.

Almennt: Hjá sjúklingum, þar sem æðan (vascular tone) og nýrnastarfsemi eru aðallega háð virkni renín-angíótensín-aldósterónkerfisins (t.d. sjúklingum með alvarlega hjartabilun eða undirliggjandi nýrnasjúkdóm, þar með töldum nýrnaslagæðarþrenslum), hefur meðferð með ACE-hemlum eða angíótensín-II blokkum, sem hafa áhrif á þetta kerfi, verið tengd bráðum lágþrýstingi, aukningu köfnunarefnis í blóði, þvagþurrð og í örfáum tilvikum bráðri nýrnabilun (sjá kafla 4.5). Eins og við á um önnur blóðþrýstingslækkandi lyf getur mikil blóðþrýstingslækkun hjá sjúklingum með kransæðasjúkdóma eða hjarta- og æðasjúkdóma með blóðþurrð valdið hjartadrepri (myocardial infarction) eða heilablóðfalli.

Eins og sést hefur hjá ACE-hemlum eru irbesartan og hinir angíótensín-blokkarnir bersýnilega ekki eins virkir við að lækka blóðþrýsting hjá svörtum einstaklingum og þeim sem ekki eru svartir, hugsanlega vegna hærri tíðni af lágu renínástandi hjá svörtu þýði með háþrýsting (sjá kafla 5.1).

Meðganga: Ekki skal hefja meðferð með angíótensín-II blokkum á meðgöngu. Sjúklingar sem ráðgera að verða barnshafandi skulu skipta yfir í aðra blóðþrýstingslækkandi meðferð þar sem sýnt hefur verið fram á öryggi á meðgöngu, nema nauðsynlegt sé talið að halda áfram meðferð með angíótensín-II blokkum. Þegar þungun hefur verið staðfest skal tafarlaust hætta meðferð með angíótensín-II blokkum og hefja meðferð með öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum ef það á við (sjá kafla 4.3 og 4.6).

Börn: Irbesartan hefur verið rannsakað hjá börnum á aldrinum 6 til 16 ára, en fyrirbyggjandi upplýsingar nægja ekki til að styðja notkun þess hjá börnum fyrr en frekari upplýsingar liggja fyrir (sjá kafla 4.8, 5.1 og 5.2).

Hjálparefni:

Karvea 300 mg tafla inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Karvea 300 mg tafla inniheldur natríum. Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Þvagræsilyf og önnur blóðþrýstingslækkandi lyf: Önnur blóðþrýstingslækkandi lyf geta aukið blóðþrýstingslækkandi áhrif irbesartans; þó hefur samtímis gjöf Karvea og annarra

blóðþrýstingslækkandi lyfja eins og beta-blokka, langverkandi kalsíumgangaloka og tíazið þvagræsilyfja reynst örugg. Fyrri meðferð með stórum skömmtum þvagræsilyfja getur valdið skerðingu blóðrúmmáls og hættu á blóðþrýstinglækkun við upphaf Karvea meðferðar (sjá kafla 4.4).

Lyf sem innihalda aliskiren eða ACE-hemlar: Upplýsingar úr klínískri rannsókn hafa sýnt að tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu með samsettri meðferð með ACE hemlum, angiótensín II viðtakablokkum eða aliskireni tengist hærri tíðni aukaverkana eins og blóðþrýstingslækkun, blóðkalíumhækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun) samanborið við notkun á einu lyfi sem hamlar renín-angiótensín-aldósterónkerfinu (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

Kalíumuppbót og kalíumsparandi þvagræsilyf: Með hliðsjón af notkun annarra lyfja sem hafa áhrif á renín-angiótensín kerfið, getur samtímis notkun kalíumsparandi þvagræsilyfja, kalíumuppbótar, saltuppbótar sem inniheldur kalíum eða annarra lyfja sem auka kalíumgildi í sermi (t.d. heparín) valdið aukningu á kalíum í sermi og er því ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4).

Lítíum: Við samtímis gjöf lítíums og ACE-hemla hefur orðið vart hækkunar á lítíumgildum í sermi, sem gekk til baka, og eiturverkana. Örsjaldan hefur verið greint frá svipuðum áhrifum með irbesartani. Þess vegna er þessi samsetning ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4). Ef þessi samsetning er nauðsynleg er ráðlagt að fylgjast vandlega með lítíumgildum í sermi.

Bólguþýðandi gígtarlyf: Þegar angiótensín II blokkar eru gefnir samtímis bólguþýðandi gígtarlyfjum (t.d. sértækum COX-2 hemlum, asetýlsalicýlsýru (> 3 g/sólarhring) og ósértækum bólguþýðandi gígtarlyfjum) getur dregið úr blóðþrýstingslækkandi áhrifum.

Eins og gildir um ACE-hemla getur samhliða notkun angiótensín-II blokka og bólguþýðandi gígtarlyfja leitt til aukinnar hættu á skerðingu nýrnastarfsemi, þ.á m. mögulegrar bráðrar nýrnabilunar, og aukningar á kalíum í sermi, sérstaklega hjá sjúklingum sem hafa lélega nýrnastarfsemi fyrir. Þessa samsetningu á að nota með varúð, sérstaklega hjá öldruðum. Sjúklingar verða að vera í vökvajafnvægi og íhuga þarf að fylgjast með nýrnastarfsemi eftir að samhliða meðferð er hafin og reglulega eftir það.

Repaglinid: irbesartan hefur möguleika á að hamla OATP1B1. Í klínískri rannsókn var greint frá því að irbesartan jók C_{max} 1,8-falt og AUC 1,3-falt fyrir repaglinid (hvarfefni OATP1B1) þegar gefið 1 klukkustund fyrir repaglinid. Í annarri rannsókn var ekki greint frá neinum lyfjahvarfafræðilegum milliverkunum sem skiptu máli þegar þessi tvö lyf voru gefin samhliða. Þess vegna gæti þurft að aðlaga skammta sykursýkisméðferðar eins og repaglinids (sjá kafla 4.4).

Viðbótarupplýsingar um milliverkanir irbesartans: Í klínískum rannsóknum breyttust lyfjahvörf irbesartans ekki við samtímis gjöf hýdróklórtíaziðs. Irbesartan er fyrst og fremst umbrotið af CYP2C9 og í minna mæli með myndun glúkúróníðs. Engar marktækar milliverkanir komu fram sem tengdust lyfhrifum eða lyfjahvörfum við samtímis gjöf irbesartans og warfaríns, lyfs sem er umbrotið af CYP2C9. Áhrif efna sem hvetja CYP2C9, eins og t.d. rifampicín, á lyfjahvörf irbesartans hafa ekki verið könnuð. Lyfjahvörf dígoxíns breyttust ekki við samtímis gjöf irbesartans.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Ekki er mælt með notkun angiótensín-II blokka á fyrsta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.4). Ekki má nota angiótensín-II blokka á öðrum og þriðja þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3 og 4.4).
--

Faraldsfræðileg gögn um hættuna á vansköpun af völdum ACE-hemla á fyrsta þriðjungi meðgöngu eru ekki fullnægjandi, hins vegar er ekki hægt að útiloka lítilla aukna áhættu. Engin faraldsfræðileg gögn eru til um áhættu við notkun angiótensín-II blokka en búast má við að hún sé svipuð fyrir þennan lyfjaflokk. Sjúklingar sem ráðgera að verða barnshafandi skulu skipta yfir í aðra blóðþrýstingslækkandi meðferð þar sem sýnt hefur verið fram á öryggi á meðgöngu, nema nauðsynlegt sé talið að halda áfram meðferð með angiótensín-II blokkum. Þegar þungun hefur verið staðfest skal tafarlaust hætta meðferð með angiótensín-II blokkum og hefja meðferð með öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum ef það á við.

Vitað er að notkun angíótensín-II blokka á öðrum og þriðja þriðjungi meðgöngu hefur skaðleg áhrif á fóstur (skert starfsemi nýrna, legvatnsbrestur, skert beinmyndun höfuðkúpu) og skaðleg áhrif á nýbura (nýrnabilun, lágþrýstingur, blóðkalíumhækkun). (Sjá kafla 5.3).

Mælt er með ómskoðun nýrna og höfuðkúpu ef angíótensín-II blokkar hafa verið notaðir frá öðrum þriðjungi meðgöngu.

Fylgjast skal vel með hvort lágþrýstingur komi fram hjá ungbörnum mæðra sem notað hafa angíótensín-II blokka (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Brjóstagjöf

Þar sem engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Karvea meðan á brjóstagjöf stendur er ekki mælt með notkun Karvea hjá konum sem hafa barn á brjósti. Ákjósanlegra er að veita lyfjameðferð þar sem nánari upplýsingar liggja fyrir varðandi öryggi, sérstaklega þegar um nýbura eða fyrirbura er að ræða.

Ekki er þekkt hvort irbesartan/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólki.

Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfhrif og eiturefnafræði hjá rottum sýna að irbesartan/umbrotsefni skiljast út í móðurmjólki (sjá ítarlegri upplýsingar í kafla 5.3).

Frjósemi

Irbesartan hafði engin áhrif á frjósemi meðhöndlaðra rotta eða afkvæma þeirra í skömmum sem eru allt að skömmum sem framkalla fyrstu merki um eiturverkun hjá foreldrum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Miðað við lyfhrif irbesartans er talið ólíklegt að það hafi áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Við akstur bifreiða eða stjórnun véla ætti að hafa í huga að í meðferð getur orðið vart við sundl eða þreytu.

4.8 Aukaverkanir

Í samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá sjúklingum með of háan blóðþrýsting var heildartíðni aukaverkana sambærileg hjá þeim sem fengu irbesartan (56,2%) og hjá þeim sem fengu lyfleysu (56,5%). Sjaldgæfara var að lyfjameðferð væri hætt vegna klínískra aukaverkana eða frávik á rannsóknarniðurstöðum hjá sjúklingum sem fengu irbesartan (3,3%) en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (4,5%). Tíðni aukaverkana var óháð skömmum (á ráðlögðu skammtabili), kyni, aldri, kynstofni eða meðferðarlengd.

Hjá 0,5% sykursýkisjúklinga með háþrýsting og örálbúmínimigu og eðlilega nýrnastarfsemi var greint frá réttstöðusundli og réttstöðuþrýstingsfalli (þ.e. sjaldgæft) en fleirum en þeim sem fengu lyfleysu.

Í eftirfarandi töflu eru birtar aukaverkanir sem greint var frá í samanburðarrannsóknnum með lyfleysu þar sem 1.965 háþrýstingssjúklingum var gefið irbesartan. Stjórnumerktar aukaverkanir (*) vísa til aukaverkana, sem komu að auki fram, hjá >2% sykursýkisjúklinga með langvinna nýrnabilun og verulega próteinmigu og oftár en hjá þeim sem fengu lyfleysu.

Tíðni aukaverkana, sem taldar eru upp hér fyrir neðan, er skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Að auki hefur verið greint frá aukaverkunum eftir markaðssetningu lyfsins. Um er að ræða upplýsingar sem fengist hafa með aukaverkanatilkynningum.

Blóð og eitlar

Tíðni ekki þekkt: Blóðleysi, blóðflagnafæð

Ónæmiskerfi

Tíðni ekki þekkt: Ofnæmisviðbrögð eins og ofsabjúgur, útbrot, ofsakláði, bráðaofnæmisviðbrögð, bráðaofnæmislost

Efnaskipti og næring

Tíðni ekki þekkt: Blóðkalíumhækkun, blóðsykurslækkun

Taugakerfi

Algengar: Sundl, réttstöðusundl*

Tíðni ekki þekkt: Svimi, höfuðverkur

Eyru og völungarhús

Tíðni ekki þekkt: Suð fyrir eyrum

Hjarta

Sjaldgæfar: Hraðtaktur

Æðar

Algengar: Réttstöðuprýstingsfall*

Sjaldgæfar: Andlitsroði

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

Sjaldgæfar: Hósti

Meltingarfæri

Algengar: Ógleði/uppköst

Sjaldgæfar: Niðurgangur, meltingartruflanir/brjóstsviði

Tíðni ekki þekkt: Bragðtruflun

Lifur og gall

Sjaldgæfar: Gula

Tíðni ekki þekkt: Lifrabólga, óeðlileg lifrarstarfsemi

Húð og undirhúð

Tíðni ekki þekkt: Hvítkornasundrandi æðabólga (leukocytoclastic vasculitis)

Stoðkerfi og stoðvefur

Algengar: Stoðkerfisverkir*

Tíðni ekki þekkt: Liðverkir, vöðvaverkir (í sumum tilvikum tengt aukningu á plasmapéttni kreatínkínasa), vöðvakrampar

Nýru og þvaggfæri

Tíðni ekki þekkt: Skert nýrnastarfsemi, þar með talin tilvik nýrnabilunar hjá sjúklingum í áhættu (sjá kafla 4.4)

Æxlunarfæri og brjóst

Sjaldgæfar: Kynlífsrangstarfsemi

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Algengar: Þreyta

Sjaldgæfar: Verkur fyrir brjósti

Rannsóknaniðurstöður

Mjög algengar: Blóðkalíumhækkun* kom oftast fram hjá sykursýkissjúklingum sem meðhöndlaðir voru með irbesartani en hjá þeim sem fengu lyfleysu. Hjá sykursýkissjúklingum með háþrýsting sem höfðu öralbúmínimigu og eðlilega nýrnastarfsemi kom blóðkalíumhækkun ($\geq 5,5$ mEq/L) fram hjá 29,4% sjúklinga sem fengu 300 mg af irbesartani og 22% sjúklinga í lyfleysuhópnum. Hjá sykursýkissjúklingum með langvinna nýrnabilun og verulega próteinmigu kom blóðkalíumhækkun ($\geq 5,5$ mEq/L) fram hjá 46,3% sjúklinga í irbesartanhópnum og 26,3% sjúklinga í lyfleysuhópnum.

Algengar: Marktæk hækkun á kreatínínasa í plasma var algeng (1,7%) hjá einstaklingum sem fengu irbesartan. Ekkert þessara tilvika var tengt greinanlegum klínískum aukaverkunum frá stoðkerfi.

Lækkun hemóglóbíns*, sem ekki skipti máli klínískt, kom fram hjá 1,7% sjúklinga með háþrýsting sem voru með langt gengna sykursýki með nýrnasjúkdómi og voru á irbesartan meðferð.

Börn

Í þriggja vikna tvíblindum fasa slembivalinnar rannsóknar á 318 börnum og unglingum á aldrinum 6-16 ára, sem höfðu háan blóðþrýsting, komu eftirtaldar aukaverkanir fram: Höfuðverkur (7,9%), lágþrýstingur (2,2%), sundl (1,9%), hósti (0,9%). Á 26-vikna tímabili þegar rannsóknin var opin (open-label period), sáust oftast eftirfarandi óeðlilegar rannsóknaniðurstöður: Hækkun gildi kreatíníns (6,5%) og hækkun gildi kreatínínasa (CK) hjá 2% barna, sem fengu lyfið.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Engin skaðleg áhrif komu fram hjá fullorðnum sem fengu skammta allt að 900 mg/sólarhring í 8 vikur. Líklegustu einkenni ofskömmtnunar eru talin vera lágþrýstingur og hraðtaktur; hægur hjartsláttur getur einnig komið fram vegna ofskömmtnunar. Engar sérstakar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um meðferð ofskömmtnunar Karvea. Fylgjast skal náið með sjúklingi og veita stuðnings- og einkenameðferð. Mælt er með því að gefa uppsölulyf og/eða framkvæma magaskolun. Við meðferð gegn ofskömmtnun getur verið gagnlegt að nota virk lyfjakol. Irbesartan skilst ekki út með blóðskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Angiótensín-II blokkar, óblandaðir.
ATC flokkur: C09C A04.

Verkunarháttur

Irbesartan er öflugur sértækur angiótensín-II (gerð AT₁) blokki, virkur eftir inntöku. Lyfið er talið blokka alla verkun angiótensíns-II sem tengist AT₁ viðtaka, án tillits til uppruna eða myndunarferils angiótensíns-II. Sértæk blokkun angiótensíns-II (AT₁) viðtaka leiðir til aukinnar plasmabéttni reníns og angiótensíns-II og lækkunar á plasmabéttni aldósteróns. Kalíumgildi í sermi breytist óverulega við ráðlagða skammta irbesartans eins sér. Irbesartan hamlar ekki ACE (kínínasa-II), ensími sem leiðir af sér angiótensín-II og brýtur einnig bradýkínín niður í óvirk umbrotsefni. Irbesartan þarf ekki að umbrotna til þess að verða virkt.

Klínísk virkni

Háþrýstingur

Irbesartan lækkar blóðþrýsting með lágmarksbreytingum á hjartsláttartíðni. Blóðþrýstingslækkun er skammtaháð séu skammtar gefnir einu sinni á sólarhring og hallast að jafnvægi við skammta hærrí en 300 mg. 150-300 mg skammtar gefnir einu sinni á sólarhring lækka blóðþrýsting, bæði í útafliggjandi og sitjandi stöðu við lægsta blóðgildi (þ.e. 24 klst. eftir skömmtum) að meðaltali um 8-13/5-8 mm Hg (slagbils/þanbils) meira en hjá þeim sem fengu lyfleysu.

Mesta lækkun blóðþrýstings næst venjulega innan 3-6 klst. eftir gjöf og blóðþrýstingslækkandi áhrif haldast að minnsta kosti í 24 klst. Eftir 24 klst. reyndist lækkun blóðþrýstings um 60-70% af hliðstæðri mestu verkun á þanbil og slagbil við ráðlagða skammta. 150 mg skammtur einu sinni á sólarhring olli svipaðri meðaltals- og lágmarkssvörun á 24 klst. og ef sama heildarmagn var gefið í tveimur skömmtum á sólarhring.

Blóðþrýstingslækkandi áhrif Karvea koma fram innan 1-2 vikna, hámarksáhrif nást 4-6 vikum eftir að meðferð hefst. Blóðþrýstingslækkandi verkun helst við langtímameðferð. Eftir að meðferð hefur verið hætt færast blóðþrýstingur smám saman að upphafsgildi. Afturkastsháþrýstingur hefur ekki sést (rebound hypertension).

Blóðþrýstingslækkandi áhrif irbesartans og þvagræsilyfja af tíazíð gerð eru samleggjandi. Hjá sjúklingum, þar sem ekki tekst að stjórna blóðþrýstingi á viðeigandi hátt með irbesartani eingöngu, verður frekari blóðþrýstingslækkun um 7-10/3-6 mm Hg (slagbils/þanbils) ef litlum skammti af hýdróklórtíazíði (12,5 mg) er bætt við gjöf af irbesartani einu sinni á sólarhring.

Aldur og kyn hafa ekki áhrif á verkun Karvea. Eins og hjá öðrum lyfjum sem hafa áhrif á renín-angiótensínkerfið, svara sjúklingar af svörtum kynstofni meðferð með irbesartani einu sér áberandi verr. Þegar irbesartan er gefið samtímis litlum skammti hýdróklórtíazíðs (t.d. 12,5 mg á sólarhring), nálgast blóðþrýstingslækkandi svörun sjúklinga af svörtum kynstofni þeirra sem eru hvítir.

Engin áhrif, sem hafa klíníska þýðingu, verða á þvagsýru í sermi eða útskilnaði þvagsýru með þvagi.

Börn

Blóðþrýstingslækkun var metin hjá 318 börnum og unglíngum á aldrinum 6-16 ára með háþrýsting eða áhættuþætti (sykursýki, fjölskyldusögu um háþrýsting) sem fengu 0,5 mg/kg (lítinn), 1,5 mg/kg (meðalstóran) eða 4,5 mg/kg (stóran) títraðan markskammt af irbesartani í 3 vikur. Eftir 3 vikur hafði fyrsta virknibreytan (primary efficacy variable), slagbilsþrýstingur í sitjandi stöðu (SeSBP (seated systolic blood pressure)), lækkað að meðaltali um 11,7 mmHg (lítill skammtur), 9,3 mmHg (meðalstór skammtur) og 13,2 mmHg (stór skammtur) frá upphafsgildi. Enginn marktækur munur sást á milli þessarra skammta. Leiðrétt meðaltalslækkun þanþrýstings í sitjandi stöðu (SeDBP) var eftirfarandi: 3,8 mmHg (lítill skammtur), 3,2 mmHg (meðalstór skammtur) og 5,6 mmHg (stór skammtur). Á næsta tveggja vikna tímabili var sjúklingum endurraðað með slembivali og fengu annaðhvort virkt lyf eða lyfleysu. Hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu jókst slagbilsþrýstingur í sitjandi stöðu um 2,4 mmHg og þanþrýstingur um 2,0 mmHg samanborið við +0,1 mmHg og -0,3 mmHg hjá þeim sem fengu irbesartan í öllum skömmtum (sjá kafla 4.2).

Háþrýstingur og sykursýki af gerð 2 með nýrnasjúkdómi

Rannsókn á irbesartani hjá sykursýkissjúklingum með nýrnakvilla (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial, IDNT) sýndi fram á að irbesartan hægir á framrás nýrnasjúkdóms hjá sjúklingum með langvarandi skerta nýrnastarfsemi og mikla próteinmigu. IDNT rannsóknin var tvíblind, lyfleysustýrð rannsókn á sjúkdómsástandi og dánartíðni þar sem borin voru saman Karvea, amlódípín og lyfleysa. Hjá 1.715 háþrýstingssjúklingum með sykursýki af gerð 2, próteinmigu ≥ 900 mg/sólarhring og kreatínín í sermi á bilinu 1,0-3,0 mg/dl voru rannsökuð langtímaáhrif (að meðaltali 2,6 ár) Karvea á framrás nýrnasjúkdóms og dánartíðni af hvaða ástæðu sem er. Skammtur hjá sjúklingum var aukinn úr 75 mg í 300 mg viðhaldsskammt af Karvea, úr 2,5 mg í 10 mg af amlódípíni eða lyfleysu að þolmörkum. Dæmigert fyrir sjúklinga í öllum meðferðarhópum var að þeir fengu á bilinu 2 til 4 gerðir háþrýstingslyfja (t.d. þvagræsilyf, beta-blokka, alfa-blokka) til þess að ná fyrirfram skilgreindu blóðþrýstingsmarkmiði sem nam $\leq 135/85$ mm Hg eða 10 mm Hg lækkun á slagbilsþrýstingi ef grunnlínan var > 160 mm Hg. Sextíu af hundraði (60%) sjúklinga í lyfleysuhópnum náðu þessum markþrýstingi, en talan var 76% og 78% hjá irbesartan- og amlódípínhópnum, hvorum um sig. Irbesartan dró marktækt úr hlutfallslegri hættu á samsettum endapunkti sem var tvöföldun kreatíníns í sermi, nýrnasjúkdómi á lokastigi (ESRD, end stage renal disease) eða dauða af hvaða ástæðu sem er.

Um 33% sjúklinga í irbesartanhópnum náðu samsettum endapunkti á lokastigi nýrnasjúkdóms, samanborið við 39% og 41% úr lyfleysu- og amlódípinhópum [20% minnkun á hlutfallslegri áhættu miðað við lyfleysu ($p = 0,024$) og 23% minnkun á hlutfallslegri áhættu miðað við amlódípin ($p = 0,006$)]. Við greiningu á einstökum þáttum aðalendapunktsins sáust ekki nein áhrif á dauða af hvaða ástæðu sem er, en fram kom jákvæð tilhneiging til að draga úr nýrnasjúkdómi á lokastigi (ESRD) og marktæk lækkun á tvöföldun á kreatíníni í sermi.

Metin voru meðferðaráhrif á undirhópa út frá kyni, kynstofni, aldri, hversu lengi sykursýki hafði staðið, blóðþrýstingi við grunnlínu, kreatíníni í sermi og útskilnaðarhraða albúmíns. Hjá konum og svörtum undirhópum sem voru 32% og 26% heildarþýðis í rannsókninni, hvor undirhópur um sig, var nýrnaávinningur ekki augljós þótt vikmörk útiloki hann ekki. Hvað varðar aukaendapunkta, svo sem lífshættuleg og minna hættuleg hjarta- og æðatilfelli, var enginn munur á hópunum þremur hjá heildarþýði, þótt vart yrði við aukna tíðni hjartadreps sem ekki var lífshættulegt hjá konum og lækkaða tíðni slíks hjartadreps hjá körlum í irbesartanhópnum miðað við lyfjagjöf með lyfleysu. Vart varð við aukna tíðni hjartadreps og heilaslags sem ekki var lífshættulegt hjá konum í irbesartanhópnum samanborið við amlódípinhópinn, en innlögnum á sjúkrahús vegna hjartabilunar fækkaði hjá heildarþýði. Ekki hefur þó fundist nein haldbær skýring á þessum niðurstöðum hjá konum.

Rannsókn á áhrifum irbesartans á örhalbúmínimigu hjá háþrýstingssjúklingum með sykursýki af gerð 2 (Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus, IRMA 2) sýndi að 300 mg af irbesartani hægja á framrás í verulega próteinmigu hjá sjúklingum með örhalbúmínimigu. IRMA 2 var lyfleysustýrð, tvíblind rannsókn á sjúkdómsástandi hjá 590 sjúklingum með sykursýki af gerð 2, örhalbúmínimigu (30-300 mg/sólarhring) og eðlilega nýrnastarfsemi (kreatínín í sermi $\leq 1,5$ mg/dl hjá körlum og $< 1,1$ mg/dl hjá konum). Í rannsókninni voru athuguð langtímaáhrif (2 ár) Karvea á framrás í klíniska (verulega) próteinmigu (útskilnaðarhraði albúmíns í þvagi > 300 mg/sólarhring og aukningu um a.m.k. 30% frá grunnlínu). Fyrirfram skilgreint blóðþrýstingsmarkmið var $\leq 135/85$ mm Hg. Viðbótarháþrýstingslyfjum (nema ACE-hemlum, angíótensín-II blokkum og díhýdrópýrídín kalsíumgangalokum) var bætt við eftir þörfum til þess að stuðla að því að blóðþrýstingsmarkmiði yrði náð. Svipaður blóðþrýstingur náðist í öllum meðferðarhópum, en færri einstaklingar í hópnum sem fékk 300 mg af irbesartani (5,2%) en í lyfleysuhóp (14,9%) eða hópnum sem fékk 150 mg af irbesartani (9,7%) enduðu með að fá augljósa próteinmigu, en þetta sýnir 70% minnkun á hlutfallslegri áhættu miðað við lyfleysu ($p = 0,0004$) hvað varðar stærri skammtinn. Ekki varð vart við að þessu fylgdi bati á gauksliunarhraða (GFR) á fyrstu þremur mánuðum meðferðar. Sú töl sem varð á framrás í klíniska próteinmigu var augljós strax eftir þrjú mánuði og hélst hún á 2 ára tímabilinu. Algengara var að albúmín í þvagi kæmist aftur í eðlilegt horf (< 30 mg/sólarhring) hjá hópnum sem fékk 300 mg af Karvea (34%) en þeim sem fengu lyfleysu (21%).

Tvöföld hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkerfinu

Í tveimur stórum slembiröðuðum samanburðarrannsóknum, ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) og VA NEPHRON D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) var samsett meðferð með ACE hemli og angíótensín II viðtakablokka rannsökuð.

ONTARGET rannsóknin var gerð hjá sjúklingum með sögu um hjarta- og æðasjúkdóm eða sjúkdóm í heilaeðum, eða sykursýki af tegund 2 ásamt vísbendingum um skemmdir í marklíffæri. VA NEPHRON D rannsóknin var gerð hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og nýrnakvilla vegna sykursýki.

Þessar rannsóknir sýndu engan marktækan ávinning af meðferð hvað varðar nýru og/eða hjarta- og æðakerfi eða dánartíðni en á hinn bóginn kom fram aukin hætta á blóðkalíumhækkun, bráðum nýrnaskaða og/eða lágþrýstingi samanborið við einlyfjameðferð.

Vegna líkra lyfhrifa þessara lyfja eiga þessar niðurstöður einnig við aðra ACE hemla og angíótensín II viðtakablokka.

Þess vegna skal ekki nota ACE hemla og angíótensín II viðtakablokka samhliða hjá sjúklingum með nýrnakvilla vegna sykursýki.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) rannsóknin var hönnuð til að kanna ávinning af því að bæta aliskireni við hefðbundna meðferð með ACE hemli eða angíótensín II viðtakablokka hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og langvinnan

nýrnasjúkdóm, hjarta- og æðasjúkdóm eða hvort tveggja. Rannsóknin var stöðvuð snemma vegna aukinnar hættu á aukaverkunum. Dauðsfall vegna hjarta- og æðasjúkdóms og heilablóðfall voru algengari hjá hópnum sem fékk aliskiren en hjá hópnum sem fékk lyfleysu og oftast var tilkynnt um aukaverkanir og þær alvarlegu aukaverkanir sem sérstaklega var fylgst með (blóðkalíumhækkun, lágþrýstingur og vanstarfsemi nýrna) hjá hópnum sem fékk aliskiren en hjá hópnum sem fékk lyfleysu.

5.2 Lyfjahlvörf

Frásög

Eftir inntöku, frásögast irbesartan vel: Rannsóknir á heildaraðgengi gáfu gildi um 60-80%. Samtímis neysla fæðu hefur óveruleg áhrif á aðgengi irbesartans.

Dreifing

Binding við plasmaprótein er um 96% með smávægilegri bindingu við blóðfrumuþætti. Dreifingarrúmmál er 53-93 lítrar.

Umbrot

Eftir inntöku eða gjöf í bláæð með ^{14}C irbesartani, má rekja 80-85% af geislamerktu lyfi í plasma til irbesartans á óbreyttu formi. Irbesartan umbrotnar í lifur með glúkúróníðsamtengingu og oxun. Aðalumbrotsefnið í blóðrás er irbesartan glúkúróníð (u.þ.b. 6%). *In vitro* rannsóknir benda til þess að irbesartan sé fyrst og fremst oxað með cýtókróm P450 ensíminu CYP2C9; ísóensímið CYP3A4 hefur óveruleg áhrif.

