

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Karvea 75 mg tabletės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje tabletėje yra 75 mg irbesartano (*irbesartanum*).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas: tabletėje yra 15,37 mg laktozės monohidrato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Tabletė.

Balta arba balkšva, abipusiai išgaubta, ovali tabletė; vienoje pusėje yra širdies formos įspaudas, kitoje - skaitmuo "2771".

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1. Terapinės indikacijos

Karvea skirtas suaugusiems pirminei hipertenzijai gydyti.

Vaistas taip pat skirtas hipertenzija ir II tipo cukriniu diabetu sergančių suaugusiųjų pacientų nefropatijai gydyti; Karvea vartojamas kaip viena iš sudedamųjų antihipertenzinio gydymo dalių (žr. 4.3, 4.4, 4.5 ir 5.1 skyrius).

### 4.2. Dozavimas ir vartojimo metodas

#### Dozavimas

Įprastinė rekomenduojama pradinė ir palaikomoji dozė, vartojama kartą per parą, yra 150 mg. Ją galima gerti valgant arba nevalgus. 150 mg paros dozė kraujospūdį 24 valandas paprastai reguliuoja geriau negu 75 mg. Tačiau galima pradėti gydyti ir 75 mg doze, ypač pacientus, kuriems atliekama hemodializė, ir vyresnius negu 75 metų žmones.

Jei 150 mg dozės poveikis kraujospūdžiui yra nepakankamas, galima arba paros dozę didinti iki 300 mg, arba skirti kartu vartoti kitų vaistinių preparatų nuo hipertenzijos (žr. 4.3, 4.4, 4.5 ir 5.1 skyrius). Įrodyta, jog kartu su Karvea vartojant diuretiką, pavyzdžiui, hidrochlorotiazido, poveikis kraujospūdžiui būna adityvus (žr. 4.5 skyrių).

Hipertenzija ir II tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų inkstų ligai gydyti pradinė dozė, vartojama kartą per parą, yra 150 mg. Vėliau ją reikia palaipsniui padidinti iki tinkamiausios palaikomosios, t. y. 300 mg. Teigiamas Karvea poveikis hipertenzijai ir II tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų inkstų funkcijai įrodytas tyrimais, kurių metu irbesartano vartota kartu su kitais antihipertenziniais preparatais, kad reikiamai mažėtų kraujospūdis (žr. 4.3, 4.4, 4.5 ir 5.1 skyrius).

#### Ypatingos pacientų grupės

##### *Sutrikusi inkstų funkcija*

Pacientams, kurių inkstų veikla sutrikusi, dozės keisti nereikia. Hemodializuojamus pacientus reikia pradėti gydyti mažesne paros doze, t. y. 75 mg (žr. 4.4 skyrių).

### *Sutrikusi kepenų funkcija*

Jei kepenų veiklos sutrikimas nesunkus arba vidutinio sunkumo, dozės keisti nereikia. Nėra klinikinės patirties gydant pacientus Karvea, sergančius sunkiu kepenų nepakankamumu.

### *Senyvi žmonės*

Nors vyresnius nei 75 metų pacientus patariama pradėti gydyti 75 mg paros doze, tačiau paprastai senyviems žmonėms dozės keisti nereikia.

### *Vaikų populiacija*

Karvea saugumas ir veiksmingumas vaikams nuo 0 iki 18 metų amžiaus nebuvo nustatytas. Informacija apie šiuo metu esamus duomenis išdėstyta 4.8, 5.1 ir 5.2 skyriuose, tačiau jokių dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

### Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

## **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai. Antras ir trečias nėštumo trimestrai (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius).

Pacientams, kurie serga cukriniu diabetu arba kurių inkstų funkcija sutrikusi (glomerulų filtracijos greitis (GFG)  $<60$  ml/min./1,73 m<sup>2</sup>), Karvea negalima vartoti kartu su preparatais, kurių sudėtyje yra aliskireno (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius).

## **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Sumažėjęs kraujo tūris. Pacientams, kuriems dėl didelių diuretikų dozių vartojimo, druskos ribojimo, viduriavimo arba vėmimo yra sumažėjęs kraujo tūris arba natrio kiekis, gali pasireikšti simptominė hipotenzija, ypač išgėrus pirmą dozę. Prieš gydymą Karvea minėtą sutrikimą reikia pašalinti.

Renovaskulinė hipertenzija. Renino, angiotenzino ir aldosterono sistemą veikiančiais vaistinėmis preparatais gydant pacientus, kurių abiejų inkstų arterijos susiaurėjusios arba susiaurėjusi vienintelio funkcionuojančio inksto arterija, yra didesnė sunkios hipotenzijos ir inkstų nepakankamumo pasireiškimo galimybė. Nors tokio Karvea poveikio nepastebėta, tačiau negalima teigti, kad vartojant angiotenzino II receptorių antagonistų jis nepasireikš.

Sutrikusi inkstų funkcija, persodintas inkstas. Karvea gydant pacientus, kurių inkstų funkcija sutrikusi, rekomenduojama periodiškai nustatinėti kalio ir kreatinino kiekį kraujo serume. Pacientų, kuriems neseniai persodinti inkstai, gydymo šiuo medikamentu patirties nėra.

Hipertenzija, II tipo cukrinis diabetas ir nefropatija. Tyrimų, kurių metu irbesartanu buvo gydomi progresavusia nefropatija sergantys pacientai, rezultatai rodo, jog medikamento poveikis tiriamųjų grupių pacientų inkstams ir širdies bei kraujagyslių sistemai buvo nevienodas ir mažiau palankus moterims ir nebaltaodžiams (žr. 5.1 skyrių).

Dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) slopinimas. Turima įrodymų, kad kartu vartojant AKF inhibitorių, angiotenzino II receptorių blokatorių ar aliskireną padidėja hipotenzijos, hiperkalemijos ir inkstų funkcijos susilpnėjimo (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą) rizika. Todėl nerekomenduojama dvigubai nuslopinti RAAS, vartojant AKF inhibitorių, angiotenzino II receptorių blokatorių ar aliskireno derinį (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius).

Vis dėlto, jei dvigubas nuslopinimas laikomas absoliučiai būtinu, šis gydymas turi būti atliekamas tik prižiūrint specialistams ir dažnai bei atidžiai tiriant inkstų funkciją, elektrolitų koncentracijas bei kraujospūdį.

Pacientams, sergantiems diabetine nefropatija, negalima kartu vartoti AKF inhibitorių ir angiotenzino II receptorių blokatorių.

Hiperkalemija. Vartojant Karvea, kaip ir kitokių renino, angiotenzino ir aldosterono sistemą veikiančių vaistinių preparatų, gali pasireikšti hiperkalemija, ypač tuo atveju, jeigu sutrikusi inkstų funkcija, yra širdies nepakankamumas ir (arba) diabetinės nefropatijos sukelta aiški proteinurija. Rizikos grupių pacientams rekomenduojama atidžiai nuolatos stebėti kalio kiekį kraujyje (žr. 4.5 skyrių).

Litis. Ličio kartu su Karvea vartoti nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

Aortos ar mitralinės angos stenozė, obstrukcinė hipertrofinė kardiomiopatija. Jeigu yra obstrukcinė kardiomiopatija, aortos arba mitralinė stenozė, irbesartanu, kaip ir kitokiais kraujagysles plečiančiais preparatais, reikia gydyti labai atsargiai.

Pirminis aldosteronizmas. Pacientai, kuriems yra pirminis aldosteronizmas, į antihipertenzinius vaistinius preparatus, kurių poveikis pasireiškia dėl renino ir angiotenzino sistemos slopinimo, nereaguoja, vadinasi jų Karvea gydyti nerekomenduojama.

Visas organizmas. Pacientų, kurių kraujagyslių tonusas ir inkstų funkcija priklauso daugiausiai nuo renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos aktyvumo, pvz., sergančių sunkiu staziniu širdies nepakankamumu ar inkstų liga, įskaitant inkstų arterijų stenozę, gydymas angiotenziną konvertuojančių fermentų (AKF) inhibitoriais arba poveikį šiai sistemai darančiais angiotenzino II receptorių antagonistais buvo susijęs su ūmine hipotenzija, azotemija, oligurija, retais atvejais - ūminiu inkstų nepakankamumu (žr. 4.5 skyrių). Vartojant bet kokio antihipertenzinio preparato, pacientus, kuriems yra išeminė kardiomiopatija ar išeminė širdies liga, dėl per didelio kraujospūdžio sumažėjimo gali ištikti miokardo infarktas ar smegenų insultas.

Nustatyta, jog juodaodžiams žmonėms AKF inhibitoriai, matyti ir irbesartanas bei kitokie angiotenzino II antagonistai, kraujospūdį mažina silpniau negu baltaodžiams, galbūt dėl to, kad hipertenzija sergančių juodaodžių pacientų kraujyje renino kiekis dažniau būna mažas (žr. 5.1 skyrių).

Nėštumas. Nėščių moterų pradėti gydyti angiotenzino II receptorių antagonistais (AIIRA) negalima. Išskyrus atvejus, kai tolesnis gydymas AIIRA yra būtinas, pastoti planuojančioms moterims juos reikia keisti kitokiais antihipertenziniais vaistiniais preparatais, kurių vartojimo saugumas nėštumo metu ištirtas. Nustačius nėštumą, AIIRA vartojimą būtina nedelsiant nutraukti ir, jei reikia, skirti kitokį tinkamą gydymą (žr. 4.3 ir 4.6 skyrius).

Vaikų populiacija. Irbesartanas buvo tirtas 6-16 metų vaikų ir paauglių populiacijoje, tačiau, kol nebus gauta papildomos informacijos, turimų duomenų nepakanka pagrįsti jo skyrimą vaikams (žr. 4.8, 5.1 ir 5.2 skyrius).

Laktozė. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

#### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Diuretikai ir kitokie antihipertenziniai preparatai. Kiti vaistai nuo hipertenzijos gali stiprinti hipotenzinį irbesartano poveikį, tačiau Karvea tabletėmis kartu su kitais antihipertenziniais preparatais, pavyzdžiui, beta adrenoblokatoriais, ilgai veikiančiais kalcio kanalų blokatoriais ir tiazidiniais diuretikais, buvo gydyta saugiai. Dėl didelių diuretikų dozių vartojimo gali sumažėti kraujo tūris, todėl pradėjus gydyti Karvea, gali pasireikšti hipotenzija.

Vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra aliskireno arba AKF inhibitoriai. Klinikinių tyrimų duomenys parodė, kad, palyginti su vieno RAAS veikiančio preparato vartojimu, dvigubas renino, angiotenzino

ir aldosterono sistemos (RAAS) nuslopimas, kai vartojamas AKF inhibitorių, angiotenzino II receptorių blokatorių ar aliskireno derinys, siejamas su dažniau pasitaikančiais nepageidaujamais reiškiniais, tokiais kaip hipotenzija, hiperkalemija ir inkstų funkcijos susilpnėjimas (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą). (žr. 4.3, 4.4 ir 5.1 skyrius).

Kalio preparatai, kalį organizme sulaikantys diuretikai. Gydomo kitais renino ir angiotenzino sistemą veikiančiais vaistiniais preparatais patirtis rodo, jog kartu vartojant kalį organizme sulaikančių diuretikų, kalio preparatų, druskų pakaitalų, kuriuose yra kalio, arba kitų kalio koncentraciją kraujo serume didinančių vaistinių preparatų (pvz., heparino), gali padidėti kalio kiekis kraujyje, todėl jų kartu su Karvea vartoti nepatariama (žr. 4.4 skyrių).

Litis. Vartojant ličio ir AKF inhibitorių, buvo laikino ličio kiekio padidėjimo kraujo serume ir toksinio jo poveikio pasireiškimo atvejų. Labai retais iki šiol atvejais tokia ličio sąveika pasireiškė ir su irbesartanu, vadinasi, kartu šių medikamentų vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių). Jeigu taip gydyti būtina, reikia atidžiai sekti ličio kiekį kraujo serume.

Nesteroidiniai preparatai nuo uždegimo (NPNU). Angiotenzino II antagonistus vartojant kartu su NPNU (tokiais kaip selektyvaus poveikio COX-2 inhibitoriai, acetilsalicilo rūgštis (> 3 g per parą), neselektyvaus poveikio NPNU), antihipertenzinis poveikis gali silpnėti. NPNU vartojant kartu su angiotenzino II antagonistais (kaip ir su ACE inhibitoriais), gali padidėti inkstų funkcijos sutrikimo, įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą, pavojus, bei kalio koncentracija kraujo serume, ypač tiems pacientams, kuriems jau anksčiau buvo inkstų funkcijos sutrikimų. Todėl tokius vaistus kartu reikia skirti atsargiai, ypač senyviems žmonėms. Pacientai turi gauti pakankamai skysčių, o pradėjus vartoti tokį derinį ir reguliariai po to, turi būti sekama inkstų funkcija.

Papildoma informacija apie irbesartano sąveiką. Klinikiniais tyrimais nustatyta, kad hidrochlorotiazidas irbesartano farmakokinetikai įtakos nedaro. Didžiausia irbesartano dalis metabolizuojama CYP2C9, mažesnė - gliukuronidacijos būdu. Irbesartano vartojant kartu su varfarinu, CYP2C9 metabolizuojamu vaistiniu preparatu, reikšmingos farmakokinetinės ir farmakodinaminės sąveikos nenustatyta. CYP2C9 induktorių, tokių kaip rifampicinas, įtaka irbesartano farmakokinetikai vertinta nebuvo. Kartu su irbesartanu vartojamo digoksino farmakokinetika nepakito.

#### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

##### Nėštumas

Pirmuoju nėštumo trimestru AIIRA vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių). Antruoju ir trečiuoju nėštumo trimestrais jų vartoti draudžiama (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).
---

Epidemiologinių tyrimų duomenys dėl pirmuoju nėštumo trimestru vartojamų AKF inhibitorių poveikio nėra galutiniai, tačiau nedidelio rizikos padidėjimo atmesti negalima. Kadangi nėra kontrolinių epidemiologinių duomenų dėl angiotenzino II receptorių antagonistų (AIIRA) rizikos, panaši rizika gali būti ir šių vaistų klasei. Išskyrus atvejus, kai tolesnis gydymas AIIRA yra būtinas, pastoti planuojančioms moterims juos reikia keisti kitokiais antihipertenziniais vaistiniais preparatais, kurių vartojimo nėštumo metu saugumas ištirtas. Nustačius nėštumą, AIIRA vartojimą būtina nedelsiant nutraukti ir, jei reikia, skirti kitokį tinkamą gydymą.

Žinoma, kad antruoju arba trečiuoju nėštumo trimestrais vartojami AIIRA sukelia toksinį poveikį žmogaus vaisiui (inkstų funkcijos susilpnėjimą, oligohidramnioną, kaukolės kaulėjimo sulėtėjimą) ir naujagimiui (inkstų nepakankamumą, hipotenziją, hiperkaliemiją) (žr. 5.3 skyrių). Jeigu moteris antruoju arba trečiuoju nėštumo trimestru vartojo AIIRA, reikia ultragarsu sekti jos vaisiaus inkstų funkciją ir kaukolę.

Reikia atidžiai sekti, ar naujagimiams, kurių motinos nėštumo metu vartojo AIIRA, nepasireiškia hipotenzija (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

## Žindymas

Kadangi nėra informacijos apie Karvea vartojimą žindymo metu, Karvea yra nerekomenduojamas, ir alternatyvus gydymas vaistu, geriau ištirtu dėl saugumo žindymo metu, yra tinkamesnis, ypač žindant naujagimius bei prieš laiką gimusius kūdikius.

Nežinoma, ar irbesartano arba jo metabolitų išsiskiria į motinos pieną.

Esami farmakodinamikos ir toksikologinių tyrimų su žiurkėmis duomenys rodo, kad irbesartano arba jo metabolitų išsiskiria į gyvūnų pieną (smulkiau žr. 5.3 skyrių).

## Vaisingumas

Irbesartanas neturi poveikio jo vartojusių žiurkių bei jų palikuonių vaisingumui, preparato skiriant iki tokios dozės ribos, kuri sukelia pirmuosius toksinio poveikio suaugusiems gyvūnams požymius (žr. 5.3 skyrių).

### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Atsižvelgiant į farmakodinamines savybes, nesitikima, kad irbesartanas veiktų gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Vairuojant arba valdant mechanizmus, reikia nepamiršti, kad gydymo metu gali atsirasti galvos svaigimas arba nuovargis.

### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

Placebu kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu bendras nepageidaujamo poveikio dažnis hipertenzija sergantiems pacientams, vartojantiems irbesartano, buvo beveik toks pat, kaip vartojantiems placebo (atitinkamai 56,2% ir 56,5%). Dėl nepageidaujamo poveikio simptomų ar laboratorinių tyrimų duomenų pokyčio irbesartano vartojimą reikėjo nutraukti rečiau negu placebo grupėje (atitinkamai 3,3% ir 4,5% pacientų). Nuo dozės (gydant rekomenduojama doze), lyties, amžiaus, rasės ar gydymo trukmės nepageidaujamo poveikio dažnis nepriklausė.

0,5% irbesartanu gydytų cukriniu diabetu ir hipertenzija sergančių pacientų, kurių inkstų funkcija buvo normali ir kuriems buvo mikroalbuminurija, pasireiškė ortostatinis galvos svaigimas ir ortostatinė hipotenzija (t.y. toks poveikis buvo nedažnas, tačiau dažnesnis negu placebo vartojusių pacientų tarpe).

Toliau nurodytos nepageidaujamos reakcijos, kurios pasireiškė 1 965 irbesartanu gydomiems hipertenzija sergantiems pacientams placebo kontroliuojamo klinikinio tyrimo metu. Žvaigždute (\*) pažymėtos reakcijos pasireiškė papildomai > 2% cukriniu diabetu ir hipertenzija sergančių pacientų, kuriems buvo lėtinis inkstų nepakankamumas ir akivaizdi proteinurija; šios reakcijos irbesartano vartojusių pacientų tarpe buvo dažnesnės negu placebo vartojusiems pacientams.

Toliau nurodytų nepageidaujamų reakcijų dažnis vertinamas taip: labai dažni ( $\geq 1/10$ ), dažni (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažni (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ), reti (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ ), labai reti ( $< 1/10\ 000$ ). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

Taip pat išvardytos ir tos nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta remiantis poregistracinio vaisto vartojimo patirtimi. Duomenys gauti iš spontaniųjų pranešimų.

## Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Dažnis nežinomas: trombotopenija

### Imuninės sistemos sutrikimai

Dažnis nežinomas: padidėjusio jautrumo reakcijos, pvz., angioneurozinė edema, bėrimas, dilgėlinė, anafilaksinė reakcija, anafilaksinis šokas

### Metabolizmo ir mitybos sutrikimai

Dažnis nežinomas: hiperkalemija

### Nervų sistemos sutrikimai

Dažni: galvos svaigimas, ortostatinis galvos svaigimas\*  
Dažnis nežinomas: svaigulys, galvos skausmas

### Ausų ir labirintų sutrikimai

Dažnis nežinomas: spengimas ausyse

### Širdies sutrikimai

Nedažni: tachikardija

### Kraujagyslių sutrikimai

Dažni: ortostatinė hipotenzija\*  
Nedažni: raudonis

### Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai

Nedažni: kosulys

### Virškinimo trakto sutrikimai

Dažni: pykinimas, vėmimas  
Nedažni: viduriavimas, dispepsija, rėmuo  
Dažnis nežinomas: skonio pojūčio sutrikimas

### Kepenų, tulžies pūslės ir lataų sutrikimai

Nedažni: gelta  
Dažnis nežinomas: hepatitas, nenormali kepenų funkcija

### Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Dažnis nežinomas: leukocitoklastinis vaskulitas

### Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai

Dažni: skeleto ir raumenų skausmas\*  
Dažnis nežinomas: artralgija, mialgija (kai kuriais atvejais susijusi su padidėjusia kreatinkinazės koncentracija kraujo plazmoje), raumenų mėšlungis

### Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai

Dažnis nežinomas: sutrikusi inkstų funkcija, įskaitant inkstų nepakankamumą, pasireiškusi rizikos grupių pacientams (žr. 4.4 skyrių)

### Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai

Nedažni: sutrikusi lytinė funkcija

### Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Dažni: nuovargis

Nedažni: krūtinės skausmas

### Tyrimai

**Labai dažnas:** hiperkalemija\* pasireiškė dažniau cukriniu diabetu sirgusiems ir irbesartano vartojusiems pacientams, negu vartojusiems placebo; hiperkalemija ( $\geq 5,5$  mEq/l) pasireiškė 29,4% 300 mg irbesartano paros doze gydytų cukriniu diabetu ir hipertenzija sergančių pacientų, kurių inkstų funkcija buvo normali ir kuriems buvo mikroalbuminurija, bei 22% placebo vartojusių pacientų; cukriniu diabetu ir hipertenzija sergantiems pacientams, kuriems buvo lėtinis inkstų nepakankamumas ir akivaizdi proteinurija, hiperkalemija ( $\geq 5,5$  mEq/l) pasireiškė 46,3% irbesartano bei 26,3% placebo grupės pacientų.

**Dažnas:** 1,7% irbesartano vartojusių pacientų (t.y. dažnai) gerokai padidėjo kreatinkinazės kiekis kraujo plazmoje; nė vienam pacientui šis padidėjimas nebuvo susijęs su pastebimais raumenų pažeidimo simptomais. 1,7% irbesartano vartojusių hipertenzija ir progresavusia diabetine nefropatija sergančių pacientų organizme sumažėjo hemoglobino kiekis\*, tačiau klinikai toks sumažėjimas buvo nereikšmingas.