Línulegt/ólínulegt samband

Lyfjahlvörf irbesartans eru línuleg og skammtaháð á skammtabilinu 10 til 600 mg. Við skammta yfir 600 mg (tvöfaldan ráðlagðan hámarksskammt) eykst frásög minna en hlutfallslega; skýring á þessu er ekki þekkt. Hámarksþéttni í plasma næst 1,5-2 klst. eftir inntöku. Heildarúthreinsun úr líkamanum er 157-176 ml/mín. og nýrnaúthreinsun er 3-3,5 ml/mín. Helmingunartími lokaútskilnaðar irbesartans er 11-15 klst. Jafnvægi (steady-state) á plasmáþéttu næst innan 3 sólarhringa eftir að meðferð með einum skammti á sólarhring hefst. Takmarkað magn irbesartans safnast upp í plasma (< 20%) við endurtekna gjöf einu sinni á sólarhring. Í rannsókn kom fram dálítið hærri plasmáþéttu irbesartans hjá konum með háan blóðþrýsting. Þó kom enginn munur fram á helmingunartíma og uppsöfnun irbesartans. Ekki þarf að breyta skömmtum hjá konum. Gildi AUC og C_{\max} fyrir irbesartan reyndust einnig dálítið hærri hjá öldruðum (≥ 65 ára) en hjá yngri sjúklingum (18-40 ára). Þrátt fyrir það breyttist lokahelmingunartími óverulega. Ekki þarf að breyta skömmtum hjá öldruðum.

Brotthvarf

Irbesartan og umbrotsefni þess skiljast út bæði með galli og í gegnum nýru. Eftir annaðhvort inntöku eða gjöf í bláæð með ^{14}C irbesartani, kemur um 20% af geislamerktu efni fram í þvagi, en afgangurinn í hægðum. Minna en 2% af skammti skilst út með þvagi sem irbesartan á óbreyttu formi.

Börn

Lyfjahlvörf irbesartans voru metin hjá 23 börnum með háþrýsting eftir gjöf staks skammts eða eftir fleiri sólarhringsskammta irbesartans (2 mg/kg) allt að 150 mg á sólarhring að hámarki í fjórar vikur. Hægt var að bera lyfjahlvörf 21 þessara 23 barna saman við lyfjahlvörf hjá fullorðnum (tölf börn voru eldri en 12 ára, níu börn voru á aldrinum 6-12 ára). Niðurstöður sýndu að C_{\max} , AUC og úthreinsunarhraði voru sambærileg þeim sem sjást hjá fullorðnum sem fengu 150 mg irbesartans á sólarhring. Takmörkuð uppsöfnun irbesartans (18%) í plasma sást eftir endurtekna skammta sem gefnir voru einu sinni á sólarhring.

Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi eða hjá þeim sem gangast undir blóðskilun breytast lyfjahvarfastuðlar irbesartans óverulega. Irbesartan skilst ekki út með blóðskilun.

Skert lifrarstarfsemi

Hjá sjúklingum með væga eða meðalvæga skorpulifur breytast lyfjahvarfastuðlar irbesartans óverulega.

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Engin merki um óeðlileg eituráhrif hafa sést í líkamanum eða sérstökum líffærum við notkun lyfsins í ráðlögðum skömmtum. Í rannsóknum, ekki klínískum, með stóra skammta af irbesartani (≥ 250 mg/kg/sólarhring í rottum og ≥ 100 mg/kg/sólarhring í makakíöpum) varð lækkun á stuðlum rauðra blóðkorna (rauðkorna, blóðrauða, hematókrít). Við mjög stóra skammta (≥ 500 mg/kg/sólarhring) hafði irbesartan hvetjandi áhrif á hrörnun í nýrum (svo sem nýrna- og skjóðubólgu, þan í píplum, lútsækni í píplum (basophilic tubules), aukið magn þvagefnis og kreatínins í plasma) í rottum og makakíöpum sem, auk blóðþrýstingslækkandi áhrifa lyfsins, leiddi til minna gegnflæðis um nýrun. Enn fremur veldur irbesartan stækkun (hyperplasia/hypertrophy) á nærliggjandi frumum við gaukulfrumur (juxtaglomerular cells) (í rottum við ≥ 90 mg/kg/sólarhring, í makakíöpum ≥ 10 mg/kg/sólarhring). Allar þessar breytingar eru taldar vera vegna lyfhrifa irbesartans. Við meðferðarskammta af irbesartani fyrir menn virðist stækkun frumna nærliggjandi gaukulfrumum ekki hafa neina þýðingu.

Engin merki voru um stökkbreytingar, litningagalla (clastogenicity) eða krabbameinsvaldandi áhrif.

Engin áhrif á frjósemi og æxlun komu fram í rannsóknum, með irbesartan til inntöku, á karl- og kvenrottum, jafnvel í skömmtum sem ollu einhverjum eiturverkunum hjá foreldrum (frá 50 til 650 mg/kg/sólarhring) m.a. dauðsföllum við stærsta skammt. Engin marktæk áhrif á fjölda gulbúa, hreiðrun eða lifandi fóstur komu fram. Irbesartan hafði ekki áhrif á lifun, þroska eða æxlun afkvæma. Dýrarannsóknir benda til að geislamerkt irbesartan greinist hjá afkvæmum rotta og kanína. Irbesartan skilst út með mjólk hjá mjólkandi rottum.

Dýrarannsóknir með irbesartani sýndu skammvinn eituráhrif (aukin holmyndun í nýrnaskjóðum, þvagpípuþan eða húðbeðsþjúgur) hjá rottufóstrum en áhrif voru ekki merkjanleg eftir fæðingu. Hjá kanínum varð fósturlát eða snemmkomið uppsog við skammta sem ollu umtalsverðum eiturverkunum hjá móðurdýri, þar með talið dauðsfall. Engin vansköpun kom fram, hvorki hjá rottum né kanínum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Örkristallaður sellulósi
Kroskarmellósnatríum
Laktósa einhýdrat
Magnesíumsterat
Kísiltvíoxíðkvoða
Pregelatíneruð maíssterkja
Póloxamer 188

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30°C.

6.5 Gerð fláts og innihald

Öskjur með 14 töflum í PVC/PVDC/álþynnu.

Öskjur með 28 töflum í PVC/PVDC/álþynnu.

Öskjur með 56 töflum í PVC/PVDC/álþynnu.

Öskjur með 98 töflum í PVC/PVDC/álþynnu.

Öskjur með 56 x 1 töflu í PVC/PVDC/ál rifgötuðum stakskammtaþynnum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðirnar séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frakkland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/97/049/007-009

EU/1/97/049/012

EU/1/97/049/015

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 27. ágúst 1997

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 27. ágúst 2007

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>

1. HEITI LYFS

Karvea 75 mg filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 75 mg af irbesartani.

Hjálparefni með þekkta verkun: 25,50 mg af laktósa einhýdrati í hverri filmuhúðaðri töflu.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Hvít eða beinhvít, tvíkúpt og sporöskjulaga með inngreyptri mynd af hjarta á annarri hliðinni og númerið 2871 greypt á hinn hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Karvea er ætlað sem meðferð hjá fullorðnum við háþrýstingi.

Það er líka ætlað sem meðferð við nýrnasjúkdómi hjá fullorðnum sjúklingum með háþrýsting og sykursýki af gerð 2 sem hluti lyfjagjafar við háþrýstingi (sjá kafla 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Venjulegur upphafs- og viðhaldsskammtur sem mælt er með er 150 mg einu sinni á sólarhring, tekinn með eða án matar. Með því að gefa 150 mg skammt af Karvea einu sinni á sólarhring næst betri sólarhringsstjórn á blóðþrýstingi en með 75 mg skammti. Þó skal hafa í huga að gefa má sjúklingum sem eru í blóðskilun og þeim sem eru eldri en 75 ára 75 mg upphafsskammt.

Hjá þeim sjúklingum þar sem 150 mg skammtur einu sinni á sólarhring reynist ekki nægjanlegur má auka skammt Karvea í 300 mg eða gefa að auki annað blóðþrýstingslækkandi lyf (sjá kafla 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1). Sérstaklega má nefna að með því að gefa þvagræsilyf, t.d. hýdróklórtíazíð, að auki með Karvea fæst samanlögð verkun beggja lyfja (sjá kafla 4.5).

Við háþrýsting hjá sjúklingum með sykursýki af gerð 2 á að hefja meðferð með 150 mg af irbesartani einu sinni á sólarhring og hækka hana upp í 300 mg einu sinni á sólarhring sem æskilegan viðhaldsskammt við meðferð á nýrnasjúkdómi. Sýnt hefur verið fram á ávinning fyrir nýru af Karvea við háþrýstingi hjá sjúklingum með sykursýki af gerð 2. Þetta byggist á rannsóknum þar sem irbesartan var notað með öðrum háþrýstingslyfjum eftir þörfum til þess að ná markblóðþrýstingi (sjá kafla 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Hafa skal í huga að gefa sjúklingum í blóðskilun lægri upphafsskammt (75 mg) (sjá kafla 4.4).

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum hjá sjúklingum með væga eða meðallagi skerta lifrarstarfsemi. Engin klínísk reynsla er af notkun lyfsins hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

Aldraðir

Þrátt fyrir að íhuga beri að gefa sjúklingum eldri en 75 ára 75 mg upphafsskammt er að jafnaði ekki nauðsynlegt að breyta skömmtum hjá öldruðum.

Börn: Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Karvea hjá börnum á aldrinum 0 til 18 ára. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 4.8, 5.1 og 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna (sjá kafla 6.1).
Annar og þriðji þriðjungur meðgöngu (sjá kafla 4.4 og 4.6).

Ekki má nota Karvea samhliða lyfjum sem innihalda aliskiren hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (gaukulsíunarhraði (GFR) <60 ml/mín/1,73 m²) (sjá kafla 4.5 og 5.1).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Skert blóðrúmmál: Lágþrýstingur með einkennum, sérstaklega eftir fyrsta skammt, getur komið fram hjá sjúklingum sem hafa skert blóðrúmmál og/eða natríumskort eftir öflugra þvagræsandi meðferð, saltsnautt fæði, niðurgang eða uppköst. Slíkt heilsufarsástand á að lagfæra áður en Karvea er gefið.

Nýrnaháþrýstingur: Aukin áhætta alvarlegs lágþrýstings og nýrnabilunar er hjá sjúklingum með tvíhliða nýrnaslagæðaþrengsli eða þrengsli í nýrnaslagæð, þegar einungis annað nýra þeirra er starfhæft og þeir eru á meðferð með lyfjum sem verka á renín-angiótensín-aldósterón kerfið. Þótt þetta hafi ekki komið fram við notkun Karvea má búast við svipuðum áhrifum með angiótensín-II blokkum.

Skert nýrnastarfsemi og nýrnaígræðsla: Mælt er með að mæla kalíum- og kreatíníngildi í sermi reglulega, þegar Karvea er notað hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Engin reynsla er af notkun Karvea hjá sjúklingum sem nýlega hafa gengist undir nýrnaígræðslu.

Háþrýstingssjúklingar með sykursýki af gerð 2 og nýrnasjúkdóm: Áhrif irbesartans, bæði á sjúklinga með nýrna- og hjarta- og æðasjúkdóma, voru ekki þau sömu hjá öllum undirhópum við greiningu sem gerð var í rannsókninni á sjúklingum með langt genginn nýrnasjúkdóm. Einkum virtust þau koma að minna gagni hjá konum og sjúklingum sem ekki voru hvítir (sjá kafla 5.1).

Tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu: Visbendingar eru um að samhliðanotkun ACE hemla, angiótensín II viðtakablokka eða aliskirens auki hættu á blóðþrýstingslækkun, blóðkalíumhækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun). Tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu með samsettri meðferð með ACE hemlum, angiótensín II viðtakablokkum eða aliskireni er þess vegna ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5 og 5.1).

Ef meðferð sem tvöfaldar hömlun er talin bráðnauðsynleg, skal hún einungis fara fram undir eftirliti sérfræðings og með tíðu eftirliti með nýrnastarfsemi, blóðsöltum og blóðþrýstingi. Ekki skal nota ACE-hemla og angiótensín II viðtakablokka samhliða hjá sjúklingum með nýrnakvilla vegna sykursýki.

Blóðkalíumhækkun: Eins og önnur lyf sem hafa áhrif á renín-angíótensín-aldósterónkerfið getur blóðkalíumhækkun komið fram við notkun Karvea, sérstaklega ef skert nýrnastarfsemi, veruleg próteinmiga vegna nýrnasjúkdóms af völdum sykursýki og/eða hjartabilun er til staðar. Ráðlagt er að fylgjast grannt með kalíum í sermi hjá sjúklingum í áhættuhópum (sjá kafla 4.5).

Blóðsykurslækkun: Karvea gæti valdið blóðsykurslækkun, sérstaklega hjá sjúklingum með sykursýki. Hjá sjúklingum sem fá meðferð með insúlíni eða sykursýkislyfjum ætti að íhuga viðeigandi eftirlit með glúkósa í blóði; skammtaáðlögun insúlíns eða sykursýkislyfja gæti verið nauðsynleg þegar við á (sjá kafla 4.5).

Lítíum: Samtímis meðferð lítíums og Karvea er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5).

Ósæðar- og míturlokubrenslu, ofvaxtarhjartavöðvakvilli með teppu (obstructive hypertrophic cardiomyopathy): Eins og með önnur æðavíkkandi lyf þarf að gæta sérstakrar varúðar hjá sjúklingum með ósæðar- eða míturlokubrenslu eða ofvaxtarhjartavöðvakvilla með teppu.

Aldósterónheilkenni: Lyf við of háum blóðþrýstingi, sem verka með því að hemja renín-angíótensín-kerfið, verka að öllu jöfnu ekki á sjúklinga með aldósterónheilkenni. Því er notkun Karvea ekki ráðlögð.

Almennt: Hjá sjúklingum, þar sem æðan (vascular tone) og nýrnastarfsemi eru aðallega háð virkni renín-angíótensín-aldósterónkerfisins (t.d. sjúklingum með alvarlega hjartabilun eða undirliggjandi nýrnasjúkdóm, þar með töldum nýrnaslagæðarþrenslum), hefur meðferð með ACE-hemlum eða angíótensín-II blokkum sem hafa áhrif á þetta kerfi verið tengd bráðum lágþrýstingi, aukningu köfnunarefnis í blóði, þvagþurrð og í örfáum tilvikum bráðri nýrnabilun (sjá kafla 4.5). Eins og við á um önnur blóðþrýstingslækkandi lyf getur mikil blóðþrýstingslækkun hjá sjúklingum með kransæðasjúkdóma eða hjarta- og æðasjúkdóma með blóðþurrð valdið hjartadrepum (myocardial infarction) eða heilablóðfalli.

Eins og sést hefur hjá ACE-hemlum er irbesartan og hinir angíótensín-blokkarnir bersýnilega ekki eins virkir við að lækka blóðþrýsting hjá svörtum einstaklingum og þeim sem ekki eru svartir, hugsanlega vegna hærri tíðni af lágu renínástandi hjá svörtu þýði með háþrýsting (sjá kafla 5.1).

Meðganga: Ekki skal hefja meðferð með angíótensín-II blokkum á meðgöngu. Sjúklingar sem ráðgera að verða barnshafandi skulu skipta yfir í aðra blóðþrýstingslækkandi meðferð þar sem sýnt hefur verið fram á öryggi á meðgöngu, nema nauðsynlegt sé talið að halda áfram meðferð með angíótensín-II blokkum. Þegar þungun hefur verið staðfest skal tafarlaust hætta meðferð með angíótensín-II blokkum og hefja meðferð með öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum ef það á við (sjá kafla 4.3 og 4.6).

Börn: Irbesartan hefur verið rannsakað hjá börnum á aldrinum 6 til 16 ára en fyrirliggjandi upplýsingar nægja ekki til að styðja notkun þess hjá börnum fyrir en frekari upplýsingar liggja fyrir (sjá kafla 4.8, 5.1 og 5.2).

Hjálparefni:

Karvea 75 mg filmuhúðuð tafla inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Karvea 75 mg filmuhúðuð tafla inniheldur natríum. Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Þvagræsilyf og önnur blóðþrýstingslækkandi lyf: Önnur blóðþrýstingslækkandi lyf geta aukið blóðþrýstingslækkandi áhrif irbesartans; þó hefur samtímis gjöf Karvea og annarra blóðþrýstingslækkandi lyfja eins og beta-blokka, langverkandi kalsíumgangaloka og tíazið þvagræsilyfja reynst örugg. Fyrri meðferð með stórum skömmtum þvagræsilyfja getur valdið skerðingu blóðrúmmáls og hættu á blóðþrýstinglækkun við upphaf Karvea meðferðar (sjá kafla 4.4).

Lyf sem innihalda aliskiren eða ACE-hemlar: Upplýsingar úr klínískri rannsókn hafa sýnt að tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu með samsettri meðferð með ACE hemlum, angiótensín II viðtakablokkum eða aliskireni tengist hærrí títíni aukaverkana eins og blóðþrýstingslækkun, blóðkalíumhækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun) samanborið við notkun á einu lyfi sem hamlar renín-angiótensín-aldósterónkerfinu (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

Kalíumuppbót og kalíumsparandi þvagræsilyf: Með hliðsjón af notkun annarra lyfja sem hafa áhrif á renín-angiótensín kerfið, getur samtímis notkun kalíumsparandi þvagræsilyfja, kalíumuppbótar, saltuppbótar sem inniheldur kalíum eða annarra lyfja sem auka kalíumgildi í sermi (t.d. heparín) valdið aukningu á kalíum í sermi og er því ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4).

Lítíum: Við samtímis gjöf lítíums og ACE-hemla hefur orðið vart hækkunar á lítíumgildum í sermi, sem gekk til baka og eiturverkana. Örsjaldan hefur verið greint frá svipuðum áhrifum með irbesartani. Þess vegna er þessi samsetning ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4). Ef þessi samsetning er nauðsynleg er ráðlagt að fylgjast vandlega með lítíumgildum í sermi.

Bólguueyðandi gígtarlyf: Þegar angiótensín II blokkar eru gefnir samtímis bólguueyðandi gígtarlyfjum (t.d. sértækum COX-2 hemlum, asetýlsalicýlsýru (> 3 g/sólarhring) og ósértækum bólguueyðandi gígtarlyfjum) getur dregið úr blóðþrýstingslækkandi áhrifum.

Eins og gildir um ACE-hemla getur samhliða notkun angiótensín-II blokka og bólguueyðandi gígtarlyfja leitt til aukinnar hættu á skerðingu nýrnastarfsemi, þ.á m. mögulegrar bráðrar nýrnabilunar, og aukningar á kalíum í sermi, sérstaklega hjá sjúklingum sem hafa lélega nýrnastarfsemi fyrir. Þessa samsetningu á að nota með varúð, sérstaklega hjá öldruðum. Sjúklingar verða að vera í vökvafjafnvægi og íhuga þarf að fylgjast með nýrnastarfsemi eftir að samhliða meðferð er hafin og reglulega eftir það.

Repaglinid: irbesartan hefur möguleika á að hamla OATP1B1. Í klínískri rannsókn var greint frá því að irbesartan jók C_{max} 1,8-falt og AUC 1,3-falt fyrir repaglinid (hvarfefni OATP1B1) þegar gefið 1 klukkustund fyrir repaglinid. Í annarri rannsókn var ekki greint frá neinum lyfjahvarfafræðilegum milliverkunum sem skiptu máli þegar þessi tvö lyf voru gefin samhliða. Þess vegna gæti þurft að aðlaga skammta sykursýkismeðferðar eins og repaglinids (sjá kafla 4.4).

Viðbótarupplýsingar um milliverkanir irbesartans: Í klínískum rannsóknum breyttust lyfjahvörf irbesartans ekki við samtímis gjöf hýdróklórtíaziðs. Irbesartan er fyrst og fremst umbrotið af CYP2C9 og í minna mæli með myndun glúkúróníðs. Engar marktækar milliverkanir komu fram sem tengdust lyfhrifum eða lyfjahvörfum við samtímis gjöf irbesartans og warfaríns, lyfs sem er umbrotið af CYP2C9. Áhrif efna sem hvetja CYP2C9, eins og t.d. rifampicín, á lyfjahvörf irbesartans hafa ekki verið könnuð. Lyfjahvörf dígoxíns breyttust ekki við samtímis gjöf irbesartans.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Ekki er mælt með notkun angiótensín-II blokka á fyrsta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.4). Ekki má nota angiótensín-II blokka á öðrum og þriðja þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3 og 4.4).
--

Faraldsfræðileg gögn um hættuna á vansköpun af völdum ACE-hemla á fyrsta þriðjungi meðgöngu eru ekki fullnægjandi, hins vegar er ekki hægt að útiloka lítilla aukna áhættu. Engin faraldsfræðileg gögn eru til um áhættu við notkun angiótensín II blokka en búast má við að hún sé svipuð fyrir þennan lyfjaflokk. Sjúklingar sem ráðgera að verða barnshafandi skulu skipta yfir í aðra blóðþrýstingslækkandi meðferð þar sem sýnt hefur verið fram á öryggi á meðgöngu, nema nauðsynlegt sé talið að halda áfram meðferð með angiótensín-II blokkum. Þegar þungun hefur verið staðfest skal tafarlaust hætta meðferð með angiótensín-II blokkum og hefja meðferð með öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum ef það á við.

Vitað er að notkun angíótensín-II blokka á öðrum og þriðja þriðjungi meðgöngu hefur skaðleg áhrif á fóstur (skert starfsemi nýrna, legvatnsbrestur, skert beinmyndun höfuðkúpu) og skaðleg áhrif á nýbura (nýrnabilun, lágþrýstingur, blóðkalíumhækkun). (Sjá kafla 5.3).

Mælt er með ómskoðun nýrna og höfuðkúpu ef angíótensín-II blokkar hafa verið notaðir frá öðrum þriðjungi meðgöngu.

Fylgjast skal vel með hvort lágþrýstingur komi fram hjá ungbörnum mæðra sem notað hafa angíótensín-II blokka (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Brjóstgjöf

Þar sem engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Karvea meðan á brjóstgjöf stendur er ekki mælt með notkun Karvea hjá konum sem hafa barn á brjósti. Ákjósanlegra er að veita lyfjameðferð þar sem nánari upplýsingar liggja fyrir varðandi öryggi, sérstaklega þegar um nýbura eða fyrirbura er að ræða.

Ekki er þekkt hvort irbesartan/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólk.

Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfhrif og eiturefnafræði hjá rottum sýna að irbesartan/umbrotsefni skiljast út í móðurmjólk (sjá ítarlegri upplýsingar í kafla 5.3).

Frjósemi

Irbesartan hafði engin áhrif á frjósemi meðhöndlaðra rotta eða afkvæma þeirra í skömmum sem eru allt að skömmum sem framkalla fyrstu merki um eiturverkun hjá foreldrum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Miðað við lyfhrif irbesartans er talið ólíklegt að það hafi áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Við akstur bifreiða eða stjórnun véla ætti að hafa í huga að í meðferð getur orðið vart við sundl eða þreytu.

4.8 Aukaverkanir

Í samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá sjúklingum með of háan blóðþrýsting var heildartíðni aukaverkana sambærileg hjá þeim sem fengu irbesartan (56,2%) og hjá þeim sem fengu lyfleysu (56,5%). Sjaldgæfara var að lyfjameðferð væri hætt vegna klínískra aukaverkana eða frávika á rannsóknarniðurstöðum hjá sjúklingum sem fengu irbesartan (3,3%) en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (4,5%). Tíðni aukaverkana var óháð skömmum (á ráðlögðu skammtabili), kyni, aldri, kynstofni eða meðferðarlengd.

Hjá 0,5% sykursýkisjúklinga með háþrýsting og öralbúmínmigu og eðlilega nýrnastarfsemi var greint frá réttstöðusundli og réttstöðuþrýstingsfalli (þ.e. sjaldgæft) en fleirum en þeim sem fengu lyfleysu.

Í eftirfarandi töflu eru birtar aukaverkanir sem greint var frá í samanburðarrannsóknnum með lyfleysu þar sem 1.965 háþrýstingssjúklingum var gefið irbesartan. Stjórnumerktar aukaverkanir (*) vísa til aukaverkana, sem komu að auki fram, hjá >2% sykursýkisjúklinga með langvinna nýrnabilun og verulega próteinmigu og oftast en hjá þeim sem fengu lyfleysu.

Tíðni aukaverkana, sem taldar eru upp hér fyrir neðan, er skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Að auki hefur verið greint frá aukaverkunum eftir markaðssetningu lyfsins. Um er að ræða upplýsingar sem fengist hafa með aukaverkanatilkyningum.

Blóð og eitlar

Tíðni ekki þekkt: Blóðleysi, blóðflagnafæð

Ónæmiskerfi

Tíðni ekki þekkt: Ofnæmisviðbrögð eins og ofsabjúgur, útbrot, ofsakláði, bráðaofnæmisviðbrögð, bráðaofnæmislost

Efnaskipti og næring

Tíðni ekki þekkt: Blóðkalíumhækkun, blóðsykurslækkun

Taugakerfi

Algengar: Sundl, réttstöðusundl*

Tíðni ekki þekkt: Svimi, höfuðverkur

Eyru og völundarhús

Tíðni ekki þekkt: Suð fyrir eyrum

Hjarta

Sjaldgæfar: Hraðtaktur

Æðar

Algengar: Réttstöðuþrýstingsfall*

Sjaldgæfar: Andlitsroði

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

Sjaldgæfar: Hósti

Meltingarfæri

Algengar: Ógleði/uppköst

Sjaldgæfar: Niðurgangur, meltingartruflanir/brjóstsviði

Tíðni ekki þekkt: Bragðtruflun

Lifur og gall

Sjaldgæfar: Gula

Tíðni ekki þekkt: Lifrabólga, óeðlileg lifrarstarfsemi

Húð og undirhúð

Tíðni ekki þekkt: Hvítkornasundrandi æðabólga (leukocytoclastic vasculitis)

Stoðkerfi og stoðvefur

Algengar: Stoðkerfisverkir*

Tíðni ekki þekkt: Liðverkir, vöðvaverkir (í sumum tilvikum tengt aukningu á plasmabéttni kreatínínasa), vöðvakrampar

Nýru og þvaggfæri

Tíðni ekki þekkt: Skert nýrmastarfsemi, þar með talin tilvik nýrnabilunar hjá sjúklingum í áhættu (sjá kafla 4.4)

Æxlunarfæri og brjóst

Sjaldgæfar: Kynlífsrangstarfsemi

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Algengar: Preyta
Sjaldgæfar: Verkur fyrir brjósti

Rannsóknaniðurstöður

Mjög algengar: Blóðkalíumhækkun* kom oftast fram hjá sykursýkissjúklingum sem meðhöndlaðir voru með irbesartani en hjá þeim sem fengu lyfleysu. Hjá sykursýkissjúklingum með háþrýsting sem höfðu öraltímínigum og eðlilega nýrnastarfsemi kom blóðkalíumhækkun ($\geq 5,5$ mEq/L) fram hjá 29,4% sjúklinga sem fengu 300 mg af irbesartani og 22% sjúklinga í lyfleysuhópnum. Hjá sykursýkissjúklingum með langvinna nýrnabilun og verulega próteinmigu kom blóðkalíumhækkun ($\geq 5,5$ mEq/L) fram hjá 46,3% sjúklinga í irbesartanhópnum og 26,3% sjúklinga í lyfleysuhópnum.

Algengar: Marktæk hækkun á kreatínínasa í plasma var algeng (1,7%) hjá einstaklingum sem fengu irbesartan. Ekkert þessara tilvika var tengt greinanlegum klínískum aukaverkunum frá stoðkerfi. Lækkun hemóglóbíns*, sem ekki skipti máli klínískt, kom fram hjá 1,7% sjúklinga með háþrýsting sem voru með langt gengna sykursýki með nýrnasjúkdómi og voru á irbesartan meðferð.

Börn

Í þriggja vikna tvíblindum fasa slembivalinnar rannsóknar á 318 börnum og unglíngum á aldrinum 616 ára, sem höfðu háan blóðþrýsting, komu eftirtaldir aukaverkanir fram: Höfuðverkur (7,9%), lágþrýstingur (2,2%), sundl (1,9%), hósti (0,9%). Á 26-vikna tímabili þegar rannsóknin var opin (open-label period) sáust oftast eftirfarandi óeðlilegar rannsóknaniðurstöður: Hækkun gildi kreatíníns (6,5%) og hækkun gildi kreatínínasa (CK) hjá 2% barna sem fengu lyfið.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Engin skaðleg áhrif komu fram hjá fullorðnum sem fengu skammta allt að 900 mg/sólarhring í 8 vikur. Líklegustu einkenni ofskömmunar eru talin vera lágþrýstingur og hraðtaktur; hægur hjartsláttur getur einnig komið fram vegna ofskömmunar. Engar sérstakar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um meðferð ofskömmunar Karvea. Fylgjast skal náið með sjúklingi og veita stuðnings- og einkenameðferð. Mælt er með því að gefa uppsólulyf og/eða framkvæma magaskolon. Við meðferð gegn ofskömmun getur verið gagnlegt að nota virk lyfjakol. Irbesartan skilst ekki út með blóðskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Angíótensín-II blokkar, óblandaðir.
ATC flokkur: C09C A04.

Verkunarháttur

Irbesartan er öflugur sértækur angíótensín-II (gerð AT₁) blokki, virkur í inntöku. Lyfið er talið blokka alla verkun angíótensíns-II sem tengist AT₁ viðtaka, án tillits til uppruna eða myndunarferils angíótensíns-II. Sértæk blokkun angíótensíns-II (AT₁) viðtaka leiðir til aukinnar plasmabéttni reníns og angíótensíns-II og lækkunar á plasmabéttni aldósteróns. Kalíumgildi í sermi breytist óverulega við ráðlagða skammta irbesartans eins sér. Irbesartan hamlar ekki ACE (kínínasa-II), ensími sem leiðir af

sér angíótensín-II og brýtur einnig bradykínín niður í óvirk umbrotsefni. Irbesartan þarf ekki að umbrotna til þess að verða virkt.

Klínísk virkni

Háþrýstingur

Irbesartan lækkar blóðþrýsting með lágmarksbreytingum á hjartsláttartíðni. Blóðþrýstingslækkun er skammtaháð séu skammtar gefnir einu sinni á sólarhring og hallast að jafnvægi við skammta hærrí en 300 mg. 150/300 mg skammtar gefnir einu sinni á sólarhring lækka blóðþrýsting bæði í útafliggjandi og sitjandi stöðu við lægsta blóðgildi (þ.e. 24 klst. eftir skömmtum) að meðaltali um 8-13/5-8 mm Hg (slagbils/þanbils) meira en hjá þeim sem fengu lyfleysu.