### Vaikų populiacija

Randomizuoto klinikinio tyrimo, kuriame buvo tiriama 318 hipertenzija sergančių vaikų ir paauglių nuo 6 iki 16 metų, 3-jų savaičių trukmės dvigubai aklos fazės metu pasireiškė tokios toliau nurodytos nepageidaujamos reakcijos: galvos skausmas (7,9%), hipotenzija (2,2%), galvos svaigimas (1,9%), kosulys (0,9%). To paties klinikinio tyrimo 26 savaičių trukmės atviros fazės metu vaikams pastebėti tokie dažniausi laboratorinių tyrimų rezultatų pokyčiai: kreatinino (6,5%) ir kreatinkinazės (2%) koncentracijų padidėjimas.

### Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## **4.9 Perdozavimas**

Suaugusiems žmonėms, 8 savaites vartojusiems ne didesnes kaip 900 mg irbesartano paros dozes, toksinio poveikio neatsirado. Labiausiai tikėtina, jog perdozavimo atveju atsiras hipotenzija ir tachikardija. Gali pasireikšti ir bradikardija. Apie Karvea perdozavimo gydymą specialios informacijos nėra. Pacientą reikia atidžiai prižiūrėti ir gydyti simptominiu ir palaikomojo gydymo priemonėmis. Patariama sukelti vėmimą arba (ir) išplauti skrandį. Gali būti naudinga ir aktyvinta anglis. Hemodialize irbesartano iš organizmo pašalinti neįmanoma.



## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė - angiotenzino II antagonistai, gryni, ATC kodas - C09C A04.

#### Veikimo mechanizmas.

Irbesartanas yra stipraus, selektyvaus poveikio angiotenzino II receptorių (AT<sub>1</sub> tipo) antagonistas, veiksmingas išgertas. Manoma, jog irbesartanas blokuoja bet kokią angiotenzino II poveikį, sukliamą per AT<sub>1</sub> receptorių nepriklausomai nuo to, iš kokio šaltinio ir koku būdu angiotenzinas II sintetinamas. Kadangi medikamentas angiotenzinui II jautrius receptorių (AT<sub>1</sub>) blokuoja selektyviai, todėl kraujo plazmoje didėja renino ir angiotenzino II kiekis, mažėja aldosterono koncentracija. Vartojant vien rekomenduojamą irbesartano dozę, kalio koncentracija kraujo serume daug nekinta. AKF (kininazės-II), dalyvaujančio angiotenzino II gamyboje ir skaldančio bradikininą į neveiklius metabolitus, medikamentas neslopina. Irbesartano poveikiui pasireikšti metabolinio aktyvinimo nereikia.

#### Klinikinis veiksmingumas

##### *Hipertenzija*

Irbesartanas mažina kraujospūdį, tačiau širdies susitraukimo dažnį keičia labai mažai. Geriant vieną dozę per parą, kraujospūdžio mažėjimas priklauso nuo dozės dydžio, tačiau didesnių kaip 300 mg dozių poveikis kraujospūdžiui turi tendenciją būti vienodas. Gulinčio arba sėdinčio paciento, kartą per parą geriančio 150 - 300 mg irbesartano dozę, tuo metu, kai medikamento koncentracija kraujyje būna mažiausia (t. y. praėjus 24 val. po pavartojimo), sistolinis kraujospūdis sumažėja vidutiniškai 8 - 13 mm Hg, diastolinis - 5 - 8 mm Hg daugiau negu vartojančio placebo.

Daugiausiai kraujospūdis sumažėja, praėjus 3 - 6 val. po vartojimo, kraujospūdis mažinamas ne trumpiau kaip 24 valandas. Išgėrus rekomenduojamą dozę, po 24 valandų sistolinio ir diastolinio kraujospūdžio sumažėjimas būna 60 - 70% didžiausio sumažėjimo. Tiek 150 mg paros dozę geriant iš karto, tiek lygiomis dalimis per du kartus, silpniausia ir vidutinė reakcija 24 valandų laikotarpiu būna panaši.

Hipotenzinis Karvea poveikis pasireiškia per 1 - 2 savaites, stipriausias būna praėjus 4 - 6 savaitėms nuo gydymo pradžios. Medikamento vartojant ilgai, jo poveikis kraujospūdžiui išlieka. Vartojimą nutraukus, kraujospūdis palaipsniui tampa toks, koks buvo prieš gydymą. Atoveiksmio hipertenzija nepasireiškia.

Hipotenzinis irbesartano ir tiazidinių diuretikų poveikis yra adityvus (suminis). Pacientų, kurių kraujospūdžio vien irbesartanas reikiamai nesumažino, pradėjusių kartu su juo vartoti mažą hidrochlorotiazido dozę (12,5 mg) kartą per parą, sistolinis kraujospūdis tuo metu, kai preparatų koncentracija kraujyje buvo mažiausia, sumažėjo dar 7 - 10 mm Hg, diastolinis - 3 - 6 mm Hg. Nuo amžiaus ir lyties Karvea veiksmingumas nepriklauso. Hipertenzija sergančių juodaodžių reakcija į gydymą vien irbesartanu, kaip ir kitokiais renino ir angiotenzino sistemą veikiančiais vaistinėmis preparatais, yra pastebimai silpnesnė. Jeigu kartu su irbesartanu vartoja maža (pvz., 12,5 mg) hidrochlorotiazido paros dozė, antihipertenzinis poveikis juodaodžiams būna beveik toks pat kaip ir baltaodžiams.

Klinikai reikšmingo poveikio šlapimo rūgšties koncentracijos kraujo serume dydžiui ir išsiskyrimui su šlapimu irbesartanas nedaro.

##### *Vaikų populiacija*

Titruotų irbesartano dozių kraujospūdį mažinantis poveikis buvo ištirtas 318 hipertenzija sergančių ar rizikos grupių (sergančių cukriniu diabetu ar turinčių šeiminę hipertenzijos anamnezę) vaikų ir

paauglių nuo 6 iki 16 metų tarpe, skiriant mažą (0,5 mg/kg), vidutinę (1,5 mg/kg) ir didelę (4,5 mg/kg) vaisto dozę tris savaites. Trijų savaičių laikotarpio pabaigoje vertinant vaisto efektyvumą, vidutinis sistolinis kraujospūdis sėdinčiam pacientui (SKSs) tuo metu, kai vaisto koncentracija kraujyje būna mažiausia, lyginant su pradiniu, sumažėjo 11,7 mmHg (skiriant mažą vaisto dozę), 9,3 mmHg (skiriant vidutinę dozę) ir 13,2 mmHg (skiriant didelę dozę). Šių vaisto dozių poveikis reikšmingai nesiskyrė. Vidutinis diastolinio kraujospūdžio sėdinčiam pacientui (DKSs) tuo metu, kai vaisto koncentracija kraujyje būna mažiausia, pokytis buvo atitinkamai 3,8 mmHg (skiriant mažą vaisto dozę), 3,2 mmHg (skiriant vidutinę dozę) ir 5,6 mmHg (skiriant didelę dozę). Per kitas dvi savaites, kai pacientai buvo iš naujo randomizuoti ir jiems buvo skiriamas arba aktyvus vaistinis preparatas, arba placebo, placebo vartojusių pacientų SKSs padidėjo 2,4 mmHg, o DKSs – 2,0 mmHg, lyginant su atitinkamai +0,1 mmHg ir -0,3 mmHg pokyčiais pacientams, kurie vartojo visas irbesartano dozes (žr. 4.2 skyrių).

### *Hipertenzija ir su nefropatija susijęs II tipo cukrinis diabetas*

Tyrimo "Irbesartanas ir diabetinė nefropatija" (IDN) rezultatai rodo, jog šis medikamentas mažina pacientų, kuriems yra lėtinis inkstų nepakankamumas ir aiški proteinurija, nefropatijos progresavimą. IDN tyrimas buvo kontrolinis, atliekamas dvigubai aklu būdu. Jo metu buvo lygintas Karvea, amlodipino ir placebo poveikis ligotumui ir mirštamumui. Tyrimu nustatinėta ilgalaikio (2,6 metų) gydymo Karvea įtaka 1715 pacientų, kurie serga hipertenzija ir II tipo cukriniu diabetu ir kurių proteinurija yra  $\geq 900$  mg per parą, o kreatinino koncentracija kraujo serume - 1 - 3 mg/dl, mirštamumui nuo bet kokios priežasties ir nefropatijos progresavimui. Pradinė Karvea paros dozė, t. y. 75 mg, didinta iki palaikomosios, t. y. 300 mg, pradinė amlodipino dozė, t. y. 2,5 mg, didinta iki 10 mg, o placebo dozė didinta iki toleruojamos. Visų tiriamųjų grupių pacientai, kurių sistolinis kraujospūdis prieš gydymą buvo  $> 160$  mm Hg, paprastai vartojo 2 - 4 antihipertenzinius preparatus (pvz., diuretiką, beta adrenoblokatorių, alfa adrenoblokatorių), kad kraujospūdis būtų  $\leq 135/85$  mm Hg arba, kad sistolinis kraujospūdis sumažėtų 10 mm Hg. Iš vartojusių placebo pacientų toks kraujospūdis tapo 60%, iš vartojusių Karvea - 76%, iš vartojusių amlodipino - 78%. Irbesartanas ženkliai sumažino santykinę svarbiausios pasekmės, t.y. kreatinino koncentracijos kraujo serume padvigubėjimo, galutinės inkstų ligos stadijos pasireiškimo arba mirštamumo nuo bet kokios priežasties, riziką. Iš irbesartano vartojusių pacientų, minėtų pasekmių mišinys atsirado maždaug 33%, iš vartojusių placebo - 39%, iš vartojusių amlodipino - 41% [t. y. santykinę riziką irbesartanas sumažino 20% daugiau negu placebo ( $p = 0,024$ ) ir 23% daugiau negu amlodipinas ( $p = 0,006$ )]. Sudedamųjų pasekmių analizės duomenys rodo, jog mirštamumui nuo bet kokios priežasties poveikio nebuvo, tačiau pasireiškė teigiama įtaka galutinės inkstų ligos fazės pasireiškimo sulėtėjimui ir labai suretėjo kreatinino kiekio padvigubėjimas.

Gydymo veiksmingumas tiriamųjų pogrupiuose nustatinėtas atsižvelgiant į lytį, rasę, amžių, cukrinio diabeto trukmę, kraujospūdžio dydį prieš gydymą, kreatinino kiekį kraujo serume ir albuminų išsiskyrimo greitį. Moterų ir juodaodžių (jų tyrime dalyvavo atitinkamai 32% ir 26%) inkstams gydymo naudos nepastebėta, nors remiantis pasikliautinumu intervalu, to atmeti negalima. Atsižvelgiant į antrines pasekmes, t. y. mirtinas ir nemirtinas širdies ir kraujagyslių sistemos komplikacijas, skirtumo tarp trijų tiriamųjų grupių nebuvo, tačiau, palyginti su placebo vartojusiais tiriamaisiais, irbesartano vartojusioms moterims nemirtino miokardo infarkto atvejų buvo daugiau, o jo vartojusiems vyrams mažiau.

Irbesartanu kartu su kitais vaistiniais preparatais gydytas moteris dažniau, negu gydytas amlodipinu kartu su kitais vaistiniais preparatais, ištiko nemirtinas miokardo infarktas ir smegenų insultas, nepaisant to, guldymo į ligoninę dėl širdies nepakankamumo būtinumo dažnis visose tiriamųjų grupėse sumažėjo. Išsamaus šių duomenų paaiškinimo nėra.

Tyrimo "Irbesartano poveikis hipertenzija ir II tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų miroalbuminurijai" (IRMA 2) rezultatai rodo, jog 300 mg irbesartano paros dozė lėtina aiškios proteinurijos pasireiškimą pacientams, kuriems yra mikroalbuminurija. IRMA 2 tyrimas buvo atliktas dvigubai aklu būdu, poveikis lygintas su placebo sukeliamu. Tyrimo dalyvavo 590 pacientų, sergančių II tipo cukriniu diabetu, kuriems buvo mikroalbuminurija (30 - 300 mg per parą) ir kurių inkstų veikla buvo normali (vyrų kraujo serume kreatinino buvo  $\leq 1,5$  mg/dl, moterų -  $< 1,1$  mg/dl). Nustatinėtas ilgalaikio (2 metų) gydymo Karvea įtaka proteinurijos progresavimui iki klinikai reikšmingos, t. y. aiškios (albuminų su šlapimu per parą išsiskiria  $> 300$  mg arba jų kiekio šlapime, palyginti su tuo,

kuris buvo prieš gydymą, padidėjimas ne mažiau kaip 30%). Norimas kraujospūdžio dydis buvo  $\leq 135/85$  mm Hg. Kad jis būtų būtent toks, prireikus pacientams skirta vartoti ir kitokių antihipertenzinių preparatų (išskyrus AKF inhibitorius, angiotenzino II receptorių antagonistus ir dihidropiridinių grupės kalcio kanalų blokatorius). Nors visų tiriamųjų kraujospūdis sumažėjo panašiai, tačiau 300 mg irbesartano paros dozę vartojusiems pacientams aiški proteinurija pasireiškė rečiau (5,2%), negu vartojusiems placebo (14,9%) arba 150 mg irbesartano paros dozę (9,7%). Vadinasi, didesnė irbesartano dozė santykinę riziką sumažino 70% daugiau negu placebo ( $p = 0,0004$ ). Pirmus tris gydymo mėnesius glomerulų filtracijos greitis nepadidėjo. Progresavimo į klinikai reikšmingą proteinuriją lėtėjimas tapo pastebimas po 3 mėn. ir išsilaikė dvejus metus. 300 mg Karvea paros dozę vartojusiems pacientams albuminurija sunormalėjo ( $< 30$  mg per parą) dažniau, negu vartojusiems placebo (atitinkamai 34% ir 21% pacientų).

### *Dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) slopinimas*

Dviem dideliais atsitiktinės atrankos, kontroliuojamais tyrimais (ONTARGET (angl. „*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*“) ir VA NEPHRON-D (angl. „*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*“)) buvo ištirtas AKF inhibitoriaus ir angiotenzino II receptorių blokatoriaus derinio vartojimas.

ONTARGET tyrime dalyvavo pacientai, kurių anamnezėje buvo širdies ir kraujagyslių ar smegenų kraujagyslių liga arba 2 tipo cukrinis diabetas ir susijusi akivaizdi organų-taikinių pažeida. VA NEPHRON-D tyrimas buvo atliekamas su pacientais, sergančiais 2 tipo cukriniu diabetu ir diabetine nefropatija.

Šie tyrimai neparodė reikšmingo teigiamo poveikio inkstų ir (arba) širdies ir kraujagyslių ligų baigtims ir mirštamumui, bet, palyginti su monoterapija, buvo pastebėta didesnė hiperkalemijos, ūminio inkstų pažeidimo ir (arba) hipotenzijos rizika. Atsižvelgiant į panašias farmakodinamines savybes, šie rezultatai taip pat galioja kitiems AKF inhibitoriams ir angiotenzino II receptorių blokatoriams.

Todėl pacientams, sergantiems diabetine nefropatija, negalima kartu vartoti AKF inhibitorių ir angiotenzino II receptorių blokatorių.

ALTITUDE (angl. „*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*“) tyrimu buvo siekiama ištirti, ar būtų naudingas aliskireno įtraukimas į standartinį pacientų, sergančių 2 tipo cukriniu diabetu ir lėtine inkstų liga, širdies ir kraujagyslių liga arba abiem ligomis, gydymą AKF inhibitoriumi arba angiotenzino II receptorių blokatoriumi. Tyrimas buvo nutrauktas pirma laiko, nes padidėjo nepageidaujamų baigčių rizika. Mirčių nuo širdies ir kraujagyslių ligų ir insulto atvejų skaičius aliskireno grupėje buvo didesnis nei placebo grupėje, o nepageidaujami reiškiniai ir sunkūs nepageidaujami reiškiniai (hiperkalemija, hipotenzija ir inkstų funkcijos sutrikimai) aliskireno grupėje taip pat pasireiškė dažniau nei placebo grupėje.

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

### Absorbcija

Išgertas irbesartanas rezorbuojamas gerai, absoliutus biologinis prieinamumas yra maždaug 60 - 80%. Maistas biologinio prieinamumo beveik nekeičia.

### Pasiskirstymas

Prie kraujo plazmos baltymų jungiasi maždaug 96% irbesartano, prie kraujo ląstelių jo jungiasi mažai. Medikamento pasiskirstymo tūris yra 53 - 93 litrai.

### Biotransformacija

Išgėrus arba suleidus į veną  $^{14}\text{C}$  žymėto irbesartano, 80 - 85% kraujo plazmoje esančio radioaktyvumo būna susijusio su nepakitusiu preparatu. Irbesartanas metabolizuojamas kepenyse gliukuronidų konjugacijos ir oksidacijos būdu. Svarbiausias metabolitas, kurio būna kraujyje, yra irbesartano gliukuronidas (maždaug 6% dozės). Tyrimų *in vitro* duomenys rodo, jog irbesartaną oksiduoja

daugiausia citochromo P 450 fermentas CYP2C9, o izofermento CYP3A4 poveikis yra mažai reikšmingas.

### Tiesinis / netiesinis pobūdis

10 - 600 mg irbesartano dozių farmakokinetika yra linijinė ir proporcinga dozės dydžiui. Išgertų didesnių kaip 600 mg dozių (dukart didesnių už didžiausią rekomenduojamąją dozę) rezorbcija padidėja mažiau negu proporcingai dozės dydžiui. To priežastis nežinoma. Medikamento išgėrus, didžiausia koncentracija kraujo plazmoje atsiranda po 1,5 - 2 val. Bendras organizmo ir inkstų klirensas yra atitinkamai 157 - 176 ml/min. ir 3 - 3,5 ml/min. Galutinės irbesartano pusinės eliminacijos laikas yra 11 - 15 val. Geriant vieną dozę per parą, pusiausvyrinė koncentracija nusistovi per 3 paras. Kartotinę dozę vartojant kartą per parą, kraujo plazmoje medikamento susikaupia mažai (< 20%). Tyrimais nustatyta, jog hipertenzija sergančių moterų kraujo plazmoje irbesartano koncentracija būna šiek tiek didesnė negu vyrų, tačiau pusinės eliminacijos laikas ir kaupimasis nesiskiria. Moterims dozės keisti nereikia. Senyvų ( $\geq 65$  metų) žmonių organizme irbesartano plotas po koncentracijos kreivę (AUC) ir didžiausia koncentracija kraujo plazmoje ( $C_{max}$ ) būna truputį didesni negu jaunų (18 - 40 metų), tačiau galutinės pusinės eliminacijos laikas labai nesiskiria. Senyviems žmonėms dozės keisti nereikia.

### Eliminacija

Irbesartanas ir jo metabolitai išsiskiria su tulžimi ir pro inkstus. Išgėrus arba į veną suleidus  $^{14}C$  žymėto irbesartano preparato, maždaug 20% radioaktyvumo išsiskiria su šlapimu, likusi dalis - su išmatomis. Mažiau negu 2% dozės su šlapimu išsiskiria nepakitusio preparato pavidalu.

### Vaikų populiacija

Irbesartano farmakokinetika buvo ištirta 23 hipertenzija sergantiems vaikams, skiriant 2 mg/kg irbesartano per parą per vieną ar kelis kartus 4 savaites (didžiausia paros dozė buvo 150 mg). 21 iš šių 23 vaikų (dvylika vaikų buvo vyresni kaip 12 metų, o devyni – 6-12 metų) duomenys buvo palyginti su suaugusiųjų farmakokinetikos duomenimis. Tyrimo metu gautos vaisto  $C_{max}$ , AUC ir klirenso reikšmės buvo panašios kaip ir suaugusiųjų, vartojusių 150 mg irbesartano per parą. Kartotinę dozę vartojant kartą per parą, kraujo plazmoje vaisto susikaupia mažai (18%).

### Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientų, kurių inkstų funkcija sutrikusi arba kurie hemodializuojami, organizme irbesartano farmakokinetikos parametrai labai nekinta. Hemodialize irbesartano iš organizmo pašalinti neįmanoma.

### Sutrikusi kepenų funkcija

Lengva arba vidutinio sunkumo kepenų ciroze sergančių pacientų organizme irbesartano farmakokinetikos parametrai daug nekinta.

Pacientų, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, organizme irbesartano farmakokinetika netirta.

## **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Tyrimų metu tokios dozės, kokiomis gydomi pacientai, sisteminio toksinio poveikio ar toksinio poveikio organams nesukėlė. Ikiklinikinių saugumo tyrimų metu didelės irbesartano paros dozės (žiurkėms  $\geq 250$  mg/kg kūno svorio, makakoms  $\geq 100$  mg/kg kūno svorio) mažino eritrocitų parametrus (kiekį, hemoglobino koncentraciją, hematokritą). Nuo labai didelių paros dozių ( $\geq 500$  mg/kg kūno svorio) žiurkių ir makakų inkstuose atsirado degeneracinių pokyčių (intersticinis nefritas, kanalėlių išsiplėtimas, bazofiliniai kanalėliai, karbamido ir kreatinino kiekio padidėjimas kraujo plazmoje). Manoma, jog šie pokyčiai yra antriniai, t. y. pasireiškiantys dėl kraujospūdžio ir

inkstų perfuzijos sumažėjimo. Be to, irbesartanas sukėlė ląstelių, esančių arti glomerulų, hiperplaziją ir hipertrofiją (žiurkėms ją sukėlė  $\geq 90$  mg/kg kūno svorio, makakoms -  $\geq 10$  mg/kg kūno svorio paros dozė). Manoma, jog minėtų pokyčių atsirado dėl farmakologinio irbesartano poveikio. Kad tyrimų metu gauti duomenys apie ląstelių, esančių arti glomerulų, hiperplaziją ir hipertrofiją būtų reikšmingi terapinę dozę vartojančiam žmogui, neatrodo.

Mutageninio, klastogeninio ar kancerogeninio irbesartano poveikio nepastebėta.

Tyrimų su žiurkių patiniais ir patelėmis metu nustatyta, kad preparatas nepakenkė vaisingumui ir reprodukcinei elgsenai, net skiriant tokias geriamojo irbesartano dozes, kurios suaugusiems gyvūnams sukėlė nedidelį toksinį poveikį (50 – 650 mg/kg kūno svorio per parą), įskaitant ir letalinį poveikį nuo didžiausios dozės. Nenustatyta reikšmingo preparato poveikio geltonkūnių, implantuotų embrionų ir gyvybingų vaisių skaičiui. Irbesartanas neveikė palikuonių išgyvenamumo, vystymosi ir reprodukcinės funkcijos. Su gyvūnais atlikti tyrimai rodo, kad radioaktyviaisiais izotopais žymėto irbesartano nustatoma žiurkių ir triušių vaisių audiniuose. Irbesartano išsiskiria į žindančių žiurkių pieną.

Tyrimų metu žiurkių vaisiui medikamentas sukėlė laikiną toksinį poveikį (inkstų geldelių išsiplėtimą, šlapimtakio išsiplėtimą dėl šlapimo ar vandeninio skysčio susikaupimo, poodžio edemą), kuris po atsivedimo išnyko. Tokios dozės, nuo kurių vaikingoms triušių patelėms pasireiškė stiprus toksinis poveikis, įskaitant gaišimą, sukėlė persileidimą arba ankstyvąją vaisiaus rezorbciją. Teratogeninio poveikio žiurkėms ir triušiams medikamentas nesukėlė.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Mikrokristalinė celiuliozė  
Kroskarmeliozės natrio druska  
Laktozė monohidratas  
Magnio stearatas  
Koloidinis silicio dioksidas, hidratuotas  
Pregelifikuotas kukurūzų krakmolos  
Poloksameras 188

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

Kartono dėžutė, kurioje yra 14 tablečių PVC, PVDC ir aliuminio lizdinėse plokštelėse.  
Kartono dėžutė, kurioje yra 28 tabletės PVC, PVDC ir aliuminio lizdinėse plokštelėse.  
Kartono dėžutė, kurioje yra 56 tabletės PVC, PVDC ir aliuminio lizdinėse plokštelėse.  
Kartono dėžutė, kurioje yra 98 tabletės PVC, PVDC ir aliuminio lizdinėse plokštelėse.  
Kartono dėžutė, kurioje yra 56 x 1 tabletės PVC, PVDC ir aliuminio perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

## **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

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

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 1997 m. rugpjūčio 27 d  
Paskutinio perregistravimo data 2007 m. rugpjūčio 27 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Karvea 150 mg tabletės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje tabletėje yra 150 mg irbesartano (*irbesartanum*).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas: tabletėje yra 30,75 mg laktozės monohidrato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Tabletė.

Balta arba balkšva, abipusiai išgaubta, ovali tabletė; vienoje pusėje yra širdies formos įspaudas, kitoje - skaitmuo "2772".

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1. Terapinės indikacijos

Karvea skirtas suaugusiems pirminei hipertenzijai gydyti.

Vaistas taip pat skirtas hipertenzija ir II tipo cukriniu diabetu sergančių suaugusiųjų pacientų nefropatijai gydyti; Karvea vartojamas kaip viena iš sudedamųjų antihipertenzinio gydymo dalių (žr. 4.3, 4.4, 4.5 ir 5.1 skyrius).

### 4.2. Dozavimas ir vartojimo metodas

#### Dozavimas

Įprastinė rekomenduojama pradinė ir palaikomoji dozė, vartojama kartą per parą, yra 150 mg. Ją galima gerti valgant arba nevalgus. 150 mg paros dozė kraujospūdį 24 valandas paprastai reguliuoja geriau negu 75 mg. Tačiau galima pradėti gydyti ir 75 mg doze, ypač pacientus, kuriems atliekama hemodializė, ir vyresnius negu 75 metų žmones.

Jei 150 mg dozės poveikis kraujospūdžiui yra nepakankamas, galima arba paros dozę didinti iki 300 mg, arba skirti kartu vartoti kitų vaistinių preparatų nuo hipertenzijos (žr. 4.3, 4.4, 4.5 ir 5.1 skyrius). Įrodyta, jog kartu su Karvea vartojant diuretiką, pavyzdžiui, hidrochlorotiazido, poveikis kraujospūdžiui būna adityvus (žr. 4.5 skyrių).

Hipertenzija ir II tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų inkstų ligai gydyti pradinė dozė, vartojama kartą per parą, yra 150 mg. Vėliau ją reikia palaipsniui padidinti iki tinkamiausios palaikomosios, t. y. 300 mg. Teigiamas Karvea poveikis hipertenzijai ir II tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų inkstų funkcijai įrodytas tyrimais, kurių metu irbesartano vartota kartu su kitais antihipertenziniais preparatais, kad reikiamai mažėtų kraujospūdis (žr. 4.3, 4.4, 4.5 ir 5.1 skyrius).

#### Ypatingos pacientų grupės

##### *Sutrikusi inkstų funkcija*

Pacientams, kurių inkstų veikla sutrikusi, dozės keisti nereikia. Hemodializuojamus pacientus reikia pradėti gydyti mažesne paros doze, t. y. 75 mg (žr. 4.4 skyrių).

### *Sutrikusi kepenų funkcija*

Jei kepenų veiklos sutrikimas nesunkus arba vidutinio sunkumo, dozės keisti nereikia. Nėra klinikinės patirties gydant pacientus Karvea, sergančius sunkiu kepenų nepakankamumu.

### *Senyvi žmonės*

Nors vyresnius nei 75 metų pacientus patariama pradėti gydyti 75 mg paros doze, tačiau paprastai senyviems žmonėms dozės keisti nereikia.

### *Vaikų populiacija*

Karvea saugumas ir veiksmingumas vaikams nuo 0 iki 18 metų amžiaus nebuvo nustatytas. Informacija apie šiuo metu esamus duomenis išdėstyta 4.8, 5.1 ir 5.2 skyriuose, tačiau jokių dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

### Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

## **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai. Antras ir trečias nėštumo trimestrai (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius).

Pacientams, kurie serga cukriniu diabetu arba kurių inkstų funkcija sutrikusi (glomerulų filtracijos greitis (GFG)  $<60$  ml/min./1,73 m<sup>2</sup>), Karvea negalima vartoti kartu su preparatais, kurių sudėtyje yra aliskireno (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius).

## **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Sumažėjęs kraujo tūris. Pacientams, kuriems dėl didelių diuretikų dozių vartojimo, druskos ribojimo, viduriavimo arba vėmimo yra sumažėjęs kraujo tūris arba natrio kiekis, gali pasireikšti simptominė hipotenzija, ypač išgėrus pirmą dozę. Prieš gydymą Karvea minėtą sutrikimą reikia pašalinti.

Renovaskulinė hipertenzija. Renino, angiotenzino ir aldosterono sistemą veikiančiais vaistiniais preparatais gydant pacientus, kurių abiejų inkstų arterijos susiaurėjusios arba susiaurėjusi vienintelio funkcionuojančio inksto arterija, yra didesnė sunkios hipotenzijos ir inkstų nepakankamumo pasireiškimo galimybė. Nors tokio Karvea poveikio nepastebėta, tačiau negalima teigti, kad vartojant angiotenzino II receptorių antagonistų jis nepasireikš.

Sutrikusi inkstų funkcija, persodintas inkstas. Karvea gydant pacientus, kurių inkstų funkcija sutrikusi, rekomenduojama periodiškai nustatinėti kalio ir kreatinino kiekį kraujo serume. Pacientų, kuriems neseniai persodinti inkstai, gydymo šiuo medikamentu patirties nėra.

Hipertenzija, II tipo cukrinis diabetas ir nefropatija. Tyrimų, kurių metu irbesartanu buvo gydomi progresavusia nefropatija sergantys pacientai, rezultatai rodo, jog medikamento poveikis tiriamųjų grupių pacientų inkstams ir širdies bei kraujagyslių sistemai buvo nevienodas ir mažiau palankus moterims ir nebaltaodžiams (žr. 5.1 skyrių).

Dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) slopinimas. Turima įrodymų, kad kartu vartojant AKF inhibitorių, angiotenzino II receptorių blokatorių ar aliskireną padidėja hipotenzijos, hiperkalemijos ir inkstų funkcijos susilpnėjimo (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą) rizika. Todėl nerekomenduojama dvigubai nuslopinti RAAS, vartojant AKF inhibitorių, angiotenzino II receptorių blokatorių ar aliskireno derinį (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius).



Vis dėlto, jei dvigubas nuslopinimas laikomas absoliučiai būtinu, šis gydymas turi būti atliekamas tik prižiūrint specialistams ir dažnai bei atidžiai tiriant inkstų funkciją, elektrolitų koncentracijas bei kraujospūdį.

Pacientams, sergantiems diabetine nefropatija, negalima kartu vartoti AKF inhibitorių ir angiotenzino II receptorių blokatorių.

Hiperkalemija. Vartojant Karvea, kaip ir kitokių renino, angiotenzino ir aldosterono sistemą veikiančių vaistinių preparatų, gali pasireikšti hiperkalemija, ypač tuo atveju, jeigu sutrikusi inkstų funkcija, yra širdies nepakankamumas ir (arba) diabetinės nefropatijos sukelta aiški proteinurija. Rizikos grupių pacientams rekomenduojama atidžiai nuolatos stebėti kalio kiekį kraujyje (žr. 4.5 skyrių).

Litis. Ličio kartu su Karvea vartoti nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

Aortos ar mitralinės angos stenozė, obstrukcinė hipertrofinė kardiomiopatija. Jeigu yra obstrukcinė kardiomiopatija, aortos arba mitralinė stenozė, irbesartanu, kaip ir kitokiais kraujagysles plečiančiais preparatais, reikia gydyti labai atsargiai.

Pirminis aldosteronizmas. Pacientai, kuriems yra pirminis aldosteronizmas, į antihipertenzinius vaistinius preparatus, kurių poveikis pasireiškia dėl renino ir angiotenzino sistemos slopinimo, nereaguoja, vadinasi jų Karvea gydyti nerekomenduojama.

Visas organizmas. Pacientų, kurių kraujagyslių tonusas ir inkstų funkcija priklauso daugiausiai nuo renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos aktyvumo, pvz., sergančių sunkiu staziniu širdies nepakankamumu ar inkstų liga, įskaitant inkstų arterijų stenozę, gydymas angiotenziną konvertuojančių fermentų (AKF) inhibitoriais arba poveikį šiai sistemai darančiais angiotenzino II receptorių antagonistais buvo susijęs su ūmine hipotenzija, azotemija, oligurija, retais atvejais - ūminiu inkstų nepakankamumu (žr. 4.5 skyrių). Vartojant bet kokio antihipertenzinio preparato, pacientus, kuriems yra išeminė kardiomiopatija ar išeminė širdies liga, dėl per didelio kraujospūdžio sumažėjimo gali ištikti miokardo infarktas ar smegenų insultas.

Nustatyta, jog juodaodžiams žmonėms AKF inhibitoriai, matyti ir irbesartanas bei kitokie angiotenzino II antagonistai, kraujospūdį mažina silpniau negu baltaodžiams, galbūt dėl to, kad hipertenzija sergančių juodaodžių pacientų kraujyje renino kiekis dažniau būna mažas (žr. 5.1 skyrių).

Nėštumas. Nėščių moterų pradėti gydyti angiotenzino II receptorių antagonistais (AIIRA) negalima. Išskyrus atvejus, kai tolesnis gydymas AIIRA yra būtinas, pastoti planuojančioms moterims juos reikia keisti kitokiais antihipertenziniais vaistinėmis preparatais, kurių vartojimo saugumas nėštumo metu ištirtas. Nustačius nėštumą, AIIRA vartojimą būtina nedelsiant nutraukti ir, jei reikia, skirti kitokį tinkamą gydymą (žr. 4.3 ir 4.6 skyrius).

Vaikų populiacija. Irbesartanas buvo tirtas 6-16 metų vaikų ir paauglių populiacijoje, tačiau, kol nebus gauta papildomos informacijos, turimų duomenų nepakanka pagrįsti jo skyrimą vaikams (žr. 4.8, 5.1 ir 5.2 skyrius).

Laktozė. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

#### **4.5 Sąveika su kitais vaistinėmis preparatais ir kitokia sąveika**

Diuretikai ir kitokie antihipertenziniai preparatai. Kiti vaistai nuo hipertenzijos gali stiprinti hipotenzinį irbesartano poveikį, tačiau Karvea tabletėmis kartu su kitais antihipertenziniais preparatais, pavyzdžiui, beta adrenoblokatoriais, ilgai veikiančiais kalcio kanalų blokatoriais ir tiazidiniais diuretikais, buvo gydyta saugiai. Dėl didelių diuretikų dozių vartojimo gali sumažėti kraujo tūris, todėl pradėjus gydyti Karvea, gali pasireikšti hipotenzija.

Vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra aliskireno arba AKF inhibitoriai. Klinikinių tyrimų duomenys parodė, kad, palyginti su vieno RAAS veikiančio preparato vartojimu, dvigubas renino, angiotenzino

ir aldosterono sistemos (RAAS) nuslopimas, kai vartojamas AKF inhibitorių, angiotenzino II receptorių blokatorių ar aliskireno derinys, siejamas su dažniau pasitaikančiais nepageidaujamais reiškiniais, tokiais kaip hipotenzija, hiperkalemija ir inkstų funkcijos susilpnėjimas (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą). (žr. 4.3, 4.4 ir 5.1 skyrius).

Kalio preparatai, kalį organizme sulaikantys diuretikai. Gydomo kitais renino ir angiotenzino sistemą veikiančiais vaistiniais preparatais patirtis rodo, jog kartu vartojant kalį organizme sulaikančių diuretikų, kalio preparatų, druskų pakaitalų, kuriuose yra kalio, arba kitų kalio koncentraciją kraujo serume didinančių vaistinių preparatų (pvz., heparino), gali padidėti kalio kiekis kraujyje, todėl jų kartu su Karvea vartoti nepatariama (žr. 4.4 skyrių).

Litis. Vartojant ličio ir AKF inhibitorių, buvo laikino ličio kiekio padidėjimo kraujo serume ir toksinio jo poveikio pasireiškimo atvejų. Labai retais iki šiol atvejais tokia ličio sąveika pasireiškė ir su irbesartanu, vadinasi, kartu šių medikamentų vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių). Jeigu taip gydyti būtina, reikia atidžiai sekti ličio kiekį kraujo serume.

Nesteroidiniai preparatai nuo uždegimo (NPNU). Angiotenzino II antagonistus vartojant kartu su NPNU (tokiais kaip selektyvaus poveikio COX-2 inhibitoriai, acetilsalicilo rūgštis (> 3 g per parą), neselektyvaus poveikio NPNU), antihipertenzinis poveikis gali silpnėti. NPNU vartojant kartu su angiotenzino II antagonistais (kaip ir su ACE inhibitoriais), gali padidėti inkstų funkcijos sutrikimo, įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą, pavojus, bei kalio koncentracija kraujo serume, ypač tiems pacientams, kuriems jau anksčiau buvo inkstų funkcijos sutrikimų. Todėl tokius vaistus kartu reikia skirti atsargiai, ypač senyviems žmonėms. Pacientai turi gauti pakankamai skysčių, o pradėjus vartoti tokį derinį ir reguliariai po to, turi būti sekama inkstų funkcija.

Papildoma informacija apie irbesartano sąveiką. Klinikiniais tyrimais nustatyta, kad hidrochlorotiazidas irbesartano farmakokinetikai įtakos nedaro. Didžiausia irbesartano dalis metabolizuojama CYP2C9, mažesnė - gliukuronidacijos būdu. Irbesartano vartojant kartu su varfarinu, CYP2C9 metabolizuojamu vaistiniu preparatu, reikšmingos farmakokinetinės ir farmakodinaminės sąveikos nenustatyta. CYP2C9 induktorių, tokių kaip rifampicinas, įtaka irbesartano farmakokinetikai vertinta nebuvo. Kartu su irbesartanu vartojamo digoksino farmakokinetika nepakito.

#### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

##### Nėštumas

Pirmuoju nėštumo trimestru AIIRA vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių). Antruoju ir trečiuoju nėštumo trimestrais jų vartoti draudžiama (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).
---

Epidemiologinių tyrimų duomenys dėl pirmuoju nėštumo trimestru vartojamų AKF inhibitorių poveikio nėra galutiniai, tačiau nedidelio rizikos padidėjimo atmesti negalima. Kadangi nėra kontrolinių epidemiologinių duomenų dėl angiotenzino II receptorių antagonistų (AIIRA) rizikos, panaši rizika gali būti ir šių vaistų klasei. Išskyrus atvejus, kai tolesnis gydymas AIIRA yra būtinas, pastoti planuojančioms moterims juos reikia keisti kitokiais antihipertenziniais vaistiniais preparatais, kurių vartojimo nėštumo metu saugumas ištirtas. Nustačius nėštumą, AIIRA vartojimą būtina nedelsiant nutraukti ir, jei reikia, skirti kitokį tinkamą gydymą.

Žinoma, kad antruoju arba trečiuoju nėštumo trimestrais vartojami AIIRA sukelia toksinį poveikį žmogaus vaisiui (inkstų funkcijos susilpnėjimą, oligohidramnioną, kaukolės kaulėjimo sulėtėjimą) ir naujagimiui (inkstų nepakankamumą, hipotenziją, hiperkaliemiją) (žr. 5.3 skyrių).

Jeigu moteris antruoju arba trečiuoju nėštumo trimestru vartojo AIIRA, reikia ultragarsu sekti jos vaisiaus inkstų funkciją ir kaukolę.

Reikia atidžiai sekti, ar naujagimiams, kurių motinos nėštumo metu vartojo AIIRA, nepasireiškia hipotenzija (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

## Žindymas

Kadangi nėra informacijos apie Karvea vartojimą žindymo metu, Karvea yra nerekomenduojamas, ir alternatyvus gydymas vaistu, geriau ištirtu dėl saugumo žindymo metu, yra tinkamesnis, ypač žindant naujagimius bei prieš laiką gimusius kūdikius.

Nežinoma, ar irbesartano arba jo metabolitų išsiskiria į motinos pieną.

Esami farmakodinamikos ir toksikologinių tyrimų su žiurkėmis duomenys rodo, kad irbesartano arba jo metabolitų išsiskiria į gyvūnų pieną (smulkiau žr. 5.3 skyrių).

## Vaisingumas

Irbesartanas neturi poveikio jo vartojusių žiurkių bei jų palikuonių vaisingumui, preparato skiriant iki tokios dozės ribos, kuri sukelia pirmuosius toksinio poveikio suaugusiems gyvūnams požymius (žr. 5.3 skyrių).

### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Atsižvelgiant į farmakodinamines savybes, nesitikima, kad irbesartanas veiktų gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Vairuojant arba valdant mechanizmus, reikia nepamiršti, kad gydymo metu gali atsirasti galvos svaigimas arba nuovargis.

### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

Placebu kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu bendras nepageidaujamo poveikio dažnis hipertenzija sergantiems pacientams, vartojantiems irbesartano, buvo beveik toks pat, kaip vartojantiems placebo (atitinkamai 56,2% ir 56,5%). Dėl nepageidaujamo poveikio simptomų ar laboratorinių tyrimų duomenų pokyčio irbesartano vartojimą reikėjo nutraukti rečiau negu placebo grupėje (atitinkamai 3,3% ir 4,5% pacientų). Nuo dozės (gydant rekomenduojama doze), lyties, amžiaus, rasės ar gydymo trukmės nepageidaujamo poveikio dažnis nepriklausė.

0,5% irbesartanu gydytų cukriniu diabetu ir hipertenzija sergančių pacientų, kurių inkstų funkcija buvo normali ir kuriems buvo mikroalbuminurija, pasireiškė ortostatinis galvos svaigimas ir ortostatinė hipotenzija (t.y. toks poveikis buvo nedažnas, tačiau dažnesnis negu placebo vartojusių pacientų tarpe).

Toliau nurodytos nepageidaujamos reakcijos, kurios pasireiškė 1 965 irbesartanu gydomiems hipertenzija sergantiems pacientams placebo kontroliuojamo klinikinio tyrimo metu. Žvaigždute (\*) pažymėtos reakcijos pasireiškė papildomai > 2% cukriniu diabetu ir hipertenzija sergančių pacientų, kuriems buvo lėtinis inkstų nepakankamumas ir akivaizdi proteinurija; šios reakcijos irbesartano vartojusių pacientų tarpe buvo dažnesnės negu placebo vartojusiems pacientams.

Toliau nurodytų nepageidaujamų reakcijų dažnis vertinamas taip: labai dažni ( $\geq 1/10$ ), dažni (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažni (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ), reti (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ ), labai reti ( $< 1/10\ 000$ ). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

Taip pat išvardytos ir tos nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta remiantis poregistracinio vaisto vartojimo patirtimi. Duomenys gauti iš spontaniųjų pranešimų.

## Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Dažnis nežinomas: trombocitopenija

### Imuninės sistemos sutrikimai

Dažnis nežinomas: padidėjusio jautrumo reakcijos, pvz., angioneurozinė edema, bėrimas, dilgėlinė, anafilaksinė reakcija, anafilaksinis šokas

### Metabolizmo ir mitybos sutrikimai

Dažnis nežinomas: hiperkalemija

### Nervų sistemos sutrikimai

Dažni: galvos svaigimas, ortostatinis galvos svaigimas\*  
Dažnis nežinomas: svaigulys, galvos skausmas

### Ausų ir labirintų sutrikimai

Dažnis nežinomas: spengimas ausyse

### Širdies sutrikimai

Nedažni: tachikardija

### Kraujagyslių sutrikimai

Dažni: ortostatinė hipotenzija\*  
Nedažni: raudonis

### Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai

Nedažni: kosulys

### Virškinimo trakto sutrikimai

Dažni: pykinimas, vėmimas  
Nedažni: viduriavimas, dispepsija, rėmuo  
Dažnis nežinomas: skonio pojūčio sutrikimas

### Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

Nedažni: gelta  
Dažnis nežinomas: hepatitas, nenormali kepenų funkcija

### Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Dažnis nežinomas: leukocitoklastinis vaskulitas

### Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai

Dažni: skeleto ir raumenų skausmas\*  
Dažnis nežinomas: artralgija, mialgija (kai kuriais atvejais susijusi su padidėjusia kreatinkinazės koncentracija kraujo plazmoje), raumenų mėšlungis

### Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai

Dažnis nežinomas: sutrikusi inkstų funkcija, įskaitant inkstų nepakankamumą, pasireiškusi rizikos grupių pacientams (žr. 4.4 skyrių)

### Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai

Nedažni: sutrikusi lytinė funkcija

### Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Dažni: nuovargis

Nedažni: krūtinės skausmas

### Tyrimai

Labai dažnas: hiperkalemija\* pasireiškė dažniau cukriniu diabetu sirgusiems ir irbesartano vartojusiems pacientams, negu vartojusiems placebo; hiperkalemija ( $\geq 5,5$  mEq/l) pasireiškė 29,4% 300 mg irbesartano paros doze gydytų cukriniu diabetu ir hipertenzija sergančių pacientų, kurių inkstų funkcija buvo normali ir kuriems buvo mikroalbuminurija, bei 22% placebo vartojusių pacientų; cukriniu diabetu ir hipertenzija sergantiems pacientams, kuriems buvo lėtinis inkstų nepakankamumas ir akivaizdi proteinurija, hiperkalemija ( $\geq 5,5$  mEq/l) pasireiškė 46,3% irbesartano bei 26,3% placebo grupės pacientų.

Dažnas: 1,7% irbesartano vartojusių pacientų (t.y. dažnai) gerokai padidėjo kreatinkinazės kiekis kraujo plazmoje; nė vienam pacientui šis padidėjimas nebuvo susijęs su pastebimais raumenų pažeidimo simptomais. 1,7% irbesartano vartojusių hipertenzija ir progresavusia diabetine nefropatija sergančių pacientų organizme sumažėjo hemoglobino kiekis\*, tačiau klinikai toks sumažėjimas buvo nereikšmingas.

### Vaikų populiacija

Randomizuoto klinikinio tyrimo, kuriame buvo tiriama 318 hipertenzija sergančių vaikų ir paauglių nuo 6 iki 16 metų, 3-jų savaičių trukmės dvigubai aklos fazės metu pasireiškė tokios toliau nurodytos nepageidaujamos reakcijos: galvos skausmas (7,9%), hipotenzija (2,2%), galvos svaigimas (1,9%), kosulys (0,9%). To paties klinikinio tyrimo 26 savaičių trukmės atviros fazės metu vaikams pastebėti tokie dažniausi laboratorinių tyrimų rezultatų pokyčiai: kreatinino (6,5%) ir kreatinkinazės (2%) koncentracijų padidėjimas.

### Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## **4.9 Perdozavimas**

Suaugusiems žmonėms, 8 savaites vartojusiems ne didesnes kaip 900 mg irbesartano paros dozes, toksinio poveikio neatsirado. Labiausiai tikėtina, jog perdozavimo atveju atsiras hipotenzija ir tachikardija. Gali pasireikšti ir bradikardija. Apie Karvea perdozavimo gydymą specialios informacijos nėra. Pacientą reikia atidžiai prižiūrėti ir gydyti simptominiu ir palaikomojo gydymo priemonėmis. Patariama sukelti vėmimą arba (ir) išplauti skrandį. Gali būti naudinga ir aktyvinta anglis. Hemodialize irbesartano iš organizmo pašalinti neįmanoma.

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė - angiotenzino II antagonistai, gryni, ATC kodas - C09C A04.

#### Veikimo mechanizmas.

Irbesartanas yra stipraus, selektyvaus poveikio angiotenzino II receptorių (AT<sub>1</sub> tipo) antagonistas, veiksmingas išgertas. Manoma, jog irbesartanas blokuoja bet kokį angiotenzino II poveikį, sukeliama per AT<sub>1</sub> receptorių nepriklausomai nuo to, iš kokio šaltinio ir koku būdu angiotenzinas II sintetinamas. Kadangi medikamentas angiotenzinui II jautrius receptorių (AT<sub>1</sub>) blokuoja selektyviai, todėl kraujo plazmoje didėja renino ir angiotenzino II kiekis, mažėja aldosterono koncentracija. Vartojant vien rekomenduojamą irbesartano dozę, kalio koncentracija kraujo serume daug nekinta. AKF (kininazės-II), dalyvaujančio angiotenzino II gamyboje ir skaldančio bradikininą į neveiklius metabolitus, medikamentas neslopina. Irbesartano poveikiui pasireikšti metabolinio aktyvinimo nereikia.

#### Klinikinis veiksmingumas

##### *Hipertenzija*

Irbesartanas mažina kraujospūdį, tačiau širdies susitraukimo dažnį keičia labai mažai. Geriant vieną dozę per parą, kraujospūdžio mažėjimas priklauso nuo dozės dydžio, tačiau didesnių kaip 300 mg dozių poveikis kraujospūdžiui turi tendenciją būti vienodas. Gulinčio arba sėdinčio paciento, kartą per parą geriančio 150 - 300 mg irbesartano dozę, tuo metu, kai medikamento koncentracija kraujyje būna mažiausia (t. y. praėjus 24 val. po pavartojimo), sistolinis kraujospūdis sumažėja vidutiniškai 8 - 13 mm Hg, diastolinis - 5 - 8 mm Hg daugiau negu vartojančio placebo.

Daugiausiai kraujospūdis sumažėja, praėjus 3 - 6 val. po vartojimo, kraujospūdis mažinamas ne trumpiau kaip 24 valandas. Išgėrus rekomenduojamą dozę, po 24 valandų sistolinio ir diastolinio kraujospūdžio sumažėjimas būna 60 - 70% didžiausio sumažėjimo. Tiek 150 mg paros dozę geriant iš karto, tiek lygiomis dalimis per du kartus, silpniausia ir vidutinė reakcija 24 valandų laikotarpiu būna panaši.

Hipotenzinis Karvea poveikis pasireiškia per 1 - 2 savaites, stipriausias būna praėjus 4 - 6 savaitėms nuo gydymo pradžios. Medikamento vartojant ilgai, jo poveikis kraujospūdžiui išlieka. Vartojimą nutraukus, kraujospūdis palaipsniui tampa toks, koks buvo prieš gydymą. Atoveiksmio hipertenzija nepasireiškia.

Hipotenzinis irbesartano ir tiazidinių diuretikų poveikis yra adityvus (suminis). Pacientų, kurių kraujospūdžio vien irbesartanas reikiamai nesumažino, pradėjusių kartu su juo vartoti mažą hidrochlorotiazido dozę (12,5 mg) kartą per parą, sistolinis kraujospūdis tuo metu, kai preparatų koncentracija kraujyje buvo mažiausia, sumažėjo dar 7 - 10 mm Hg, diastolinis - 3 - 6 mm Hg. Nuo amžiaus ir lyties Karvea veiksmingumas nepriklauso. Hipertenzija sergančių juodaodžių reakcija į gydymą vien irbesartanu, kaip ir kitokiais renino ir angiotenzino sistemą veikiančiais vaistinėmis preparatais, yra pastebimai silpnesnė. Jeigu kartu su irbesartanu vartoja maža (pvz., 12,5 mg) hidrochlorotiazido paros dozė, antihipertenzinis poveikis juodaodžiams būna beveik toks pat kaip ir baltaodžiams.

Klinikai reikšmingo poveikio šlapimo rūgšties koncentracijos kraujo serume dydžiui ir išsiskyrimui su šlapimu irbesartanas nedaro.

##### *Vaikų populiacija*

Titruotų irbesartano dozių kraujospūdį mažinantis poveikis buvo ištirtas 318 hipertenzija sergančių ar rizikos grupių (sergančių cukriniu diabetu ar turinčių šeiminingą hipertenzijos anamnezę) vaikų ir paauglių nuo 6 iki 16 metų tarpe, skiriant mažą (0,5 mg/kg), vidutinę (1,5 mg/kg) ir didelę (4,5 mg/kg)

vaisto dozę tris savaites. Trijų savaitių laikotarpio pabaigoje vertinant vaisto efektyvumą, vidutinis sistolinis kraujospūdis sėdinčiam pacientui (SKSs) tuo metu, kai vaisto koncentracija kraujyje būna mažiausia, lyginant su pradiniu, sumažėjo 11,7 mmHg (skiriant mažą vaisto dozę), 9,3 mmHg (skiriant vidutinę dozę) ir 13,2 mmHg (skiriant didelę dozę). Šių vaisto dozių poveikis reikšmingai nesiskyrė. Vidutinis diastolinio kraujospūdžio sėdinčiam pacientui (DKSs) tuo metu, kai vaisto koncentracija kraujyje būna mažiausia, pokytis buvo atitinkamai 3,8 mmHg (skiriant mažą vaisto dozę), 3,2 mmHg (skiriant vidutinę dozę) ir 5,6 mmHg (skiriant didelę dozę). Per kitas dvi savaites, kai pacientai buvo iš naujo randomizuoti ir jiems buvo skiriamas arba aktyvus vaistinis preparatas, arba placebo, placebo vartojusių pacientų SKSs padidėjo 2,4 mmHg, o DKSs – 2,0 mmHg, lyginant su atitinkamai +0,1 mmHg ir -0,3 mmHg pokyčiais pacientams, kurie vartojo visas irbesartano dozes (žr. 4.2 skyrių).

### *Hipertenzija ir su nefropatija susijęs II tipo cukrinis diabetas*

Tyrimo “Irbesartanas ir diabetinė nefropatija” (IDN) rezultatai rodo, jog šis medikamentas mažina pacientų, kuriems yra lėtinis inkstų nepakankamumas ir aiški proteinurija, nefropatijos progresavimą. IDN tyrimas buvo kontrolinis, atliekamas dvigubai aklu būdu. Jo metu buvo lygintas Karvea, amlodipino ir placebo poveikis ligotumui ir mirštamumui. Tyrimu nustatinėta ilgalaikio (2,6 metų) gydymo Karvea įtaka 1715 pacientų, kurie serga hipertenzija ir II tipo cukriniu diabetu ir kurių proteinurija yra  $\geq 900$  mg per parą, o kreatinino koncentracija kraujo serume - 1 - 3 mg/dl, mirštamumui nuo bet kokios priežasties ir nefropatijos progresavimui. Pradinė Karvea paros dozė, t. y. 75 mg, didinta iki palaikomosios, t. y. 300 mg, pradinė amlodipino dozė, t. y. 2,5 mg, didinta iki 10 mg, o placebo dozė didinta iki toleruojamos. Visų tiriamųjų grupių pacientai, kurių sistolinis kraujospūdis prieš gydymą buvo  $> 160$  mm Hg, paprastai vartojo 2 - 4 antihipertenzinius preparatus (pvz., diuretiką, beta adrenoblokatorių, alfa adrenoblokatorių), kad kraujospūdis būtų  $\leq 135/85$  mm Hg arba, kad sistolinis kraujospūdis sumažėtų 10 mm Hg. Iš vartojusių placebo pacientų toks kraujospūdis tapo 60%, iš vartojusių Karvea - 76%, iš vartojusių amlodipino - 78%. Irbesartanas ženkliai sumažino santykinę svarbiausios pasekmės, t.y. kreatinino koncentracijos kraujo serume padvigubėjimo, galutinės inkstų ligos stadijos pasireiškimo arba mirštamumo nuo bet kokios priežasties, riziką. Iš irbesartano vartojusių pacientų, minėtų pasekmių mišinys atsirado maždaug 33%, iš vartojusių placebo - 39%, iš vartojusių amlodipino - 41% [t. y. santykinę riziką irbesartanas sumažino 20% daugiau negu placebo ( $p = 0,024$ ) ir 23% daugiau negu amlodipinas ( $p = 0,006$ )]. Sudedamųjų pasekmių analizės duomenys rodo, jog mirštamumui nuo bet kokios priežasties poveikio nebuvo, tačiau pasireiškė teigiama įtaka galutinės inkstų ligos fazės pasireiškimo sulėtėjimui ir labai suretėjo kreatinino kiekio padvigubėjimas.

Gydymo veiksmingumas tiriamųjų pogrupiuose nustatinėtas atsižvelgiant į lytį, rasę, amžių, cukrinio diabeto trukmę, kraujospūdžio dydį prieš gydymą, kreatinino kiekį kraujo serume ir albuminų išsiskyrimo greitį. Moterų ir juodaodžių (jų tyrime dalyvavo atitinkamai 32% ir 26%) inkstams gydymo naudos nepastebėta, nors remiantis pasikliautinumo intervalu, to atmesti negalima. Atsižvelgiant į antrines pasekmes, t. y. mirtinas ir nemirtinas širdies ir kraujagyslių sistemos komplikacijas, skirtumo tarp trijų tiriamųjų grupių nebuvo, tačiau, palyginti su placebo vartojusiais tiriamaisiais, irbesartano vartojusioms moterims nemirtino miokardo infarkto atvejų buvo daugiau, o jo vartojusiems vyrams mažiau. Irbesartanu kartu su kitais vaistiniais preparatais gydytas moteris dažniau, negu gydytas amlodipinu kartu su kitais vaistiniais preparatais, išstiko nemirtinas miokardo infarktas ir smegenų insultas, nepaisant to, guldymo į ligoninę dėl širdies nepakankamumo būtinumo dažnis visose tiriamųjų grupėse sumažėjo. Išsamaus šių duomenų paaiškinimo nėra.

Tyrimo “Irbesartano poveikis hipertenzija ir II tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų miroalbuminurijai” (IRMA 2) rezultatai rodo, jog 300 mg irbesartano paros dozė lėtina aiškios proteinurijos pasireiškimą pacientams, kuriems yra mikroalbuminurija. IRMA 2 tyrimas buvo atliktas dvigubai aklu būdu, poveikis lygintas su placebo sukeliamu. Tyrimo dalyvavo 590 pacientų, sergančių II tipo cukriniu diabetu, kuriems buvo mikroalbuminurija (30 - 300 mg per parą) ir kurių inkstų veikla buvo normali (vyrų kraujo serume kreatinino buvo  $\leq 1,5$  mg/dl, moterų -  $< 1,1$  mg/dl). Nustatinėtas ilgalaikio (2 metų) gydymo Karvea įtaka proteinurijos progresavimui iki klinikai reikšmingos, t. y. aiškios (albuminų su šlapimu per parą išsiskiria  $> 300$  mg arba jų kiekio šlapime, palyginti su tuo, kuris buvo prieš gydymą, padidėjimas ne mažiau kaip 30%). Norimas kraujospūdžio dydis buvo

≤ 135/85 mm Hg. Kad jis būtų būtent toks, prireikus pacientams skirta vartoti ir kitokių antihipertenzinių preparatų (išskyrus AKF inhibitorius, angiotenzino II receptorių antagonistus ir dihidropiridinų grupės kalcio kanalų blokatorius). Nors visų tiriamųjų kraujospūdis sumažėjo panašiai, tačiau 300 mg irbesartano paros dozę vartojusiems pacientams aiški proteinurija pasireiškė rečiau (5,2%), negu vartojusiems placebo (14,9%) arba 150 mg irbesartano paros dozę (9,7%). Vadinasi, didesnė irbesartano dozė santykinę riziką sumažino 70% daugiau negu placebo ( $p = 0,0004$ ). Pirmus tris gydymo mėnesius glomerulų filtracijos greitis nepadidėjo. Progresavimo į klinikai reikšmingą proteinuriją lėtėjimas tapo pastebimas po 3 mėn. ir išsilaikė dvejus metus. 300 mg Karvea paros dozę vartojusiems pacientams albuminurija sunormalėjo (< 30 mg per parą) dažniau, negu vartojusiems placebo (atitinkamai 34% ir 21% pacientų).

### *Dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) slopinimas*

Dviem dideliais atsitiktinės atrankos, kontroliuojamais tyrimais (ONTARGET (angl. „*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*“) ir VA NEPHRON-D (angl. „*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*“)) buvo ištirtas AKF inhibitoriaus ir angiotenzino II receptorių blokatoriaus derinio vartojimas.

ONTARGET tyrime dalyvavo pacientai, kurių anamnezėje buvo širdies ir kraujagyslių ar smegenų kraujagyslių liga arba 2 tipo cukrinis diabetas ir susijusi akivaizdi organų-taikinių pažaida. VA NEPHRON-D tyrimas buvo atliekamas su pacientais, sergančiais 2 tipo cukriniu diabetu ir diabetine nefropatija.

Šie tyrimai neparodė reikšmingo teigiamo poveikio inkstų ir (arba) širdies ir kraujagyslių ligų baigtims ir mirštamumui, bet, palyginti su monoterapija, buvo pastebėta didesnė hiperkalemijos, ūminio inkstų pažeidimo ir (arba) hipotenzijos rizika. Atsižvelgiant į panašias farmakodinamines savybes, šie rezultatai taip pat galioja kitiems AKF inhibitoriams ir angiotenzino II receptorių blokatoriams.

Todėl pacientams, sergantiems diabetine nefropatija, negalima kartu vartoti AKF inhibitorių ir angiotenzino II receptorių blokatorių.

ALTITUDE (angl. „*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*“) tyrimu buvo siekiama ištirti, ar būtų naudingas aliskireno įtraukimas į standartinį pacientų, sergančių 2 tipo cukriniu diabetu ir lėtine inkstų liga, širdies ir kraujagyslių liga arba abiem ligomis, gydymą AKF inhibitoriumi arba angiotenzino II receptorių blokatoriumi. Tyrimas buvo nutrauktas pirma laiko, nes padidėjo nepageidaujamų baigčių rizika. Mirčių nuo širdies ir kraujagyslių ligų ir insulto atvejų skaičius aliskireno grupėje buvo didesnis nei placebo grupėje, o nepageidaujami reiškiniai ir sunkūs nepageidaujami reiškiniai (hiperkalemija, hipotenzija ir inkstų funkcijos sutrikimai) aliskireno grupėje taip pat pasireiškė dažniau nei placebo grupėje.

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

### Absorbcija

Išgertas irbesartanas rezorbuojamas gerai, absoliutus biologinis prieinamumas yra maždaug 60 - 80%. Maistas biologinio prieinamumo beveik nekeičia.

### Pasiskirstymas

Prie kraujo plazmos baltymų jungiasi maždaug 96% irbesartano, prie kraujo ląstelių jo jungiasi mažai. Medikamento pasiskirstymo tūris yra 53 - 93 litrai.

### Biotransformacija

Išgėrus arba suleidus į veną  $^{14}\text{C}$  žymėto irbesartano, 80 - 85% kraujo plazmoje esančio radioaktyvumo būna susijusio su nepakitusiu preparatu. Irbesartanas metabolizuojamas kepenyse gliukuronidų konjugacijos ir oksidacijos būdu. Svarbiausias metabolitas, kurio būna kraujyje, yra irbesartano gliukuronidas (maždaug 6% dozės). Tyrimų *in vitro* duomenys rodo, jog irbesartaną oksiduoja



daugiausia citochromo P 450 fermentas CYP2C9, o izofermento CYP3A4 poveikis yra mažai reikšmingas.

### Tiesinis / netiesinis pobūdis

10 - 600 mg irbesartano dozių farmakokinetika yra linijinė ir proporcinga dozės dydžiui. Išgertų didesnių kaip 600 mg dozių (dukart didesnių už didžiausią rekomenduojamąją dozę) rezorbcija padidėja mažiau negu proporcingai dozės dydžiui. To priežastis nežinoma. Medikamento išgėrus, didžiausia koncentracija kraujo plazmoje atsiranda po 1,5 - 2 val. Bendras organizmo ir inkstų klirensas yra atitinkamai 157 - 176 ml/min. ir 3 - 3,5 ml/min. Galutinės irbesartano pusinės eliminacijos laikas yra 11 - 15 val. Geriant vieną dozę per parą, pusiausvyrinė koncentracija nusistovi per 3 paras. Kartotinę dozę vartojant kartą per parą, kraujo plazmoje medikamento susikaupia mažai (< 20%). Tyrimais nustatyta, jog hipertenzija sergančių moterų kraujo plazmoje irbesartano koncentracija būna šiek tiek didesnė negu vyrų, tačiau pusinės eliminacijos laikas ir kaupimasis nesiskiria. Moterims dozės keisti nereikia. Senyvų ( $\geq 65$  metų) žmonių organizme irbesartano plotas po koncentracijos kreivę (AUC) ir didžiausia koncentracija kraujo plazmoje ( $C_{max}$ ) būna truputį didesni negu jaunų (18 - 40 metų), tačiau galutinės pusinės eliminacijos laikas labai nesiskiria. Senyviems žmonėms dozės keisti nereikia.

### Eliminacija

Irbesartanas ir jo metabolitai išsiskiria su tulžimi ir pro inkstus. Išgėrus arba į veną suleidus  $^{14}C$  žymėto irbesartano preparato, maždaug 20% radioaktyvumo išsiskiria su šlapimu, likusi dalis - su išmatomis. Mažiau negu 2% dozės su šlapimu išsiskiria nepakitusio preparato pavidalu.

### Vaikų populiacija

Irbesartano farmakokinetika buvo ištirta 23 hipertenzija sergantiems vaikams, skiriant 2 mg/kg irbesartano per parą per vieną ar kelis kartus 4 savaites (didžiausia paros dozė buvo 150 mg). 21 iš šių 23 vaikų (dvylika vaikų buvo vyresni kaip 12 metų, o devyni – 6-12 metų) duomenys buvo palyginti su suaugusiųjų farmakokinetikos duomenimis. Tyrimo metu gautos vaisto  $C_{max}$ , AUC ir klirenso reikšmės buvo panašios kaip ir suaugusiųjų, vartojusių 150 mg irbesartano per parą. Kartotinę dozę vartojant kartą per parą, kraujo plazmoje vaisto susikaupia mažai (18%).

### Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientų, kurių inkstų funkcija sutrikusi arba kurie hemodializuojami, organizme irbesartano farmakokinetikos parametrai labai nekinta. Hemodialize irbesartano iš organizmo pašalinti neįmanoma.