Mesta lækkun blóðþrýstings næst venjulega innan 3-6 klst. eftir gjöf og blóðþrýstingslækkandi áhrif haldast að minnsta kosti í 24 klst. Eftir 24 klst. reyndist lækkun blóðþrýstings um 60-70% af hliðstæðri mestu verkun á þanbil og slagbil við ráðlagða skammta. 150 mg skammtur einu sinni á sólarhring olli svipaðri meðaltals- og lágmarkssvörun á 24 klst. og ef sama heildarmagn var gefið í tveimur skömmtum á sólarhring.

Blóðþrýstingslækkandi áhrif Karvea koma fram innan 1-2 vikna, hámarksáhrif nást 4-6 vikum eftir að meðferð hefst. Blóðþrýstingslækkandi verkun helst við langtímameðferð. Eftir að meðferð hefur verið hætt færast blóðþrýstingur smám saman að upphafsgildi. Afturkastsháþrýstingur hefur ekki sést (rebound hypertension).

Blóðþrýstingslækkandi áhrif irbesartans og þvagræsilyfja af tíazið gerð eru samleggjandi. Hjá sjúklingum, þar sem ekki tekst að stjórna blóðþrýstingi á viðeigandi hátt með irbesartani eingöngu, verður, frekari blóðþrýstingslækkun um 7-10/3-6 mm Hg (slagbils/þanbils) ef litlum skammti af hýdróklórtíaziði (12,5 mg) er bætt við gjöf irbesartani einu sinni á sólarhring.

Aldur og kyn hafa ekki áhrif á verkun Karvea. Eins og hjá öðrum lyfjum sem hafa áhrif á renín-angíótensínkerfið, svara sjúklingar af svörtum kynstofni meðferð með irbesartani einu sér áberandi verr. Þegar irbesartan er gefið samtímis litlum skammti hýdróklórtíaziðs (t.d. 12,5 mg á sólarhring), nálgast blóðþrýstingslækkandi svörun sjúklinga af svörtum kynstofni þeirra sem eru hvítir.

Engin áhrif, sem hafa klíníska þýðingu, verða á þvagsýru í sermi eða útskilnaði þvagsýru með þvagi.

Börn

Blóðþrýstingslækkun var metin hjá 318 börnum og unglíngum á aldrinum 6-16 ára með háþrýsting eða áhættuþætti (sykursýki, fjölskyldusögu um háþrýsting) sem fengu 0,5 mg/kg (lítinn), 1,5 mg/kg (meðalstóran) eða 4,5 mg/kg (stóran) títraðan marksskammt af irbesartani í 3 vikur. Eftir 3 vikur hafði fyrsta virknibreytan (primary efficacy variable), slagbilsþrýstingur í sitjandi stöðu (SeSBP (seated systolic blood pressure)), lækkað að meðaltali um 11,7 mmHg (lítill skammtur), 9,3 mmHg (meðalstór skammtur) og 13,2 mmHg (stór skammtur) frá upphafsgildi. Enginn marktækur munur sást á milli þessarra skammta. Leiðrétt meðaltalslækkun þanþrýstings í sitjandi stöðu (SeDBP) var eftirfarandi: 3,8 mmHg (lítill skammtur), 3,2 mmHg (meðalstór skammtur) og 5,6 mmHg (stór skammtur). Á næsta tveggja vikna tímabili var sjúklingum endurraðað með slembivali og fengu annaðhvort virkt lyf eða lyfleysu. Hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu jókst slagbilsþrýstingur í sitjandi stöðu um 2,4 mmHg og þanþrýstingur um 2,0 mmHg samanborið við +0,1 mmHg og -0,3 mmHg hjá þeim sem fengu irbesartan í öllum skömmtum (sjá kafla 4.2).

Háþrýstingur og sykursýki af gerð 2 með nýrnasjúkdómi

Rannsókn á irbesartani hjá sykursýkissjúklingum með nýrnakvilla (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial, IDNT) sýndi fram á að irbesartan hægir á framrás nýrnasjúkdóms hjá sjúklingum með langvarandi skerta nýrnastarfsemi og mikla próteinmigu. IDNT rannsóknin var tvíblind, lyfleysustýrð rannsókn á sjúkdómsástandi og dánartíðni þar sem borin voru saman Karvea, amlódípín og lyfleysa. Hjá 1.715 háþrýstingssjúklingum með sykursýki af gerð 2, próteinmigu ≥ 900 mg/sólarhring og kreatínín í sermi á bilinu 1,0-3,0 mg/dl voru rannsökuð langtímaáhrif (að meðaltali 2,6 ár) Karvea á framrás nýrnasjúkdóms og dánartíðni af hvaða ástæðu sem er. Skammtur hjá sjúklingum var aukinn úr 75 mg í 300 mg viðhaldsskammt af Karvea, úr 2,5 mg í 10 mg af amlódípíni eða lyfleysu að þolmörkum. Dæmigert fyrir sjúklinga í öllum meðferðarhópum var að þeir fengu á bilinu 2 til 4 gerðir háþrýstingslyfja (t.d. þvagræsilyf, beta-blokka, alfa-blokka) til þess að ná fyrirfram skilgreindu blóðþrýstingsmarkmiði sem nam $\leq 135/85$ mm Hg eða 10 mm Hg lækkun á slagbilsþrýstingi ef grunnlínan var > 160 mm Hg. Sextíu af hundraði (60%) sjúklinga í lyfleysuhópnum náðu þessum

markþrýstingi, en talan var 76% og 78% hjá irbesartan og amlódípinhópunum, hvorum um sig. Irbesartan dró marktækt úr hlutfallslegri hættu á samsettum endapunkti sem var tvöföldun kreatínins í sermi, nýrnasjúkdómi á lokastigi (ESRD, end stage renal disease) eða dauða af hvaða ástæðu sem er. Um 33% sjúklinga í irbesartanhópnum náðu samsettum endapunkti á lokastigi nýrnasjúkdóms, samanborið við 39% og 41% úr lyfleysu- og amlódípinhópum [20% minnkun á hlutfallslegri áhættu miðað við lyfleysu ($p = 0,024$) og 23% minnkun á hlutfallslegri áhættu miðað við amlódípin ($p = 0,006$)]. Við greiningu á einstökum þáttum aðalendapunktsins, sáust ekki nein áhrif á dauða af hvaða ástæðu sem er, en fram kom jákvæð tilhneiging til að draga úr nýrnasjúkdómi á lokastigi (ESRD) og marktæk lækkun á tvöföldun á kreatíníni í sermi.

Metin voru meðferðaráhrif á undirhópa út frá kyni, kynstofni, aldri, hversu lengi sykursýki hafði staðið, blóðþrýstingi við grunnlínu, kreatíníni í sermi og útskilnaðarhraða albúmíns. Hjá konum og svörtum undirhópum sem voru 32% og 26% heildarþýðis í rannsókninni, hvor undirhópur um sig, var nýrnaávinningur ekki augljós þótt vikmörk útiloki hann ekki. Hvað varðar aukaendapunkta, svo sem lífshættuleg og minna hættuleg hjarta- og æðatilfelli, var enginn munur á hópunum þremur hjá heildarþýði, þótt vart yrði við aukna tíðni hjartadreps sem ekki var lífshættulegt hjá konum og lækkaða tíðni slíks hjartadreps hjá körlum í irbesartanhópnum miðað við lyfjagjöf með lyfleysu. Vart varð við aukna tíðni hjartadreps og heilaslags sem ekki var lífshættulegt hjá konum í irbesartanhópnum samanborið við amlódípinhópinn, en innlögnum á sjúkrahús vegna hjartabilunar fækkaði hjá heildarþýði. Ekki hefur þó fundist nein haldbær skýring á þessum niðurstöðum hjá konum.

Rannsókn á áhrifum irbesartans á örálbumínigju hjá háþrýstingssjúklingum með sykursýki af gerð 2 (Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus, IRMA 2) sýndi að 300 mg af irbesartani hægja á framrás í verulega próteinigju hjá sjúklingum með örálbumínigju. IRMA 2 var lyfleysustýrð, tvíblind rannsókn á sjúkdómsástandi hjá 590 sjúklingum með sykursýki af gerð 2, örálbumínigju (30-300 mg/sólarhring) og eðlilega nýrnastarfsemi (kreatínín í sermi $\leq 1,5$ mg/dl hjá körlum og $< 1,1$ mg/dl hjá konum). Í rannsókninni voru athuguð langtímaáhrif (2 ár) Karvea á framrás í klíniska (verulega) próteinigju (útskilnaðarhraði albúmíns í þvagi > 300 mg/sólarhring og aukning um a.m.k. 30% frá grunnlínu). Fyrirfram skilgreint blóðþrýstingsmarkmið var $\leq 135/85$ mm Hg. Viðbótarháþrýstingslyfjum (nema ACE-hemlum, angíótensín-II blokkum og díhýdrópýrídín kalsíumgangalokum) var bætt við eftir þörfum til þess að stuðla að því að blóðþrýstingsmarkmiði yrði náð. Svipaður blóðþrýstingur náðist í öllum meðferðarhópum, en færri einstaklingar í hópnum sem fékk 300 mg af irbesartani (5,2%) en í lyfleysuhóp (14,9%) eða hópnum sem fékk 150 mg af irbesartani (9,7%) enduðu með að fá augljósa próteinigju, en þetta sýnir 70% minnkun á hlutfallslegri áhættu miðað við lyfleysu ($p = 0,0004$) hvað varðar stærri skammtinn. Ekki varð vart við að þessu fylgdi bati á gaukslíunarhraða (GFR) á fyrstu þremur mánuðum meðferðar. Sú töf sem varð á framrás í klíniska próteinigju var augljós strax eftir þrjú mánuði og hélst hún á 2 ára tímabilinu. Algengara var að albúmín í þvagi kæmist aftur í eðlilegt horf (< 30 mg/sólarhring) hjá hópnum sem fékk 300 mg af Karvea (34%) en þeim sem fengu lyfleysu (21%).

Tvöföld hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkerfinu

Í tveimur stórum slembiröðduðum samanburðarrannsóknum, ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) og VA NEPHRON D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) var samsett meðferð með ACE hemli og angíótensín II viðtakablokka rannsökuð.

ONTARGET rannsóknin var gerð hjá sjúklingum með sögu um hjarta- og æðasjúkdóm eða sjúkdóm í heilaæðum, eða sykursýki af tegund 2 ásamt vísbendingum um skemmdir í marklíffæri. VA NEPHRON D rannsóknin var gerð hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og nýrnakvilla vegna sykursýki.

Þessar rannsóknir sýndu engan marktækan ávinning af meðferð hvað varðar nýru og/eða hjarta- og æðakerfi eða dánartíðni en á hinn bóginn kom fram aukin hætta á blóðkalíumhækkun, bráðum nýrnaskaða og/eða lágþrýstingi samanborið við einlyfjameðferð.

Vegna líkra lyfhrifa þessara lyfja eiga þessar niðurstöður einnig við aðra ACE hemla og angíótensín II viðtakablokka.

Þess vegna skal ekki nota ACE hemla og angíótensín II viðtakablokka samhliða hjá sjúklingum með nýrnakvilla vegna sykursýki.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) rannsóknin var hönnuð til að kanna ávinning af því að bæta aliskireni við hefðbundna meðferð með ACE hemli eða angiotensín II viðtakablokka hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og langvinnan nýrnasjúkdóm, hjarta- og æðasjúkdóm eða hvort tveggja. Rannsóknin var stöðvuð snemma vegna aukinnar hættu á aukaverkunum. Dauðsfall vegna hjarta- og æðasjúkdóms og heilablóðfall voru algengari hjá hópnum sem fékk aliskiren en hjá hópnum sem fékk lyfleysu og oftast var tilkynnt um aukaverkanir og þær alvarlegu aukaverkanir sem sérstaklega var fylgst með (blóðkalíumhækkun, lágþrýstingur og vanstarfsemi nýrna) hjá hópnum sem fékk aliskiren en hjá hópnum sem fékk lyfleysu.

5.2 Lyfjahlvörð

Frásog

Eftir inntöku, frásogast irbesartan vel: Rannsóknir á heildaraðgengi gáfu gildi um 60-80%. Samtímis neysla fæðu hefur óveruleg áhrif á aðgengi irbesartans.

Dreifing

Binding við plasmaprótein er um 96% með smávægilegri bindingu við blóðfrumuþætti. Dreifingarrúmmál er 53-93 lítrar.

Umbrot

Eftir inntöku eða gjöf í bláæð með ^{14}C irbesartani, má rekja 80-85% af geislamerktu lyfi í plasma til irbesartans á óbreyttu formi. Irbesartan umbrotnar í lifur með glúkúróníðsamtengingu og oxun. Aðalumbrotsefnið í blóðrás er irbesartan glúkúróníð (u.þ.b. 6%). *In vitro* rannsóknir benda til þess að irbesartan sé fyrst og fremst oxað með cýtókróm P450 ensíminu CYP2C9; ísóensímið CYP3A4 hefur óveruleg áhrif.

Línulegt/ólínulegt samband

Lyfjahlvörð irbesartans eru línuleg og skammtaháð á skammtabilinu 10 til 600 mg. Við skammta yfir 600 mg (tvöfaldan ráðlagðan hámarksskammt) eykst frásog minna en hlutfallslega; skýring á þessu er ekki þekkt. Hámarksþéttni í plasma næst 1,5-2 klst. eftir inntöku. Heildarúthreinsun úr líkamanum er 157-176 ml/mín. og nýrnaúthreinsun er 3-3,5 ml/mín. Helmingunartími lokaútskilnaðar irbesartans er 11-15 klst. Jafnvægi (steady-state) á plasmáþéttu næst innan 3 sólarhringa eftir að meðferð með einum skammti á sólarhring hefst. Takmarkað magn irbesartans safnast upp í plasma (< 20%) við endurtekna gjöf einu sinni á sólarhring. Í rannsókn kom fram dálítið hærri plasmáþéttu irbesartans hjá konum með háan blóðþrýsting. Þó kom enginn munur fram á helmingunartíma og uppsöfnun irbesartans. Ekki þarf að breyta skömmtum hjá konum. Gildi AUC og C_{\max} fyrir irbesartan reyndust einnig dálítið hærri hjá öldruðum (≥ 65 ára) en hjá yngri sjúklingum (18-40 ára). Þrátt fyrir það breyttist lokahelmingunartími óverulega. Ekki þarf að breyta skömmtum hjá öldruðum.

Brotthvarf

Irbesartan og umbrotsefni þess skiljast út bæði með galli og í gegnum nýru. Eftir annaðhvort inntöku eða gjöf í bláæð með ^{14}C irbesartani, kemur um 20% af geislamerktu efni fram í þvagi, en afgangurinn í hægðum. Minna en 2% af skammti skilst út með þvagi sem irbesartan á óbreyttu formi.

Börn

Lyfjahlvörð irbesartans voru metin hjá 23 börnum með háþrýsting eftir gjöf staks skammts eða eftir fleiri sólarhringsskammta irbesartans (2 mg/kg) allt að 150 mg á sólarhring að hámarki í fjórar vikur. Hægt var að bera lyfjahlvörð 21 þessara 23 barna saman við lyfjahlvörð hjá fullorðnum (tölf börn voru eldri en 12 ára, níu börn voru á aldrinum 6-12 ára). Niðurstöður sýndu að C_{\max} , AUC og úthreinsunarhraði voru sambærileg þeim sem sjást hjá fullorðnum sem fengu 150 mg irbesartans á

sólarhring. Takmörkuð uppsöfnun irbesartans (18%) í plasma sást eftir endurtekna skammta sem gefnir voru einu sinni á sólarhring.

Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi eða hjá þeim sem gangast undir blóðskilun breytast lyfjahvarfastuðlar irbesartans óverulega. Irbesartan skilst ekki út með blóðskilun.

Skert lifrastarfsemi

Hjá sjúklingum með væga eða meðalvæga skorpulifur breytast lyfjahvarfastuðlar irbesartans óverulega. Ekki hafa verið gerðar rannsóknir hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrastarfsemi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Engin merki um óeðlileg eituráhrif hafa sést í líkamanum eða sérstökum líffærum við notkun lyfsins í ráðlögðum skömmtum. Í rannsóknum, ekki klínískum, með stóra skammta af irbesartani (≥ 250 mg/kg/sólarhring í rottum og ≥ 100 mg/kg/sólarhring í makakíöpum) varð lækkun á stuðlum rauðra blóðkorna (rauðkorna, blóðrauða, hematókrít). Við mjög stóra skammta (≥ 500 mg/kg/sólarhring) hafði irbesartan hvetjandi áhrif á hrörnun í nýrum (svo sem nýrna- og skjóðubólgu, þan í píplum, lútsækni í píplum (basophilic tubules), aukið magn þvagefnis og kreatínins í plasma) í rottum og makakíöpum sem, auk blóðþrýstingslækkandi áhrifa lyfsins, leiddi til minna gegnflæðis um nýrun. Ennfremur veldur irbesartan stækkun (hyperplasia/hypertrophy) á nærliggjandi frumum við gaukulfrumur (juxtaglomerular cells) (í rottum við ≥ 90 mg/kg/sólarhring, í makakíöpum ≥ 10 mg/kg/sólarhring). Allar þessar breytingar eru taldar vera vegna lyfhrifa irbesartans. Við meðferðarskammta af irbesartani fyrir menn virðist stækkun frumna nærliggjandi gaukulfrumum ekki hafa neina þýðingu.

Engin merki voru um stökkbreytingar, litningagalla (clastogenicity) eða krabbameinsvaldandi áhrif.

Engin áhrif á frjósemi og æxlun komu fram í rannsóknum, með irbesartan til inntöku, á karl- og kvenrottum, jafnvel í skömmtum sem ollu einhverjum eiturverkunum hjá foreldrum (frá 50 til 650 mg/kg/sólarhring) m.a. dauðsföllum við stærsta skammt. Engin marktæk áhrif á fjölda gulbúa, hreiðrun eða lifandi fóstur komu fram. Irbesartan hafði ekki áhrif á lifun, þroska eða æxlun afkvæma. Dýrarrannsóknir benda til að geislamerkt irbesartan greinist hjá afkvæmum rotta og kanína. Irbesartan skilst út með mjólk hjá mjólkandi rottum.

Dýrarrannsóknir með irbesartani sýndu skammvinn eituráhrif (aukin holmyndun í nýrnaskjóðum, þvagrípupan eða húðbeðsbjúgur) hjá rottufóstrum en áhrif voru ekki merkjanleg eftir fæðingu. Hjá kanínum varð fósturlát eða snemmkomið uppsog við skammta sem ollu umtalsverðum eiturverkunum hjá móðurdýri, þar með talið dauðsfall. Engin vansköpun kom fram, hvorki hjá rottum né kanínum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni:
Laktósa einhýdrat
Örkristallaður sellulósi
Kroskarmellósnatríum
Hýprómellósa
Kísiltvíoxíð
Magnesíumsterat.

Filmuhúð:
Laktósa einhýdrat
Hýprómellósa
Títantvíoxíð
Makrógól 3000
Karnaubavax.

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30°C.

6.5 Gerð fláts og innihald

Öskjur með 14 filmuhúðuðum töflum í PVC/PVDC/álþynnu.
Öskjur með 28 filmuhúðuðum töflum í PVC/PVDC/álþynnu.
Öskjur með 30 filmuhúðuðum töflum í PVC/PVDC/álþynnu.
Öskjur með 56 filmuhúðuðum töflum í PVC/PVDC/álþynnu.
Öskjur með 84 filmuhúðuðum töflum í PVC/PVDC/álþynnu.
Öskjur með 90 filmuhúðuðum töflum í PVC/PVDC/álþynnu.
Öskjur með 98 filmuhúðuðum töflum í PVC/PVDC/álþynnu.
Öskjur með 56 x 1 filmuhúðaðri töflu í PVC/PVDC/ál rifgötuðum stakskammtaþynnum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðirnar séu á markaðssetar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frakkland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

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

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 27. ágúst 1997Nýjasta dagsetning endurnýjunar
markaðsleyfis: 27. ágúst 2007

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>

1. HEITI LYFS

Karvea 150 mg filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg af irbesartani.

Hjálparefni með þekkta verkun: 51,00 mg af laktósa einhýdrati í hverri filmuhúðaðri töflu.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Hvít eða beinhvít, tvíkúpt og sporöskjulaga með inngreyptri mynd af hjarta á annarri hliðinni og númerið 2872 greypt á hinn hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Karvea er ætlað sem meðferð hjá fullorðnum við háþrýstingi.

Það er líka ætlað sem meðferð við nýrnasjúkdómi hjá fullorðnum sjúklingum með háþrýsting og sykursýki af gerð 2 sem hluti lyfjagjafar við háþrýstingi (sjá kafla 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Venjulegur upphafs- og viðhaldsskammtur sem mælt er með er 150 mg einu sinni á sólarhring, tekinn með eða án matar. Með því að gefa 150 mg skammt af Karvea einu sinni á sólarhring næst betri sólarhringsstjórn á blóðþrýstingi en með 75 mg skammti. Þó skal hafa í huga að gefa má sjúklingum sem eru í blóðskilun og þeim sem eru eldri en 75 ára 75 mg upphafsskammt.

Hjá þeim sjúklingum þar sem 150 mg skammtur einu sinni á sólarhring reynist ekki nægjanlegur má auka skammt Karvea í 300 mg eða gefa að auki annað blóðþrýstingslækkandi lyf (sjá kafla 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1). Sérstaklega má nefna að með því að gefa þvagræsilyf, t.d. hýdróklórtíazíð, að auki með Karvea fæst samanlögð verkun beggja lyfja (sjá kafla 4.5).

Við háþrýsting hjá sjúklingum með sykursýki af gerð 2 á að hefja meðferð með 150 mg af irbesartani einu sinni á sólarhring og hækka hana upp í 300 mg einu sinni á sólarhring sem æskilegan viðhaldsskammt við meðferð á nýrnasjúkdómi. Sýnt hefur verið fram á ávinning fyrir nýru af Karvea við háþrýstingi hjá sjúklingum með sykursýki af gerð 2. Þetta byggist á rannsóknum þar sem irbesartan var notað með öðrum háþrýstingslyfjum eftir þörfum til þess að ná markblóðþrýstingi (sjá kafla 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Hafa skal í huga að gefa sjúklingum í blóðskilun lægri upphafsskammt (75 mg) (sjá kafla 4.4).

Skert lifr starfsemi

Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum hjá sjúklingum með væga eða meðallagi skerta lifr starfsemi. Engin klínísk reynsla er af notkun lyfsins hjá sjúklingum með alvarlega skerta.

Aldraðir

Þrátt fyrir að íhuga beri að gefa sjúklingum eldri en 75 ára 75 mg upphafsskammt er að jafnaði ekki nauðsynlegt að breyta skömmtum hjá öldruðum.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Karvea hjá börnum á aldrinum 0 til 18 ára. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 4.8, 5.1 og 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1. Annar og þriðji þriðjungur meðgöngu (sjá kafla 4.4 og 4.6).

Ekki má nota Karvea samhliða lyfjum sem innihalda aliskiren hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (gaukulsíunarhraði (GFR) <60 ml/mín/1,73 m²) (sjá kafla 4.5 og 5.1).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Skert blóðrúmmál: Lágþrýstingur með einkennum, sérstaklega eftir fyrsta skammt, getur komið fram hjá sjúklingum sem hafa skert blóðrúmmál og/eða natríumskort eftir öflugra þvagræsandi meðferð, saltsnautt fæði, niðurgang eða uppköst. Slíkt heilsufarsástand á að lagfæra áður en Karvea er gefið.

Nýrnaháþrýstingur: Aukin áhætta alvarlegs lágþrýstings og nýrnabilunar er hjá sjúklingum með tvíhliða nýrnaslagæðaþrengsli eða þrengsli í nýrnaslagæð, þegar einungis annað nýra þeirra er starfhæft og þeir eru á meðferð með lyfjum sem verka á renín-angiótensín-aldósterón kerfið. Þótt þetta hafi ekki komið fram við notkun Karvea má búast við svipuðum áhrifum með angiótensín-II blokkum.

Skert nýrnastarfsemi og nýrnaígræðsla: Mælt er með að mæla kalíum- og kreatíníngildi í sermi reglulega, þegar Karvea er notað hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Engin reynsla er af notkun Karvea hjá sjúklingum sem nýlega hafa gengist undir nýrnaígræðslu.

Háþrýstingssjúklingar með sykursýki af gerð 2 og nýrnasjúkdóm: Áhrif irbesartans, bæði á sjúklinga með nýrna- og hjarta- og æðasjúkdóma, voru ekki þau sömu hjá öllum undirhópum við greiningu sem gerð var í rannsókninni á sjúklingum með langt genginn nýrnasjúkdóm. Einkum virtust þau koma að minna gagni hjá konum og sjúklingum sem ekki voru hvítir (sjá kafla 5.1).

Tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu: Visbendingar eru um að samhliðanotkun ACE hemla, angiótensín II viðtakablokka eða aliskirens auki hættu á blóðþrýstingslækkun, blóðkalíumhækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun). Tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu með samsettri meðferð með ACE hemlum, angiótensín II viðtakablokkum eða alskireni er þess vegna ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5 og 5.1).

Ef meðferð sem tvöfaldar hömlun er talin bráðnauðsynleg, skal hún einungis fara fram undir eftirliti sérfræðings og með tíðu eftirliti með nýrnastarfsemi, blóðsöltum og blóðþrýstingi. Ekki skal nota ACE-hemla og angiótensín II viðtakablokka samhliða hjá sjúklingum með nýrnakvilla vegna sykursýki.

Blóðkalíumhækkun: Eins og önnur lyf sem hafa áhrif á renín-angiótensín-aldósterónkerfið getur blóðkalíumhækkun komið fram við notkun Karvea, sérstaklega ef skert nýrnastarfsemi, veruleg próteinmiga vegna nýrnasjúkdóms af völdum sykursýki og/eða hjartabilun er til staðar. Ráðlagt er að fylgjast grannt með kalíum í sermi hjá sjúklingum í áhættuhópum (sjá kafla 4.5).

Blóðsykurslækkun: Karvea gæti valdið blóðsykurslækkun, sérstaklega hjá sjúklingum með sykursýki. Hjá sjúklingum sem fá meðferð með insúlíni eða sykursýkislyfjum ætti að íhuga viðeigandi eftirlit með glúkósa í blóði; skammtaáðlögun insúlíns eða sykursýkislyfja gæti verið nauðsynleg þegar við á (sjá kafla 4.5).

Lítíum: Samtímis meðferð lítíums og Karvea er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5).

Ósæðar- og míturlokubrenslu, ofvaxtarhjartavöðvakvilli með teppu (obstructive hypertrophic cardiomyopathy): Eins og með önnur æðavíkkandi lyf þarf að gæta sérstakrar varúðar hjá sjúklingum með ósæðar- eða míturlokubrenslu eða ofvaxtarhjartavöðvakvilla með teppu.

Aldósterónheilkenni: Lyf við of háum blóðþrýstingi, sem verka með því að hemja renín-angiótensínkerfið, verka að öllu jöfnu ekki á sjúklinga með aldósterónheilkenni. Því er notkun Karvea ekki ráðlögð.

Almennt: Hjá sjúklingum, þar sem æðan (vascular tone) og nýrnastarfsemi eru aðallega háð virkni renín-angiótensín-aldósterónkerfisins (t.d. sjúklingum með alvarlega hjartabilun eða undirliggjandi nýrnasjúkdóm, þar með töldum nýrnaslagæðarþrenslum), hefur meðferð með ACE-hemlum eða angiótensín-II blokkum sem hafa áhrif á þetta kerfi verið tengd bráðum lágþrýstingi, aukningu köfnunarefnis í blóði, þvagþurrð og í örfáum tilvikum bráðri nýrnabilun (sjá kafla 4.5). Eins og við á um önnur blóðþrýstingslækkandi lyf getur mikil blóðþrýstingslækkun hjá sjúklingum með kransæðasjúkdóma eða hjarta- og æðasjúkdóma með blóðþurrð valdið hjartadrepum (myocardial infarction) eða heilablóðfalli.

Eins og sést hefur hjá ACE-hemlum er irbesartan og hinir angiótensín-blokkarnir bersýnilega ekki eins virkir við að lækka blóðþrýsting hjá svörtum einstaklingum og þeim sem ekki eru svartir, hugsanlega vegna hærri tíðni af lágu renínástandi hjá svörtu þýði með háþrýsting (sjá kafla 5.1).

Meðganga: Ekki skal hefja meðferð með angiótensín-II blokkum á meðgöngu. Sjúklingar sem ráðgera að verða barnshafandi skulu skipta yfir í aðra blóðþrýstingslækkandi meðferð þar sem sýnt hefur verið fram á öryggi á meðgöngu, nema nauðsynlegt sé talið að halda áfram meðferð með angiótensín-II blokkum. Þegar þungun hefur verið staðfest skal tafarlaust hætta meðferð með angiótensín-II blokkum og hefja meðferð með öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum ef það á við (sjá kafla 4.3 og 4.6).

Börn: Irbesartan hefur verið rannsakað hjá börnum á aldrinum 6 til 16 ára en fyrirliggjandi upplýsingar nægja ekki til að styðja notkun þess hjá börnum fyrir en frekari upplýsingar liggja fyrir (sjá kafla 4.8, 5.1 og 5.2).

Hjálparefni:

Karvea 150 mg filmuhúðuð tafla inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaþþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Karvea 150 mg filmuhúðuð tafla inniheldur natríum. Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Þvagræsilyf og önnur blóðþrýstingslækkandi lyf: Önnur blóðþrýstingslækkandi lyf geta aukið blóðþrýstingslækkandi áhrif irbesartans; þó hefur samtímis gjöf Karvea og annarra blóðþrýstingslækkandi lyfja eins og beta-blokka, langverkandi kalsíumgangaloka og tíazið þvagræsilyfja reynst örugg. Fyrri meðferð með stórum skömmtum þvagræsilyfja getur valdið skerðingu blóðrúmmáls og hættu á blóðþrýstinglækkun við upphaf Karvea meðferðar (sjá kafla 4.4).