### Sutrikusi kepenų funkcija

Lengva arba vidutinio sunkumo kepenų ciroze sergančių pacientų organizme irbesartano farmakokinetikos parametrai daug nekinta.

Pacientų, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, organizme irbesartano farmakokinetika netirta.

## **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Tyrimų metu tokios dozės, kokiomis gydomi pacientai, sisteminio toksinio poveikio ar toksinio poveikio organams nesukėlė. Ikiklinikinių saugumo tyrimų metu didelės irbesartano paros dozės (žiurkėms  $\geq 250$  mg/kg kūno svorio, makakoms  $\geq 100$  mg/kg kūno svorio) mažino eritrocitų parametrus (kiekį, hemoglobino koncentraciją, hematokritą). Nuo labai didelių paros dozių ( $\geq 500$  mg/kg kūno svorio) žiurkių ir makakų inkstuose atsirado degeneracinių pokyčių (intersticinis nefritas, kanalėlių išsiplėtimas, bazofiliniai kanalėliai, karbamido ir kreatinino kiekio padidėjimas kraujo plazmoje). Manoma, jog šie pokyčiai yra antriniai, t. y. pasireiškiantys dėl kraujospūdžio ir

inkstų perfuzijos sumažėjimo. Be to, irbesartanas sukėlė ląstelių, esančių arti glomerulų, hiperplaziją ir hipertrofiją (žiurkėms ją sukėlė  $\geq 90$  mg/kg kūno svorio, makakoms -  $\geq 10$  mg/kg kūno svorio paros dozė). Manoma, jog minėtų pokyčių atsirado dėl farmakologinio irbesartano poveikio. Kad tyrimų metu gauti duomenys apie ląstelių, esančių arti glomerulų, hiperplaziją ir hipertrofiją būtų reikšmingi terapinę dozę vartojančiam žmogui, neatrodo.

Mutageninio, klastogeninio ar kancerogeninio irbesartano poveikio nepastebėta.

Tyrimų su žiurkių patiniais ir patelėmis metu nustatyta, kad preparatas nepakenkė vaisingumui ir reprodukcinei elgsenai, net skiriant tokias geriamojo irbesartano dozes, kurios suaugusiems gyvūnams sukėlė nedidelį toksinį poveikį (50 – 650 mg/kg kūno svorio per parą), įskaitant ir letalinį poveikį nuo didžiausios dozės. Nenustatyta reikšmingo preparato poveikio geltonkūnių, implantuotų embrionų ir gyvybingų vaisių skaičiui. Irbesartanas neveikė palikuonių išgyvenamumo, vystymosi ir reprodukcinės funkcijos. Su gyvūnais atlikti tyrimai rodo, kad radioaktyviaisiais izotopais žymėto irbesartano nustatoma žiurkių ir triušių vaisių audiniuose. Irbesartano išsiskiria į žindančių žiurkių pieną.

Tyrimų metu žiurkių vaisiui medikamentas sukėlė laikiną toksinį poveikį (inkstų geldelių išsiplėtimą, šlapimtakio išsiplėtimą dėl šlapimo ar vandeninio skysčio susikaupimo, poodžio edemą), kuris po atsivedimo išnyko. Tokios dozės, nuo kurių vaikingoms triušių patelėms pasireiškė stiprus toksinis poveikis, įskaitant gaišimą, sukėlė persileidimą arba ankstyvąją vaisiaus rezorbciją. Teratogeninio poveikio žiurkėms ir triušiams medikamentas nesukėlė.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Mikrokristalinė celiuliozė  
Kroskarmeliozės natrio druska  
Laktozė monohidratas  
Magnio stearatas  
Koloidinis silicio dioksidas, hidratuotas  
Pregelifikuotas kukurūzų krakmolos  
Poloksameras 188

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

Kartono dėžutė, kurioje yra 14 tablečių PVC, PVDC ir aliuminio lizdinėse plokštelėse.  
Kartono dėžutė, kurioje yra 28 tabletės PVC, PVDC ir aliuminio lizdinėse plokštelėse.  
Kartono dėžutė, kurioje yra 56 tabletės PVC, PVDC ir aliuminio lizdinėse plokštelėse.  
Kartono dėžutė, kurioje yra 98 tabletės PVC, PVDC ir aliuminio lizdinėse plokštelėse.  
Kartono dėžutė, kurioje yra 56 x 1 tabletės PVC, PVDC ir aliuminio perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

## **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

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

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 1997 m. rugpjūčio 27 d  
Paskutinio perregistravimo data 2007 m. rugpjūčio 27 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Karvea 300 mg tabletės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje tabletėje yra 300 mg irbesartano (*irbesartanum*).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas: tabletėje yra 61,50 mg laktozės monohidrato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Tabletė.

Balta arba balkšva, abipusiai išgaubta, ovali tabletė; vienoje pusėje yra širdies formos įspaudas, kitoje - skaitmuo "2773".

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1. Terapinės indikacijos

Karvea skirtas suaugusiems pirminei hipertenzijai gydyti.

Vaistas taip pat skirtas hipertenzija ir II tipo cukriniu diabetu sergančių suaugusiųjų pacientų nefropatijai gydyti; Karvea vartojamas kaip viena iš sudedamųjų antihipertenzinio gydymo dalių (žr. 4.3, 4.4, 4.5 ir 5.1 skyrius).

### 4.2. Dozavimas ir vartojimo metodas

#### Dozavimas

Įprastinė rekomenduojama pradinė ir palaikomoji dozė, vartojama kartą per parą, yra 150 mg. Ją galima gerti valgant arba nevalgus. 150 mg paros dozė kraujospūdį 24 valandas paprastai reguliuoja geriau negu 75 mg. Tačiau galima pradėti gydyti ir 75 mg doze, ypač pacientus, kuriems atliekama hemodializė, ir vyresnius negu 75 metų žmones.

Jei 150 mg dozės poveikis kraujospūdžiui yra nepakankamas, galima arba paros dozę didinti iki 300 mg, arba skirti kartu vartoti kitų vaistinių preparatų nuo hipertenzijos (žr. 4.3, 4.4, 4.5 ir 5.1 skyrius). Įrodyta, jog kartu su Karvea vartojant diuretiką, pavyzdžiui, hidrochlorotiazido, poveikis kraujospūdžiui būna adityvus (žr. 4.5 skyrių).

Hipertenzija ir II tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų inkstų ligai gydyti pradinė dozė, vartojama kartą per parą, yra 150 mg. Vėliau ją reikia palaipsniui padidinti iki tinkamiausios palaikomosios, t. y. 300 mg. Teigiamas Karvea poveikis hipertenzijai ir II tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų inkstų funkcijai įrodytas tyrimais, kurių metu irbesartano vartota kartu su kitais antihipertenziniais preparatais, kad reikiamai mažėtų kraujospūdis (žr. 4.3, 4.4, 4.5 ir 5.1 skyrius).

#### Ypatingos pacientų grupės

##### *Sutrikusi inkstų funkcija*

Pacientams, kurių inkstų veikla sutrikusi, dozės keisti nereikia. Hemodializuojamus pacientus reikia pradėti gydyti mažesne paros doze, t. y. 75 mg (žr. 4.4 skyrių).

### *Sutrikusi kepenų funkcija*

Jei kepenų veiklos sutrikimas nesunkus arba vidutinio sunkumo, dozės keisti nereikia. Nėra klinikinės patirties gydant pacientus Karvea, sergančius sunkiu kepenų nepakankamumu.

### *Senyvi žmonės*

Nors vyresnius nei 75 metų pacientus patariama pradėti gydyti 75 mg paros doze, tačiau paprastai senyviems žmonėms dozės keisti nereikia.

### *Vaikų populiacija*

Karvea saugumas ir veiksmingumas vaikams nuo 0 iki 18 metų amžiaus nebuvo nustatytas. Informacija apie šiuo metu esamus duomenis išdėstyta 4.8, 5.1 ir 5.2 skyriuose, tačiau jokių dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

### Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

## **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai. Antras ir trečias nėštumo trimestrai (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius).

Pacientams, kurie serga cukriniu diabetu arba kurių inkstų funkcija sutrikusi (glomerulų filtracijos greitis (GFG)  $<60$  ml/min./1,73 m<sup>2</sup>), Karvea negalima vartoti kartu su preparatais, kurių sudėtyje yra aliskireno (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius).

## **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Sumažėjęs kraujo tūris. Pacientams, kuriems dėl didelių diuretikų dozių vartojimo, druskos ribojimo, viduriavimo arba vėmimo yra sumažėjęs kraujo tūris arba natrio kiekis, gali pasireikšti simptominė hipotenzija, ypač išgėrus pirmą dozę. Prieš gydymą Karvea minėtą sutrikimą reikia pašalinti.

Renovaskulinė hipertenzija. Renino, angiotenzino ir aldosterono sistemą veikiančiais vaistinėmis preparatais gydant pacientus, kurių abiejų inkstų arterijos susiaurėjusios arba susiaurėjusi vienintelio funkcionuojančio inksto arterija, yra didesnė sunkios hipotenzijos ir inkstų nepakankamumo pasireiškimo galimybė. Nors tokio Karvea poveikio nepastebėta, tačiau negalima teigti, kad vartojant angiotenzino II receptorių antagonistų jis nepasireiškš.

Sutrikusi inkstų funkcija, persodintas inkstas. Karvea gydant pacientus, kurių inkstų funkcija sutrikusi, rekomenduojama periodiškai nustatinėti kalio ir kreatinino kiekį kraujo serume. Pacientų, kuriems neseniai persodinti inkstai, gydymo šiuo medikamentu patirties nėra.

Hipertenzija, II tipo cukrinis diabetas ir nefropatija. Tyrimų, kurių metu irbesartanu buvo gydomi progresavusia nefropatija sergantys pacientai, rezultatai rodo, jog medikamento poveikis tiriamųjų grupių pacientų inkstams ir širdies bei kraujagyslių sistemai buvo nevienodas ir mažiau palankus moterims ir nebaltaodžiams (žr. 5.1 skyrių).

Dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) slopinimas. Turima įrodymų, kad kartu vartojant AKF inhibitorių, angiotenzino II receptorių blokatorių ar aliskireną padidėja hipotenzijos, hiperkalemijos ir inkstų funkcijos susilpnėjimo (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą) rizika. Todėl nerekomenduojama dvigubai nuslopinti RAAS, vartojant AKF inhibitorių, angiotenzino II receptorių blokatorių ar aliskireno derinį (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius).

Vis dėlto, jei dvigubas nuslopinimas laikomas absoliučiai būtinu, šis gydymas turi būti atliekamas tik prižiūrint specialistams ir dažnai bei atidžiai tiriant inkstų funkciją, elektrolitų koncentracijas bei kraujospūdį.

Pacientams, sergantiems diabetine nefropatija, negalima kartu vartoti AKF inhibitorių ir angiotenzino II receptorių blokatorių.

Hiperkalemija. Vartojant Karvea, kaip ir kitokių renino, angiotenzino ir aldosterono sistemą veikiančių vaistinių preparatų, gali pasireikšti hiperkalemija, ypač tuo atveju, jeigu sutrikusi inkstų funkcija, yra širdies nepakankamumas ir (arba) diabetinės nefropatijos sukelta aiški proteinurija. Rizikos grupių pacientams rekomenduojama atidžiai nuolatos stebėti kalio kiekį kraujyje (žr. 4.5 skyrių).

Litis. Ličio kartu su Karvea vartoti nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

Aortos ar mitralinės angos stenozė, obstrukcinė hipertrofinė kardiomiopatija. Jeigu yra obstrukcinė kardiomiopatija, aortos arba mitralinė stenozė, irbesartanu, kaip ir kitokiais kraujagysles plečiančiais preparatais, reikia gydyti labai atsargiai.

Pirminis aldosteronizmas. Pacientai, kuriems yra pirminis aldosteronizmas, į antihipertenzinius vaistinius preparatus, kurių poveikis pasireiškia dėl renino ir angiotenzino sistemos slopinimo, nereaguoja, vadinasi jų Karvea gydyti nerekomenduojama.

Visas organizmas. Pacientų, kurių kraujagyslių tonusas ir inkstų funkcija priklauso daugiausiai nuo renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos aktyvumo, pvz., sergančių sunkiu staziniu širdies nepakankamumu ar inkstų liga, įskaitant inkstų arterijų stenozę, gydymas angiotenziną konvertuojančių fermentų (AKF) inhibitoriais arba poveikį šiai sistemai darančiais angiotenzino II receptorių antagonistais buvo susijęs su ūmine hipotenzija, azotemija, oligurija, retais atvejais - ūminiu inkstų nepakankamumu (žr. 4.5 skyrių). Vartojant bet kokio antihipertenzinio preparato, pacientus, kuriems yra išeminė kardiomiopatija ar išeminė širdies liga, dėl per didelio kraujospūdžio sumažėjimo gali ištikti miokardo infarktas ar smegenų insultas.

Nustatyta, jog juodaodžiams žmonėms AKF inhibitoriai, matyti ir irbesartanas bei kitokie angiotenzino II antagonistai, kraujospūdį mažina silpniau negu baltaodžiams, galbūt dėl to, kad hipertenzija sergančių juodaodžių pacientų kraujyje renino kiekis dažniau būna mažas (žr. 5.1 skyrių).

Nėštumas. Nėščių moterų pradėti gydyti angiotenzino II receptorių antagonistais (AIIRA) negalima. Išskyrus atvejus, kai tolesnis gydymas AIIRA yra būtinas, pastoti planuojančioms moterims juos reikia keisti kitokiais antihipertenziniais vaistiniais preparatais, kurių vartojimo saugumas nėštumo metu ištirtas. Nustačius nėštumą, AIIRA vartojimą būtina nedelsiant nutraukti ir, jei reikia, skirti kitokį tinkamą gydymą (žr. 4.3 ir 4.6 skyrius).

Vaikų populiacija. Irbesartanas buvo tirtas 6-16 metų vaikų ir paauglių populiacijoje, tačiau, kol nebus gauta papildomos informacijos, turimų duomenų nepakanka pagrįsti jo skyrimą vaikams (žr. 4.8, 5.1 ir 5.2 skyrius).

Laktozė. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

#### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Diuretikai ir kitokie antihipertenziniai preparatai. Kiti vaistai nuo hipertenzijos gali stiprinti hipotenzinį irbesartano poveikį, tačiau Karvea tabletėmis kartu su kitais antihipertenziniais preparatais, pavyzdžiui, beta adrenoblokatoriais, ilgai veikiančiais kalcio kanalų blokatoriais ir tiazidiniais diuretikais, buvo gydyta saugiai. Dėl didelių diuretikų dozių vartojimo gali sumažėti kraujo tūris, todėl pradėjus gydyti Karvea, gali pasireikšti hipotenzija.

Vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra aliskireno arba AKF inhibitoriai. Klinikinių tyrimų duomenys parodė, kad, palyginti su vieno RAAS veikiančio preparato vartojimu, dvigubas renino, angiotenzino

ir aldosterono sistemos (RAAS) nuslopimas, kai vartojamas AKF inhibitorių, angiotenzino II receptorių blokatorių ar aliskireno derinys, siejamas su dažniau pasitaikančiais nepageidaujamais reiškiniais, tokiais kaip hipotenzija, hiperkalemija ir inkstų funkcijos susilpnėjimas (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą). (žr. 4.3, 4.4 ir 5.1 skyrius).

Kalio preparatai, kalį organizme sulaikantys diuretikai. Gydomo kitais renino ir angiotenzino sistemą veikiančiais vaistiniais preparatais patirtis rodo, jog kartu vartojant kalį organizme sulaikančių diuretikų, kalio preparatų, druskų pakaitalų, kuriuose yra kalio, arba kitų kalio koncentraciją kraujo serume didinančių vaistinių preparatų (pvz., heparino), gali padidėti kalio kiekis kraujyje, todėl jų kartu su Karvea vartoti nepatariama (žr. 4.4 skyrių).

Litis. Vartojant ličio ir AKF inhibitorių, buvo laikino ličio kiekio padidėjimo kraujo serume ir toksinio jo poveikio pasireiškimo atvejų. Labai retais iki šiol atvejais tokia ličio sąveika pasireiškė ir su irbesartanu, vadinasi, kartu šių medikamentų vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių). Jeigu taip gydyti būtina, reikia atidžiai sekti ličio kiekį kraujo serume.

Nesteroidiniai preparatai nuo uždegimo (NPNU). Angiotenzino II antagonistus vartojant kartu su NPNU (tokiais kaip selektyvaus poveikio COX-2 inhibitoriai, acetilsalicilo rūgštis (> 3 g per parą), neselektyvaus poveikio NPNU), antihipertenzinis poveikis gali silpnėti. NPNU vartojant kartu su angiotenzino II antagonistais (kaip ir su ACE inhibitoriais), gali padidėti inkstų funkcijos sutrikimo, įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą, pavojus, bei kalio koncentracija kraujo serume, ypač tiems pacientams, kuriems jau anksčiau buvo inkstų funkcijos sutrikimų. Todėl tokius vaistus kartu reikia skirti atsargiai, ypač senyviems žmonėms. Pacientai turi gauti pakankamai skysčių, o pradėjus vartoti tokį derinį ir reguliariai po to, turi būti sekama inkstų funkcija.

Papildoma informacija apie irbesartano sąveiką. Klinikiniais tyrimais nustatyta, kad hidrochlorotiazidas irbesartano farmakokinetikai įtakos nedaro. Didžiausia irbesartano dalis metabolizuojama CYP2C9, mažesnė - gliukuronidacijos būdu. Irbesartano vartojant kartu su varfarinu, CYP2C9 metabolizuojamu vaistiniu preparatu, reikšmingos farmakokinetinės ir farmakodinaminės sąveikos nenustatyta. CYP2C9 induktorių, tokių kaip rifampicinas, įtaka irbesartano farmakokinetikai vertinta nebuvo. Kartu su irbesartanu vartojamo digoksino farmakokinetika nepakito.

#### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

##### Nėštumas

Pirmuoju nėštumo trimestru AIIRA vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių). Antruoju ir trečiuoju nėštumo trimestrais jų vartoti draudžiama (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).
---

Epidemiologinių tyrimų duomenys dėl pirmuoju nėštumo trimestru vartojamų AKF inhibitorių poveikio nėra galutiniai, tačiau nedidelio rizikos padidėjimo atmesti negalima. Kadangi nėra kontrolinių epidemiologinių duomenų dėl angiotenzino II receptorių antagonistų (AIIRA) rizikos, panaši rizika gali būti ir šių vaistų klasei. Išskyrus atvejus, kai tolesnis gydymas AIIRA yra būtinas, pastoti planuojančioms moterims juos reikia keisti kitokiais antihipertenziniais vaistiniais preparatais, kurių vartojimo nėštumo metu saugumas ištirtas. Nustačius nėštumą, AIIRA vartojimą būtina nedelsiant nutraukti ir, jei reikia, skirti kitokį tinkamą gydymą.

Žinoma, kad antruoju arba trečiuoju nėštumo trimestrais vartojami AIIRA sukelia toksinį poveikį žmogaus vaisiui (inkstų funkcijos susilpnėjimą, oligohidramnioną, kaukolės kaulėjimo sulėtėjimą) ir naujagimiui (inkstų nepakankamumą, hipotenziją, hiperkaliemiją) (žr. 5.3 skyrių). Jeigu moteris antruoju arba trečiuoju nėštumo trimestru vartojo AIIRA, reikia ultragarsu sekti jos vaisiaus inkstų funkciją ir kaukolę.

Reikia atidžiai sekti, ar naujagimiams, kurių motinos nėštumo metu vartojo AIIRA, nepasireiškia hipotenzija (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

## Žindymas

Kadangi nėra informacijos apie Karvea vartojimą žindymo metu, Karvea yra nerekomenduojamas, ir alternatyvus gydymas vaistu, geriau ištirtu dėl saugumo žindymo metu, yra tinkamesnis, ypač žindant naujagimius bei prieš laiką gimusius kūdikius.

Nežinoma, ar irbesartano arba jo metabolitų išsiskiria į motinos pieną.

Esami farmakodinamikos ir toksikologinių tyrimų su žiurkėmis duomenys rodo, kad irbesartano arba jo metabolitų išsiskiria į gyvūnų pieną (smulkiau žr. 5.3 skyrių).

## Vaisingumas

Irbesartanas neturi poveikio jo vartojusių žiurkių bei jų palikuonių vaisingumui, preparato skiriant iki tokios dozės ribos, kuri sukelia pirmuosius toksinio poveikio suaugusiems gyvūnams požymius (žr. 5.3 skyrių).

### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Atsižvelgiant į farmakodinamines savybes, nesitikima, kad irbesartanas veiktų gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Vairuojant arba valdant mechanizmus, reikia nepamiršti, kad gydymo metu gali atsirasti galvos svaigimas arba nuovargis.

### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

Placebu kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu bendras nepageidaujamo poveikio dažnis hipertenzija sergantiems pacientams, vartojantiems irbesartano, buvo beveik toks pat, kaip vartojantiems placebo (atitinkamai 56,2% ir 56,5%). Dėl nepageidaujamo poveikio simptomų ar laboratorinių tyrimų duomenų pokyčio irbesartano vartojimą reikėjo nutraukti rečiau negu placebo grupėje (atitinkamai 3,3% ir 4,5% pacientų). Nuo dozės (gydant rekomenduojama doze), lyties, amžiaus, rasės ar gydymo trukmės nepageidaujamo poveikio dažnis nepriklausė.

0,5% irbesartanu gydytų cukriniu diabetu ir hipertenzija sergančių pacientų, kurių inkstų funkcija buvo normali ir kuriems buvo mikroalbuminurija, pasireiškė ortostatinis galvos svaigimas ir ortostatinė hipotenzija (t.y. toks poveikis buvo nedažnas, tačiau dažnesnis negu placebo vartojusių pacientų tarpe).