Lyf sem innihalda aliskiren eða ACE-hemlar: Upplýsingar úr klínískri rannsókn hafa sýnt að tvöföld hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkerfinu með samsettri meðferð með ACE hemlum, angíótensín II viðtakablokkum eða aliskireni tengist hærrí tíðni aukaverkana eins og blóðþrýstingslækkun, blóðkalíumhækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun) samanborið við notkun á einu lyfi sem hamlar renín-angíótensín-aldósterónkerfinu (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

Kalíumuppbót og kalíumsparandi þvagræsilyf: Með hliðsjón af notkun annarra lyfja sem hafa áhrif á renín-angíótensín kerfið, getur samtímis notkun kalíumsparandi þvagræsilyfja, kalíumuppbótar, saltuppbótar sem inniheldur kalíum eða annarra lyfja sem auka kalíumgildi í sermi (t.d. heparín) valdið aukningu á kalíum í sermi og er því ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4).

Lítíum: Við samtímis gjöf lítíums og ACE-hemla hefur orðið vart hækkunar á lítíumgildum í sermi, sem gekk til baka og eiturverkana. Örsjaldan hefur verið greint frá svipuðum áhrifum með irbesartani. Þess vegna er þessi samsetning ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4). Ef þessi samsetning er nauðsynleg er ráðlagt að fylgjast vandlega með lítíumgildum í sermi.

Bólguveyðandi gigtarlyf: Þegar angíótensín II blokkar eru gefnir samtímis bólguveyðandi gigtarlyfjum (t.d. sértækum COX-2 hemlum, asetýlsalicýlsýru (> 3 g/sólarhring) og ósértækum bólguveyðandi gigtarlyfjum) getur dregið úr blóðþrýstingslækkandi áhrifum.

Eins og gildir um ACE-hemla getur samhliða notkun angíótensín-II blokka og bólguveyðandi gigtarlyfja leitt til aukinnar hættu á skerðingu nýrnastarfsemi, þ.á m. mögulegrar bráðrar nýrnabilunar, og aukningar á kalíum í sermi, sérstaklega hjá sjúklingum sem hafa lélega nýrnastarfsemi fyrir. Þessa samsetningu á að nota með varúð, sérstaklega hjá öldruðum. Sjúklingar verða að vera í vökvajafnvægi og íhuga þarf að fylgjast með nýrnastarfsemi eftir að samhliða meðferð er hafin og reglulega eftir það.

Repaglinid: irbesartan hefur möguleika á að hamla OATP1B1. Í klínískri rannsókn var greint frá því að irbesartan jók C_{max} 1,8-falt og AUC 1,3-falt fyrir repaglinid (hvarfefni OATP1B1) þegar gefið 1 klukkustund fyrir repaglinid. Í annarri rannsókn var ekki greint frá neinum lyfjahvarfafræðilegum milliverkunum sem skiptu máli þegar þessi tvö lyf voru gefin samhliða. Þess vegna gæti þurft að aðlaga skammta sykursýkisméðferðar eins og repaglinids (sjá kafla 4.4).

Viðbótarupplýsingar um milliverkanir irbesartans: Í klínískum rannsóknum breyttust lyfjahvörf irbesartans ekki við samtímis gjöf hýdróklórtíaziðs. Irbesartan er fyrst og fremst umbrotið af CYP2C9 og í minna mæli með myndun glúkúróníðs. Engar marktækar milliverkanir komu fram sem tengdust lyfhrifum eða lyfjahvörfum við samtímis gjöf irbesartans og warfaríns, lyfs sem er umbrotið af CYP2C9. Áhrif efna sem hvetja CYP2C9, eins og t.d. rifampicín, á lyfjahvörf irbesartans hafa ekki verið könnuð. Lyfjahvörf dígoxíns breyttust ekki við samtímis gjöf irbesartans.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Ekki er mælt með notkun angíótensín-II blokka á fyrsta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.4). Ekki má nota angíótensín-II blokka á öðrum og þriðja þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3 og 4.4).
--

Faraldsfræðileg gögn um hættuna á vansköpun af völdum ACE-hemla á fyrsta þriðjungi meðgöngu eru ekki fullnægjandi, hins vegar er ekki hægt að útiloka lítilla aukna áhættu. Engin faraldsfræðileg gögn eru til um áhættu við notkun angíótensín II blokka en búast má við að hún sé svipuð fyrir þennan lyfjaflokk. Sjúklingar sem ráðgera að verða barnshafandi skulu skipta yfir í aðra blóðþrýstingslækkandi meðferð þar sem sýnt hefur verið fram á öryggi á meðgöngu, nema nauðsynlegt sé talið að halda áfram meðferð með angíótensín-II blokkum. Þegar þungun hefur verið staðfest skal tafarlaust hætta meðferð með angíótensín-II blokkum og hefja meðferð með öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum ef það á við.

Vitað er að notkun angíótensín-II blokka á öðrum og þriðja þriðjungi meðgöngu hefur skaðleg áhrif á fóstur (skert starfsemi nýrna, legvatnsbrestur, skert beinmyndun höfuðkúpu) og skaðleg áhrif á nýbura (nýrnabilun, lágþrýstingur, blóðkalíumhækkun). (Sjá kafla 5.3).

Mælt er með ómskoðun nýrna og höfuðkúpu ef angíótensín-II blokkar hafa verið notaðir frá öðrum þriðjungi meðgöngu.

Fylgjast skal vel með hvort lágþrýstingur komi fram hjá ungbörnum mæðra sem notað hafa angíótensín-II blokka (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Brjóstagjöf

Þar sem engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Karvea meðan á brjóstagjöf stendur er ekki mælt með notkun Karvea hjá konum sem hafa barn á brjósti. Ákjósanlegra er að veita lyfjameðferð þar sem nánari upplýsingar liggja fyrir varðandi öryggi, sérstaklega þegar um nýbura eða fyrirbura er að ræða.

Ekki er þekkt hvort irbesartan/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólk.

Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfhrif og eiturefnafræði hjá rottum sýna að irbesartan/umbrotsefni skiljast út í móðurmjólk (sjá ítarlegri upplýsingar í kafla 5.3).

Frjósemi

Irbesartan hafði engin áhrif á frjósemi meðhöndlaðra rotta eða afkvæma þeirra í skömmum sem eru allt að skömmum sem framkalla fyrstu merki um eiturverkun hjá foreldrum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Miðað við lyfhrif irbesartans er talið ólíklegt að það hafi áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Við akstur bifreiða eða stjórnun véla ætti að hafa í huga að í meðferð getur orðið vart við sundl eða þreytu.

4.8 Aukaverkanir

Í samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá sjúklingum með of háan blóðþrýsting var heildartíðni aukaverkana sambærileg hjá þeim sem fengu irbesartan (56,2%) og hjá þeim sem fengu lyfleysu (56,5%). Sjaldgæfara var að lyfjameðferð væri hætt vegna klínískra aukaverkana eða frávika á rannsóknarniðurstöðum hjá sjúklingum sem fengu irbesartan (3,3%) en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (4,5%). Tíðni aukaverkana var óháð skömmum (á ráðlögðu skammtabili), kyni, aldri, kynstofni eða meðferðarlengd.

Hjá 0,5% sykursýkisjúklinga með háþrýsting og öralbúmínimigu og eðlilega nýrnastarfsemi var greint frá réttstöðusundli og réttstöðuþrýstingsfalli (þ.e. sjaldgæft) en fleirum en þeim sem fengu lyfleysu.

Í eftirfarandi töflu eru birtar aukaverkanir sem greint var frá í samanburðarrannsóknum með lyfleysu þar sem 1.965 háþrýstingssjúklingum var gefið irbesartan. Stjórnumerktar aukaverkanir (*) vísa til aukaverkana, sem komu að auki fram, hjá >2% sykursýkisjúklinga með langvinna nýrnabilun og verulega próteinmigu og oftast en hjá þeim sem fengu lyfleysu.

Tíðni aukaverkana, sem taldar eru upp hér fyrir neðan, er skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Að auki hefur verið greint frá aukaverkunum eftir markaðssetningu lyfsins. Um er að ræða upplýsingar sem fengist hafa með aukaverkanatilkyningum.

Blóð og eitlar

Tíðni ekki þekkt: Blóðleysi, blóðflagnafæð

Ónæmiskerfi

Tíðni ekki þekkt: Ofnæmisviðbrögð eins og ofsabjúgur, útbrot, ofsakláði, bráðaofnæmisviðbrögð, bráðaofnæmislost

Efnaskipti og næring

Tíðni ekki þekkt: Blóðkalíumhækkun, blóðsykurslækkun

Taugakerfi

Algengar: Sundl, réttstöðusundl*

Tíðni ekki þekkt: Svimi, höfuðverkur

Eyru og völundarhús

Tíðni ekki þekkt: Suð fyrir eyrum

Hjarta

Sjaldgæfar: Hraðtaktur

Æðar

Algengar: Réttstöðuþrýstingsfall*

Sjaldgæfar: Andlitsroði

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

Sjaldgæfar: Hósti

Meltingarfæri

Algengar: Ógleði/uppköst

Sjaldgæfar: Niðurgangur, meltingartruflanir/brjóstsviði

Tíðni ekki þekkt: Bragðtruflun

Lifur og gall

Sjaldgæfar: Gula

Tíðni ekki þekkt: Lifrabólga, óeðlileg lifrarstarfsemi

Húð og undirhúð

Tíðni ekki þekkt: Hvítkornasundrandi æðabólga (leukocytoclastic vasculitis)

Stoðkerfi og stoðvefur

Algengar: Stoðkerfisverkir*

Tíðni ekki þekkt: Liðverkir, vöðvaverkir (í sumum tilvikum tengt aukningu á plasmabéttni kreatínínasa), vöðvakrampar

Nýru og þvaggfæri

Tíðni ekki þekkt: Skert nýrmarstarfsemi, þar með talin tilvik nýrnabilunar hjá sjúklingum í áhættu (sjá kafla 4.4)

Æxlunarfæri og brjóst

Sjaldgæfar: Kynlífsrangstarfsemi

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Algengar: Preyta
Sjaldgæfar: Verkur fyrir brjósti

Rannsóknaniðurstöður

Mjög algengar: Blóðkalíumhækkun* kom oftast fram hjá sykursýkissjúklingum sem meðhöndlaðir voru með irbesartani en hjá þeim sem fengu lyfleysu. Hjá sykursýkissjúklingum með háþrýsting sem höfðu öraltímínigum og eðlilega nýrnastarfsemi kom blóðkalíumhækkun ($\geq 5,5$ mEq/L) fram hjá 29,4% sjúklinga sem fengu 300 mg af irbesartani og 22% sjúklinga í lyfleysuhópnum. Hjá sykursýkissjúklingum með langvinna nýrnabilun og verulega próteinmigu kom blóðkalíumhækkun ($\geq 5,5$ mEq/L) fram hjá 46,3% sjúklinga í irbesartanhópnum og 26,3% sjúklinga í lyfleysuhópnum.

Algengar: Marktæk hækkun á kreatínínasa í plasma var algeng (1,7%) hjá einstaklingum sem fengu irbesartan. Ekkert þessara tilvika var tengt greinanlegum klínískum aukaverkunum frá stoðkerfi. Lækkun hemóglóbíns*, sem ekki skipti máli klínískt, kom fram hjá 1,7% sjúklinga með háþrýsting sem voru með langt gengna sykursýki með nýrnasjúkdómi og voru á irbesartan meðferð.

Börn

Í þriggja vikna tvíblindum fasa slembivalinnar rannsóknar á 318 börnum og unglingum á aldrinum 6-16 ára, sem höfðu háan blóðþrýsting, komu eftirtaldir aukaverkanir fram: Höfuðverkur (7,9%), lágþrýstingur (2,2%), sundl (1,9%), hósti (0,9%). Á 26-vikna tímabili þegar rannsóknin var opin (open-label period) sáust oftast eftirfarandi óeðlilegar rannsóknaniðurstöður: Hækkun gildi kreatíníns (6,5%) og hækkun gildi kreatínínasa (CK) hjá 2% barna sem fengu lyfið.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Engin skaðleg áhrif komu fram hjá fullorðnum sem fengu skammta allt að 900 mg/sólarhring í 8 vikur. Líklegustu einkenni ofskömmunar eru talin vera lágþrýstingur og hraðtaktur; hægur hjartsláttur getur einnig komið fram vegna ofskömmunar. Engar sérstakar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um meðferð ofskömmunar Karvea. Fylgjast skal náið með sjúklingi og veita stuðnings- og einkenameðferð. Mælt er með því að gefa uppsólulyf og/eða framkvæma magaskolon. Við meðferð gegn ofskömmun getur verið gagnlegt að nota virk lyfjakol. Irbesartan skilst ekki út með blóðskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Angíótensín-II blokkar, óblandaðir.
ATC flokkur: C09C A04.

Verkunarháttur

Irbesartan er öflugur sértækur angíótensín-II (gerð AT₁) blokki, virkur í inntöku. Lyfið er talið blokka alla verkun angíótensíns-II sem tengist AT₁ viðtaka, án tillits til uppruna eða myndunarferils angíótensíns-II. Sértæk blokkun angíótensíns-II (AT₁) viðtaka leiðir til aukinnar plasmabéttni reníns og angíótensíns-II og lækkunar á plasmabéttni aldósteróns. Kalíumgildi í sermi breytist óverulega við ráðlagða skammta irbesartans eins sér. Irbesartan hamlar ekki ACE (kínínasa-II), ensími sem leiðir af

sér angíótensín-II og brýtur einnig bradykínín niður í óvirk umbrotsefni. Irbesartan þarf ekki að umbrotna til þess að verða virkt.

Klínísk virkni

Háþrýstingur

Irbesartan lækkar blóðþrýsting með lágmarksbreytingum á hjartsláttartíðni. Blóðþrýstingslækkun er skammtaháð séu skammtar gefnir einu sinni á sólarhring og hallast að jafnvægi við skammta hærrí en 300 mg. 150-300 mg skammtar gefnir einu sinni á sólarhring lækka blóðþrýsting bæði í útafliggjandi og sitjandi stöðu við lægsta blóðgildi (þ.e. 24 klst. eftir skömmtum) að meðaltali um 8-13/5-8 mm Hg (slagbils/þanbils) meira en hjá þeim sem fengu lyfleysu.

Mesta lækkun blóðþrýstings næst venjulega innan 3-6 klst. eftir gjöf og blóðþrýstingslækkandi áhrif haldast að minnsta kosti í 24 klst. Eftir 24 klst. reyndist lækkun blóðþrýstings um 60-70% af hliðstæðri mestu verkun á þanbil og slagbil við ráðlagða skammta. 150 mg skammtur einu sinni á sólarhring olli svipaðri meðaltals- og lágmarkssvörun á 24 klst. og ef sama heildarmagn var gefið í tveimur skömmtum á sólarhring.

Blóðþrýstingslækkandi áhrif Karvea koma fram innan 1-2 vikna, hámarksáhrif nást 4-6 vikum eftir að meðferð hefst. Blóðþrýstingslækkandi verkun helst við langtímameðferð. Eftir að meðferð hefur verið hætt færast blóðþrýstingur smám saman að upphafsgildi. Afturkastsháþrýstingur hefur ekki sést (rebound hypertension).

Blóðþrýstingslækkandi áhrif irbesartans og þvagræsilyfja af tíazið gerð eru samleggjandi. Hjá sjúklingum, þar sem ekki tekst að stjórna blóðþrýstingi á viðeigandi hátt með irbesartani eingöngu, verður, frekari blóðþrýstingslækkun um 7-10/3-6 mm Hg (slagbils/þanbils) ef litlum skammti af hýdróklórtíaziði (12,5 mg) er bætt við gjöf irbesartani einu sinni á sólarhring.

Aldur og kyn hafa ekki áhrif á verkun Karvea. Eins og hjá öðrum lyfjum sem hafa áhrif á renín-angíótensínkerfið, svara sjúklingar af svörtum kynstofni meðferð með irbesartani einu sér áberandi verr. Þegar irbesartan er gefið samtímis litlum skammti hýdróklórtíaziðs (t.d. 12,5 mg á sólarhring), nálgast blóðþrýstingslækkandi svörun sjúklinga af svörtum kynstofni þeirra sem eru hvítir.

Engin áhrif, sem hafa klíníska þýðingu, verða á þvagsýru í sermi eða útskilnaði þvagsýru með þvagi.

Börn

Blóðþrýstingslækkun var metin hjá 318 börnum og unglíngum á aldrinum 6-16 ára með háþrýsting eða áhættuþætti (sykursýki, fjölskyldusögu um háþrýsting) sem fengu 0,5 mg/kg (lítinn), 1,5 mg/kg (meðalstóran) eða 4,5 mg/kg (stóran) títraðan markskammt af irbesartani í 3 vikur. Eftir 3 vikur hafði fyrsta virknibreytan (primary efficacy variable), slagbilsþrýstingur í sitjandi stöðu (SeSBP (seated systolic blood pressure)), lækkað að meðaltali um 11,7 mmHg (lítill skammtur), 9,3 mmHg (meðalstór skammtur) og 13,2 mmHg (stór skammtur) frá upphafsgildi. Enginn marktækur munur sást á milli þessarar skammta. Leiðrétt meðaltalslækkun þanþrýstings í sitjandi stöðu (SeDBP) var eftirfarandi: 3,8 mmHg (lítill skammtur), 3,2 mmHg (meðalstór skammtur) og 5,6 mmHg (stór skammtur). Á næsta tveggja vikna tímabili var sjúklingum endurraðað með slembivali og fengu annaðhvort virkt lyf eða lyfleysu. Hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu jókst slagbilsþrýstingur í sitjandi stöðu um 2,4 mmHg og þanþrýstingur um 2,0 mmHg samanborið við +0,1 mmHg og -0,3 mmHg hjá þeim sem fengu irbesartan í öllum skömmtum (sjá kafla 4.2).

Háþrýstingur og sykursýki af gerð 2 með nýrnasjúkdómi

Rannsókn á irbesartani hjá sykursýkissjúklingum með nýrnakvilla (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial, IDNT) sýndi fram á að irbesartan hægir á framrás nýrnasjúkdóms hjá sjúklingum með langvarandi skerta nýrnastarfsemi og mikla próteinmigu. IDNT rannsóknin var tvíblind, lyfleysustýrð rannsókn á sjúkdómsástandi og dánartíðni þar sem borin voru saman Karvea, amlódípín og lyfleysa. Hjá 1.715 háþrýstingssjúklingum með sykursýki af gerð 2, próteinmigu ≥ 900 mg/sólarhring og kreatínín í sermi á bilinu 1,0-3,0 mg/dl voru rannsökuð langtímaáhrif (að meðaltali 2,6 ár) Karvea á framrás nýrnasjúkdóms og dánartíðni af hvaða ástæðu sem er. Skammtur hjá sjúklingum var aukinn úr 75 mg í 300 mg viðhaldsskammt af Karvea, úr 2,5 mg í 10 mg af amlódípíni eða lyfleysu að þolmörkum. Dæmigert fyrir sjúklinga í öllum meðferðarhópum var að þeir fengu á bilinu 2 til 4 gerðir háþrýstingslyfja (t.d. þvagræsilyf, beta-blokka, alfa-blokka) til þess að ná fyrirfram skilgreindu blóðþrýstingsmarkmiði sem nam $\leq 135/85$ mm Hg eða 10 mm Hg lækkun á slagbilsþrýstingi ef grunnlínan var > 160 mm Hg. Sextíu af hundraði (60%) sjúklinga í lyfleysuhópnum náðu þessum

markþrýstingi, en talan var 76% og 78% hjá irbesartan og amlódípinhópnum, hvorum um sig. Irbesartan dró marktækt úr hlutfallslegri hættu á samsettum endapunkti sem var tvöföldun kreatínins í sermi, nýrnasjúkdómi á lokastigi (ESRD, end stage renal disease) eða dauða af hvaða ástæðu sem er. Um 33% sjúklinga í irbesartanhópnum náðu samsettum endapunkti á lokastigi nýrnasjúkdóms, samanborið við 39% og 41% úr lyfleysu- og amlódípinhópnum [20% minnkun á hlutfallslegri áhættu miðað við lyfleysu ($p = 0,024$) og 23% minnkun á hlutfallslegri áhættu miðað við amlódípin ($p = 0,006$)]. Við greiningu á einstökum þáttum aðalendapunktsins, sáust ekki nein áhrif á dauða af hvaða ástæðu sem er, en fram kom jákvæð tilhneiging til að draga úr nýrnasjúkdómi á lokastigi (ESRD) og marktæk lækkun á tvöföldun á kreatíníni í sermi.

Metin voru meðferðaráhrif á undirhópa út frá kyni, kynstofni, aldri, hversu lengi sykursýki hafði staðið, blóðþrýstingi við grunnlínu, kreatíníni í sermi og útskilnaðarhraða albúmíns. Hjá konum og svörtum undirhópum sem voru 32% og 26% heildarþýðis í rannsókninni, hvor undirhópur um sig, var nýrnaávinningur ekki augljós þótt vikmörk útiloki hann ekki. Hvað varðar aukaendapunkta, svo sem lífshættuleg og minna hættuleg hjarta- og æðatilfelli, var enginn munur á hópnum þremur hjá heildarþýði, þótt vart yrði við aukna tíðni hjartadreps sem ekki var lífshættulegt hjá konum og lækkaða tíðni slíks hjartadreps hjá körlum í irbesartanhópnum miðað við lyfjagjöf með lyfleysu. Vart varð við aukna tíðni hjartadreps og heilaslags sem ekki var lífshættulegt hjá konum í irbesartanhópnum samanborið við amlódípinhópinn, en innlögnum á sjúkrahús vegna hjartabilunar fækkaði hjá heildarþýði. Ekki hefur þó fundist nein haldbær skýring á þessum niðurstöðum hjá konum.

Rannsókn á áhrifum irbesartans á örálbumínigju hjá háþrýstingssjúklingum með sykursýki af gerð 2 (Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus, IRMA 2) sýndi að 300 mg af irbesartani hægja á framrás í verulega próteinigju hjá sjúklingum með örálbumínigju. IRMA 2 var lyfleysustýrð, tvíblind rannsókn á sjúkdómsástandi hjá 590 sjúklingum með sykursýki af gerð 2, örálbumínigju (30-300 mg/sólarhring) og eðlilega nýrnastarfsemi (kreatíníni í sermi $\leq 1,5$ mg/dl hjá körlum og $< 1,1$ mg/dl hjá konum). Í rannsókninni voru athuguð langtímaáhrif (2 ár) Karvea á framrás í klíniska (verulega) próteinigju (útskilnaðarhraði albúmíns í þvagi > 300 mg/sólarhring og aukning um a.m.k. 30% frá grunnlínu). Fyrirfram skilgreint blóðþrýstingsmarkmið var $\leq 135/85$ mm Hg. Viðbótarháþrýstingslyfjum (nema ACE-hemlum, angíótensín-II blokkum og díhýdrópýrídín kalsíumgangalokum) var bætt við eftir þörfum til þess að stuðla að því að blóðþrýstingsmarkmiði yrði náð. Svipaður blóðþrýstingur náðist í öllum meðferðarhópum, en færri einstaklingar í hópnum sem fékk 300 mg af irbesartani (5,2%) en í lyfleysuhóp (14,9%) eða hópnum sem fékk 150 mg af irbesartani (9,7%) enduðu með að fá augljósa próteinigju, en þetta sýnir 70% minnkun á hlutfallslegri áhættu miðað við lyfleysu ($p = 0,0004$) hvað varðar stærri skammtinn. Ekki varð vart við að þessu fylgdi bati á gaukslíunarhraða (GFR) á fyrstu þremur mánuðum meðferðar. Sú töf sem varð á framrás í klíniska próteinigju var augljós strax eftir þrjú mánuði og hélst hún á 2 ára tímabilinu. Algengara var að albúmín í þvagi kæmist aftur í eðlilegt horf (< 30 mg/sólarhring) hjá hópnum sem fékk 300 mg af Karvea (34%) en þeim sem fengu lyfleysu (21%).

Tvöföld hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkerfinu

Í tveimur stórum slembiröðduðum samanburðarrannsóknum, ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) og VA NEPHRON D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) var samsett meðferð með ACE hemli og angíótensín II viðtakablokka rannsökuð.

ONTARGET rannsóknin var gerð hjá sjúklingum með sögu um hjarta- og æðasjúkdóm eða sjúkdóm í heilaæðum, eða sykursýki af tegund 2 ásamt vísbendingum um skemmdir í marklíffæri. VA NEPHRON D rannsóknin var gerð hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og nýrnakvilla vegna sykursýki.

Þessar rannsóknir sýndu engan marktækan ávinning af meðferð hvað varðar nýru og/eða hjarta- og æðakerfi eða dánartíðni en á hinn bóginn kom fram aukin hætta á blóðkalíumhækkun, bráðum nýrnaskaða og/eða lágþrýstingi samanborið við einlyfjameðferð.

Vegna líkra lyfhrifa þessara lyfja eiga þessar niðurstöður einnig við aðra ACE hemla og angíótensín II viðtakablokka.

Þess vegna skal ekki nota ACE hemla og angíótensín II viðtakablokka samhliða hjá sjúklingum með nýrnakvilla vegna sykursýki.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) rannsóknin var hönnuð til að kanna ávinning af því að bæta aliskireni við hefðbundna meðferð með ACE hemli eða angíótensín II viðtakablokka hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og langvinnan nýrnasjúkdóm, hjarta- og æðasjúkdóm eða hvort tveggja. Rannsóknin var stöðvuð snemma vegna aukinnar hættu á aukaverkunum. Dauðsfall vegna hjarta- og æðasjúkdóms og heilablóðfall voru algengari hjá hópnum sem fékk aliskiren en hjá hópnum sem fékk lyfleysu og oftast var tilkynnt um aukaverkanir og þær alvarlegu aukaverkanir sem sérstaklega var fylgst með (blóðkalíumhækkun, lágþrýstingur og vanstarfsemi nýrna) hjá hópnum sem fékk aliskiren en hjá hópnum sem fékk lyfleysu.

5.2 Lyfjahlvörf

Frásog

Eftir inntöku, frásogast irbesartan vel: Rannsóknir á heildaraðgengi gáfu gildi um 60-80%. Samtímis neysla fæðu hefur óveruleg áhrif á aðgengi irbesartans.

Dreifing

Binding við plasmaprótein er um 96% með smávægilegri bindingu við blóðfrumuþætti. Dreifingarrúmmál er 53-93 lítrar.

Umbrot

Eftir inntöku eða gjöf í bláæð með ^{14}C irbesartani, má rekja 80-85% af geislamerktu lyfi í plasma til irbesartans á óbreyttu formi. Irbesartan umbrotnar í lifur með glúkúróníðsamtengingu og oxun. Aðalumbrotsefnið í blóðrás er irbesartan glúkúróníð (u.þ.b. 6%). *In vitro* rannsóknir benda til þess að irbesartan sé fyrst og fremst oxað með cýtókróm P450 ensíminu CYP2C9; ísóensímið CYP3A4 hefur óveruleg áhrif.

Línulegt/ólínulegt samband

Lyfjahlvörf irbesartans eru línuleg og skammtaháð á skammtabilinu 10 til 600 mg. Við skammta yfir 600 mg (tvöfaldan ráðlagðan hámarksskammt) eykst frásog minna en hlutfallslega; skýring á þessu er ekki þekkt. Hámarksþéttni í plasma næst 1,5-2 klst. eftir inntöku. Heildarúthreinsun úr líkamanum er 157-176 ml/mín. og nýrnaúthreinsun er 3-3,5 ml/mín. Helmingunartími lokaútskilnaðar irbesartans er 11-15 klst. Jafnvægi (steady-state) á plasmáþéttu næst innan 3 sólarhringa eftir að meðferð með einum skammti á sólarhring hefst. Takmarkað magn irbesartans safnast upp í plasma (< 20%) við endurtekna gjöf einu sinni á sólarhring. Í rannsókn kom fram dálítið hærri plasmáþéttu irbesartans hjá konum með háan blóðþrýsting. Þó kom enginn munur fram á helmingunartíma og uppsöfnun irbesartans. Ekki þarf að breyta skömmtum hjá konum. Gildi AUC og C_{\max} fyrir irbesartan reyndust einnig dálítið hærri hjá öldruðum (≥ 65 ára) en hjá yngri sjúklingum (18-40 ára). Þrátt fyrir það breyttist lokahelmingunartími óverulega. Ekki þarf að breyta skömmtum hjá öldruðum.

Brotthvarf

Irbesartan og umbrotsefni þess skiljast út bæði með galli og í gegnum nýru. Eftir annaðhvort inntöku eða gjöf í bláæð með ^{14}C irbesartani, kemur um 20% af geislamerktu efni fram í þvagi, en afgangurinn í hægðum. Minna en 2% af skammti skilst út með þvagi sem irbesartan á óbreyttu formi.

Börn

Lyfjahlvörf irbesartans voru metin hjá 23 börnum með háþrýsting eftir gjöf staks skammts eða eftir fleiri sólarhringsskammta irbesartans (2 mg/kg) allt að 150 mg á sólarhring að hámarki í fjórar vikur. Hægt var að bera lyfjahlvörf 21 þessara 23 barna saman við lyfjahlvörf hjá fullorðnum (tólf börn voru eldri en 12 ára, níu börn voru á aldrinum 6-12 ára). Niðurstöður sýndu að C_{\max} , AUC og úthreinsunarhraði voru sambærileg þeim sem sjást hjá fullorðnum sem fengu 150 mg irbesartans á

sólarhring. Takmörkuð uppsöfnun irbesartans (18%) í plasma sást eftir endurtekna skammta sem gefnir voru einu sinni á sólarhring.

Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi eða hjá þeim sem gangast undir blóðskilun breytast lyfjahvarfastuðlar irbesartans óverulega. Irbesartan skilst ekki út með blóðskilun.