Toliau nurodytos nepageidaujamos reakcijos, kurios pasireiškė 1 965 irbesartanu gydomiems hipertenzija sergantiems pacientams placebo kontroliuojamo klinikinio tyrimo metu. Žvaigždute (\*) pažymėtos reakcijos pasireiškė papildomai > 2% cukriniu diabetu ir hipertenzija sergančių pacientų, kuriems buvo lėtinis inkstų nepakankamumas ir akivaizdi proteinurija; šios reakcijos irbesartano vartojusių pacientų tarpe buvo dažnesnės negu placebo vartojusiems pacientams.

Toliau nurodytų nepageidaujamų reakcijų dažnis vertinamas taip: labai dažni ( $\geq 1/10$ ), dažni (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažni (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ), reti (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ ), labai reti ( $< 1/10\ 000$ ). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

Taip pat išvardytos ir tos nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta remiantis poregistracinio vaisto vartojimo patirtimi. Duomenys gauti iš spontaniųjų pranešimų.

## Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Dažnis nežinomas: trombotopenija



### Imuninės sistemos sutrikimai

Dažnis nežinomas: padidėjusio jautrumo reakcijos, pvz., angioneurozinė edema, bėrimas, dilgėlinė, anafilaksinė reakcija, anafilaksinis šokas

### Metabolizmo ir mitybos sutrikimai

Dažnis nežinomas: hiperkalemija

### Nervų sistemos sutrikimai

Dažni: galvos svaigimas, ortostatinis galvos svaigimas\*  
Dažnis nežinomas: svaigulys, galvos skausmas

### Ausų ir labirintų sutrikimai

Dažnis nežinomas: spengimas ausyse

### Širdies sutrikimai

Nedažni: tachikardija

### Kraujagyslių sutrikimai

Dažni: ortostatinė hipotenzija\*  
Nedažni: raudonis

### Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai

Nedažni: kosulys

### Virškinimo trakto sutrikimai

Dažni: pykinimas, vėmimas  
Nedažni: viduriavimas, dispepsija, rėmuo  
Dažnis nežinomas: skonio pojūčio sutrikimas

### Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

Nedažni: gelta  
Dažnis nežinomas: hepatitas, nenormali kepenų funkcija

### Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Dažnis nežinomas: leukocitoklastinis vaskulitas

### Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai

Dažni: skeleto ir raumenų skausmas\*  
Dažnis nežinomas: artralgija, mialgija (kai kuriais atvejais susijusi su padidėjusia kreatinkinazės koncentracija kraujo plazmoje), raumenų mėšlungis

### Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai

Dažnis nežinomas: sutrikusi inkstų funkcija, įskaitant inkstų nepakankamumą, pasireiškusi rizikos grupių pacientams (žr. 4.4 skyrių)

### Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai

Nedažni: sutrikusi lytinė funkcija

### Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Dažni: nuovargis  
Nedažni: krūtinės skausmas

### Tyrimai

Labai dažnas: hiperkalemija\* pasireiškė dažniau cukriniu diabetu sirgusiems ir irbesartano vartojusiems pacientams, negu vartojusiems placebo; hiperkalemija ( $\geq 5,5$  mEq/l) pasireiškė 29,4% 300 mg irbesartano paros doze gydytų cukriniu diabetu ir hipertenzija sergančių pacientų, kurių inkstų funkcija buvo normali ir kuriems buvo mikroalbuminurija, bei 22% placebo vartojusių pacientų; cukriniu diabetu ir hipertenzija sergantiems pacientams, kuriems buvo lėtinis inkstų nepakankamumas ir akivaizdi proteinurija, hiperkalemija ( $\geq 5,5$  mEq/l) pasireiškė 46,3% irbesartano bei 26,3% placebo grupės pacientų.

Dažnas: 1,7% irbesartano vartojusių pacientų (t.y. dažnai) gerokai padidėjo kreatinkinazės kiekis kraujo plazmoje; nė vienam pacientui šis padidėjimas nebuvo susijęs su pastebimais raumenų pažeidimo simptomais. 1,7% irbesartano vartojusių hipertenzija ir progresavusia diabetine nefropatija sergančių pacientų organizme sumažėjo hemoglobino kiekis\*, tačiau klinikai toks sumažėjimas buvo nereikšmingas.

### Vaikų populiacija

Randomizuoto klinikinio tyrimo, kuriame buvo tiriama 318 hipertenzija sergančių vaikų ir paauglių nuo 6 iki 16 metų, 3-jų savaičių trukmės dvigubai aklos fazės metu pasireiškė tokios toliau nurodytos nepageidaujamos reakcijos: galvos skausmas (7,9%), hipotenzija (2,2%), galvos svaigimas (1,9%), kosulys (0,9%). To paties klinikinio tyrimo 26 savaičių trukmės atviros fazės metu vaikams pastebėti tokie dažniausi laboratorinių tyrimų rezultatų pokyčiai: kreatinino (6,5%) ir kreatinkinazės (2%) koncentracijų padidėjimas.

### Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## **4.9 Perdozavimas**

Suaugusiems žmonėms, 8 savaites vartojusiems ne didesnes kaip 900 mg irbesartano paros dozes, toksinio poveikio neatsirado. Labiausiai tikėtina, jog perdozavimo atveju atsiras hipotenzija ir tachikardija. Gali pasireikšti ir bradikardija. Apie Karvea perdozavimo gydymą specialios informacijos nėra. Pacientą reikia atidžiai prižiūrėti ir gydyti simptominiu ir palaikomojo gydymo priemonėmis. Patariama sukelti vėmimą arba (ir) išplauti skrandį. Gali būti naudinga ir aktyvinta anglis. Hemodialize irbesartano iš organizmo pašalinti neįmanoma.

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė - angiotenzino II antagonistai, gryni, ATC kodas - C09C A04.

#### Veikimo mechanizmas.

Irbesartanas yra stipraus, selektyvaus poveikio angiotenzino II receptorių (AT<sub>1</sub> tipo) antagonistas, veiksmingas išgertas. Manoma, jog irbesartanas blokuoja bet kokią angiotenzino II poveikį, sukliamą per AT<sub>1</sub> receptorių nepriklausomai nuo to, iš kokio šaltinio ir koku būdu angiotenzinas II sintetinamas. Kadangi medikamentas angiotenzinui II jautrius receptorių (AT<sub>1</sub>) blokuoja selektyviai, todėl kraujo plazmoje didėja renino ir angiotenzino II kiekis, mažėja aldosterono koncentracija. Vartojant vien rekomenduojamą irbesartano dozę, kalio koncentracija kraujo serume daug nekinta. AKF (kininazės-II), dalyvaujančio angiotenzino II gamyboje ir skaldančio bradikininą į neveiklius metabolitus, medikamentas neslopina. Irbesartano poveikiui pasireikšti metabolinio aktyvinimo nereikia.

#### Klinikinis veiksmingumas

##### *Hipertenzija*

Irbesartanas mažina kraujospūdį, tačiau širdies susitraukimo dažnį keičia labai mažai. Geriant vieną dozę per parą, kraujospūdžio mažėjimas priklauso nuo dozės dydžio, tačiau didesnių kaip 300 mg dozių poveikis kraujospūdžiui turi tendenciją būti vienodas. Gulinčio arba sėdinčio paciento, kartą per parą geriančio 150 - 300 mg irbesartano dozę, tuo metu, kai medikamento koncentracija kraujyje būna mažiausia (t. y. praėjus 24 val. po pavartojimo), sistolinis kraujospūdis sumažėja vidutiniškai 8 - 13 mm Hg, diastolinis - 5 - 8 mm Hg daugiau negu vartojančio placebo.

Daugiausiai kraujospūdis sumažėja, praėjus 3 - 6 val. po vartojimo, kraujospūdis mažinamas ne trumpiau kaip 24 valandas. Išgėrus rekomenduojamą dozę, po 24 valandų sistolinio ir diastolinio kraujospūdžio sumažėjimas būna 60 - 70% didžiausio sumažėjimo. Tiek 150 mg paros dozę geriant iš karto, tiek lygiomis dalimis per du kartus, silpniausia ir vidutinė reakcija 24 valandų laikotarpiu būna panaši.

Hipotenzinis Karvea poveikis pasireiškia per 1 - 2 savaites, stipriausias būna praėjus 4 - 6 savaitėms nuo gydymo pradžios. Medikamento vartojant ilgai, jo poveikis kraujospūdžiui išlieka. Vartojimą nutraukus, kraujospūdis palaipsniui tampa toks, koks buvo prieš gydymą. Atoveiksmio hipertenzija nepasireiškia.

Hipotenzinis irbesartano ir tiazidinių diuretikų poveikis yra adityvus (suminis). Pacientų, kurių kraujospūdžio vien irbesartanas reikiamai nesumažino, pradėjusių kartu su juo vartoti mažą hidrochlorotiazido dozę (12,5 mg) kartą per parą, sistolinis kraujospūdis tuo metu, kai preparatų koncentracija kraujyje buvo mažiausia, sumažėjo dar 7 - 10 mm Hg, diastolinis - 3 - 6 mm Hg. Nuo amžiaus ir lyties Karvea veiksmingumas nepriklauso. Hipertenzija sergančių juodaodžių reakcija į gydymą vien irbesartanu, kaip ir kitokiais renino ir angiotenzino sistemą veikiančiais vaistinėmis preparatais, yra pastebimai silpnesnė. Jeigu kartu su irbesartanu vartoja maža (pvz., 12,5 mg) hidrochlorotiazido paros dozė, antihipertenzinis poveikis juodaodžiams būna beveik toks pat kaip ir baltaodžiams.

Klinikai reikšmingo poveikio šlapimo rūgšties koncentracijos kraujo serume dydžiui ir išsiskyrimui su šlapimu irbesartanas nedaro.

##### *Vaikų populiacija*

Titruotų irbesartano dozių kraujospūdį mažinantis poveikis buvo ištirtas 318 hipertenzija sergančių ar rizikos grupių (sergančių cukriniu diabetu ar turinčių šeiminę hipertenzijos anamnezę) vaikų ir

paauglių nuo 6 iki 16 metų tarpe, skiriant mažą (0,5 mg/kg), vidutinę (1,5 mg/kg) ir didelę (4,5 mg/kg) vaisto dozę tris savaites. Trijų savaičių laikotarpio pabaigoje vertinant vaisto efektyvumą, vidutinis sistolinis kraujospūdis sėdinčiam pacientui (SKSs) tuo metu, kai vaisto koncentracija kraujyje būna mažiausia, lyginant su pradiniu, sumažėjo 11,7 mmHg (skiriant mažą vaisto dozę), 9,3 mmHg (skiriant vidutinę dozę) ir 13,2 mmHg (skiriant didelę dozę). Šių vaisto dozių poveikis reikšmingai nesiskyrė. Vidutinis diastolinio kraujospūdžio sėdinčiam pacientui (DKSs) tuo metu, kai vaisto koncentracija kraujyje būna mažiausia, pokytis buvo atitinkamai 3,8 mmHg (skiriant mažą vaisto dozę), 3,2 mmHg (skiriant vidutinę dozę) ir 5,6 mmHg (skiriant didelę dozę). Per kitas dvi savaites, kai pacientai buvo iš naujo randomizuoti ir jiems buvo skiriamas arba aktyvus vaistinis preparatas, arba placebo, placebo vartojusių pacientų SKSs padidėjo 2,4 mmHg, o DKSs – 2,0 mmHg, lyginant su atitinkamai +0,1 mmHg ir -0,3 mmHg pokyčiais pacientams, kurie vartojo visas irbesartano dozes (žr. 4.2 skyrių).

### *Hipertenzija ir su nefropatija susijęs II tipo cukrinis diabetas*

Tyrimo “Irbesartanas ir diabetinė nefropatija” (IDN) rezultatai rodo, jog šis medikamentas mažina pacientų, kuriems yra lėtinis inkstų nepakankamumas ir aiški proteinurija, nefropatijos progresavimą. IDN tyrimas buvo kontrolinis, atliekamas dvigubai aklu būdu. Jo metu buvo lygintas Karvea, amlodipino ir placebo poveikis ligotumui ir mirštamumui. Tyrimu nustatinėta ilgalaikio (2,6 metų) gydymo Karvea įtaka 1715 pacientų, kurie serga hipertenzija ir II tipo cukriniu diabetu ir kurių proteinurija yra  $\geq 900$  mg per parą, o kreatinino koncentracija kraujo serume - 1 - 3 mg/dl, mirštamumui nuo bet kokios priežasties ir nefropatijos progresavimui. Pradinė Karvea paros dozė, t. y. 75 mg, didinta iki palaikomosios, t. y. 300 mg, pradinė amlodipino dozė, t. y. 2,5 mg, didinta iki 10 mg, o placebo dozė didinta iki toleruojamos. Visų tiriamųjų grupių pacientai, kurių sistolinis kraujospūdis prieš gydymą buvo  $> 160$  mm Hg, paprastai vartojo 2 - 4 antihipertenzinius preparatus (pvz., diuretiką, beta adrenoblokatorių, alfa adrenoblokatorių), kad kraujospūdis būtų  $\leq 135/85$  mm Hg arba, kad sistolinis kraujospūdis sumažėtų 10 mm Hg. Iš vartojusių placebo pacientų toks kraujospūdis tapo 60%, iš vartojusių Karvea - 76%, iš vartojusių amlodipino - 78%. Irbesartanas ženkliai sumažino santykinę svarbiausios pasekmės, t.y. kreatinino koncentracijos kraujo serume padvigubėjimo, galutinės inkstų ligos stadijos pasireiškimo arba mirštamumo nuo bet kokios priežasties, riziką. Iš irbesartano vartojusių pacientų, minėtų pasekmių mišinys atsirado maždaug 33%, iš vartojusių placebo - 39%, iš vartojusių amlodipino - 41% [t. y. santykinę riziką irbesartanas sumažino 20% daugiau negu placebo ( $p = 0,024$ ) ir 23% daugiau negu amlodipinas ( $p = 0,006$ )]. Sudedamųjų pasekmių analizės duomenys rodo, jog mirštamumui nuo bet kokios priežasties poveikio nebuvo, tačiau pasireiškė teigiama įtaka galutinės inkstų ligos fazės pasireiškimo sulėtėjimui ir labai suretėjo kreatinino kiekio padvigubėjimas.

Gydymo veiksmingumas tiriamųjų pogrupiuose nustatinėtas atsižvelgiant į lytį, rasę, amžių, cukrinio diabeto trukmę, kraujospūdžio dydį prieš gydymą, kreatinino kiekį kraujo serume ir albuminų išsiskyrimo greitį. Moterų ir juodaodžių (jų tyrime dalyvavo atitinkamai 32% ir 26%) inkstams gydymo naudos nepastebėta, nors remiantis pasikliautinumo intervalu, to atmeti negalima. Atsižvelgiant į antrines pasekmes, t. y. mirtinas ir nemirtinas širdies ir kraujagyslių sistemos komplikacijas, skirtumo tarp trijų tiriamųjų grupių nebuvo, tačiau, palyginti su placebo vartojusiais tiriamaisiais, irbesartano vartojusioms moterims nemirtino miokardo infarkto atvejų buvo daugiau, o jo vartojusiems vyrams mažiau.

Irbesartanu kartu su kitais vaistiniais preparatais gydytas moteris dažniau, negu gydytas amlodipinu kartu su kitais vaistiniais preparatais, ištiko nemirtinas miokardo infarktas ir smegenų insultas, nepaisant to, guldymo į ligoninę dėl širdies nepakankamumo būtinumo dažnis visose tiriamųjų grupėse sumažėjo. Išsamaus šių duomenų paaiškinimo nėra.

Tyrimo “Irbesartano poveikis hipertenzija ir II tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų miroalbuminurijai” (IRMA 2) rezultatai rodo, jog 300 mg irbesartano paros dozė lėtina aiškios proteinurijos pasireiškimą pacientams, kuriems yra mikroalbuminurija. IRMA 2 tyrimas buvo atliktas dvigubai aklu būdu, poveikis lygintas su placebo sukeliamu. Tyrimo dalyvavo 590 pacientų, sergančių II tipo cukriniu diabetu, kuriems buvo mikroalbuminurija (30 - 300 mg per parą) ir kurių inkstų veikla buvo normali (vyrų kraujo serume kreatinino buvo  $\leq 1,5$  mg/dl, moterų -  $< 1,1$  mg/dl). Nustatinėtas ilgalaikio (2 metų) gydymo Karvea įtaka proteinurijos progresavimui iki klinikai reikšmingos, t. y. aiškios (albuminų su šlapimu per parą išsiskiria  $> 300$  mg arba jų kiekio šlapime, palyginti su tuo,

kuris buvo prieš gydymą, padidėjimas ne mažiau kaip 30%). Norimas kraujospūdžio dydis buvo  $\leq 135/85$  mm Hg. Kad jis būtų būtent toks, prireikus pacientams skirta vartoti ir kitokių antihipertenzinių preparatų (išskyrus AKF inhibitorius, angiotenzino II receptorių antagonistus ir dihidropiridinių grupės kalcio kanalų blokatorius). Nors visų tiriamųjų kraujospūdis sumažėjo panašiai, tačiau 300 mg irbesartano paros dozę vartojusiems pacientams aiški proteinurija pasireiškė rečiau (5,2%), negu vartojusiems placebo (14,9%) arba 150 mg irbesartano paros dozę (9,7%). Vadinasi, didesnė irbesartano dozė santykinę riziką sumažino 70% daugiau negu placebo ( $p = 0,0004$ ). Pirmus tris gydymo mėnesius glomerulų filtracijos greitis nepadidėjo. Progresavimo į klinikai reikšmingą proteinuriją lėtėjimas tapo pastebimas po 3 mėn. ir išsilaikė dvejus metus. 300 mg Karvea paros dozę vartojusiems pacientams albuminurija sunormalėjo ( $< 30$  mg per parą) dažniau, negu vartojusiems placebo (atitinkamai 34% ir 21% pacientų).

### *Dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) slopinimas*

Dviem dideliais atsitiktinės atrankos, kontroliuojamais tyrimais (ONTARGET (angl. „*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*“) ir VA NEPHRON-D (angl. „*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*“)) buvo ištirtas AKF inhibitoriaus ir angiotenzino II receptorių blokatoriaus derinio vartojimas.

ONTARGET tyrime dalyvavo pacientai, kurių anamnezėje buvo širdies ir kraujagyslių ar smegenų kraujagyslių liga arba 2 tipo cukrinis diabetas ir susijusi akivaizdi organų-taikinių pažeida. VA NEPHRON-D tyrimas buvo atliekamas su pacientais, sergančiais 2 tipo cukriniu diabetu ir diabetine nefropatija.

Šie tyrimai neparodė reikšmingo teigiamo poveikio inkstų ir (arba) širdies ir kraujagyslių ligų baigtims ir mirštamumui, bet, palyginti su monoterapija, buvo pastebėta didesnė hiperkalemijos, ūminio inkstų pažeidimo ir (arba) hipotenzijos rizika. Atsižvelgiant į panašias farmakodinamines savybes, šie rezultatai taip pat galioja kitiems AKF inhibitoriams ir angiotenzino II receptorių blokatoriams.

Todėl pacientams, sergantiems diabetine nefropatija, negalima kartu vartoti AKF inhibitorių ir angiotenzino II receptorių blokatorių.

ALTITUDE (angl. „*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*“) tyrimu buvo siekiama ištirti, ar būtų naudingas aliskireno įtraukimas į standartinį pacientų, sergančių 2 tipo cukriniu diabetu ir lėtine inkstų liga, širdies ir kraujagyslių liga arba abiem ligomis, gydymą AKF inhibitoriumi arba angiotenzino II receptorių blokatoriumi. Tyrimas buvo nutrauktas pirma laiko, nes padidėjo nepageidaujamų baigčių rizika. Mirčių nuo širdies ir kraujagyslių ligų ir insulto atvejų skaičius aliskireno grupėje buvo didesnis nei placebo grupėje, o nepageidaujami reiškiniai ir sunkūs nepageidaujami reiškiniai (hiperkalemija, hipotenzija ir inkstų funkcijos sutrikimai) aliskireno grupėje taip pat pasireiškė dažniau nei placebo grupėje.

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

### Absorbcija

Išgertas irbesartanas rezorbuojamas gerai, absoliutus biologinis prieinamumas yra maždaug 60 - 80%. Maistas biologinio prieinamumo beveik nekeičia.

### Pasiskirstymas

Prie kraujo plazmos baltymų jungiasi maždaug 96% irbesartano, prie kraujo ląstelių jo jungiasi mažai. Medikamento pasiskirstymo tūris yra 53 - 93 litrai.

### Biotransformacija

Išgėrus arba suleidus į veną  $^{14}\text{C}$  žymėto irbesartano, 80 - 85% kraujo plazmoje esančio radioaktyvumo būna susijusio su nepakitusiu preparatu. Irbesartanas metabolizuojamas kepenyse gliukuronidų konjugacijos ir oksidacijos būdu. Svarbiausias metabolitas, kurio būna kraujyje, yra irbesartano gliukuronidas (maždaug 6% dozės). Tyrimų *in vitro* duomenys rodo, jog irbesartaną oksiduoja

daugiausia citochromo P 450 fermentas CYP2C9, o izofermento CYP3A4 poveikis yra mažai reikšmingas.

### Tiesinis / netiesinis pobūdis

10 - 600 mg irbesartano dozių farmakokinetika yra linijinė ir proporcinga dozės dydžiui. Išgertų didesnių kaip 600 mg dozių (dukart didesnių už didžiausią rekomenduojamąją dozę) rezorbcija padidėja mažiau negu proporcingai dozės dydžiui. To priežastis nežinoma. Medikamento išgėrus, didžiausia koncentracija kraujo plazmoje atsiranda po 1,5 - 2 val. Bendras organizmo ir inkstų klirensas yra atitinkamai 157 - 176 ml/min. ir 3 - 3,5 ml/min. Galutinės irbesartano pusinės eliminacijos laikas yra 11 - 15 val. Geriant vieną dozę per parą, pusiausvyrinė koncentracija nusistovi per 3 paras. Kartotinę dozę vartojant kartą per parą, kraujo plazmoje medikamento susikaupia mažai (< 20%). Tyrimais nustatyta, jog hipertenzija sergančių moterų kraujo plazmoje irbesartano koncentracija būna šiek tiek didesnė negu vyrų, tačiau pusinės eliminacijos laikas ir kaupimasis nesiskiria. Moterims dozės keisti nereikia. Senyvų ( $\geq 65$  metų) žmonių organizme irbesartano plotas po koncentracijos kreivę (AUC) ir didžiausia koncentracija kraujo plazmoje ( $C_{max}$ ) būna truputį didesni negu jaunų (18 - 40 metų), tačiau galutinės pusinės eliminacijos laikas labai nesiskiria. Senyviems žmonėms dozės keisti nereikia.

### Eliminacija

Irbesartanas ir jo metabolitai išsiskiria su tulžimi ir pro inkstus. Išgėrus arba į veną suleidus  $^{14}C$  žymėto irbesartano preparato, maždaug 20% radioaktyvumo išsiskiria su šlapimu, likusi dalis - su išmatomis. Mažiau negu 2% dozės su šlapimu išsiskiria nepakitusio preparato pavidalu.

### Vaikų populiacija

Irbesartano farmakokinetika buvo ištirta 23 hipertenzija sergantiems vaikams, skiriant 2 mg/kg irbesartano per parą per vieną ar kelis kartus 4 savaites (didžiausia paros dozė buvo 150 mg). 21 iš šių 23 vaikų (dvylika vaikų buvo vyresni kaip 12 metų, o devyni – 6-12 metų) duomenys buvo palyginti su suaugusiųjų farmakokinetikos duomenimis. Tyrimo metu gautos vaisto  $C_{max}$ , AUC ir klirenso reikšmės buvo panašios kaip ir suaugusiųjų, vartojusių 150 mg irbesartano per parą. Kartotinę dozę vartojant kartą per parą, kraujo plazmoje vaisto susikaupia mažai (18%).

### Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientų, kurių inkstų funkcija sutrikusi arba kurie hemodializuojami, organizme irbesartano farmakokinetikos parametrai labai nekinta. Hemodialize irbesartano iš organizmo pašalinti neįmanoma.

### Sutrikusi kepenų funkcija

Lengva arba vidutinio sunkumo kepenų ciroze sergančių pacientų organizme irbesartano farmakokinetikos parametrai daug nekinta.

Pacientų, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, organizme irbesartano farmakokinetika netirta.

## **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Tyrimų metu tokios dozės, kokiomis gydomi pacientai, sisteminio toksinio poveikio ar toksinio poveikio organams nesukėlė. Ikiklinikinių saugumo tyrimų metu didelės irbesartano paros dozės (žiurkėms  $\geq 250$  mg/kg kūno svorio, makakoms  $\geq 100$  mg/kg kūno svorio) mažino eritrocitų parametrus (kiekį, hemoglobino koncentraciją, hematokritą). Nuo labai didelių paros dozių ( $\geq 500$  mg/kg kūno svorio) žiurkių ir makakų inkstuose atsirado degeneracinių pokyčių (intersticinis nefritas, kanalėlių išsiplėtimas, bazofiliniai kanalėliai, karbamido ir kreatinino kiekio padidėjimas kraujo plazmoje). Manoma, jog šie pokyčiai yra antriniai, t. y. pasireišiantys dėl kraujospūdžio ir

inkstų perfuzijos sumažėjimo. Be to, irbesartanas sukėlė ląstelių, esančių arti glomerulų, hiperplaziją ir hipertrofiją (žiurkėms ją sukėlė  $\geq 90$  mg/kg kūno svorio, makakoms -  $\geq 10$  mg/kg kūno svorio paros dozė). Manoma, jog minėtų pokyčių atsirado dėl farmakologinio irbesartano poveikio. Kad tyrimų metu gauti duomenys apie ląstelių, esančių arti glomerulų, hiperplaziją ir hipertrofiją būtų reikšmingi terapinę dozę vartojančiam žmogui, neatrodo.

Mutageninio, klastogeninio ar kancerogeninio irbesartano poveikio nepastebėta.

Tyrimų su žiurkių patiniais ir patelėmis metu nustatyta, kad preparatas nepakenkė vaisingumui ir reprodukcinei elgsenai, net skiriant tokias geriamojo irbesartano dozes, kurios suaugusiems gyvūnams sukėlė nedidelį toksinį poveikį (50 – 650 mg/kg kūno svorio per parą), įskaitant ir letalinį poveikį nuo didžiausios dozės. Nenustatyta reikšmingo preparato poveikio geltonkūnių, implantuotų embrionų ir gyvybingų vaisių skaičiui. Irbesartanas neveikė palikuonių išgyvenamumo, vystymosi ir reprodukcinės funkcijos. Su gyvūnais atlikti tyrimai rodo, kad radioaktyviaisiais izotopais žymėto irbesartano nustatoma žiurkių ir triušių vaisių audiniuose. Irbesartano išsiskiria į žindančių žiurkių pieną.

Tyrimų metu žiurkių vaisiui medikamentas sukėlė laikiną toksinį poveikį (inkstų geldelių išsiplėtimą, šlapimtakio išsiplėtimą dėl šlapimo ar vandeninio skysčio susikaupimo, poodžio edemą), kuris po atsivedimo išnyko. Tokios dozės, nuo kurių vaikingoms triušių patelėms pasireiškė stiprus toksinis poveikis, įskaitant gaišimą, sukėlė persileidimą arba ankstyvąją vaisiaus rezorbciją. Teratogeninio poveikio žiurkėms ir triušiams medikamentas nesukėlė.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Mikrokristalinė celiuliozė  
Kroskarmeliozės natrio druska  
Laktozė monohidratas  
Magnio stearatas  
Koloidinis silicio dioksidas, hidratuotas  
Pregelifikuotas kukurūzų krakmolos  
Poloksameras 188

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

Kartono dėžutė, kurioje yra 14 tablečių PVC, PVDC ir aliuminio lizdinėse plokštelėse.  
Kartono dėžutė, kurioje yra 28 tabletės PVC, PVDC ir aliuminio lizdinėse plokštelėse.  
Kartono dėžutė, kurioje yra 56 tabletės PVC, PVDC ir aliuminio lizdinėse plokštelėse.  
Kartono dėžutė, kurioje yra 98 tabletės PVC, PVDC ir aliuminio lizdinėse plokštelėse.  
Kartono dėžutė, kurioje yra 56 x 1 tabletės PVC, PVDC ir aliuminio perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

## **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

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

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 1997 m. rugpjūčio 27 d  
Paskutinio perregistravimo data 2007 m. rugpjūčio 27 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.



## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Karvea 75 mg plėvele dengtos tabletės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 75 mg irbesartano (*irbesartanum*).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas: plėvele dengtoje tabletėje yra 25,50 mg laktozės monohidrato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Balta arba balkšva, abipusiai išgaubta, ovali tabletė; vienoje pusėje yra širdies formos įspaudas, kitoje - skaitmuo "2871".

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1. Terapinės indikacijos

Karvea skirtas suaugusiems pirminei hipertenzijai gydyti.

Vaistas taip pat skirtas hipertenzija ir II tipo cukriniu diabetu sergančių suaugusiųjų pacientų nefropatijai gydyti; Karvea vartojamas kaip viena iš sudedamųjų antihipertenzinio gydymo dalių (žr. 4.3, 4.4, 4.5 ir 5.1 skyrius).

### 4.2. Dozavimas ir vartojimo metodas

#### Dozavimas

Įprastinė rekomenduojama pradinė ir palaikomoji dozė, vartojama kartą per parą, yra 150 mg. Ją galima gerti valgant arba nevalgus. 150 mg paros dozė kraujospūdį 24 valandas paprastai reguliuoja geriau negu 75 mg. Tačiau galima pradėti gydyti ir 75 mg doze, ypač pacientus, kuriems atliekama hemodializė, ir vyresnius negu 75 metų žmones.

Jei 150 mg dozės poveikis kraujospūdžiui yra nepakankamas, galima arba paros dozę didinti iki 300 mg, arba skirti kartu vartoti kitų vaistinių preparatų nuo hipertenzijos (žr. 4.3, 4.4, 4.5 ir 5.1 skyrius). Įrodyta, jog kartu su Karvea vartojant diuretiką, pavyzdžiui, hidrochlorotiazido, poveikis kraujospūdžiui būna adityvus (žr. 4.5 skyrių).

Hipertenzija ir II tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų inkstų ligai gydyti pradinė dozė, vartojama kartą per parą, yra 150 mg. Vėliau ją reikia palaipsniui padidinti iki tinkamiausios palaikomosios, t. y. 300 mg.

Teigiamas Karvea poveikis hipertenzija ir II tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų inkstų funkcijai įrodytas tyrimais, kurių metu irbesartano vartota kartu su kitais antihipertenziniais preparatais, kad reikiamai mažėtų kraujospūdis (žr. 4.3, 4.4, 4.5 ir 5.1 skyrius).

## Ypatingos pacientų grupės

### *Sutrikusi inkstų funkcija*

Pacientams, kurių inkstų veikla sutrikusi, dozės keisti nereikia. Hemodializuojamus pacientus reikia pradėti gydyti mažesne paros doze, t. y. 75 mg (žr. 4.4 skyrių).

### *Sutrikusi kepenų funkcija*

Jei kepenų veiklos sutrikimas nesunkus arba vidutinio sunkumo, dozės keisti nereikia. Nėra klinikinės patirties gydant pacientus Karvea, sergančius sunkiu kepenų nepakankamumu.

### *Senyvi žmonės*

Nors vyresnius nei 75 metų pacientus patariama pradėti gydyti 75 mg paros doze, tačiau paprastai senyviems žmonėms dozės keisti nereikia.

### *Vaikų populiacija*

Karvea saugumas ir veiksmingumas vaikams nuo 0 iki 18 metų amžiaus nebuvo nustatytas. Informacija apie šiuo metu esamus duomenis išdėstyta 4.8, 5.1 ir 5.2 skyriuose, tačiau jokių dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

## Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai. Antras ir trečias nėštumo trimestrai (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius).

Pacientams, kurie serga cukriniu diabetu arba kurių inkstų funkcija sutrikusi (glomerulų filtracijos greitis (GFG)  $<60$  ml/min./1,73 m<sup>2</sup>), Karvea negalima vartoti kartu su preparatais, kurių sudėtyje yra aliskireno (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius).

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Sumažėjęs kraujo tūris. Pacientams, kuriems dėl didelių diuretikų dozių vartojimo, druskos ribojimo, viduriavimo arba vėmimo yra sumažėjęs kraujo tūris arba natrio kiekis, gali pasireikšti simptominė hipotenzija, ypač išgėrus pirmą dozę. Prieš gydymą Karvea minėtą sutrikimą reikia pašalinti.

Renovaskulinė hipertenzija. Renino, angiotenzino ir aldosterono sistemą veikiančiais vaistinėmis preparatais gydant pacientus, kurių abiejų inkstų arterijos susiaurėjusios arba susiaurėjusi vienintelio funkcionuojančio inksto arterija, yra didesnė sunkios hipotenzijos ir inkstų nepakankamumo pasireiškimo galimybė. Nors tokio Karvea poveikio nepastebėta, tačiau negalima teigti, kad vartojant angiotenzino II receptorių antagonistų jis nepasireikš.

Sutrikusi inkstų funkcija, persodintas inkstas. Karvea gydant pacientus, kurių inkstų funkcija sutrikusi, rekomenduojama periodiškai nustatinėti kalio ir kreatinino kiekį kraujo serume. Pacientų, kuriems neseniai persodinti inkstai, gydymo šiuo medikamentu patirties nėra.

Hipertenzija, II tipo cukrinis diabetas ir nefropatija. Tyrimų, kurių metu irbesartanu buvo gydomi progresavusia nefropatija sergantys pacientai, rezultatai rodo, jog medikamento poveikis tiriamųjų grupių pacientų inkstams ir širdies bei kraujagyslių sistemai buvo nevienodas ir mažiau palankus moterims ir nebaltaodžiams (žr. 5.1 skyrių).

Dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) slopinimas. Turima įrodymų, kad kartu vartojant AKF inhibitorių, angiotenzino II receptorių blokatorių ar aliskireną padidėja hipotenzijos, hiperkalemijos ir inkstų funkcijos susilpnėjimo (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą) rizika. Todėl nerekomenduojama dvigubai nuslopinti RAAS, vartojant AKF inhibitorių, angiotenzino II receptorių blokatorių ar aliskireno darinį (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius).

Vis dėlto, jei dvigubas nuslopinimas laikomas absoliučiai būtinu, šis gydymas turi būti atliekamas tik prižiūrint specialistams ir dažnai bei atidžiai tiriant inkstų funkciją, elektrolitų koncentracijas bei kraujospūdį.

Pacientams, sergantiems diabetine nefropatija, negalima kartu vartoti AKF inhibitorių ir angiotenzino II receptorių blokatorių.

Hiperkalemija. Vartojant Karvea, kaip ir kitokių renino, angiotenzino ir aldosterono sistemą veikiančių vaistinių preparatų, gali pasireikšti hiperkalemija, ypač tuo atveju, jeigu sutrikusi inkstų funkcija, yra širdies nepakankamumas ir (arba) diabetinės nefropatijos sukelta aiški proteinurija. Rizikos grupių pacientams rekomenduojama atidžiai nuolat stebėti kalio kiekį kraujyje (žr. 4.5 skyrių).

Litis. Ličio kartu su Karvea vartoti nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

Aortos ar mitralinės angos stenozė, obstrukcinė hipertrofinė kardiomiopatija. Jeigu yra obstrukcinė kardiomiopatija, aortos arba mitralinė stenozė, irbesartanu, kaip ir kitokiais kraujagysles plečiančiais preparatais, reikia gydyti labai atsargiai.

Pirminis aldosteronizmas. Pacientai, kuriems yra pirminis aldosteronizmas, į antihipertenzinius vaistinius preparatus, kurių poveikis pasireiškia dėl renino ir angiotenzino sistemos slopinimo, nereaguoja, vadinasi jų Karvea gydyti nerekomenduojama.

Visas organizmas. Pacientų, kurių kraujagyslių tonusas ir inkstų funkcija priklauso daugiausia nuo renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos aktyvumo, pvz., sergančių sunkiu staziniu širdies nepakankamumu ar inkstų liga, įskaitant inkstų arterijų stenozę, gydymas angiotenziną konvertuojančių fermentų (AKF) inhibitoriais arba poveikį šiai sistemai darančiais angiotenzino II receptorių antagonistais buvo susijęs su ūmine hipotenzija, azotemija, oligurija, retais atvejais - ūminiu inkstų nepakankamumu (žr. 4.5 skyrių). Vartojant bet kokio antihipertenzinio preparato, pacientus, kuriems yra išeminė kardiomiopatija ar išeminė širdies liga, dėl per didelio kraujospūdžio sumažėjimo gali ištikti miokardo infarktas ar smegenų insultas.

Nustatyta, jog juodaodžiams žmonėms AKF inhibitoriai, matyti ir irbesartanas bei kitokie angiotenzino II antagonistai, kraujospūdį mažina silpniau negu baltaodžiams, galbūt dėl to, kad hipertenzija sergančių juodaodžių pacientų kraujyje renino kiekis dažniau būna mažas (žr. 5.1 skyrių).

Nėštumas. Nėščių moterų pradėti gydyti angiotenzino II receptorių antagonistais (AIIRA) negalima. Išskyrus atvejus, kai tolesnis gydymas AIIRA yra būtinas, pastoti planuojančioms moterims juos reikia keisti kitokiais antihipertenziniais vaistinėmis preparatais, kurių vartojimo saugumas nėštumo metu ištirtas. Nustačius nėštumą, AIIRA vartojimą būtina nedelsiant nutraukti ir, jei reikia, skirti kitokią tinkamą gydymą (žr. 4.3 ir 4.6 skyrius).

Vaikų populiacija. Irbesartanas buvo tirtas 6-16 metų vaikų ir paauglių populiacijoje, tačiau, kol nebus gauta papildomos informacijos, turimų duomenų nepakanka pagrįsti jo skyrimą vaikams (žr. 4.8, 5.1 ir 5.2 skyrius).

Laktozė. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

#### **4.5 Sąveika su kitais vaistinėmis preparatais ir kitokia sąveika**

Diuretikai ir kitokie antihipertenziniai preparatai. Kiti vaistai nuo hipertenzijos gali stiprinti hipotenzinį irbesartano poveikį, tačiau Karvea tabletėmis kartu su kitais antihipertenziniais preparatais, pavyzdžiui, beta adrenoblokatoriais, ilgai veikiančiais kalcio kanalų blokatoriais ir tiazidiniais

diuretikais, buvo gydyta saugiai. Dėl didelių diuretikų dozių vartojimo gali sumažėti kraujo tūris, todėl pradėjus gydyti Karvea, gali pasireikšti hipotenzija (žr. 4.4 skyrių).

Vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra aliskireno arba AKF inhibitoriai. Klinikinių tyrimų duomenys parodė, kad, palyginti su vieno RAAS veikiančio preparato vartojimu, dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) nuslopinimas, kai vartojamas AKF inhibitorių, angiotenzino II receptorių blokatorių ar aliskireno derinys, siejamas su dažniau pasitaikančiais nepageidaujamaiais reiškiniais, tokiais kaip hipotenzija, hiperkalemija ir inkstų funkcijos susilpnėjimas (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą). (žr. 4.3, 4.4 ir 5.1 skyrius).

Kalio preparatai, kalį organizme sulaikantys diuretikai. Gydomo kitais renino ir angiotenzino sistemą veikiančiais vaistinėmis preparatais patirtis rodo, jog kartu su jais vartojant kalį organizme sulaikančių diuretikų, kalio preparatų, druskų pakaitalų, kuriuose yra kalio arba kitų kalio koncentraciją kraujo serume didinančių vaistinių preparatų (pvz., heparino), gali padidėti kalio kiekis kraujyje, vadinasi, jų kartu su Karvea vartoti nepatariama (žr. 4.4 skyrių).

Litis. Vartojant ličio ir AKF inhibitorių, buvo laikino ličio kiekio padidėjimo kraujo serume ir toksinio jo poveikio pasireiškimo atvejų. Labai retais iki šiol atvejais tokia ličio sąveika pasireiškė ir su irbesartanu, vadinasi, kartu šių medikamentų vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių). Jeigu taip gydyti būtina, reikia atidžiai sekti ličio kiekį kraujo serume.

Nesteroidiniai preparatai nuo uždegimo (NPNU). Angiotenzino II antagonistus vartojant kartu su NPNU (tokiais kaip selektyvaus poveikio COX-2 inhibitoriai, acetilsalicilo rūgštis (> 3 g per parą), neselektyvaus poveikio NPNU), antihipertenzinis poveikis gali silpnėti. NPNU vartojant kartu su angiotenzino II antagonistais (kaip ir su ACE inhibitoriais), gali padidėti inkstų funkcijos sutrikimo, įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą, pavojus, bei kalio koncentracija kraujo serume, ypač tiems pacientams, kuriems jau anksčiau buvo inkstų funkcijos sutrikimų. Todėl tokius vaistus kartu reikia skirti atsargiai, ypač senyviems žmonėms. Pacientai turi gauti pakankamai skysčių, o pradėjus vartoti tokį derinį ir reguliariai po to, turi būti sekama inkstų funkcija.

Papildoma informacija apie irbesartano sąveiką. Klinikiniais tyrimais nustatyta, kad hidrochlorotiazidas irbesartano farmakokinetikai įtakos nedaro. Didžiausia irbesartano dalis metabolizuojama CYP2C9, mažesnė - gliukuronidacijos būdu. Irbesartano vartojant kartu su varfarinu, CYP2C9 metabolizuojamu vaistiniu preparatu, reikšmingos farmakokinetinės ir farmakodinaminės sąveikos nenustatyta. CYP2C9 induktorių, tokių kaip rifampicinas, įtaka irbesartano farmakokinetikai vertinta nebuvo. Kartu su irbesartanu vartojamo digoksino farmakokinetika nepakitė.

## **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

### Nėštumas

Pirmuoju nėštumo trimestru AIIRA vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių). Antruoju ir trečiuoju nėštumo trimestrais jų vartoti draudžiama (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).
---

Epidemiologinių tyrimų duomenys dėl pirmuoju nėštumo trimestru vartojamų AKF inhibitorių poveikio nėra galutiniai, tačiau nedidelio rizikos padidėjimo atmesti negalima. Kadangi nėra kontrolinių epidemiologinių duomenų dėl angiotenzino II receptorių antagonistų (AIIRA) rizikos, panaši rizika gali būti ir šių vaistų klasei. Išskyrus atvejus, kai tolesnis gydymas AIIRA yra būtinas, pastoti planuojančioms moterims juos reikia keisti kitokiais antihipertenziniais vaistinėmis preparatais, kurių vartojimo nėštumo metu saugumas ištirtas. Nustačius nėštumą, AIIRA vartojimą būtina nedelsiant nutraukti ir, jei reikia, skirti kitokį tinkamą gydymą.

Žinoma, kad antruoju arba trečiuoju nėštumo trimestrais vartojami AIIRA sukelia toksinį poveikį žmogaus vaisiui (inkstų funkcijos susilpnėjimą, oligohidramnioną, kaukolės kaulėjimo sulėtėjimą) ir naujagimiui (inkstų nepakankamumą, hipotenziją, hiperkaliemiją) (žr. 5.3 skyrių). Jeigu moteris antruoju arba trečiuoju nėštumo trimestru vartojė AIIRA, reikia ultragarsu sekti jos vaisiaus inkstų funkciją ir kaukolę.

Reikia atidžiai sekti, ar naujagimiams, kurių motinos nėštumo metu vartojo AIIRA, nepasireiškia hipotenzija (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

### Žindymas

Kadangi nėra informacijos apie Karvea vartojimą žindymo metu, Karvea yra nerekomenduojamas, ir alternatyvus gydymas vaistu, geriau ištirtu dėl saugumo žindymo metu, yra tinkamesnis, ypač žindant naujagimius bei prieš laiką gimusius kūdikius.