Skert lifrastarfsemi

Hjá sjúklingum með væga eða meðalvæga skorpulifur breytast lyfjahvarfastuðlar irbesartans óverulega. Ekki hafa verið gerðar rannsóknir hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrastarfsemi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Engin merki um óeðlileg eituráhrif hafa sést í líkamanum eða sérstökum líffærum við notkun lyfsins í ráðlögðum skömmtum. Í rannsóknum, ekki klínískum, með stóra skammta af irbesartani (≥ 250 mg/kg/sólarhring í rottum og ≥ 100 mg/kg/sólarhring í makakíöpum) varð lækkun á stuðlum rauðra blóðkorna (rauðkorna, blóðrauða, hematókrít). Við mjög stóra skammta (≥ 500 mg/kg/sólarhring) hafði irbesartan hvetjandi áhrif á hrörnun í nýrum (svo sem nýrna- og skjóðubólgu, þan í píplum, lútsækni í píplum (basophilic tubules), aukið magn þvagefnis og kreatínins í plasma) í rottum og makakíöpum sem, auk blóðþrýstingslækkandi áhrifa lyfsins, leiddi til minna gegnflæðis um nýrun. Ennfremur veldur irbesartan stækkun (hyperplasia/hypertrophy) á nærliggjandi frumum við gaukulfrumur (juxtaglomerular cells) (í rottum við ≥ 90 mg/kg/sólarhring, í makakíöpum ≥ 10 mg/kg/sólarhring). Allar þessar breytingar eru taldar vera vegna lyfhrifa irbesartans. Við meðferðarskammta af irbesartani fyrir menn virðist stækkun frumna nærliggjandi gaukulfrumum ekki hafa neina þýðingu.

Engin merki voru um stökkbreytingar, litningagalla (clastogenicity) eða krabbameinsvaldandi áhrif.

Engin áhrif á frjósemi og æxlun komu fram í rannsóknum, með irbesartan til inntöku, á karl- og kvenrottum, jafnvel í skömmtum sem ollu einhverjum eiturverkunum hjá foreldrum (frá 50 til 650 mg/kg/sólarhring) m.a. dauðsföllum við stærsta skammt. Engin marktæk áhrif á fjölda gulbúa, hreiðrun eða lifandi fóstur komu fram. Irbesartan hafði ekki áhrif á lifun, þroska eða æxlun afkvæma. Dýrarrannsóknir benda til að geislamerkt irbesartan greinist hjá afkvæmum rotta og kanína. Irbesartan skilst út með mjólk hjá mjólkandi rottum.

Dýrarrannsóknir með irbesartani sýndu skammvinn eituráhrif (aukin holmyndun í nýrnaskjóðum, þvagpípuþan eða húðbeðsbjúgur) hjá rottufóstrum en áhrif voru ekki merkjanleg eftir fæðingu. Hjá kaninum varð fósturlát eða snemmkomið uppsog við skammta sem ollu umtalsverðum eiturverkunum hjá móðurdýri, þar með talið dauðsfall. Engin vansköpun kom fram, hvorki hjá rottum né kaninum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni:
Laktósa einhýdrat
Örkristallaður sellulósi
Kroskarmellósnatrium
Hýprómellósa
Kísiltvíoxíð
Magnesíumsterat.

Filmuhúð:
Laktósa einhýdrat
Hýprómellósa
Títantvíoxíð
Makrógól 3000
Karnaubavax.

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30°C.

6.5 Gerð fláts og innihald

Öskjur með 14 filmuhúðuðum töflum í PVC/PVDC/álþynnu.
Öskjur með 28 filmuhúðuðum töflum í PVC/PVDC/álþynnu.
Öskjur með 30 filmuhúðuðum töflum í PVC/PVDC/álþynnu.
Öskjur með 56 filmuhúðuðum töflum í PVC/PVDC/álþynnu.
Öskjur með 84 filmuhúðuðum töflum í PVC/PVDC/álþynnu.
Öskjur með 90 filmuhúðuðum töflum í PVC/PVDC/álþynnu.
Öskjur með 98 filmuhúðuðum töflum í PVC/PVDC/álþynnu.
Öskjur með 56 x 1 filmuhúðaðri töflu í PVC/PVDC/ál rifgötuðum stakskammtaþynnum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðirnar séu á markaðssetar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frakkland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 27. ágúst 1997
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 27. ágúst 2007

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>

1. HEITI LYFS

Karvea 300 mg filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 300 mg af irbesartani.

Hjálparefni með þekkta verkun: 102,00 mg af laktósa einhýdrati í hverri filmuhúðaðri töflu.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Hvít eða beinhvít, tvíkúpt og sporöskjulaga með inngreyptri mynd af hjarta á annarri hliðinni og númerið 2873 greypt á hinn hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Karvea er ætlað sem meðferð hjá fullorðnum við háþrýstingi.

Það er líka ætlað sem meðferð við nýrnasjúkdómi hjá fullorðnum sjúklingum með háþrýsting og sykursýki af gerð 2 sem hluti lyfjagjafar við háþrýstingi (sjá kafla 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Venjulegur upphafs- og viðhaldsskammtur sem mælt er með er 150 mg einu sinni á sólarhring, tekinn með eða án matar. Með því að gefa 150 mg skammt af Karvea einu sinni á sólarhring næst betri sólarhringsstjórn á blóðþrýstingi en með 75 mg skammti. Þó skal hafa í huga að gefa má sjúklingum sem eru í blóðskilun og þeim sem eru eldri en 75 ára 75 mg upphafsskammt.

Hjá þeim sjúklingum þar sem 150 mg skammtur einu sinni á sólarhring reynist ekki nægjanlegur má auka skammt Karvea í 300 mg eða gefa að auki annað blóðþrýstingslækkandi lyf (sjá kafla 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1). Sérstaklega má nefna að með því að gefa þvagræsilyf, t.d. hýdróklórtíazíð, að auki með Karvea fæst samanlögð verkun beggja lyfja (sjá kafla 4.5).

Við háþrýsting hjá sjúklingum með sykursýki af gerð 2 á að hefja meðferð með 150 mg af irbesartani einu sinni á sólarhring og hækka hana upp í 300 mg einu sinni á sólarhring sem æskilegan viðhaldsskammt við meðferð á nýrnasjúkdómi. Sýnt hefur verið fram á ávinning fyrir nýru af Karvea við háþrýstingi hjá sjúklingum með sykursýki af gerð 2. Þetta byggist á rannsóknum þar sem irbesartan var notað með öðrum háþrýstingslyfjum eftir þörfum til þess að ná markblóðþrýstingi (sjá kafla 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Hafa skal í huga að gefa sjúklingum í blóðskilun lægri upphafsskammt (75 mg) (sjá kafla 4.4).

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum hjá sjúklingum með væga eða meðallagi skerta lifrarstarfsemi. Engin klínísk reynsla er af notkun lyfsins hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

Aldraðir

Þrátt fyrir að íhuga beri að gefa sjúklingum eldri en 75 ára 75 mg upphafsskammt er að jafnaði ekki nauðsynlegt að breyta skömmtum hjá öldruðum.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Karvea hjá börnum á aldrinum 0 til 18 ára. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 4.8, 5.1 og 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1. Annar og þriðji þriðjungur meðgöngu (sjá kafla 4.4 og 4.6).

Ekki má nota Karvea samhliða lyfjum sem innihalda aliskiren hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (gaukulsíunarhraði (GFR) <60 ml/mín/1,73 m²) (sjá kafla 4.5 og 5.1).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Skert blóðrúmmál: Lágþrýstingur með einkennum, sérstaklega eftir fyrsta skammt, getur komið fram hjá sjúklingum sem hafa skert blóðrúmmál og/eða natríumskort eftir öfluga þvagræsandi meðferð, saltsnautt fæði, niðurgang eða uppköst. Slíkt heilsufarsástand á að lagfæra áður en Karvea er gefið.

Nýrnaháþrýstingur: Aukin áhætta alvarlegs lágþrýstings og nýrnabilunar er hjá sjúklingum með tvíhliða nýrnaslagæðaþrengsli eða þrengsli í nýrnaslagæð, þegar einungis annað nýra þeirra er starfhæft og þeir eru á meðferð með lyfjum sem verka á renín-angiótensín-aldósterón kerfið. Þótt þetta hafi ekki komið fram við notkun Karvea má búast við svipuðum áhrifum með angiótensín-II blokkum.

Skert nýrnastarfsemi og nýrnaígræðsla: Mælt er með að mæla kalíum- og kreatínínildi í sermi reglulega, þegar Karvea er notað hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Engin reynsla er af notkun Karvea hjá sjúklingum sem nýlega hafa gengist undir nýrnaígræðslu.

Háþrýstingssjúklingar með sykursýki af gerð 2 og nýrnasjúkdóm: Áhrif irbesartans, bæði á sjúklinga með nýrna- og hjarta- og æðasjúkdóma, voru ekki þau sömu hjá öllum undirhópum við greiningu sem gerð var í rannsókninni á sjúklingum með langt genginn nýrnasjúkdóm. Einkum virtust þau koma að minna gagni hjá konum og sjúklingum sem ekki voru hvítir (sjá kafla 5.1).

Tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu: Vísbendingar eru um að samhliðanotkun ACE hemla, angiótensín II viðtakablokka eða aliskirens auki hættu á blóðþrýstingslækkun, blóðkalíumhækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun). Tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu með samsettri meðferð með ACE hemlum, angiótensín II viðtakablokkum eða aliskireni er þess vegna ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5 og 5.1). Ef meðferð sem tvöfaldar hömlun er talin bráðnauðsynleg, skal hún einungis fara fram undir eftirliti sérfræðings og með tíðu eftirliti með nýrnastarfsemi, blóðsöltum og blóðþrýstingi.

Ekki skal nota ACE-hemla og angíótensín II viðtakablokka samhliða hjá sjúklingum með nýrnakvilla vegna sykursýki.

Blóðkalíumhækkun: Eins og önnur lyf sem hafa áhrif á renín-angíótensín-aldósterónkerfið getur blóðkalíumhækkun komið fram við notkun Karvea, sérstaklega ef skert nýrnastarfsemi, veruleg próteinmiga vegna nýrnasjúkdóms af völdum sykursýki og/eða hjartabilun er til staðar. Ráðlagt er að fylgjast grannt með kalíum í sermi hjá sjúklingum í áhættuhópum (sjá kafla 4.5).

Blóðsykurslækkun: Karvea gæti valdið blóðsykurslækkun, sérstaklega hjá sjúklingum með sykursýki. Hjá sjúklingum sem fá meðferð með insúlíni eða sykursýkislyfjum ætti að íhuga viðeigandi eftirlit með glúkósa í blóði; skammtaáðlögun insúlíns eða sykursýkislyfja gæti verið nauðsynleg þegar við á (sjá kafla 4.5).

Lítíum: Samtímis meðferð lítíums og Karvea er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5).

Ósæðar- og míturlokubrenslí, ofvaxtarhjartavöðvakvilli með teppu (obstructive hypertrophic cardiomyopathy): Eins og með önnur æðavíkkandi lyf þarf að gæta sérstakrar varúðar hjá sjúklingum með ósæðar- eða míturlokubrenslí eða ofvaxtarhjartavöðvakvilla með teppu.

Aldósterónheilkenni: Lyf við of háum blóðþrýstingi, sem verka með því að hemja renín-angíótensínkerfið, verka að öllu jöfnu ekki á sjúklinga með aldósterónheilkenni. Því er notkun Karvea ekki ráðlögð.

Almennt: Hjá sjúklingum, þar sem æðapán (vascular tone) og nýrnastarfsemi eru aðallega háð virkni renín-angíótensín-aldósterónkerfisins (t.d. sjúklingum með alvarlega hjartabilun eða undirliggjandi nýrnasjúkdóm, þar með töldum nýrnaslagæðarþrenslum), hefur meðferð með ACE-hemlum eða angíótensín-II blokkum sem hafa áhrif á þetta kerfi verið tengd bráðum lágþrýstingi, aukningu köfnunarefnis í blóði, þvagþurrð og í örfáum tilvikum bráðri nýrnabilun (sjá kafla 4.5). Eins og við á um önnur blóðþrýstingslækkandi lyf getur mikil blóðþrýstingslækkun hjá sjúklingum með kransæðasjúkdóma eða hjarta- og æðasjúkdóma með blóðþurrð valdið hjartadrepri (myocardial infarction) eða heilablóðfalli.

Eins og sést hefur hjá ACE-hemlum er irbesartan og hinir angíótensín-blokkarnir bersýnilega ekki eins virkir við að lækka blóðþrýsting hjá svörtum einstaklingum og þeim sem ekki eru svartir, hugsanlega vegna hærri tíðni af lágu renínástandi hjá svörtu þýði með háþrýsting (sjá kafla 5.1).

Meðganga: Ekki skal hefja meðferð með angíótensín-II blokkum á meðgöngu. Sjúklingar sem ráðgera að verða barnshafandi skulu skipta yfir í aðra blóðþrýstingslækkandi meðferð þar sem sýnt hefur verið fram á öryggi á meðgöngu, nema nauðsynlegt sé talið að halda áfram meðferð með angíótensín-II blokkum. Þegar þungun hefur verið staðfest skal tafarlaust hætta meðferð með angíótensín-II blokkum og hefja meðferð með öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum ef það á við (sjá kafla 4.3 og 4.6).

Börn: Irbesartan hefur verið rannsakað hjá börnum á aldrinum 6 til 16 ára en fyrirliggjandi upplýsingar nægja ekki til að styðja notkun þess hjá börnum fyrr en frekari upplýsingar liggja fyrir (sjá kafla 4.8, 5.1 og 5.2).

Hjálparefni:

Karvea 300 mg filmuhúðuð tafla inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Karvea 300 mg filmuhúðuð tafla inniheldur natríum. Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Þvagræsilyf og önnur blóðþrýstingslækkandi lyf: Önnur blóðþrýstingslækkandi lyf geta aukið blóðþrýstingslækkandi áhrif irbesartans; þó hefur samtímis gjöf Karvea og annarra

blóðþrýstingslækkandi lyfja eins og beta-blokka, langverkandi kalsíumgangaloka og tíazið þvagræsilyfja reynst örugg. Fyrri meðferð með stórum skömmtum þvagræsilyfja getur valdið skerðingu blóðrúmmáls og hættu á blóðþrýstinglækkun við upphaf Karvea meðferðar (sjá kafla 4.4).

Lyf sem innihalda aliskiren eða ACE-hemlar: Upplýsingar úr klínískri rannsókn hafa sýnt að tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu með samsettri meðferð með ACE hemlum, angiótensín II viðtakablokkum eða aliskireni tengist hærri tíðni aukaverkana eins og blóðþrýstingslækkun, blóðkalíumhækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun) samanborið við notkun á einu lyfi sem hamlar renín-angiótensín-aldósterónkerfinu (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

Kalíumuppbót og kalíumsparandi þvagræsilyf: Með hliðsjón af notkun annarra lyfja sem hafa áhrif á renín-angiótensín kerfið, getur samtímis notkun kalíumsparandi þvagræsilyfja, kalíumuppbótar, saltuppbótar sem inniheldur kalíum eða annarra lyfja sem auka kalíumgildi í sermi (t.d. heparín) valdið aukningu á kalíum í sermi og er því ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4).

Lítíum: Við samtímis gjöf lítíums og ACE-hemla hefur orðið vart hækkunar á lítíumgildum í sermi, sem gekk til baka og eiturverkana. Örsjaldan hefur verið greint frá svipuðum áhrifum með irbesartani. Þess vegna er þessi samsetning ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4). Ef þessi samsetning er nauðsynleg er ráðlagt að fylgjast vandlega með lítíumgildum í sermi.

Bólgueyðandi gígtarlyf: Þegar angiótensín II blokkar eru gefnir samtímis bólgueyðandi gígtarlyfjum (t.d. sértækum COX-2 hemlum, asetýlsalicýlsýru (> 3 g/sólarhring) og ósértækum bólgueyðandi gígtarlyfjum) getur dregið úr blóðþrýstingslækkandi áhrifum.

Eins og gildir um ACE-hemla getur samhliða notkun angiótensín-II blokka og bólgueyðandi gígtarlyfja leitt til aukinnar hættu á skerðingu nýrnastarfsemi, þ.á m. mögulegrar bráðrar nýrnabilunar, og aukningar á kalíum í sermi, sérstaklega hjá sjúklingum sem hafa lélega nýrnastarfsemi fyrir. Þessa samsetningu á að nota með varúð, sérstaklega hjá öldruðum. Sjúklingar verða að vera í vökvajafnvægi og íhuga þarf að fylgjast með nýrnastarfsemi eftir að samhliða meðferð er hafin og reglulega eftir það.

Repaglinid: irbesartan hefur möguleika á að hamla OATP1B1. Í klínískri rannsókn var greint frá því að irbesartan jók C_{max} 1,8-falt og AUC 1,3-falt fyrir repaglinid (hvarfefni OATP1B1) þegar gefið 1 klukkustund fyrir repaglinid. Í annarri rannsókn var ekki greint frá neinum lyfjahvarfafræðilegum milliverkunum sem skiptu máli þegar þessi tvö lyf voru gefin samhliða. Þess vegna gæti þurft að aðlaga skammta sykursýkisméðferðar eins og repaglinids (sjá kafla 4.4).

Viðbótarupplýsingar um milliverkanir irbesartans: Í klínískum rannsóknum breyttust lyfjahvörf irbesartans ekki við samtímis gjöf hýdróklórtíaziðs. Irbesartan er fyrst og fremst umbrotið af CYP2C9 og í minna mæli með myndun glúkúróníðs. Engar marktækar milliverkanir komu fram sem tengdust lyfhrifum eða lyfjahvörfum við samtímis gjöf irbesartans og warfaríns, lyfs sem er umbrotið af CYP2C9. Áhrif efna sem hvetja CYP2C9, eins og t.d. rífampicín, á lyfjahvörf irbesartans hafa ekki verið könnuð. Lyfjahvörf dígoxíns breyttust ekki við samtímis gjöf irbesartans.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Ekki er mælt með notkun angiótensín-II blokka á fyrsta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.4). Ekki má nota angiótensín-II blokka á öðrum og þriðja þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3 og 4.4).
--

Faraldsfræðileg gögn um hættuna á vansköpun af völdum ACE-hemla á fyrsta þriðjungi meðgöngu eru ekki fullnægjandi, hins vegar er ekki hægt að útiloka lítilla aukna áhættu. Engin faraldsfræðileg gögn eru til um áhættu við notkun angiótensín II blokka en búast má við að hún sé svipuð fyrir þennan lyfjaflokk. Sjúklingar sem ráðgera að verða barnshafandi skulu skipta yfir í aðra blóðþrýstingslækkandi meðferð þar sem sýnt hefur verið fram á öryggi á meðgöngu, nema nauðsynlegt sé talið að halda áfram meðferð með angiótensín-II blokkum. Þegar þungun hefur verið staðfest skal tafarlaust hætta meðferð með angiótensín-II blokkum og hefja meðferð með öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum ef það á við.

Vitað er að notkun angíótensín-II blokka á öðrum og þriðja þriðjungi meðgöngu hefur skaðleg áhrif á fóstur (skert starfsemi nýrna, legvatnsbrestur, skert beinmyndun höfuðkúpu) og skaðleg áhrif á nýbura (nýrnabilun, lágþrýstingur, blóðkalíumhækkun). (Sjá kafla 5.3).

Mælt er með ómskoðun nýrna og höfuðkúpu ef angíótensín-II blokkar hafa verið notaðir frá öðrum þriðjungi meðgöngu.

Fylgjast skal vel með hvort lágþrýstingur komi fram hjá ungbörnum mæðra sem notað hafa angíótensín-II blokka (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Brjóstagjöf

Þar sem engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Karvea meðan á brjóstagjöf stendur er ekki mælt með notkun Karvea hjá konum sem hafa barn á brjósti. Ákjósanlegra er að veita lyfjameðferð þar sem nánari upplýsingar liggja fyrir varðandi öryggi, sérstaklega þegar um nýbura eða fyrirbura er að ræða.

Ekki er þekkt hvort irbesartan/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólk.

Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfhrif og eiturfefnafræði hjá rottum sýna að irbesartan/umbrotsefni skiljast út í móðurmjólk (sjá ítarlegri upplýsingar í kafla 5.3).

Frjósemi

Irbesartan hafði engin áhrif á frjósemi meðhöndlaðra rotta eða afkvæma þeirra í skömmum sem eru allt að skömmum sem framkalla fyrstu merki um eiturverkun hjá foreldrum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Miðað við lyfhrif irbesartans er talið ólíklegt að það hafi áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Við akstur bifreiða eða stjórnun véla ætti að hafa í huga að í meðferð getur orðið vart við sundl eða þreytu.

4.8 Aukaverkanir

Í samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá sjúklingum með of háan blóðþrýsting var heildartíðni aukaverkana sambærileg hjá þeim sem fengu irbesartan (56,2%) og hjá þeim sem fengu lyfleysu (56,5%). Sjaldgæfara var að lyfjameðferð væri hætt vegna klínískra aukaverkana eða frávik á rannsóknarniðurstöðum hjá sjúklingum sem fengu irbesartan (3,3%) en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (4,5%). Tíðni aukaverkana var óháð skömmum (á ráðlögðu skammtabili), kyni, aldri, kynstofni eða meðferðarlengd.

Hjá 0,5% sykursýkisjúklinga með háþrýsting og örálbúmínigiu og eðlilega nýrnastarfsemi var greint frá réttstöðusundli og réttstöðuþrýstingsfalli (þ.e. sjaldgæft) en fleirum en þeim sem fengu lyfleysu.

Í eftirfarandi töflu eru birtar aukaverkanir sem greint var frá í samanburðarrannsóknnum með lyfleysu þar sem 1.965 háþrýstingssjúklingum var gefið irbesartan. Stjörnumerktar aukaverkanir (*) vísa til aukaverkana, sem komu að auki fram, hjá >2% sykursýkisjúklinga með langvinna nýrnabilun og verulega próteinmigu og oftár en hjá þeim sem fengu lyfleysu.

Tíðni aukaverkana, sem taldar eru upp hér fyrir neðan, er skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Að auki hefur verið greint frá aukaverkunum eftir markaðssetningu lyfsins. Um er að ræða upplýsingar sem fengist hafa með aukaverkanatilkyningum.

Blóð og eitlar

Tíðni ekki þekkt: Blóðleysi, blóðflagnafæð

Ónæmiskerfi

Tíðni ekki þekkt: Ofnæmisviðbrögð eins og ofsabjúgur, útbrot, ofsakláði, bráðaofnæmisviðbrögð, bráðaofnæmislost

Efnaskipti og næring

Tíðni ekki þekkt: Blóðkalíumhækkun, blóðsykurslækkun

Taugakerfi

Algengar: Sundl, réttstöðusundl*

Tíðni ekki þekkt: Svimi, höfuðverkur

Eyru og völundarhús

Tíðni ekki þekkt: Suð fyrir eyrum

Hjarta

Sjaldgæfar: Hraðtaktur

Æðar

Algengar: Réttstöðuþrýstingsfall*

Sjaldgæfar: Andlitsroði

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

Sjaldgæfar: Hósti

Meltingarfæri

Algengar: Ógleði/uppköst

Sjaldgæfar: Niðurgangur, meltingartruflanir/brjóstsviði

Tíðni ekki þekkt: Bragðtruflun

Lifur og gall

Sjaldgæfar: Gula

Tíðni ekki þekkt: Lifrabólga, óeðlileg lifrarstarfsemi

Húð og undirhúð

Tíðni ekki þekkt: Hvítkornasundrandi æðabólga (leukocytoclastic vasculitis)

Stoðkerfi og stoðvefur

Algengar: Stoðkerfisverkir*

Tíðni ekki þekkt: Liðverkir, vöðvaverkir (í sumum tilvikum tengt aukningu á plasmabéttni kreatínínasa), vöðvakrampar

Nýru og þvaggfæri

Tíðni ekki þekkt: Skert nýrmostarfsemi, þar með talin tilvik nýrnabilunar hjá sjúklingum í áhættu (sjá kafla 4.4)

Æxlunarfæri og brjóst

Sjaldgæfar: Kynlífsrangstarfsemi

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Algengar: Preyta
Sjaldgæfar: Verkur fyrir brjósti

Rannsóknaniðurstöður

Mjög algengar: Blóðkalíumhækkun* kom oft fram hjá sykursýkissjúklingum sem meðhöndlaðir voru með irbesartani en hjá þeim sem fengu lyfleysu. Hjá sykursýkissjúklingum með háþrýsting sem höfðu öraltómínimigu og eðlilega nýrnastarfsemi kom blóðkalíumhækkun ($\geq 5,5$ mEq/L) fram hjá 29,4% sjúklinga sem fengu 300 mg af irbesartani og 22% sjúklinga í lyfleysuhópnum. Hjá sykursýkissjúklingum með langvinna nýrnabilun og verulega próteinmigu kom blóðkalíumhækkun ($\geq 5,5$ mEq/L) fram hjá 46,3% sjúklinga í irbesartanhópnum og 26,3% sjúklinga í lyfleysuhópnum.

Algengar: Marktæk hækkun á kreatínínasa í plasma var algeng (1,7%) hjá einstaklingum sem fengu irbesartan. Ekkert þessara tilvika var tengt greinanlegum klínískum aukaverkunum frá stoðkerfi. Lækkun hemóglóbíns*, sem ekki skipti máli klínískt, kom fram hjá 1,7% sjúklinga með háþrýsting sem voru með langt gengna sykursýki með nýrnasjúkdómi og voru á irbesartan meðferð.

Börn

Í þriggja vikna tvíblindum fasa slembivalinnar rannsóknar á 318 börnum og unglíngum á aldrinum 6-16 ára, sem höfðu háan blóðþrýsting, komu eftirtaldar aukaverkanir fram: Höfuðverkur (7,9%), lágþrýstingur (2,2%), sundl (1,9%), hósti (0,9%). Á 26-vikna tímabili þegar rannsóknin var opin (open-label period) sáust oftast eftirfarandi óeðlilegar rannsóknaniðurstöður: Hækkun gildi kreatíníns (6,5%) og hækkun gildi kreatínínasa (CK) hjá 2% barna sem fengu lyfið.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Engin skaðleg áhrif komu fram hjá fullorðnum sem fengu skammta allt að 900 mg/sólarhring í 8 vikur. Líklegustu einkenni ofskömmunar eru talin vera lágþrýstingur og hraðtaktur; hægur hjartsláttur getur einnig komið fram vegna ofskömmunar. Engar sérstakar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um meðferð ofskömmunar Karvea. Fylgjast skal náið með sjúklingi og veita stuðnings- og einkenameðferð. Mælt er með því að gefa uppsölulyf og/eða framkvæma magaskolun. Við meðferð gegn ofskömmun getur verið gagnlegt að nota virk lyfjakol. Irbesartan skilst ekki út með blóðskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Angíótensín-II blokkar, óblandaðir.
ATC flokkur: C09C A04.

Verkunarháttur

Irbesartan er öflugur sértækur angíótensín-II (gerð AT₁) blokki, virkur í inntöku. Lyfið er talið blokka alla verkun angíótensíns-II sem tengist AT₁ viðtaka, án tillits til uppruna eða myndunarferils angíótensíns-II. Sértæk blokkun angíótensíns-II (AT₁) viðtaka leiðir til aukinnar plasmabéttni reníns og angíótensíns-II og lækkunar á plasmabéttni aldósteróns. Kalíumgildi í sermi breytist óverulega við ráðlagða skammta irbesartans eins sér. Irbesartan hamlar ekki ACE (kínínasa-II), ensími sem leiðir af

sér angíótensín-II og brýtur einnig bradykínín niður í óvirk umbrotsefni. Irbesartan þarf ekki að umbrotna til þess að verða virkt.

Klínísk virkni

Háþrýstingur

Irbesartan lækkar blóðþrýsting með lágmarksbreytingum á hjartsláttartíðni. Blóðþrýstingslækkun er skammtaháð séu skammtar gefnir einu sinni á sólarhring og hallast að jafnvægi við skammta hærrí en 300 mg. 150-300 mg skammtar gefnir einu sinni á sólarhring lækka blóðþrýsting bæði í útafliggjandi og sitjandi stöðu við lægsta blóðgildi (þ.e. 24 klst. eftir skömmtum) að meðaltali um 8-13/5-8 mm Hg (slagbils/þanbils) meira en hjá þeim sem fengu lyfleysu.

Mesta lækkun blóðþrýstings næst venjulega innan 3-6 klst. eftir gjöf og blóðþrýstingslækkandi áhrif haldast að minnsta kosti í 24 klst. Eftir 24 klst. reyndist lækkun blóðþrýstings um 60-70% af hliðstæðri mestu verkun á þanbil og slagbil við ráðlagða skammta. 150 mg skammtur einu sinni á sólarhring olli svipaðri meðaltals- og lágmarkssvörun á 24 klst. og ef sama heildarmagn var gefið í tveimur skömmtum á sólarhring.

Blóðþrýstingslækkandi áhrif Karvea koma fram innan 1-2 vikna, hámarksáhrif nást 4-6 vikum eftir að meðferð hefst. Blóðþrýstingslækkandi verkun helst við langtímameðferð. Eftir að meðferð hefur verið hætt færast blóðþrýstingur smám saman að upphafsgildi. Afturkastsháþrýstingur hefur ekki sést (rebound hypertension).

Blóðþrýstingslækkandi áhrif irbesartans og þvagræsilyfja af tíazið gerð eru samleggjandi. Hjá sjúklingum, þar sem ekki tekst að stjórna blóðþrýstingi á viðeigandi hátt með irbesartani eingöngu, verður, frekari blóðþrýstingslækkun um 7-10/3-6 mm Hg (slagbils/þanbils) ef litlum skammti af hýdróklórtíaziði (12,5 mg) er bætt við gjöf irbesartani einu sinni á sólarhring.

Aldur og kyn hafa ekki áhrif á verkun Karvea. Eins og hjá öðrum lyfjum sem hafa áhrif á renín-angíótensínkerfið, svara sjúklingar af svörtum kynstofni meðferð með irbesartani einu sér áberandi verr. Þegar irbesartan er gefið samtímis litlum skammti hýdróklórtíaziðs (t.d. 12,5 mg á sólarhring), nálgast blóðþrýstingslækkandi svörun sjúklinga af svörtum kynstofni þeirra sem eru hvítir.

Engin áhrif, sem hafa klíníska þýðingu, verða á þvagsýru í sermi eða útskilnaði þvagsýru með þvagi.

Börn

Blóðþrýstingslækkun var metin hjá 318 börnum og unglíngum á aldrinum 6-16 ára með háþrýsting eða áhættuþætti (sykursýki, fjölskyldusögu um háþrýsting) sem fengu 0,5 mg/kg (lítinn), 1,5 mg/kg (meðalstóran) eða 4,5 mg/kg (stóran) títraðan markskammt af irbesartani í 3 vikur. Eftir 3 vikur hafði fyrsta virknibreytan (primary efficacy variable), slagbilsþrýstingur í sitjandi stöðu (SeSBP (seated systolic blood pressure)), lækkað að meðaltali um 11,7 mmHg (lítill skammtur), 9,3 mmHg (meðalstór skammtur) og 13,2 mmHg (stór skammtur) frá upphafsgildi. Enginn marktækur munur sást á milli þessarar skammta. Leiðrétt meðaltalslækkun þanþrýstings í sitjandi stöðu (SeDBP) var eftirfarandi: 3,8 mmHg (lítill skammtur), 3,2 mmHg (meðalstór skammtur) og 5,6 mmHg (stór skammtur). Á næsta tveggja vikna tímabili var sjúklingum endurraðað með slembivali og fengu annaðhvort virkt lyf eða lyfleysu. Hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu jókst slagbilsþrýstingur í sitjandi stöðu um 2,4 mmHg og þanþrýstingur um 2,0 mmHg samanborið við +0,1 mmHg og -0,3 mmHg hjá þeim sem fengu irbesartan í öllum skömmtum (sjá kafla 4.2).

Háþrýstingur og sykursýki af gerð 2 með nýrnasjúkdómi

Rannsókn á irbesartani hjá sykursýkissjúklingum með nýrnakvilla (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial, IDNT) sýndi fram á að irbesartan hægir á framrás nýrnasjúkdóms hjá sjúklingum með langvarandi skerta nýrnastarfsemi og mikla próteinmigu. IDNT rannsóknin var tvíblind, lyfleysustýrð rannsókn á sjúkdómsástandi og dánartíðni þar sem borin voru saman Karvea, amlódípín og lyfleysa. Hjá 1.715 háþrýstingssjúklingum með sykursýki af gerð 2, próteinmigu ≥ 900 mg/sólarhring og kreatínín í sermi á bilinu 1,0-3,0 mg/dl voru rannsökuð langtímaáhrif (að meðaltali 2,6 ár) Karvea á framrás nýrnasjúkdóms og dánartíðni af hvaða ástæðu sem er. Skammtur hjá sjúklingum var aukinn úr 75 mg í 300 mg viðhaldsskammt af Karvea, úr 2,5 mg í 10 mg af amlódípíni eða lyfleysu að þolmörkum. Dæmigert fyrir sjúklinga í öllum meðferðarhópum var að þeir fengu á bilinu 2 til 4 gerðir háþrýstingslyfja (t.d. þvagræsilyf, beta-blokka, alfa-blokka) til þess að ná fyrirfram skilgreindu blóðþrýstingsmarkmiði sem nam $\leq 135/85$ mm Hg eða 10 mm Hg lækkun á slagbilsþrýstingi ef grunnlínan var > 160 mm Hg. Sextíu af hundraði (60%) sjúklinga í lyfleysuhópnum náðu þessum

markþrýstingi, en talan var 76% og 78% hjá irbesartan og amlódípinhópunum, hvorum um sig. Irbesartan dró marktækt úr hlutfallslegri hættu á samsettum endapunkti sem var tvöföldun kreatínins í sermi, nýrnasjúkdómi á lokastigi (ESRD, end stage renal disease) eða dauða af hvaða ástæðu sem er. Um 33% sjúklinga í irbesartanhópnum náðu samsettum endapunkti á lokastigi nýrnasjúkdóms, samanborið við 39% og 41% úr lyfleysu- og amlódípinhópum [20% minnkun á hlutfallslegri áhættu miðað við lyfleysu ($p = 0,024$) og 23% minnkun á hlutfallslegri áhættu miðað við amlódípin ($p = 0,006$)]. Við greiningu á einstökum þáttum aðalendapunktsins, sáust ekki nein áhrif á dauða af hvaða ástæðu sem er, en fram kom jákvæð tilhneiging til að draga úr nýrnasjúkdómi á lokastigi (ESRD) og marktæk lækkun á tvöföldun á kreatínini í sermi.

Metin voru meðferðaráhrif á undirhópa út frá kyni, kynstofni, aldri, hversu lengi sykursýki hafði staðið, blóðþrýstingi við grunnlínu, kreatínini í sermi og útskilnaðarhraða albúmíns. Hjá konum og svörtum undirhópum sem voru 32% og 26% heildarþýðis í rannsókninni, hvor undirhópur um sig, var nýrnaávinningur ekki augljós þótt vikmörk útiloki hann ekki. Hvað varðar aukaendapunkta, svo sem lífshættuleg og minna hættuleg hjarta- og æðatilfelli, var enginn munur á hópunum þremur hjá heildarþýði, þótt vart yrði við aukna tíðni hjartadreps sem ekki var lífshættulegt hjá konum og lækkaða tíðni slíks hjartadreps hjá körlum í irbesartanhópnum miðað við lyfjagjöf með lyfleysu. Vart varð við aukna tíðni hjartadreps og heilaslags sem ekki var lífshættulegt hjá konum í irbesartanhópnum samanborið við amlódípinhópinn, en innlögnum á sjúkrahús vegna hjartabilunar fækkaði hjá heildarþýði. Ekki hefur þó fundist nein haldbær skýring á þessum niðurstöðum hjá konum.

Rannsókn á áhrifum irbesartans á örálbumínimigu hjá háþrýstingssjúklingum með sykursýki af gerð 2 (Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus, IRMA 2) sýndi að 300 mg af irbesartani hægja á framrás í verulega próteinmigu hjá sjúklingum með örálbumínimigu. IRMA 2 var lyfleysustýrð, tvíblind rannsókn á sjúkdómsástandi hjá 590 sjúklingum með sykursýki af gerð 2, örálbumínimigu (30-300 mg/sólarhring) og eðlilega nýrnastarfsemi (kreatínin í sermi $\leq 1,5$ mg/dl hjá körlum og $< 1,1$ mg/dl hjá konum). Í rannsókninni voru athuguð langtímaáhrif (2 ár) Karvea á framrás í klíniska (verulega) próteinmigu (útskilnaðarhraði albúmíns í þvagi > 300 mg/sólarhring og aukning um a.m.k. 30% frá grunnlínu). Fyrirfram skilgreint blóðþrýstingsmarkmið var $\leq 135/85$ mm Hg. Viðbótarháþrýstingslyfjum (nema ACE-hemlum, angíótensín-II blokkum og díhýdrópýrídín kalsíumgangalokum) var bætt við eftir þörfum til þess að stuðla að því að blóðþrýstingsmarkmiði yrði náð. Svipaður blóðþrýstingur náðist í öllum meðferðarhópum, en færri einstaklingar í hópnum sem fékk 300 mg af irbesartani (5,2%) en í lyfleysuhóp (14,9%) eða hópnum sem fékk 150 mg af irbesartani (9,7%) enduðu með að fá augljósa próteinmigu, en þetta sýnir 70% minnkun á hlutfallslegri áhættu miðað við lyfleysu ($p = 0,0004$) hvað varðar stærri skammtinn. Ekki varð vart við að þessu fylgdi bati á gaukslíunarhraða (GFR) á fyrstu þremur mánuðum meðferðar. Sú töf sem varð á framrás í klíniska próteinmigu var augljós strax eftir þrjú mánuði og hélst hún á 2 ára tímabilinu. Algengara var að albúmín í þvagi kæmist aftur í eðlilegt horf (< 30 mg/sólarhring) hjá hópnum sem fékk 300 mg af Karvea (34%) en þeim sem fengu lyfleysu (21%).

Tvöföld hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkerfinu

Í tveimur stórum slembiröðuðum samanburðarrannsóknum, ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) og VA NEPHRON D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) var samsett meðferð með ACE hemli og angíótensín II viðtakablokka rannsökuð.

ONTARGET rannsóknin var gerð hjá sjúklingum með sögu um hjarta- og æðasjúkdóm eða sjúkdóm í heilaæðum, eða sykursýki af tegund 2 ásamt vísbendingum um skemmdir í marklíffæri. VA NEPHRON D rannsóknin var gerð hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og nýrnakvilla vegna sykursýki.

Þessar rannsóknir sýndu engan marktækan ávinning af meðferð hvað varðar nýru og/eða hjarta- og æðakerfi eða dánartíðni en á hinn bóginn kom fram aukin hætta á blóðkalíumhækkun, bráðum nýrnaskaða og/eða lágþrýstingi samanborið við einlyfjameðferð.

Vegna líkra lyfhrifa þessara lyfja eiga þessar niðurstöður einnig við aðra ACE hemla og angíótensín II viðtakablokka.

Þess vegna skal ekki nota ACE hemla og angíótensín II viðtakablokka samhliða hjá sjúklingum með nýrnakvilla vegna sykursýki.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) rannsóknin var hönnuð til að kanna ávinning af því að bæta aliskireni við hefðbundna meðferð með ACE hemli eða angiotensín II viðtakablokka hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og langvinnan nýrnasjúkdóm, hjarta- og æðasjúkdóm eða hvort tveggja. Rannsóknin var stöðvuð snemma vegna aukinnar hættu á aukaverkunum. Dauðsfall vegna hjarta- og æðasjúkdóms og heilablóðfall voru algengari hjá hópnum sem fékk aliskiren en hjá hópnum sem fékk lyfleysu og oftast var tilkynnt um aukaverkanir og þær alvarlegu aukaverkanir sem sérstaklega var fylgst með (blóðkalíumhækkun, lágþrýstingur og vanstarfsemi nýrna) hjá hópnum sem fékk aliskiren en hjá hópnum sem fékk lyfleysu.

5.2 Lyfjahlvörf

Frásög

Eftir inntöku, frásogast irbesartan vel: Rannsóknir á heildaraðgengi gáfu gildi um 60-80%. Samtímis neysla fæðu hefur óveruleg áhrif á aðgengi irbesartans.

Dreifing

Binding við plasmaprótein er um 96% með smávægilegri bindingu við blóðfrumuþætti. Dreifingarrúmmál er 53-93 lítrar.

Umbrot

Eftir inntöku eða gjöf í bláæð með ^{14}C irbesartani, má rekja 80-85% af geislamerktu lyfi í plasma til irbesartans á óbreyttu formi. Irbesartan umbrotnar í lifur með glúkúróníðsamtengingu og oxun. Aðalumbrotsefnið í blóðrás er irbesartan glúkúróníð (u.þ.b. 6%). *In vitro* rannsóknir benda til þess að irbesartan sé fyrst og fremst oxað með cýtókróm P450 ensíminu CYP2C9; ísóensímið CYP3A4 hefur óveruleg áhrif.

Línulegt/ólínulegt samband

Lyfjahlvörf irbesartans eru línuleg og skammtaháð á skammtabilinu 10 til 600 mg. Við skammta yfir 600 mg (tvöfaldan ráðlagðan hámarksskammt) eykst frásög minna en hlutfallslega; skýring á þessu er ekki þekkt. Hámarkspéttni í plasma næst 1,5-2 klst. eftir inntöku. Heildarúthreinsun úr líkamanum er 157-176 ml/mín. og nýrnaúthreinsun er 3-3,5 ml/mín. Helmingunartími lokaútskilnaðar irbesartans er 11-15 klst. Jafnvægi (steady-state) á plasmapéttni næst innan 3 sólarhringa eftir að meðferð með einum skammti á sólarhring hefst. Takmarkað magn irbesartans safnast upp í plasma (< 20%) við endurtekna gjöf einu sinni á sólarhring. Í rannsókn kom fram dálítið hærri plasmapéttni irbesartans hjá konum með háan blóðþrýsting. Þó kom enginn munur fram á helmingunartíma og uppsöfnun irbesartans. Ekki þarf að breyta skömmtum hjá konum. Gildi AUC og C_{\max} fyrir irbesartan reyndust einnig dálítið hærri hjá öldruðum (≥ 65 ára) en hjá yngri sjúklingum (18-40 ára). Þrátt fyrir það breyttist lokahelmingunartími óverulega. Ekki þarf að breyta skömmtum hjá öldruðum.

Brotthvarf

Irbesartan og umbrotsefni þess skiljast út bæði með galli og í gegnum nýru. Eftir annaðhvort inntöku eða gjöf í bláæð með ^{14}C irbesartani, kemur um 20% af geislamerktu efni fram í þvagi, en afgangurinn í hægðum. Minna en 2% af skammti skilst út með þvagi sem irbesartan á óbreyttu formi.

Börn

Lyfjahlvörf irbesartans voru metin hjá 23 börnum með háþrýsting eftir gjöf staks skammts eða eftir fleiri sólarhringsskammta irbesartans (2 mg/kg) allt að 150 mg á sólarhring að hámarki í fjórar vikur. Hægt var að bera lyfjahlvörf 21 þessara 23 barna saman við lyfjahlvörf hjá fullorðnum (tölf börn voru eldri en 12 ára, níu börn voru á aldrinum 6-12 ára). Niðurstöður sýndu að C_{\max} , AUC og úthreinsunarhraði voru sambærileg þeim sem sjást hjá fullorðnum sem fengu 150 mg irbesartans á

sólarhring. Takmörkuð uppsöfnun irbesartans (18%) í plasma sást eftir endurtekna skammta sem gefnir voru einu sinni á sólarhring.

Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi eða hjá þeim sem gangast undir blóðskilun breytast lyfjahvarfastuðlar irbesartans óverulega. Irbesartan skilst ekki út með blóðskilun.

Skert lifrastarfsemi

Hjá sjúklingum með væga eða meðalvæga skorpulifur breytast lyfjahvarfastuðlar irbesartans óverulega. Ekki hafa verið gerðar rannsóknir hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrastarfsemi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Engin merki um óeðlileg eituráhrif hafa sést í líkamanum eða sérstökum líffærum við notkun lyfsins í ráðlögðum skömmtum. Í rannsóknum, ekki klínískum, með stóra skammta af irbesartani (≥ 250 mg/kg/sólarhring í rottum og ≥ 100 mg/kg/sólarhring í makakíöpum) varð lækkun á stuðlum rauðra blóðkorna (rauðkorna, blóðrauða, hematókrít). Við mjög stóra skammta (≥ 500 mg/kg/sólarhring) hafði irbesartan hvetjandi áhrif á hrörnun í nýrum (svo sem nýrna- og skjóðubólgu, þan í píplum, lútsækni í píplum (basophilic tubules), aukið magn þvagefnis og kreatínins í plasma) í rottum og makakíöpum sem, auk blóðþrýstingslækkandi áhrifa lyfsins, leiddi til minna gegnflæðis um nýrun. Ennfremur veldur irbesartan stækkun (hyperplasia/hypertrophy) á nærliggjandi frumum við gaukulfrumur (juxtaglomerular cells) (í rottum við ≥ 90 mg/kg/sólarhring, í makakíöpum ≥ 10 mg/kg/sólarhring). Allar þessar breytingar eru taldar vera vegna lyfhrifa irbesartans. Við meðferðarskammta af irbesartani fyrir menn virðist stækkun frumna nærliggjandi gaukulfrumum ekki hafa neina þýðingu.

Engin merki voru um stökkbreytingar, litningagalla (clastogenicity) eða krabbameinsvaldandi áhrif.

Engin áhrif á frjósemi og æxlun komu fram í rannsóknum, með irbesartan til inntöku, á karl- og kvenrottum, jafnvel í skömmtum sem ollu einhverjum eiturverkunum hjá foreldrum (frá 50 til 650 mg/kg/sólarhring) m.a. dauðsföllum við stærsta skammt. Engin marktæk áhrif á fjölda gulbúa, hreiðrun eða lifandi fóstur komu fram. Irbesartan hafði ekki áhrif á lifun, þroska eða æxlun afkvæma. Dýrarrannsóknir benda til að geislamerkt irbesartan greinist hjá afkvæmum rotta og kanína. Irbesartan skilst út með mjólk hjá mjólkandi rottum.

Dýrarrannsóknir með irbesartani sýndu skammvinn eituráhrif (aukin holmyndun í nýrnaskjóðum, þvagrípupan eða húðbeðsbjúgur) hjá rottufóstrum en áhrif voru ekki merkjanleg eftir fæðingu. Hjá kaninum varð fósturlát eða snemmkomið uppsog við skammta sem ollu umtalsverðum eiturverkunum hjá móðurdýri, þar með talið dauðsfall. Engin vansköpun kom fram, hvorki hjá rottum né kaninum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni:
Laktósa einhýdrat
Örkristallaður sellulósi
Kroskarmellósnatríum
Hýprómellósa
Kísiltvíoxíð
Magnesíumsterat.

Filmuhúð:
Laktósa einhýdrat
Hýprómellósa
Títantvíoxíð
Makrógól 3000
Karnaubavax.

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30°C.

6.5 Gerð fláts og innihald

Öskjur með 14 filmuhúðuðum töflum í PVC/PVDC/álþynnu.
Öskjur með 28 filmuhúðuðum töflum í PVC/PVDC/álþynnu.
Öskjur með 30 filmuhúðuðum töflum í PVC/PVDC/álþynnu.
Öskjur með 56 filmuhúðuðum töflum í PVC/PVDC/álþynnu.
Öskjur með 84 filmuhúðuðum töflum í PVC/PVDC/álþynnu.
Öskjur með 90 filmuhúðuðum töflum í PVC/PVDC/álþynnu.
Öskjur með 98 filmuhúðuðum töflum í PVC/PVDC/álþynnu.
Öskjur með 56 x 1 filmuhúðaðri töflu í PVC/PVDC/ál rifgötuðum stakskammtaþynnum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðirnar séu á markaðssetar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frakkland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

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

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 27. ágúst 1997

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 27. ágúst 2007

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem ábyrgur er fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í útprentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskyt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Á ekki við.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI UMBÚÐIR****1. HEITI LYFS**

Karvea 75 mg töflur
irbesartan

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur: irbesartan 75 mg

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Inniheldur einnig laktósa monóhýdrat. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 töflur
28 töflur
56 töflur
56 x 1 töflur
98 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku. Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frakkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

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

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Karvea 75 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

1. HEITI LYFS

Karvea 75 mg töflur
irbesartan

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Sanofi Winthrop Industrie

3. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

14 - 28 - 56 - 98 töflur:

Mán

Þri

Mið

Fim

Fös

Lau

Sun

56 x 1 töflur:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR

1. HEITI LYFS

Karvea 150 mg töflur
irbesartan

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur: irbesartan 150 mg

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Inniheldur einnig laktósa monóhýdrat. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 töflur
28 töflur
56 töflur
56 x 1 töflur
98 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku. Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frakkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

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

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfið er lyfseðilsskyt.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Karvea 150 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

1. HEITI LYFS

Karvea 150 mg töflur
irbesartan

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Sanofi Winthrop Industrie

3. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

14 - 28 - 56 - 98 töflur:

Mán

Þri

Mið

Fim

Fös

Lau

Sun

56 x 1 töflur:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR

1. HEITI LYFS

Karvea 300 mg töflur
irbesartan

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur: irbesartan 300 mg

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Inniheldur einnig laktósa monóhýdrat. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 töflur
28 töflur
56 töflur
56 x 1 töflur
98 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku. Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frakkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfið er lyfseðilsskyt.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Karvea 300 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

1. HEITI LYFS

Karvea 300 mg töflur
irbesartan

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Sanofi Winthrop Industrie

3. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

14 - 28 - 56 - 98 töflur:

Mán

Þri

Mið

Fim

Fös

Lau

Sun

56 x 1 töflur:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR

1. HEITI LYFS

Karvea 75 mg filmuhúðaðar töflur
irbesartan

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur: irbesartan 75 mg

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Inniheldur einnig laktósa einhýdrat. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

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

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku. Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist:

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frakkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

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

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Karvea 75 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

1. HEITI LYFS

Karvea 75 mg töflur
irbesartan

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Sanofi Winthrop Industrie

3. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

14 - 28 - 56 - 84 - 98 töflur:

Mán

Þri

Mið

Fim

Fös

Lau

Sun

30 - 56 x 1 - 90 töflur:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR

1. HEITI LYFS

Karvea 150 mg filmuhúðaðar töflur
irbesartan

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur: irbesartan 150 mg

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Inniheldur einnig laktósa einhýdrat. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

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

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku. Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist:

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frakkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

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

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Karvea 150 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

1. HEITI LYFS

Karvea 150 mg töflur
irbesartan

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Sanofi Winthrop Industrie

3. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

14 - 28 - 56 - 84 - 98 töflur:

Mán

Þri

Mið

Fim

Fös

Lau

Sun

30 - 56 x 1 - 90 töflur:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR

1. HEITI LYFS

Karvea 300 mg filmuhúðaðar töflur
irbesartan

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur: irbesartan 300 mg

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Inniheldur einnig laktósa einhýdrat. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

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

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku. Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist:

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frakkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

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

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Karvea 300 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

1. HEITI LYFS

Karvea 300 mg töflur
irbesartan

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Sanofi Winthrop Industrie

3. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

14 - 28 - 56 - 84 - 98 töflur:

Mán

Þri

Mið

Fim

Fös

Lau

Sun

30 - 56 x 1 - 90 töflur:

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins
Karvea 75 mg töflur
irbesartan

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafraeðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafraeðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Karvea og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Karvea
3. Hvernig nota á Karvea
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Karvea
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Karvea og við hverju það er notað

Karvea tilheyrir flokki lyfja sem þekktur er sem angíótensín-II blokki. Angíótensín-II er efni sem framleitt er í líkamanum, það binst viðtökum í æðum og veldur þrengingu þeirra. Þetta leiðir til hækkunar á blóðþrýstingi. Karvea hindrar bindingu angíótensín-II við þessa viðtaka þannig að það slaknar á æðum og blóðþrýstingur lækkar. Karvea hægir á skerðingu á nýrnastarfsemi hjá sjúklingum með háan blóðþrýsting og sykursýki af gerð 2.

Karvea er notað handa fullorðnum sjúklingum

- til meðferðar á of háum blóðþrýstingi (*háþrýstingi*)
- til að hlífa nýrum hjá sjúklingum með háþrýsting, sykursýki af gerð 2 og þegar niðurstöður rannsókna gefa vísbendingu um skerta nýrnastarfsemi.

2. Áður en byrjað er að nota Karvea

Ekki má nota Karvea

- ef um er að ræða **ofnæmi** fyrir irbesartani eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- eftir **þriðja mánuð meðgöngu**. (Einnig er betra að forðast notkun Karvea snemma á meðgöngu – sjá kaflann um meðgöngu)
- **ef þú ert með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi** og ert á meðferð með blóðþrýstingslækkandi lyfi sem inniheldur aliskiren.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Karvea er notað **ef eitthvað af eftirfarandi á við:**

- ef þú færð **mikil uppköst eða niðurgang**
- ef þú ert með **nýrnasjúkdóm**
- ef þú ert með **hjartasjúkdóm**
- ef þú færð Karvea við **nýrnasjúkdómi af völdum sykursýki**. Ef svo er getur verið að lækningin geri blóðmælingar reglulega, sérstaklega til að mæla kalíumpéttni í blóði ef nýrnastarfsemi er skert
- ef þú færð **lág blóðsykursgildi** (einkenni geta verið sviti, slappleiki, hungur, sundl, skjálfti, höfuðverkur, andlitsroði eða fölvi, doði, hraður dúndrandi hjartsláttur), sérstaklega ef þú ert á meðferð við sykursýki.

- ef þú ætlar að gangast undir **skurðaðgerð** eða verður **svæfð(ur)**, skaltu einnig segja læknum frá því
- ef þú notar eitthvert af eftirtöldum lyfjum sem notuð eru til að meðhöndla háan blóðþrýsting:
 - ACE hemil (til dæmis enalapríl, lisinopríl, ramipríl) sérstaklega ef þú ert með nýrnakvilla sem tengjast sykursýki.
 - aliskiren

Hugsanlegt er að lækurinn rannsaki nýrnastarfsemi, mæli blóðþrýsting og magn blóðsalta (t.d. kalíums) með reglulegu millibili.

Sjá einnig upplýsingar í kaflanum „Ekki má nota Karvea“.

Láttu lækurinn vita ef þig grunar að þú sért (eða gætir orðið) barnshafandi. Ekki er mælt með notkun Karvea snemma á meðgöngu og það má ekki taka þegar liðnir eru meira en 3 mánuðir af meðgöngunni þar sem notkun lyfsins á þeim tíma getur haft alvarlegar afleiðingar fyrir barnið (sjá kaflann um meðgöngu).

Börn og unglingar

Þetta lyf á ekki að nota handa börnum og unglungum því öryggi og virkni þess hafa ekki verið fyllilega ákvörðuð.

Notkun annarra lyfja samhliða Karvea

Látið lækurinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Vera má að lækurinn þurfi að breyta skömmtum þessara lyfja og/eða gera aðrar varúðarráðstafanir: Ef þú notar ACE hemil eða aliskiren (sjá einnig upplýsingar undir „Ekki má nota Karvea“ og „Varnaðarorð og varúðarreglur“).

Þú gætir þurft að fara í blóðrannsókn ef þú tekur:

- kalíumuppbót
- saltlíki sem inniheldur kalíum
- kalíumsparandi lyf (eins og ákveðin þvagræsilyf)
- lyf sem innihalda litíum
- repaglinid (blóðsykurslækkandi lyf)

Ef þú tekur ákveðin verkjalyf, stundum nefnd bólgueyðandi lyf, sem ekki eru sterar, geta áhrif irbesartans minnkað.

Notkun Karvea með mat eða drykk

Karvea má taka með eða án matar.

Meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Láttu lækurinn vita ef þig grunar að þú sért (eða gætir orðið) barnshafandi. Lækurinn mun yfirleitt mæla með því að þú hættir að taka Karvea áður en þú verður barnshafandi eða um leið og þú veist að þú ert barnshafandi og ráðleggur þér að taka annað lyf í stað Karvea. Ekki er mælt með notkun Karvea snemma á meðgöngu og það má alls ekki þegar liðnir eru meira en 3 mánuðir af meðgöngunni þar sem notkun lyfsins á þeim tíma getur haft alvarlegar afleiðingar fyrir barnið.

Brjóstgjöf

Segðu læknum frá því ef þú ert með barn á brjósti eða ert að hefja brjóstgjöf. Ekki er mælt með notkun Karvea handa mæðrum sem eru með börn á brjósti og lækurinn gæti valið aðra meðferð fyrir þig ef þú vilt hafa barn á brjósti, sérstaklega ef barnið er nýfætt eða hefur fæðst fyrir tímann.

Akstur og notkun véla

Ólíklegt er að Karvea hafi áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Við meðferð á háþrýstingi getur hins vegar stöku sinnum komið fram svimi eða þreyta. Ef þú finnur fyrir þessu skaltu ræða við lækinn áður en reynt er að aka bifreið eða stjórna vélum.

Karvea inniheldur laktósa. Ef óþol fyrir sykrum (t.d. laktósa) hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

Karvea inniheldur natríum. Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Karvea

Notið lyfið alltaf eins og lækningin hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækningunni eða lyfjafræðingi.

Íkomuleið

Karvea er **til inntöku**. Geyptu töflurnar með nægilega miklum vökva (t.d. fullu glasi af vatni). Þú getur tekið Karvea með eða án matar. Reyndu að taka sólarhringsskammtinn alltaf á um það bil sama tíma sólarhringsins. Það er mikilvægt að þú haldir áfram að taka Karvea þangað til lækningin ákveður annað.

- **Sjúklingar með háþrýsting**

Venjulegur skammtur er 150 mg einu sinni á sólarhring (tvær töflur á dag). Skammtinn má síðan auka í 300 mg (fjórar töflur á dag) einu sinni á sólarhring, eftir svörum blóðþrýstingsins.

- **Sjúklingar með háþrýsting og sykursýki gerð 2 með nýrnasjúkdómi**

Hjá sjúklingum með háþrýsting og sykursýki af gerð 2 eru 300 mg (fjórar töflur á dag) einu sinni á sólarhring ráðlagður viðhaldsskammtur við meðferð á tengdum nýrnasjúkdómi.

Lækningin getur ráðlagt minni skammta, sérstaklega í upphafi meðferðar og hjá ákveðnum sjúklingum eins og þeim sem gangast undir **blóðskilun** eða eru **eldri en 75 ára**.

Hámarksblóðþrýstingslækkandi verkun ætti að nást 4- 6 vikum eftir að meðferð hefst.

Notkun handa börnum og unglingum

Karvea á ekki að nota handa börnum og unglingum yngri en 18 ára. Hafðu samstundis samband við lækni ef barn gleypir töflu.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú tekur of margar töflur fyrir slysi skaltu tafarlaust hafa samband við lækningunni.

Ef gleymist að taka Karvea

Ef þú af slysi gleymir að taka sólarhringsskammt skaltu taka næsta skammt eins og venjulega. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að nota.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Sumar þessara aukaverkana geta verið alvarlegar og geta þarfnast meðhöndlunar.

Eins og fyrir svipuð lyf hefur verið greint frá mjög sjaldgæfum tilvikum af húðofnæmi (útbrot, ofsakláði), svo og staðbundinni bólgu í andliti, vörum og/eða tungu hjá sjúklingum á irbesartan

meðferð. Ef þú heldur að þú sért að fá slík einkenni eða mæði kemur fram skaltu **hætta töku Karvea og leita tafarlaust til læknis**.

Tíðni aukaverkana er skilgreind samkvæmt eftirfarandi venju:

Mjög algengar: Geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum.

Algengar: Geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum.

Sjaldgæfar: Geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum.

Aukaverkanir sem greint var frá við klínískar rannsóknir á sjúklingum sem fengu meðferð með Karvea voru:

- **Mjög algengar** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum): Ef þú ert með háþrýsting og sykursýki af gerð 2 með nýrnasjúkdómi geta blóðsýni mælst með of hátt kalíumgildi.
- **Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum): svimi, ógleði/uppköst, þreyta og hækkuð blóðgildi ensíms, sem mælir starfsemi vöðva og hjarta (kreatínínasaensím). Hjá sjúklingum með háþrýsting og sykursýki af gerð 2 ásamt nýrnasjúkdómi var svimi þegar staðið er upp frá útafliggjandi eða sitjandi stöðu, lágþrýstingur þegar staðið er upp frá útafliggjandi eða sitjandi stöðu, verkir í liðum eða vöðvum og lækkuð gildi próteins í rauðum blóðkornum einnig gefið upp.
- **Sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum): Hraður hjartsláttur, andlitsroði, hósti, niðurgangur, meltingartruflanir/nábítur, truflanir á kyngetu og verkur fyrir brjósti.

Eftir markaðssetningu Karvea hefur verið greint frá nokkrum aukaverkunum. Aukaverkanir þar sem tíðni er ekki þekkt eru: svimi, höfuðverkur, bragðtruflanir, suð fyrir eyrum, vöðvakrampar, verkur í liðum og vöðvum, fækkun rauðra blóðkorna (blóðleysi – einkenni geta verið þreyta, höfuðverkur, mæði við áreynslu, sundl og fölleiki), fækkun blóðflagna, truflanir á lifrastarfsemi, hækkuð kalíumgildi í blóði, skert nýrnastarfsemi, bólga í litlum æðum sem hefur aðallega áhrif á húð (sjúkdómur þekktur sem hvítornasundrandi æðabólga), veruleg ofnæmisviðbrögð (bráðaofnæmislost) og lág gildi blóðsykurs. Einnig hefur verið greint frá sjaldgæfum tilvikum gulu (gullitun húðar og/eða augnhvítu).

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Karvea

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunni. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið við lægri hita en 30°C.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Karvea inniheldur

- Virka innihaldsefnið er irbesartan. Hver tafla af Karvea 75 mg inniheldur 75 mg af irbesartani.
- Önnur innihaldsefni eru örkristallaður sellulósi, kroskarmellósnatrium, laktósa einhýdrat, magnesíumsterat, kísiltvíoxíðkvoða, pregelatíneruð maíssterkja og póloxamer 188. Sjá kafla 2 „Karvea inniheldur laktósa“.

Lýsing á útliti Karvea og pakkningastærðir

Karvea 75 mg töflur eru hvítar eða beinhvítar, tvíkúptar og sporöskjulaga með ígreyptri mynd af hjarta á annarri hliðinni og númerið 2771 greypt á hinni hliðinni.

Karvea 75 mg töflur fást með 14, 28, 56 eða 98 töflum í þynnupakkningu. Stakskammta þynnupakkningar með 56 x 1 töflu eru einnig fáanlegar fyrir sjúkrahús.

Ekki er víst að allar pakkningastærðirnar séu á markaði.

Markaðsleyfishafi:

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frakkland

Framleiðandi:

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

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

Genzyme Europe B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

sanofi-aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

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

France

sanofi-aventis France
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins
Karvea 150 mg töflur
irbesartan

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafraeðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafraeðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Karvea og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Karvea
3. Hvernig nota á Karvea
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Karvea
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Karvea og við hverju það er notað

Karvea tilheyrir flokki lyfja sem þekktur er sem angíótensín-II blokki. Angíótensín-II er efni sem framleitt er í líkamanum, það binst viðtökum í æðum og veldur þrengingu þeirra. Þetta leiðir til hækkunar á blóðþrýstingi. Karvea hindrar bindingu angíótensín-II við þessa viðtaka þannig að það slaknar á æðum og blóðþrýstingur lækkar. Karvea hægir á skerðingu á nýrnastarfsemi hjá sjúklingum með háan blóðþrýsting og sykursýki af gerð 2.

Karvea er notað handa fullorðnum sjúklingum

- til meðferðar á of háum blóðþrýstingi (*háþrýstingi*)
- til að hlífa nýrum hjá sjúklingum með háþrýsting, sykursýki af gerð 2 og þegar niðurstöður rannsókna gefa vísbendingu um skerta nýrnastarfsemi.

2. Áður en byrjað er að nota Karvea

Ekki má nota Karvea

- ef um er að ræða **ofnæmi** fyrir irbesartani eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- eftir **þriðja mánuð meðgöngu**. (Einnig er betra að forðast notkun Karvea snemma á meðgöngu – sjá kaflann um meðgöngu)
- **ef þú ert með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi** og ert á meðferð með blóðþrýstingslækkandi lyfi sem inniheldur aliskiren.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Karvea er notað **ef eitthvað af eftirfarandi á við:**

- ef þú færð **mikil uppköst eða niðurgang**
- ef þú ert með **nýrnasjúkdóm**
- ef þú ert með **hjartasjúkdóm**
- ef þú færð Karvea við **nýrnasjúkdómi af völdum sykursýki**. Ef svo er getur verið að læknirinn geri blóðmælingar reglulega, sérstaklega til að mæla kalíumpéttni í blóði ef nýrnastarfsemi er skert
- ef þú færð **lág blóðsykursgildi** (einkenni geta verið sviti, slappleiki, hungur, sundl, skjálfti, höfuðverkur, andlitsroði eða fölvi, doði, hraður dúndrandi hjartsláttur), sérstaklega ef þú ert á meðferð við sykursýki.

- ef þú ætlar að gangast undir **skurðaðgerð** eða verður **svæfð(ur)**, skaltu einnig segja læknum frá því
- ef þú notar eitthvert af eftirtöldum lyfjum sem notuð eru til að meðhöndla háan blóðþrýsting:
 - ACE hemil (til dæmis enalapríl, lisinopríl, ramipríl) sérstaklega ef þú ert með nýrnakvilla sem tengjast sykursýki.
 - aliskiren

Hugsanlegt er að lækurinn rannsaki nýrnastarfsemi, mæli blóðþrýsting og magn blóðsalta (t.d. kalíums) með reglulegu millibili.

Sjá einnig upplýsingar í kaflanum „Ekki má nota Karvea“.

Láttu lækurinn vita ef þig grunar að þú sért (eða gætir orðið) barnshafandi. Ekki er mælt með notkun Karvea snemma á meðgöngu og það má ekki taka þegar liðnir eru meira en 3 mánuðir af meðgöngunni þar sem notkun lyfsins á þeim tíma getur haft alvarlegar afleiðingar fyrir barnið (sjá kaflann um meðgöngu).

Börn og unglingar

Þetta lyf á ekki að nota handa börnum og unglungum því öryggi og virkni þess hafa ekki verið fyllilega ákvörðuð.

Notkun annarra lyfja samhliða Karvea

Þetta lyf á ekki að nota handa börnum og unglungum því öryggi og virkni þess hafa ekki verið fyllilega ákvörðuð.

Notkun annarra lyfjaLátið lækurinn eða lyfjafræðingur vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Vera má að lækurinn þurfi að breyta skömmtum þessara lyfja og/eða gera aðrar varúðarráðstafanir: Ef þú notar ACE hemil eða aliskiren (sjá einnig upplýsingar undir „Ekki má nota Karvea“ og „Varnaðarorð og varúðarreglur“).

Þú gætir þurft að fara í blóðrannsókn ef þú tekur:

- kalíumuppbót
- saltlíki sem inniheldur kalíum
- kalíumsparandi lyf (eins og ákveðin þvagræsilyf)
- lyf sem innihalda litíum
- repaglinid (blóðsykurslækkandi lyf)

Ef þú tekur ákveðin verkjalyf, stundum nefnd bólguþjálkandi lyf, sem ekki eru sterar, geta áhrifir besartans minnkað.

Notkun Karvea með mat eða drykk

Karvea má taka með eða án matar.

Meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Láttu lækurinn vita ef þig grunar að þú sért (eða gætir orðið) barnshafandi. Lækurinn mun yfirleitt mæla með því að þú hættir að taka Karvea áður en þú verður barnshafandi eða um leið og þú veist að þú ert barnshafandi og ráðleggur þér að taka annað lyf í stað Karvea. Ekki er mælt með notkun Karvea snemma á meðgöngu og það má alls ekki þegar liðnir eru meira en 3 mánuðir af meðgöngunni þar sem notkun lyfsins á þeim tíma getur haft alvarlegar afleiðingar fyrir barnið.

Brjóstagjöf

Segðu læknum frá því ef þú ert með barn á brjósti eða ert að hefja brjóstagjöf. Ekki er mælt með notkun Karvea handa mæðrum sem eru með börn á brjósti og lækurinn gæti valið aðra meðferð fyrir þig ef þú vilt hafa barn á brjósti, sérstaklega ef barnið er nýfætt eða hefur fæðst fyrir tímann.

Akstur og notkun véla

Ólíklegt er að Karvea hafi áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Við meðferð á háþrýstingi getur hins vegar stöku sinnum komið fram svimi eða þreyta. Ef þú finnur fyrir þessu skaltu ræða við læknum áður en reynt er að aka bifreið eða stjórna vélum.

Karvea inniheldur laktósa. Ef óþol fyrir sykrum (t.d. laktósa) hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

Karvea inniheldur natríum. Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Karvea

Notið lyfið alltaf eins og lækurinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Íkomuleið

Karvea er **til inntöku**. Geyptu töflurnar með nægilega miklum vökva (t.d. fullu glasi af vatni). Þú getur tekið Karvea með eða án matar. Reyndu að taka sólarhringsskammtinn alltaf á um það bil sama tíma sólarhringsins. Það er mikilvægt að þú haldir áfram að taka Karvea þangað til lækurinn ákveður annað.

- **Sjúklingar með háþrýsting**
Venjulegur skammtur er 150 mg einu sinni á sólarhring. Skammtinn má síðan auka í 300 mg (tvær töflur á dag) einu sinni á sólarhring, eftir svörun blóðþrýstingsins.
- **Sjúklingar með háþrýsting og sykursýki gerð 2 með nýrnasjúkdómi**
Hjá sjúklingum með háþrýsting og sykursýki af gerð 2 eru 300 mg (tvær töflur á dag) einu sinni á sólarhring ráðlagður viðhaldsskammtur við meðferð á tengdum nýrnasjúkdómi.

Lækurinn getur ráðlagt minni skammta, sérstaklega í upphafi meðferðar og hjá ákveðnum sjúklingum eins og þeim sem gangast undir **blóðskilun** eða eru **eldri en 75 ára**.

Hámarksblóðþrýstingsslækkandi verkun ætti að nást 4- 6 vikum eftir að meðferð hefst.

Notkun handa börnum og unglingum

Karvea á ekki að nota handa börnum og unglingum yngri en 18 ára. Hafðu samstundis samband við lækni ef barn gleypir töflu.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú tekur of margar töflur fyrir slysi skaltu tafarlaust hafa samband við læknum.

Ef gleymist að taka Karvea

Ef þú af slysi gleymir að taka sólarhringsskammt skaltu taka næsta skammt eins og venjulega. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að nota.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Sumar þessara aukaverkana geta verið alvarlegar og geta þarfnast meðhöndlunar.

Eins og fyrir svipuð lyf hefur verið greint frá mjög sjaldgæfum tilvikum af húðofnæmi (útbrot, ofsakláði), svo og staðbundinni bólgu í andliti, vörum og/eða tungu hjá sjúklingum á irbesartan meðferð. Ef þú heldur að þú sért að fá slík einkenni eða mæði kemur fram skaltu **hætta töku Karvea og leita tafarlaust til læknis**.

Tíðni aukaverkana er skilgreind samkvæmt eftirfarandi venju:

Mjög algengar: Geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum.

Algengar: Geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum.

Sjaldgæfar: Geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum.

Aukaverkanir sem greint var frá við klínískar rannsóknir á sjúklingum sem fengu meðferð með Karvea voru:

- Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum): Ef þú ert með háþrýsting og sykursýki af gerð 2 með nýrnasjúkdómi geta blóðsýni mælst með of hátt kalíumgildi.
- Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum): svimi, ógleði/uppköst, þreyta og hækkuð blóðgildi ensíms, sem mælir starfsemi vöðva og hjarta (kreatínkínasaensím). Hjá sjúklingum með háþrýsting og sykursýki af gerð 2 ásamt nýrnasjúkdómi var svimi þegar staðið er upp frá útafliggjandi eða sitjandi stöðu, lágþrýstingur þegar staðið er upp frá útafliggjandi eða sitjandi stöðu, verkir í liðum eða vöðvum og lækkuð gildi próteins í rauðum blóðkornum einnig gefið upp.
- Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum): Hraður hjartsláttur, andlitsroði, hósti, niðurgangur, meltingartruflanir/nábítur, truflanir á kyngetu og verkur fyrir brjósti.

Eftir markaðssetningu Karvea hefur verið greint frá nokkrum aukaverkunum. Aukaverkanir þar sem tíðni er ekki þekkt eru: svimi, höfuðverkur, bragðtruflanir, suð fyrir eyrum, vöðvakrampar, verkur í liðum og vöðvum, fækkun rauðra blóðkorna (blóðleysi – einkenni geta verið þreyta, höfuðverkur, mæði við áreynslu, sundl og fölleiki), fækkun blóðflagna, truflanir á lifrarstarfsemi, hækkuð kalíumgildi í blóði, skert nýrnastarfsemi, bólga í litlum æðum sem hefur aðallega áhrif á húð (sjúkdómur þekktur sem hvítornasundrandi æðabólga), veruleg ofnæmisviðbrögð (bráðaofnæmislost) og lág gildi blóðsykurs. Einnig hefur verið greint frá sjaldgæfum tilvikum gulu (gullitun húðar og/eða augnhvítu).

Tilkynning aukaverkana

Látid lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig**, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Karvea

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunni. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið við lægri hita en 30°C.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Karvea inniheldur

- Virka innihaldsefnið er irbesartan. Hver tafla af Karvea 150 mg inniheldur 150 mg af irbesartani.
- Önnur innihaldsefni eru örkristallaður sellulósi, kroskarmellósnatrium, laktósa einhýdrat, magnesíumsterat, kísilvíoxíðkvoða, pregelatíneruð maíssterkja og póloxamer 188. Sjá kafla 2 „Karvea inniheldur laktósa“.

Lýsing á útlit Karvea og pakkningastærðir

Karvea 150 mg töflur eru hvítar eða beinhvítar, tvíkúptar og sporöskjulaga með ígreyptri mynd af hjarta á annarri hliðinni og númerið 2772 greypt á hinni hliðinni.

Karvea 150 mg töflur fást með 14, 28, 56 eða 98 töflum í þynnupakkingu. Stakskammta þynnupakkingar með 56 x 1 töflu eru einnig fáanlegar fyrir sjúkrahús.

Ekki er víst að allar pakkningastærðirnar séu á markaði.

Markaðsleyfishafi:

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frakkland

Framleiðandi:

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

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

Ef óskað er frekari upplýsinga um lyfið, vinsamlegast hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

sanofi-aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

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

France

sanofi-aventis France
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Nederland

Genzyme Europe B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins
Karvea 300 mg töflur
irbesartan

- Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar. Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Karvea og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Karvea
3. Hvernig nota á Karvea
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Karvea
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Karvea og við hverju það er notað

Karvea tilheyrir flokki lyfja sem þekktur er sem angíótensín-II blokki. Angíótensín-II er efni sem framleitt er í líkamanum, það binst viðtökum í æðum og veldur þrengingu þeirra. Þetta leiðir til hækkunar á blóðþrýstingi. Karvea hindrar bindingu angíótensín-II við þessa viðtaka þannig að það slaknar á æðum og blóðþrýstingur lækkar. Karvea hægir á skerðingu á nýrnastarfsemi hjá sjúklingum með háan blóðþrýsting og sykursýki af gerð 2.

Karvea er notað handa fullorðnum sjúklingum

- til meðferðar á of háum blóðþrýstingi (*háþrýstingi*)
- til að hlífa nýrum hjá sjúklingum með háþrýsting, sykursýki af gerð 2 og þegar niðurstöður rannsókna gefa vísbendingu um skerta nýrnastarfsemi.

2. Áður en byrjað er að nota Karvea

Ekki má nota Karvea

- ef um er að ræða **ofnæmi** fyrir irbesartani eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- eftir **þriðja mánuð meðgöngu**. (Einnig er betra að forðast notkun Karvea snemma á meðgöngu – sjá kaflann um meðgöngu).
- **ef þú ert með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi** og ert á meðferð með blóðþrýstingslækkandi lyfi sem inniheldur aliskiren.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Karvea er notað **ef eitthvað af eftirfarandi á við:**

- ef þú færð **mikil uppköst eða niðurgang**
- ef þú ert með **nýrnasjúkdóm**
- ef þú ert með **hjartasjúkdóm**
- ef þú færð Karvea við **nýrnasjúkdómi af völdum sykursýki**. Ef svo er getur verið að læknirinn geri blóðmælingar reglulega, sérstaklega til að mæla kalíumpéttni í blóði ef nýrnastarfsemi er skert
- ef þú færð **lág blóðsykursgildi** (einkenni geta verið sviti, slappleiki, hungur, sundl, skjálfti, höfuðverkur, andlitsroði eða fölvi, doði, hraður dúndrandi hjartsláttur), sérstaklega ef þú ert á meðferð við sykursýki.

- ef þú ætlar að gangast undir **skurðaðgerð** eða verður **svæfð(ur)**, skaltu einnig segja læknum frá því
- ef þú notar eitthvert af eftirtöldum lyfjum sem notuð eru til að meðhöndla háan blóðþrýsting:
 - ACE hemil (til dæmis enalapríl, lisinopríl, ramipríl) sérstaklega ef þú ert með nýrnakvilla sem tengjast sykursýki.
 - aliskiren

Hugsanlegt er að lækurinn rannsaki nýrnastarfsemi, mæli blóðþrýsting og magn blóðsalta (t.d. kalíums) með reglulegu millibili.

Sjá einnig upplýsingar í kaflanum „Ekki má nota Karvea“.

Láttu lækurinn vita ef þig grunar að þú sért (eða gætir orðið) barnshafandi. Ekki er mælt með notkun Karvea snemma á meðgöngu og það má ekki taka þegar liðin eru meira en 3 mánuðir af meðgöngunni þar sem notkun lyfsins á þeim tíma getur haft alvarlegar afleiðingar fyrir barnið (sjá kaflann um meðgöngu).

Börn og unglingar

Þetta lyf á ekki að nota handa börnum og unglungum því öryggi og virkni þess hafa ekki verið fyllilega ákvörðuð.

Notkun annarra lyfja samhliða Karvea

Látið lækurinn eða lyfjafræðingur vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Vera má að lækurinn þurfi að breyta skömmtum þessara lyfja og/eða gera aðrar varúðarráðstafanir: Ef þú notar ACE hemil eða aliskiren (sjá einnig upplýsingar undir „Ekki má nota Karvea“ og „Varnaðarorð og varúðarreglur“).

Þú gætir þurft að fara í blóðrannsókn ef þú tekur:

- kalíumuppbót
- saltlíki sem inniheldur kalíum
- kalíumsparandi lyf (eins og ákveðin þvagræsilyf)
- lyf sem innihalda litíum
- repaglinid (blóðsykurslækkandi lyf)

Ef þú tekur ákveðin verkjalyf, stundum nefnd bólguþendi lyf, sem ekki eru sterar, geta áhrif irbesartans minnkað.

Notkun Karvea með mat eða drykk

Karvea má taka með eða án matar.

Meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Láttu lækurinn vita ef þig grunar að þú sért (eða gætir orðið) barnshafandi. Lækurinn mun yfirleitt mæla með því að þú hættir að taka Karvea áður en þú verður barnshafandi eða um leið og þú veist að þú ert barnshafandi og ráðleggur þér að taka annað lyf í stað Karvea. Ekki er mælt með notkun Karvea snemma á meðgöngu og það má alls ekki þegar liðin eru meira en 3 mánuðir af meðgöngunni þar sem notkun lyfsins á þeim tíma getur haft alvarlegar afleiðingar fyrir barnið.

Brjóstgjöf

Segðu læknum frá því ef þú ert með barn á brjósti eða ert að hefja brjóstgjöf. Ekki er mælt með notkun Karvea handa mæðrum sem eru með börn á brjósti og lækurinn gæti valið aðra meðferð fyrir þig ef þú vilt hafa barn á brjósti, sérstaklega ef barnið er nýfætt eða hefur fæðst fyrir tímann.

Akstur og notkun véla

Ólíklegt er að Karvea hafi áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Við meðferð á háþrýstingi getur hins vegar stöku sinnum komið fram svimi eða þreyta. Ef þú finnur fyrir þessu skaltu ræða við lækinn áður en reynt er að aka bifreið eða stjórna vélum.

Karvea inniheldur laktósa. Ef óþol fyrir sykrum (t.d. laktósa) hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

Karvea inniheldur natríum. Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Karvea

Notið lyfið alltaf eins og lækirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Íkomuleið

Karvea er **til inntöku**. Geyptu töflurnar með nægilega miklum vökva (t.d. fullu glasi af vatni). Þú getur tekið Karvea með eða án matar. Reyndu að taka sólarhringsskammtinn alltaf á um það bil sama tíma sólarhringsins. Það er mikilvægt að þú haldir áfram að taka Karvea þangað til lækirinn ákveður annað.

- **Sjúklingar með háþrýsting**
Venjulegur skammtur er 150 mg einu sinni á sólarhring. Skammtinn má síðan auka í 300 mg einu sinni á sólarhring, eftir svörun blóðþrýstingsins.
- **Sjúklingar með háþrýsting og sykursýki gerð 2 með nýrnasjúkdómi**
Hjá sjúklingum með háþrýsting og sykursýki af gerð 2 eru 300 mg einu sinni á sólarhring ráðlagður viðhaldsskammtur við meðferð á tengdum nýrnasjúkdómi.

Lækirinn getur ráðlagt minni skammta, sérstaklega í upphafi meðferðar og hjá ákveðnum sjúklingum eins og þeim sem gangast undir **blóðskilun** eða eru **eldri en 75 ára**.

Hámarksblóðþrýstingslækkandi verkun ætti að nást 4- 6 vikum eftir að meðferð hefst.

Notkun handa börnum og unglingum

Karvea á ekki að nota handa börnum og unglingum yngri en 18 ára. Hafðu samstundis samband við lækni ef barn gleypir töflu.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú tekur of margar töflur fyrir slysni skaltu tafarlaust hafa samband við lækinn.

Ef gleymist að taka Karvea

Ef þú af slysni gleymir að taka sólarhringsskammt skaltu taka næsta skammt eins og venjulega. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Sumar þessara aukaverkana geta verið alvarlegar og geta þarfnast meðhöndlunar.

Eins og fyrir svipuð lyf hefur verið greint frá mjög sjaldgæfum tilvikum af húðofnæmi (útbrot, ofsakláði), svo og staðbundinni bólgu í andliti, vörum og/eða tungu hjá sjúklingum á irbesartan

meðferð. Ef þú heldur að þú sért að fá slík einkenni eða mæði kemur fram skaltu **hætta töku Karvea og leita tafarlaust til læknis.**

Tíðni aukaverkana er skilgreind samkvæmt eftirfarandi venju:

Mjög algengar: Geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum..

Algengar: Geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum.

Sjaldgæfar: Geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum.

Aukaverkanir sem greint var frá við klínískar rannsóknir á sjúklingum sem fengu meðferð með Karvea voru:

- **Mjög algengar** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum): Ef þú ert með háþrýsting og sykursýki af gerð 2 með nýrnasjúkdómi geta blóðsýni mælst með of hátt kalíumgildi.
- **Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum): svimi, ógleði/uppköst, þreyta og hækkuð blóðgildi ensíms, sem mælir starfsemi vöðva og hjarta (kreatínínasaensím). Hjá sjúklingum með háþrýsting og sykursýki af gerð 2 ásamt nýrnasjúkdómi var svimi þegar staðið er upp frá útafliggjandi eða sitjandi stöðu, lágþrýstingur þegar staðið er upp frá útafliggjandi eða sitjandi stöðu, verkir í liðum eða vöðvum og lækkuð gildi próteins í rauðum blóðkornum einnig gefið upp.
- **Sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum): Hraður hjartsláttur, andlitsroði, hósti, niðurgangur, meltingartruflanir/nábítur, truflanir á kyngetu og verkur fyrir brjósti.

Eftir markaðssetningu Karvea hefur verið greint frá nokkrum aukaverkunum. Aukaverkanir þar sem tíðni er ekki þekkt eru: svimi, höfuðverkur, bragðtruflanir, suð fyrir eyrum, vöðvakrampar, verkur í liðum og vöðvum, fækkun rauðra blóðkorna (blóðleysi – einkenni geta verið þreyta, höfuðverkur, mæði við áreynslu, sundl og fölleiki), fækkun blóðflagna, truflanir á lifrarstarfsemi, hækkuð kalíumgildi í blóði, skert nýrnastarfsemi, bólga í litlum æðum sem hefur aðallega áhrif á húð (sjúkdómur þekktur sem hvítornasundrandi æðabólga), veruleg ofnæmisviðbrögð (bráðaofnæmislost) og lág gildi blóðsykurs. Einnig hefur verið greint frá sjaldgæfum tilvikum gulu (gullitun húðar og/eða augnhvítu).

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#)**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Karvea

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunni. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið við lægri hita en 30°C.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Karvea inniheldur

- Virka innihaldsefnið er irbesartan. Hver tafla af Karvea 300 mg inniheldur 300 mg af irbesartani.
- Önnur innihaldsefni eru örkristallaður sellulósi, kroskarmellósnatríum, laktósa einhýdrat, magnesíumsterat, kísilvíoxíðkvoða, pregelatíneruð maísterkja og póloxamer 188. Sjá kafla 2 „Karvea inniheldur laktósa“.

Lýsing á útliti Karvea og pakkningastærðir

Karvea 300 mg töflur eru hvítar eða beinhvítar, tvíkúptar og sporöskjulaga með ígreyptri mynd af hjarta á annarri hliðinni og númerið 2773 greypt á hinni hliðinni.

Karvea 300 mg töflur fást með 14, 28, 56 eða 98 töflum í þynnupakkningu. Stakskammta þynnupakkningar með 56 x 1 töflu eru einnig fánlegar fyrir sjúkrahús.

Ekki er víst að allar pakkningastærðirnar séu á markaði.

Markaðsleyfishafi:

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frakkland

Framleiðandi:

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

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

Genzyme Europe B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

sanofi-aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

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

France

sanofi-aventis France
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins
Karvea 75 mg filmuhúðaðar töflur
irbesartan

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafraeðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafraeðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Karvea og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Karvea
3. Hvernig nota á Karvea
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Karvea
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Karvea og við hverju það er notað

Karvea tilheyrir flokki lyfja sem þekktur er sem angíótensín-II blokki. Angíótensín-II er efni sem framleitt er í líkamanum, það binst viðtökum í æðum og veldur þrengingu þeirra. Þetta leiðir til hækkunar á blóðþrýstingi. Karvea hindrar bindingu angíótensín-II við þessa viðtaka þannig að það slaknar á æðum og blóðþrýstingur lækkar. Karvea hægir á skerðingu á nýrnastarfsemi hjá sjúklingum með háan blóðþrýsting og sykursýki af gerð 2.

Karvea er notað handa fullorðnum sjúklingum

- til meðferðar á of háum blóðþrýstingi (*háþrýstingi*)
- til að hlífa nýrum hjá sjúklingum með háþrýsting, sykursýki af gerð 2 og þegar niðurstöður rannsókna gefa vísbendingu um skerta nýrnastarfsemi.

2. Áður en byrjað er að nota Karvea

Ekki má nota Karvea

- ef um er að ræða **ofnæmi** fyrir irbesartani eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- eftir **þriðja mánuð meðgöngu**. (Einnig er betra að forðast notkun Karvea snemma á meðgöngu – sjá kaflann um meðgöngu)
- **ef þú ert með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi** og ert á meðferð með blóðþrýstingslækkandi lyfi sem inniheldur aliskiren.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Karvea er notað **ef eitthvað af eftirfarandi á við:**

- ef þú færð **mikil uppköst eða niðurgang**
- ef þú ert með **nýrnasjúkdóm**
- ef þú ert með **hjartasjúkdóm**
- ef þú færð Karvea við **nýrnasjúkdómi af völdum sykursýki**. Ef svo er getur verið að læknirinn geri blóðmælingar reglulega, sérstaklega til að mæla kalíumpéttni í blóði ef nýrnastarfsemi er skert
- ef þú færð **lág blóðsykursgildi** (einkenni geta verið sviti, slappleiki, hungur, sundl, skjálfti, höfuðverkur, andlitsroði eða fölvi, doði, hraður dúndrandi hjartsláttur), sérstaklega ef þú ert á meðferð við sykursýki.

- ef þú ætlar að gangast undir **skurðaðgerð** eða verður **svæfð(ur)**, skaltu einnig segja læknum frá því
- ef þú notar eitthvert af eftirtöldum lyfjum sem notuð eru til að meðhöndla háan blóðþrýsting:
 - ACE hemil (til dæmis enalapríl, lisinopríl, ramipríl) sérstaklega ef þú ert með nýrnakvilla sem tengjast sykursýki.
 - aliskiren

Hugsanlegt er að lækurinn rannsaki nýrnastarfsemi, mæli blóðþrýsting og magn blóðsalta (t.d. kalíums) með reglulegu millibili.

Sjá einnig upplýsingar í kaflanum „Ekki má nota Karvea“.

Láttu lækurinn vita ef þig grunar að þú sért (eða gætir orðið) barnshafandi. Ekki er mælt með notkun Karvea snemma á meðgöngu og það má alls ekki taka þegar liðnir eru meira en 3 mánuðir af meðgöngunni þar sem notkun lyfsins á þeim tíma getur haft alvarlegar afleiðingar fyrir barnið (sjá kaflann um meðgöngu).

Börn og unglingar

Þetta lyf á ekki að nota handa börnum og unglungum því öryggi og virkni þess hafa ekki verið fyllilega ákvörðuð.

Notkun annarra lyfja samhliða Karvea

Látið lækurinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Vera má að lækurinn þurfi að breyta skömmtum þessara lyfja og/eða gera aðrar varúðarráðstafanir: Ef þú notar ACE hemil eða aliskiren (sjá einnig upplýsingar undir „Ekki má nota Karvea“ og „Varnaðarorð og varúðarreglur“).

Þú gætir þurft að fara í blóðrannsókn ef þú tekur:

- kalíumuppbót,
- saltlíki sem inniheldur kalíum
- kalíumsparandi lyf (eins og ákveðin þvagræsilyf)
- lyf sem innihalda litíum
- repaglinid (blóðsykurslækkandi lyf)

Ef þú tekur ákveðin verkjalyf, stundum nefnd bólgueyðandi lyf, sem ekki eru sterar, geta áhrif irbesartans minnkað.

Notkun Karvea með mat eða drykk

Karvea má taka með eða án matar.

Meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Láttu lækurinn vita ef þig grunar að þú sért (eða gætir orðið) barnshafandi. Lækurinn mun yfirleitt mæla með því að þú hættir að taka Karvea áður en þú verður barnshafandi eða um leið og þú veist að þú ert barnshafandi og ráðleggur þér að taka annað lyf í stað Karvea. Ekki er mælt með notkun Karvea snemma á meðgöngu og það má alls ekki taka þegar liðnir eru meira en 3 mánuðir af meðgöngunni þar sem notkun lyfsins á þeim tíma getur haft alvarlegar afleiðingar fyrir barnið.

Brjóstgjöf

Segðu læknum frá því ef þú ert með barn á brjósti eða ert að hefja brjóstgjöf. Ekki er mælt með notkun Karvea handa mæðrum sem eru með börn á brjósti og lækurinn gæti valið aðra meðferð fyrir þig ef þú vilt hafa barn á brjósti, sérstaklega ef barnið er nýfætt eða hefur fæðst fyrir tímann.

Akstur og notkun véla

Ólíklegt er að Karvea hafi áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Við meðferð á háþrýstingi getur hins vegar stöku sinnum komið fram svimi eða þreyta. Ef þú finnur fyrir þessu skaltu ræða við lækinn áður en reynt er að aka bifreið eða stjórna vélum.

Karvea inniheldur laktósa. Ef óþol fyrir sykrum (t.d. laktósa) hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

Karvea inniheldur natríum. Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Karvea

Notið lyfið alltaf eins og lækjirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækjinum eða lyfjafræðingi.

Íkomuleið

Karvea er **til inntöku**. Gleypu töflurnar með nægilega miklum vökva (t.d. fullu glasi af vatni). Þú getur tekið Karvea með eða án matar. Reyndu að taka sólarhringssskammtinn alltaf á um það bil sama tíma sólarhringsins. Það er mikilvægt að þú haldir áfram að taka Karvea þangað til lækjirinn ákveður annað.

- **Sjúklingar með háþrýsting**
Venjulegur skammtur er 150 mg einu sinni á sólarhring (tvær töflur á dag). Skammtinn má síðan auka í 300 mg (fjórar töflur á dag) einu sinni á sólarhring, háð svörun blóðþrýstingsins.
- **Sjúklingar með háþrýsting og sykursýki tegund 2 með nýrnasjúkdómi**
Hjá sjúklingum með háþrýsting og sykursýki af gerð 2 eru 300 mg (fjórar töflur á dag) einu sinni á sólarhring ráðlagður viðhaldsskammtur við meðferð á tengdum nýrnasjúkdómi.

Lækjirinn getur ráðlagt minni skammta, sérstaklega í upphafi meðferðar og hjá ákveðnum sjúklingum eins og þeim sem gangast undir **blóðskilun** eða eru **eldri en 75 ára**.

Hámarks blóðþrýstinglækkandi verkun ætti að nást 4-6 vikum eftir að meðferð hefst.

Notkun handa börnum og unglingum

Karvea á ekki að nota handa börnum og unglingum yngri en 18 ára. Hafðu samstundis samband við lækni ef barn gleymir töflur.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú tekur of margar töflur fyrir slysni skaltu tafarlaust hafa samband við lækinn.

Ef gleymist að taka Karvea

Ef þú af slysni gleymir að taka skammt, skaltu taka næsta skammt eins og venjulega. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að nota. Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Sumar þessara aukaverkana geta verið alvarlegar og geta þarfnast meðhöndlunar.

Eins og fyrir svipuð lyf hefur verið greint frá mjög sjaldgæfum tilvikum af húðofnæmi (útbrot, ofsakláði), svo og staðbundinni bólgu í andliti, vörum og/eða tungu hjá sjúklingum á irbesartan

meðferð. Ef þú heldur að þú sért að fá slík einkenni eða mæði kemur fram skal **hætta töku Karvea og leita tafarlaust til læknis**.

Tíðni aukaverkana er skilgreind samkvæmt eftirfarandi venju:

Mjög algengar: Geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum.

Algengar: Geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum.

Sjaldgæfar: Geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum.

Aukaverkanir sem greint var frá við klínískar rannsóknir á sjúklingum sem fengu meðferð með Karvea voru:

- **Mjög algengar** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum): ef þú ert með háþrýsting og sykursýki af gerð 2 með nýrnasjúkdómi, geta blóðsýni mælst með of hátt kalíumgildi.
- **Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum): svimi, ógleði/uppköst, þreyta og hækkuð blóðgildi ensíms, sem mælir starfsemi vöðva og hjarta (kreatínínasaensím). Hjá sjúklingum með háþrýsting og sykursýki af gerð 2 ásamt nýrnasjúkdómi var svimi þegar staðið er upp frá útafliggjandi eða sitjandi stöðu, lágþrýstingur þegar staðið er upp frá útafliggjandi eða sitjandi stöðu, verkir í liðum eða vöðvum og lækkuð gildi póteins í rauðum blóðkornum einnig gefið upp.
- **Sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum): Hraður hjartsláttur, andlitsroði, hósti, niðurgangur, meltingartruflanir/nábítur, truflanir á kyngetu og verkur fyrir brjósti.

Eftir markaðssetningu Karvea hefur verið greint frá nokkrum aukaverkunum. Aukaverkanir þar sem tíðni er ekki þekkt eru: svimi, höfuðverkur, bragðtruflanir, suð fyrir eyrum, vöðvakrampar, verkur í liðum og vöðvum, fækkun rauðra blóðkorna (blóðleysi – einkenni geta verið þreyta, höfuðverkur, mæði við áreynslu, sundl og fölleiki), fækkun blóðflagna, truflanir á lifrarsstarfsemi, hækkuð kalíumgildi í blóði, skert nýrnastarfsemi, bólga í litlum æðum sem hefur aðallega áhrif á húð (sjúkdómur þekktur sem hvítornasundrandi æðabólga), veruleg ofnæmisviðbrögð (bráðaofnæmislost) og lág gildi blóðsykurs. Einnig hefur verið greint frá sjaldgæfum tilvikum gulu (gullitun húðar og/eða augnhvítu).

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#)**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Karvea

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunni. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið við lægri hita en 30°C.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Karvea inniheldur

- Virka innihaldsefnið er irbesartan. Hver tafla af Karvea 75 mg inniheldur 75 mg af irbesartani.
- Önnur innihaldsefni eru laktósa einhýdrat, örkristallaður sellulósi, kroskarmellósnatríum, hýprómellósa, kísiltvíoxíð, magnesíumsterat, títantvíoxíð, makrógól 3000, karnauba vax. Sjá kafla 2 „Karvea inniheldur laktósa“.

Lýsing á útliti Karvea og pakkningastærðir

Karvea 75 mg filmuhúðuð tafla er hvít eða beinhvít, tvíkúpt og sporöskjulaga með inngreyptri mynd af hjarta á annarri hliðinni og númerið 2871 greypt á hinni hliðinni.

Karvea 75 mg filmuhúðaðar töflur fást með 14, 28, 30, 56, 84, 90 eða 98 filmuhúðuðum töflum í þynnupakkningu. Stakskammta þynnupakkningar með 56 x 1 töflu eru einnig fáanlegar fyrir sjúkrahús.

Ekki er víst að allar pakkningastærðirnar séu á markaði.

Markaðsleyfishafi:

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frakkland

Framleiðandi:

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

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Lietuva

SwiXX Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

Genzyme Europe B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

sanofi-aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

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

France

sanofi-aventis France
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins
Karvea 150 mg filmhúðaðar töflur
irbesartan

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafraeðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafraeðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Karvea og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Karvea
3. Hvernig nota á Karvea
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Karvea
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Karvea og við hverju það er notað

Karvea tilheyrir flokki lyfja sem þekktur er sem angíótensín-II blokki. Angíótensín-II er efni sem framleitt er í líkamanum, það binst viðtökum í æðum og veldur þrengingu þeirra. Þetta leiðir til hækkunar á blóðþrýstingi. Karvea hindrar bindingu angíótensín-II við þessa viðtaka þannig að það slaknar á æðum og blóðþrýstingur lækkar. Karvea hægir á skerðingu á nýrnastarfsemi hjá sjúklingum með háan blóðþrýsting og sykursýki af gerð 2.

Karvea er notað handa fullorðnum sjúklingum

- til meðferðar á of háum blóðþrýstingi (*háþrýstingi*)
- til að hlífa nýrum hjá sjúklingum með háþrýsting, sykursýki af gerð 2 og þegar niðurstöður rannsókna gefa vísbendingu um skerta nýrnastarfsemi.

2. Áður en byrjað er að nota Karvea

Ekki má nota Karvea

- ef um er að ræða **ofnæmi** fyrir irbesartani eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- eftir **þriðja mánuð meðgöngu**. (Einnig er betra að forðast notkun Karvea snemma á meðgöngu – sjá kaflann um meðgöngu)
- **ef þú ert með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi** og ert á meðferð með blóðþrýstingslækkandi lyfi sem inniheldur aliskiren.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Karvea er notað **ef eitthvað af eftirfarandi á við:**

- ef þú færð **mikil uppköst eða niðurgang**
- ef þú ert með **nýrnasjúkdóm**
- ef þú ert með **hjartasjúkdóm**
- ef þú færð Karvea við **nýrnasjúkdómi af völdum sykursýki**. Ef svo er getur verið að læknirinn geri blóðmælingar reglulega, sérstaklega til að mæla kalíumpéttni í blóði ef nýrnastarfsemi er skert
- ef þú færð **lág blóðsykursgildi** (einkenni geta verið sviti, slappleiki, hungur, sundl, skjálfti, höfuðverkur, andlitsroði eða fölvi, doði, hraður dúndrandi hjartsláttur), sérstaklega ef þú ert á meðferð við sykursýki.

- ef þú ætlar að gangast undir **skurðaðgerð** eða verður **svæfð(ur)**, skaltu einnig segja læknum frá því
- ef þú notar eitthvert af eftirtöldum lyfjum sem notuð eru til að meðhöndla háan blóðþrýsting:
 - ACE hemil (til dæmis enalapríl, lisinopríl, ramipríl) sérstaklega ef þú ert með nýrnakvilla sem tengjast sykursýki.
 - aliskiren

Hugsanlegt er að lækurinn rannsaki nýrnastarfsemi, mæli blóðþrýsting og magn blóðsalta (t.d. kalíums) með reglulegu millibili.

Sjá einnig upplýsingar í kaflanum „Ekki má nota Karvea“.

Láttu lækurinn vita ef þig grunar að þú sért (eða gætir orðið) barnshafandi. Ekki er mælt með notkun Karvea snemma á meðgöngu og það má alls ekki taka þegar liðnir eru meira en 3 mánuðir af meðgöngunni þar sem notkun lyfsins á þeim tíma getur haft alvarlegar afleiðingar fyrir barnið (sjá kaflann um meðgöngu).

Börn og unglingar

Þetta lyf á ekki að nota handa börnum og unglungum því öryggi og virkni þess hafa ekki verið fyllilega ákvörðuð.

Notkun annarra lyfja samhliða Karvea

Látið lækurinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Vera má að lækurinn þurfi að breyta skömmtum þessara lyfja og/eða gera aðrar varúðarráðstafanir: Ef þú notar ACE hemil eða aliskiren (sjá einnig upplýsingar undir „Ekki má nota Karvea“ og „Varnaðarorð og varúðarreglur“).

Þú gætir þurft að fara í blóðrannsókn ef þú tekur:

- kalíumuppbót,
- saltlíki sem inniheldur kalíum
- kalíumsparandi lyf (eins og ákveðin þvagræsilyf)
- lyf sem innihalda litíum
- repaglinid (blóðsykurslækkandi lyf)

Ef þú tekur ákveðin verkjalyf, stundum nefnd bólgueyðandi lyf, sem ekki eru sterar, geta áhrif irbesartans minnkað.

Notkun Karvea með mat eða drykk

Karvea má taka með eða án matar.

Meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Láttu lækurinn vita ef þig grunar að þú sért (eða gætir orðið) barnshafandi. Lækurinn mun yfirleitt mæla með því að þú hættir að taka Karvea áður en þú verður barnshafandi eða um leið og þú veist að þú ert barnshafandi og ráðleggur þér að taka annað lyf í stað Karvea. Ekki er mælt með notkun Karvea snemma á meðgöngu og það má alls ekki taka þegar liðnir eru meira en 3 mánuðir af meðgöngunni þar sem notkun lyfsins á þeim tíma getur haft alvarlegar afleiðingar fyrir barnið.

Brjóstgjöf

Segðu læknum frá því ef þú ert með barn á brjósti eða ert að hefja brjóstgjöf. Ekki er mælt með notkun Karvea handa mæðrum sem eru með börn á brjósti og lækurinn gæti valið aðra meðferð fyrir þig ef þú vilt hafa barn á brjósti, sérstaklega ef barnið er nýfætt eða hefur fæðst fyrir tímann.

Akstur og notkun véla

Ólíklegt er að Karvea hafi áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Við meðferð á háþrýstingi getur hins vegar stöku sinnum komið fram svimi eða þreyta. Ef þú finnur fyrir þessu skaltu ræða við lækinn áður en reynt er að aka bifreið eða stjórna vélum.

Karvea inniheldur laktósa. Ef óþol fyrir sykrum (t.d. laktósa) hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

Karvea inniheldur natríum. Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Karvea

Notið lyfið alltaf eins og lækirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Íkomuleið

Karvea er **til inntöku**. Gleypu töflurnar með nægilega miklum vökva (t.d. fullu glasi af vatni). Þú getur tekið Karvea með eða án matar. Reyndu að taka sólarhringssskammtinn alltaf á um það bil sama tíma sólarhringsins. Það er mikilvægt að þú haldir áfram að taka Karvea þangað til lækirinn ákveður annað.

- **Sjúklingar með háþrýsting**
Venjulegur skammtur er 150 mg einu sinni á sólarhring. Skammtinn má síðan auka í 300 mg (tvær töflur á dag) einu sinni á sólarhring, háð svörun blóðþrýstingsins.
- **Sjúklingar með háþrýsting og sykursýki tegund 2 með nýrnasjúkdómi**
Hjá sjúklingum með háþrýsting og sykursýki af gerð 2 eru 300 mg (tvær töflur á dag) einu sinni á sólarhring ráðlagður viðhaldsskammtur við meðferð á tengdum nýrnasjúkdómi.

Lækirinn getur ráðlagt minni skammta, sérstaklega í upphafi meðferðar og hjá ákveðnum sjúklingum eins og þeim sem gangast undir **blóðskilun** eða eru **eldri en 75 ára**.

Hámarks blóðþrýstingsslökkandi verkun ætti að nást 4-6 vikum eftir að meðferð hefst.

Notkun handa börnum og unglingum

Karvea á ekki að nota handa börnum og unglingum yngri en 18 ára að aldri. Hafðu samstundis samband við lækni ef barn gleypir töflu.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú tekur of margar töflur fyrir slysni skaltu tafarlaust hafa samband við lækinn.

Ef gleymist að taka Karvea

Ef þú af slysni gleymir að taka skammt, skaltu taka næsta skammt eins og venjulega. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að nota.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Sumar þessara aukaverkana geta verið alvarlegar og geta þarfnast meðhöndlunar.

Eins og fyrir svipuð lyf hefur verið greint frá mjög sjaldgæfum tilvikum af húðofnæmi (útbrot, ofsakláði), svo og staðbundinni bólgu í andliti, vörum og/eða tungu hjá sjúklingum á irbesartan

meðferð. Ef þú heldur að þú sért að fá slík einkenni eða mæði kemur fram skal **hætta töku Karvea og leita tafarlaust til læknis**.

Tíðni aukaverkana er skilgreind samkvæmt eftirfarandi venju:

Mjög algengar: Geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum.

Algengar: Geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum.

Sjaldgæfar: Geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum.

Aukaverkanir sem greint var frá við klínískar rannsóknir á sjúklingum sem fengu meðferð með Karvea voru:

- **Mjög algengar** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum): ef þú ert með háþrýsting og sykursýki af gerð 2 með nýrnasjúkdómi, geta blóðsýni mælst með of hátt kalíumgildi.
- **Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum): svimi, ógleði/uppköst, þreyta og hækkuð blóðgildi ensíms, sem mælir starfsemi vöðva og hjarta (kreatínínasaensím). Hjá sjúklingum með háþrýsting og sykursýki af gerð 2 ásamt nýrnasjúkdómi var svimi þegar staðið er upp frá útafliggjandi eða sitjandi stöðu, lágþrýstingur þegar staðið er upp frá útafliggjandi eða sitjandi stöðu, verkir í liðum eða vöðvum og lækkuð gildi póteins í rauðum blóðkornum einnig gefið upp.
- **Sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum): Hraður hjartsláttur, andlitsroði, hósti, niðurgangur, meltingartruflanir/nábítur, truflanir á kyngetu og verkur fyrir brjósti.

Eftir markaðssetningu Karvea hefur verið greint frá nokkrum aukaverkunum. Aukaverkanir þar sem tíðni er ekki þekkt eru: svimi, höfuðverkur, bragðtruflanir, suð fyrir eyrum, vöðvakrampar, verkur í liðum og vöðvum, fækkun rauðra blóðkorna (blóðleysi – einkenni geta verið þreyta, höfuðverkur, mæði við áreynslu, sundl og fölleiki), fækkun blóðflagna, truflanir á lifrarsstarfsemi, hækkuð kalíumgildi í blóði, skert nýrnastarfsemi, bólga í litlum æðum sem hefur aðallega áhrif á húð (sjúkdómur þekktur sem hvítornasundrandi æðabólga), veruleg ofnæmisviðbrögð (bráðaofnæmislost) og lág gildi blóðsykurs. Einnig hefur verið greint frá sjaldgæfum tilvikum gulu (gullitun húðar og/eða augnhvítu).

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Karvea

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunni. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið við lægri hita en 30°C.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Karvea inniheldur

- Virka innihaldsefnið er irbesartan. Hver tafla af Karvea 150 mg inniheldur 150 mg af irbesartani.
- Önnur innihaldsefni eru laktósa einhýdrat, örkrystallaður sellulósi, kroskarmellósnatríum, hýprómellósa, kísiltvíoxíð, magnesíumsterat, títantvíoxíð, makrógól 3000, karnauba vax. Sjá kafla 2 „Karvea inniheldur laktósa“.

Lýsing á útliti Karvea og pakkningastærðir

Karvea 150 mg filmuhúðuð tafla er hvít eða beinhvít, tvíkúpt og sporöskjulaga með inngreyptri mynd af hjarta á annarri hliðinni og númerið 2872 greypt á hinni hliðinni.

Karvea 150 mg filmuhúðaðar töflur fást með 14, 28, 30, 56, 84, 90 eða 98 filmuhúðuðum töflum í þynnupakkningu. Stakskammta þynnupakkningar með 56 x 1 töflu eru einnig fáanlegar fyrir sjúkrahús.

Ekki er víst að allar pakkningastærðirnar séu á markaði.

Markaðsleyfishafi:

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
France

Framleiðandi:

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

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

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

sanofi-aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

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

France

sanofi-aventis France
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Malta

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

Nederland

Genzyme Europe B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins
Karvea 300 mg filmuhúðaðar töflur
irbesartan

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafraeðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafraeðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Karvea og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Karvea
3. Hvernig nota á Karvea
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Karvea
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Karvea og við hverju það er notað

Karvea tilheyrir flokki lyfja sem þekktur er sem angíótensín-II blokki. Angíótensín-II er efni sem framleitt er í líkamanum, það binst viðtökum í æðum og veldur þrengingu þeirra. Þetta leiðir til hækkunar á blóðþrýstingi. Karvea hindrar bindingu angíótensín-II við þessa viðtaka þannig að það slaknar á æðum og blóðþrýstingur lækkar. Karvea hægir á skerðingu á nýrnastarfsemi hjá sjúklingum með háan blóðþrýsting og sykursýki af gerð 2.

Karvea er notað handa fullorðnum sjúklingum

- til meðferðar á of háum blóðþrýstingi (*háþrýstingi*)
- til að hlífa nýrum hjá sjúklingum með háþrýsting, sykursýki af gerð 2 og þegar niðurstöður rannsókna gefa vísbendingu um skerta nýrnastarfsemi.

2. Áður en byrjað er að nota Karvea

Ekki má nota Karvea

- ef um er að ræða **ofnæmi** fyrir irbesartani eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- eftir **þriðja mánuð meðgöngu**. (Einnig er betra að forðast notkun Karvea snemma á meðgöngu – sjá kaflann um meðgöngu)
- **ef þú ert með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi** og ert á meðferð með blóðþrýstingslækkandi lyfi sem inniheldur aliskiren.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Karvea er notað **ef eitthvað af eftirfarandi á við:**

- ef þú færð **mikil uppköst eða niðurgang**
- ef þú ert með **nýrnasjúkdóm**
- ef þú ert með **hjartasjúkdóm**
- ef þú færð Karvea við **nýrnasjúkdómi af völdum sykursýki**. Ef svo er getur verið að læknirinn geri blóðmælingar reglulega, sérstaklega til að mæla kalíumpéttni í blóði ef nýrnastarfsemi er skert
- ef þú færð **lág blóðsykursgildi** (einkenni geta verið sviti, slappleiki, hungur, sundl, skjálfti, höfuðverkur, andlitsroði eða fölvi, doði, hraður dúndrandi hjartsláttur), sérstaklega ef þú ert á meðferð við sykursýki.

- ef þú ætlar að gangast undir **skurðaðgerð** eða verður **svæfð(ur)**, skaltu einnig segja læknum frá því
- ef þú notar eitthvert af eftirtöldum lyfjum sem notuð eru til að meðhöndla háan blóðþrýsting:
 - ACE hemil (til dæmis enalapríl, lisinopríl, ramipríl) sérstaklega ef þú ert með nýrnakvilla sem tengjast sykursýki.
 - aliskiren

Hugsanlegt er að lækurinn rannsaki nýrnastarfsemi, mæli blóðþrýsting og magn blóðsalta (t.d. kalíums) með reglulegu millibili.

Sjá einnig upplýsingar í kaflanum „Ekki má nota Karvea“.

Láttu lækurinn vita ef þig grunar að þú sért (eða gætir orðið) barnshafandi. Ekki er mælt með notkun Karvea snemma á meðgöngu og það má alls ekki taka þegar liðnir eru meira en 3 mánuðir af meðgöngunni þar sem notkun lyfsins á þeim tíma getur haft alvarlegar afleiðingar fyrir barnið (sjá kaflann um meðgöngu).

Börn og unglingar

Þetta lyf á ekki að nota handa börnum og unglungum því öryggi og virkni þess hafa ekki verið fyllilega ákvörðuð.

Notkun annarra lyfja samhliða Karvea

Látið lækurinn eða lyfjafræðingur vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Vera má að lækurinn þurfi að breyta skömmtum þessara lyfja og/eða gera aðrar varúðarráðstafanir: Ef þú notar ACE hemil eða aliskiren (sjá einnig upplýsingar undir „Ekki má nota Karvea“ og „Varnaðarorð og varúðarreglur“).

Þú gætir þurft að fara í blóðrannsókn ef þú tekur:

- kalíumuppbót,
- saltlíki sem inniheldur kalíum
- kalíumsparandi lyf (eins og ákveðin þvagræsilyf)
- lyf sem innihalda litíum
- repaglinid (blóðsykurslækkandi lyf)

Ef þú tekur ákveðin verkjalyf, stundum nefnd bólgueyðandi lyf, sem ekki eru sterar, geta áhrif irbesartans minnkað.

Notkun Karvea með mat eða drykk

Karvea má taka með eða án matar.

Meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Láttu lækurinn vita ef þig grunar að þú sért (eða gætir orðið) barnshafandi. Lækurinn mun yfirleitt mæla með því að þú hættir að taka Karvea áður en þú verður barnshafandi eða um leið og þú veist að þú ert barnshafandi og ráðleggur þér að taka annað lyf í stað Karvea. Ekki er mælt með notkun Karvea snemma á meðgöngu og það má alls ekki taka þegar liðnir eru meira en 3 mánuðir af meðgöngunni þar sem notkun lyfsins á þeim tíma getur haft alvarlegar afleiðingar fyrir barnið.

Brjóstgjöf

Segðu læknum frá því ef þú ert með barn á brjósti eða ert að hefja brjóstgjöf. Ekki er mælt með notkun Karvea handa mæðrum sem eru með börn á brjósti og lækurinn gæti valið aðra meðferð fyrir þig ef þú vilt hafa barn á brjósti, sérstaklega ef barnið er nýfætt eða hefur fæðst fyrir tímann.

Akstur og notkun véla

Ólíklegt er að Karvea hafi áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Við meðferð á háþrýstingi getur hins vegar stöku sinnum komið fram svimi eða þreyta. Ef þú finnur fyrir þessu skaltu ræða við lækinn áður en reynt er að aka bifreið eða stjórna vélum.

Karvea inniheldur laktósa. Ef óþol fyrir sykrum (t.d. laktósa) hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

Karvea inniheldur natríum. Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Karvea

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Íkomuleið

Karvea er **til inntöku**. Gleypu töflurnar með nægilega miklum vökva (t.d. fullu glasi af vatni). Þú getur tekið Karvea með eða án matar. Reyndu að taka sólarhringskammtninn alltaf á um það bil sama tíma sólarhringsins. Það er mikilvægt að þú haldir áfram að taka Karvea þangað til lækinn ákveður annað.

- **Sjúklingar með háþrýsting**
Venjulegur skammtur er 150 mg einu sinni á sólarhring. Skammtinn má síðan auka í 300 mg einu sinni á sólarhring, háð svörun blóðþrýstingsins.
- **Sjúklingar með háþrýsting og sykursýki tegund 2 með nýrnasjúkdómi**
Hjá sjúklingum með háþrýsting og sykursýki af gerð 2 eru 300 mg einu sinni á sólarhring ráðlagður viðhaldsskammtur við meðferð á tengdum nýrnasjúkdómi.

Lækinn getur ráðlagt minni skammta, sérstaklega í upphafi meðferðar og hjá ákveðnum sjúklingum eins og þeim sem gangast undir **blóðskilun** eða eru **eldri en 75 ára**.

Hámarks blóðþrýstinglækkandi verkun ætti að nást 4-6 vikum eftir að meðferð hefst.

Notkun handa börnum og unglingum

Karvea á ekki að nota handa börnum og unglingum yngri en 18 ára. Hafðu samstundis samband við lækni ef barn gleypir töflur.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú tekur of margar töflur fyrir slysni skaltu tafarlaust hafa samband við lækinn.

Ef gleymist að taka Karvea

Ef þú af slysni gleymir að taka skammt, skaltu taka næsta skammt eins og venjulega. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að nota.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Sumar þessara aukaverkana geta verið alvarlegar og geta þarfnast meðhöndlunar.

Eins og fyrir svipuð lyf hefur verið greint frá mjög sjaldgæfum tilvikum af húðofnæmi (útbrot, ofsakláði), svo og staðbundinni bólgu í andliti, vörum og/eða tungu hjá sjúklingum á irbesartan

meðferð. Ef þú heldur að þú sért að fá slík einkenni eða mæði kemur fram skal **hætta töku Karvea og leita tafarlaust til læknis**.

Tíðni aukaverkana er skilgreind samkvæmt eftirfarandi venju:

Mjög algengar: Geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum.

Algengar: Geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum.

Sjaldgæfar: Geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum.

Aukaverkanir sem greint var frá við klínískar rannsóknir á sjúklingum sem fengu meðferð með Karvea voru:

- **Mjög algengar** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum): ef þú ert með háþrýsting og sykursýki af gerð 2 með nýrnasjúkdómi, geta blóðsýni mælst með of hátt kalíumgildi.
- **Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum): svimi, ógleði/uppköst, þreyta og hækkuð blóðgildi ensíms, sem mælir starfsemi vöðva og hjarta (kreatínínasaensím). Hjá sjúklingum með háþrýsting og sykursýki af gerð 2 ásamt nýrnasjúkdómi var svimi þegar staðið er upp frá útafliggjandi eða sitjandi stöðu, lágþrýstingur þegar staðið er upp frá útafliggjandi eða sitjandi stöðu, verkir í liðum eða vöðvum og lækkuð gildi póteins í rauðum blóðkornum einnig gefið upp.
- **Sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum): Hraður hjartsláttur, andlitsroði, hósti, niðurgangur, meltingartruflanir/nábítur, truflanir á kyngetu og verkur fyrir brjósti.

Eftir markaðssetningu Karvea hefur verið greint frá nokkrum aukaverkunum. Aukaverkanir þar sem tíðni er ekki þekkt eru: svimi, höfuðverkur, bragðtruflanir, suð fyrir eyrum, vöðvakrampar, verkur í liðum og vöðvum, fækkun rauðra blóðkorna (blóðleysi – einkenni geta verið þreyta, höfuðverkur, mæði við áreynslu, sundl og fölleiki), fækkun blóðflagna, truflanir á lifrarstarfsemi, hækkuð kalíumgildi í blóði, skert nýrnastarfsemi, bólga í litlum æðum sem hefur aðallega áhrif á húð (sjúkdómur þekktur sem hvítornasundrandi æðabólga), veruleg ofnæmisviðbrögð (bráðaofnæmislost) og lág gildi blóðsykurs. Einnig hefur verið greint frá sjaldgæfum tilvikum gulu (gullitun húðar og/eða augnhvítu).

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#)**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Karvea

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunni. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið við lægri hita en 30°C.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Karvea inniheldur

- Virka innihaldsefnið er irbesartan. Hver tafla af Karvea 300 mg inniheldur 300 mg af irbesartani.
- Önnur innihaldsefni eru laktósa einhýdrat, örkristallaður sellulósi, kroskarmellósnatríum, hýprómellósa, kísiltvíoxíð, magnesíumsterat, títantvíoxíð, makrógól 3000, karnauba vax. Sjá kafla 2 „Karvea inniheldur laktósa“.

Lýsing á útliti Karvea og pakkningastærðir

Karvea 300 mg filmuhúðuð tafla er hvít eða beinhvít, tvíkúpt og sporöskjulaga með inngreyptri mynd af hjarta á annarri hliðinni og númerið 2873 greypt á hinni hliðinni.

Karvea 300 mg filmuhúðaðar töflur fást með 14, 28, 30, 56, 84, 90 eða 98 filmuhúðuðum töflum í þynnupakkningu. Stakskammta þynnupakkningar með 56 x 1 töflu eru einnig fáanlegar fyrir sjúkrahús.

Ekki er víst að allar pakkningastærðirnar séu á markaði.

Markaðsleyfishafi:

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frakkland

Framleiðandi:

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

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

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

sanofi-aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

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

France

sanofi-aventis France
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Malta

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

Nederland

Genzyme Europe B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>