Nežinoma, ar irbesartano arba jo metabolitų išsiskiria į motinos pieną.

Esami farmakodinamikos ir toksikologinių tyrimų su žiurkėmis duomenys rodo, kad irbesartano arba jo metabolitų išsiskiria į gyvūnų pieną (smulkiau žr. 5.3 skyrių).

### Vaisingumas

Irbesartanas neturi poveikio jo vartojusių žiurkių bei jų palikuonių vaisingumui, preparato skiriant iki tokios dozės ribos, kuri sukelia pirmuosius toksinio poveikio suaugusiems gyvūnams požymius (žr. 5.3 skyrių).

## **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Atsižvelgiant į farmakodinamines savybes, nesitikima, kad irbesartanas veiktų gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Vairuojant arba valdant mechanizmus, reikia nepamiršti, kad gydymo metu gali atsirasti galvos svaigimas arba nuovargis.

## **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

Placebu kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu bendras nepageidaujamo poveikio dažnis hipertenzija sergantiems pacientams, vartojantiems irbesartano, buvo beveik toks pat, kaip vartojantiems placebo (atitinkamai 56,2% ir 56,5%). Dėl nepageidaujamo poveikio simptomų ar laboratorinių tyrimų duomenų pokyčio irbesartano vartojimą reikėjo nutraukti rečiau negu placebo grupėje (atitinkamai 3,3% ir 4,5% pacientų). Nuo dozės (gydant rekomenduojama doze), lyties, amžiaus, rasės ar gydymo trukmės nepageidaujamo poveikio dažnis nepriklausė.

0,5% irbesartanu gydytų cukriniu diabetu ir hipertenzija sergančių pacientų, kurių inkstų funkcija buvo normali ir kuriems buvo mikroalbuminurija, pasireiškė ortostatinis galvos svaigimas ir ortostatinė hipotenzija (t.y. toks poveikis buvo nedažnas, tačiau dažnesnis negu placebo vartojusių pacientų tarpe).

Toliau nurodytos nepageidaujamos reakcijos, kurios pasireiškė 1 965 irbesartanu gydomiems hipertenzija sergantiems pacientams placebo kontroliuojamo klinikinio tyrimo metu. Žvaigždute (\*) pažymėtos reakcijos pasireiškė papildomai > 2% cukriniu diabetu ir hipertenzija sergančių pacientų, kuriems buvo lėtinis inkstų nepakankamumas ir akivaizdi proteinurija; šios reakcijos irbesartano vartojusių pacientų tarpe buvo dažnesnės negu placebo vartojusiems pacientams.

Toliau nurodytų nepageidaujamų reakcijų dažnis vertinamas taip: labai dažni ( $\geq 1/10$ ), dažni (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažni (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ), reti (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ ), labai reti ( $< 1/10\ 000$ ). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

Taip pat išvardytos ir tos nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta remiantis poregistracinio vaisto vartojimo patirtimi. Duomenys gauti iš spontaniųjų pranešimų.

### Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Dažnis nežinomas: trombotocitopenija

### Imuninės sistemos sutrikimai

Dažnis nežinomas: padidėjusio jautrumo reakcijos, pvz., angioneurozinė edema, bėrimas, dilgėlinė, anafilaksinė reakcija, anafilaksinis šokas

### Metabolizmo ir mitybos sutrikimai

Dažnis nežinomas: hiperkalemija

### Nervų sistemos sutrikimai

Dažni: galvos svaigimas, ortostatinis galvos svaigimas\*  
Dažnis nežinomas: svaigulys, galvos skausmas

### Ausų ir labirintų sutrikimai

Dažnis nežinomas: spengimas ausyse

### Širdies sutrikimai

Nedažni: tachikardija

### Kraujagyslių sutrikimai

Dažni: ortostatinė hipotenzija\*  
Nedažni: raudonis

### Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai

Nedažni: kosulys

### Virškinimo trakto sutrikimai

Dažni: pykinimas, vėmimas  
Nedažni: viduriavimas, dispepsija, rėmuo  
Dažnis nežinomas: skonio pojūčio sutrikimas

### Kepenų, tulžies pūslės ir lataku sutrikimai

Nedažni: gelta  
Dažnis nežinomas: hepatitas, nenormali kepenų funkcija

### Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Dažnis nežinomas: leukocitoklastinis vaskulitas

### Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai

Dažni: skeleto ir raumenų skausmas\*  
Dažnis nežinomas: artralgija, mialgija (kai kuriais atvejais susijusi su padidėjusia kreatinkinazės koncentracija kraujo plazmoje), raumenų mėšlungis

### Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai

Dažnis nežinomas: sutrikusi inkstų funkcija, įskaitant inkstų nepakankamumą, pasireiškusi rizikos grupių pacientams (žr. 4.4 skyrių)

### Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai

Nedažni: sutrikusi lytinė funkcija

### Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Dažni: nuovargis

Nedažni: krūtinės skausmas

### Tyrimai

**Labai dažnas:** hiperkalemija\* pasireiškė dažniau cukriniu diabetu sirgusiems ir irbesartano vartojusiems pacientams, negu vartojusiems placebo; hiperkalemija ( $\geq 5,5$  mEq/l) pasireiškė 29,4% 300 mg irbesartano paros doze gydytų cukriniu diabetu ir hipertenzija sergančių pacientų, kurių inkstų funkcija buvo normali ir kuriems buvo mikroalbuminurija, bei 22% placebo vartojusių pacientų; cukriniu diabetu ir hipertenzija sergantiems pacientams, kuriems buvo lėtinis inkstų nepakankamumas ir akivaizdi proteinurija, hiperkalemija ( $\geq 5,5$  mEq/l) pasireiškė 46,3% irbesartano bei 26,3% placebo grupės pacientų.

**Dažnas:** 1,7% irbesartano vartojusių pacientų (t.y. dažnai) gerokai padidėjo kreatinkinazės kiekis kraujo plazmoje; nė vienam pacientui šis padidėjimas nebuvo susijęs su pastebimais raumenų pažeidimo simptomais. 1,7% irbesartano vartojusių hipertenzija ir progresavusia diabetine nefropatija sergančių pacientų organizme sumažėjo hemoglobino kiekis\*, tačiau klinikai toks sumažėjimas buvo nereikšmingas.

### Vaikų populiacija

Randomizuoto klinikinio tyrimo, kuriame buvo tiriama 318 hipertenzija sergančių vaikų ir paauglių nuo 6 iki 16 metų, 3-jų savaičių trukmės dvigubai aklos fazės metu pasireiškė tokios toliau nurodytos nepageidaujamos reakcijos: galvos skausmas (7,9%), hipotenzija (2,2%), galvos svaigimas (1,9%), kosulys (0,9%). To paties klinikinio tyrimo 26 savaičių trukmės atviros fazės metu vaikams pastebėti tokie dažniausi laboratorinių tyrimų rezultatų pokyčiai: kreatinino (6,5%) ir kreatinkinazės (2%) koncentracijų padidėjimas.

### Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## **4.9 Perdozavimas**

Suaugusiems žmonėms, 8 savaites vartojusiems ne didesnes kaip 900 mg irbesartano paros dozes, toksinio poveikio neatsirado. Labiausiai tikėtina, jog perdozavimo atveju atsiras hipotenzija ir tachikardija. Gali pasireikšti ir bradikardija. Apie Karvea perdozavimo gydymą specialios informacijos nėra. Pacientą reikia atidžiai prižiūrėti ir gydyti simptominiu ir palaikomojo gydymo priemonėmis. Patariama sukelti vėmimą arba (ir) išplauti skrandį. Gali būti naudinga ir aktyvinta anglis. Hemodialize irbesartano iš organizmo pašalinti neįmanoma.

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė - angiotenzino II antagonistai, grynai, ATC kodas - C09C A04.

#### Veikimo mechanizmas.

Irbesartanas yra stipraus, selektyvaus poveikio angiotenzino II receptorių (AT<sub>1</sub> tipo) antagonistas, veiksmingas išgertas. Manoma, jog irbesartanas blokuoja bet kokią angiotenzino II poveikį, sukliamą per AT<sub>1</sub> receptorių nepriklausomai nuo to, iš kokio šaltinio ir koku būdu angiotenzinas II sintetinamas. Kadangi medikamentas angiotenzinui II jautrius receptorių (AT<sub>1</sub>) blokuoja selektyviai, todėl kraujo plazmoje didėja renino ir angiotenzino II kiekis, mažėja aldosterono koncentracija. Vartojant vien rekomenduojamą irbesartano dozę, kalio koncentracija kraujo serume daug nekinta. AKF (kininazės-II), dalyvaujančio angiotenzino II gamyboje ir skaldančio bradikininą į neveiklius metabolitus, medikamentas neslopina. Irbesartano poveikiui pasireikšti metabolinio aktyvinimo nereikia.

#### Klinikinis veiksmingumas

##### *Hipertenzija*

Irbesartanas mažina kraujospūdį, tačiau širdies susitraukimo dažnį keičia labai mažai. Geriant vieną dozę per parą, kraujospūdžio mažėjimas priklauso nuo dozės dydžio, tačiau didesnių kaip 300 mg dozių poveikis kraujospūdžiui turi tendenciją būti vienodas. Gulinčio arba sėdinčio paciento, kartą per parą geriančio 150 - 300 mg irbesartano dozę, tuo metu, kai medikamento koncentracija kraujyje būna mažiausia (t. y. praėjus 24 val. po pavartojimo), sistolinis kraujospūdis sumažėja vidutiniškai 8 - 13 mm Hg, diastolinis - 5 - 8 mm Hg daugiau negu vartojančio placebo.

Daugiausiai kraujospūdis sumažėja, praėjus 3 - 6 val. po vartojimo, kraujospūdis mažinamas ne trumpiau kaip 24 valandas. Išgėrus rekomenduojamą dozę, po 24 valandų sistolinio ir diastolinio kraujospūdžio sumažėjimas būna 60 - 70% didžiausio sumažėjimo. Tiek 150 mg paros dozę geriant iš karto, tiek lygiomis dalimis per du kartus, silpniausia ir vidutinė reakcija 24 valandų laikotarpiu būna panaši.

Hipotenzinis Karvea poveikis pasireiškia per 1 - 2 savaites, stipriausias būna praėjus 4 - 6 savaitėms nuo gydymo pradžios. Medikamento vartojant ilgai, jo poveikis kraujospūdžiui išlieka. Vartojimą nutraukus, kraujospūdis palaipsniui tampa toks, koks buvo prieš gydymą. Atoveiksmio hipertenzija nepasireiškia.

Hipotenzinis irbesartano ir tiazidinių diuretikų poveikis yra adityvus (suminis). Pacientų, kurių kraujospūdžio vien irbesartanas reikiamai nesumažino, pradėjusių kartu su juo vartoti mažą hidrochlorotiazido dozę (12,5 mg) kartą per parą, sistolinis kraujospūdis tuo metu, kai preparatų koncentracija kraujyje buvo mažiausia, sumažėjo dar 7 - 10 mm Hg, diastolinis - 3 - 6 mm Hg. Nuo amžiaus ir lyties Karvea veiksmingumas nepriklauso. Hipertenzija sergančių juodaodžių reakcija į gydymą vien irbesartanu, kaip ir kitokiais renino ir angiotenzino sistemą veikiančiais vaistinėmis preparatais, yra pastebimai silpnesnė. Jeigu kartu su irbesartanu vartoja maža (pvz., 12,5 mg) hidrochlorotiazido paros dozė, antihipertenzinis poveikis juodaodžiams būna beveik toks pat kaip ir baltaodžiams.

Klinikai reikšmingo poveikio šlapimo rūgšties koncentracijos kraujo serume dydžiui ir išsiskyrimui su šlapimu irbesartanas nedaro.

##### *Vaikų populiacija*

Titruotų irbesartano dozių kraujospūdį mažinantis poveikis buvo ištirtas 318 hipertenzija sergančių ar rizikos grupių (sergančių cukriniu diabetu ar turinčių šeiminę hipertenzijos anamnezę) vaikų ir



paauglių nuo 6 iki 16 metų tarpe, skiriant mažą (0,5 mg/kg), vidutinę (1,5 mg/kg) ir didelę (4,5 mg/kg) vaisto dozę tris savaites. Trijų savaičių laikotarpio pabaigoje vertinant vaisto efektyvumą, vidutinis sistolinis kraujospūdis sėdinčiam pacientui (SKSs) tuo metu, kai vaisto koncentracija kraujyje būna mažiausia, lyginant su pradiniu, sumažėjo 11,7 mmHg (skiriant mažą vaisto dozę), 9,3 mmHg (skiriant vidutinę dozę) ir 13,2 mmHg (skiriant didelę dozę). Šių vaisto dozių poveikis reikšmingai nesiskyrė. Vidutinis diastolinio kraujospūdžio sėdinčiam pacientui (DKSs) tuo metu, kai vaisto koncentracija kraujyje būna mažiausia, pokytis buvo atitinkamai 3,8 mmHg (skiriant mažą vaisto dozę), 3,2 mmHg (skiriant vidutinę dozę) ir 5,6 mmHg (skiriant didelę dozę). Per kitas dvi savaites, kai pacientai buvo iš naujo randomizuoti ir jiems buvo skiriamas arba aktyvus vaistinis preparatas, arba placebo, placebo vartojusių pacientų SKSs padidėjo 2,4 mmHg, o DKSs – 2,0 mmHg, lyginant su atitinkamai +0,1 mmHg ir -0,3 mmHg pokyčiais pacientams, kurie vartojo visas irbesartano dozes (žr. 4.2 skyrių).

### *Hipertenzija ir su nefropatija susijęs II tipo cukrinis diabetas*

Tyrimo "Irbesartanas ir diabetinė nefropatija" (IDN) rezultatai rodo, jog šis medikamentas mažina pacientų, kuriems yra lėtinis inkstų nepakankamumas ir aiški proteinurija, nefropatijos progresavimą. IDN tyrimas buvo kontrolinis, atliekamas dvigubai aklu būdu. Jo metu buvo lygintas Karvea, amlodipino ir placebo poveikis ligotumui ir mirštamumui. Tyrimu nustatinėta ilgalaikio (2,6 metų) gydymo Karvea įtaka 1 715 pacientų, kurie serga hipertenzija ir II tipo cukriniu diabetu ir kurių proteinurija yra  $\geq 900$  mg per parą, o kreatinino koncentracija kraujo serume - 1 - 3 mg/dl, mirštamumui nuo bet kokios priežasties ir nefropatijos progresavimui. Pradinė Karvea paros dozė, t. y. 75 mg, didinta iki palaikomosios, t. y. 300 mg, pradinė amlodipino dozė, t. y. 2,5 mg, didinta iki 10 mg, o placebo dozė didinta iki toleruojamos. Visų tiriamųjų grupių pacientai, kurių sistolinis kraujospūdis prieš gydymą buvo  $> 160$  mm Hg, paprastai vartojo 2 - 4 antihipertenzinius preparatus (pvz., diuretiką, beta adrenoblokatorių, alfa adrenoblokatorių), kad kraujospūdis būtų  $\leq 135/85$  mm Hg arba, kad sistolinis kraujospūdis sumažėtų 10 mm Hg. Iš vartojusių placebo pacientų toks kraujospūdis tapo 60%, iš vartojusių Karvea - 76%, iš vartojusių amlodipino - 78%. Irbesartanas ženkliai sumažino santykinę svarbiausios pasekmės, t.y. kreatinino koncentracijos kraujo serume padvigubėjimo, galutinės inkstų ligos stadijos pasireiškimo arba mirštamumo nuo bet kokios priežasties, riziką. Iš irbesartano vartojusių pacientų, minėtų pasekmių mišinys atsirado maždaug 33%, iš vartojusių placebo - 39%, iš vartojusių amlodipino - 41% [t. y. santykinę riziką irbesartanas sumažino 20% daugiau negu placebo ( $p = 0,024$ ) ir 23% daugiau negu amlodipinas ( $p = 0,006$ )]. Sudedamųjų pasekmių analizės duomenys rodo, jog mirštamumui nuo bet kokios priežasties poveikio nebuvo, tačiau pasireiškė teigiama įtaka galutinės inkstų ligos fazės pasireiškimo sulėtėjimui ir labai suretėjo kreatinino kiekio padvigubėjimas.

Gydymo veiksmingumas tiriamųjų pogrupiuose nustatinėtas atsižvelgiant į lytį, rasę, amžių, cukrinio diabeto trukmę, kraujospūdžio dydį prieš gydymą, kreatinino kiekį kraujo serume ir albuminų išsiskyrimo greitį. Moterų ir juodaodžių (jų tyrime dalyvavo atitinkamai 32% ir 26%) inkstams gydymo naudos nepastebėta, nors remiantis pasikliautinumo intervalu, to atmeti negalima. Atsižvelgiant į antrines pasekmes, t. y. mirtinas ir nemirtinas širdies ir kraujagyslių sistemos komplikacijas, skirtumo tarp trijų tiriamųjų grupių nebuvo, tačiau, palyginti su placebo vartojusiais tiriamaisiais, irbesartano vartojusioms moterims nemirtino miokardo infarkto atvejų buvo daugiau, o jo vartojusiems vyrams mažiau. Irbesartanu kartu su kitais vaistiniais preparatais gydytas moteris dažniau, negu gydytas amlodipinu kartu su kitais vaistiniais preparatais, ištiko nemirtinas miokardo infarktas ir smegenų insultas, nepaisant to, guldymo į ligoninę dėl širdies nepakankamumo būtinumo dažnis visose tiriamųjų grupėse sumažėjo. Išsmaus šių duomenų paaiškinimo nėra.

Tyrimo "Irbesartano poveikis hipertenzija ir II tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų miroalbuminurijai" (IRMA 2) rezultatai rodo, jog 300 mg irbesartano paros dozė lėtina aiškios proteinurijos pasireiškimą pacientams, kuriems yra mikroalbuminurija. IRMA 2 tyrimas buvo atliktas dvigubai aklu būdu, poveikis lygintas su placebo sukeliamu. Tyrimo dalyvavo 590 pacientų, sergančių II tipo cukriniu diabetu, kuriems buvo mikroalbuminurija (30 - 300 mg per parą) ir kurių inkstų veikla buvo normali (vyrų kraujo serume kreatinino buvo  $\leq 1,5$  mg/dl, moterų -  $< 1,1$  mg/dl). Nustatinėtas ilgalaikio (2 metų) gydymo Karvea įtaka proteinurijos progresavimui iki klinikai reikšmingos, t. y. aiškios (albuminų su šlapimu per parą išsiskiria  $> 300$  mg arba jų kiekio šlapime, palyginti su tuo, kuris buvo prieš gydymą, padidėjimas ne mažiau kaip 30%). Norimas kraujospūdžio dydis buvo

≤ 135/85 mm Hg. Kad jis būtų būtent toks, prireikus pacientams skirta vartoti ir kitokių antihipertenzinių preparatų (išskyrus AKF inhibitorius, angiotenzino II receptorių antagonistus ir dihidropiridinių grupės kalcio kanalų blokatorius). Nors visų tiriamųjų kraujospūdis sumažėjo panašiai, tačiau 300 mg irbesartano paros dozę vartojusiems pacientams aiški proteinurija pasireiškė rečiau (5,2%), negu vartojusiems placebo (14,9%) arba 150 mg irbesartano paros dozę (9,7%). Vadinasi, didesnė irbesartano dozė santykinę riziką sumažino 70% daugiau negu placebo ( $p = 0,0004$ ). Pirmus tris gydymo mėnesius glomerulų filtracijos greitis nepadidėjo. Progresavimo į klinikai reikšmingą proteinuriją lėtėjimas tapo pastebimas po 3 mėn. ir išsilaikė dvejus metus. 300 mg Karvea paros dozę vartojusiems pacientams albuminurija sunormalėjo (< 30 mg per parą) dažniau, negu vartojusiems placebo (atitinkamai 34% ir 21% pacientų).

### *Dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) slopinimas*

Dviem dideliais atsitiktinės atrankos, kontroliuojamais tyrimais (ONTARGET (angl. „*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*“) ir VA NEPHRON-D (angl. „*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*“)) buvo ištirtas AKF inhibitoriaus ir angiotenzino II receptorių blokatoriaus derinio vartojimas.

ONTARGET tyrime dalyvavo pacientai, kurių anamnezėje buvo širdies ir kraujagyslių ar smegenų kraujagyslių liga arba 2 tipo cukrinis diabetas ir susijusi akivaizdi organų-taikinių pažaida. VA NEPHRON-D tyrimas buvo atliekamas su pacientais, sergančiais 2 tipo cukriniu diabetu ir diabetine nefropatija.

Šie tyrimai neparodė reikšmingo teigiamo poveikio inkstų ir (arba) širdies ir kraujagyslių ligų baigtims ir mirštamumui, bet, palyginti su monoterapija, buvo pastebėta didesnė hiperkalemijos, ūminio inkstų pažeidimo ir (arba) hipotenzijos rizika. Atsižvelgiant į panašias farmakodinamines savybes, šie rezultatai taip pat galioja kitiems AKF inhibitoriams ir angiotenzino II receptorių blokatoriams.

Todėl pacientams, sergantiems diabetine nefropatija, negalima kartu vartoti AKF inhibitorių ir angiotenzino II receptorių blokatorių.

ALTITUDE (angl. „*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*“) tyrimu buvo siekiama ištirti, ar būtų naudingas aliskireno įtraukimas į standartinį pacientų, sergančių 2 tipo cukriniu diabetu ir lėtine inkstų liga, širdies ir kraujagyslių liga arba abiem ligomis, gydymą AKF inhibitoriumi arba angiotenzino II receptorių blokatoriumi. Tyrimas buvo nutrauktas pirma laiko, nes padidėjo nepageidaujamų baigčių rizika. Mirčių nuo širdies ir kraujagyslių ligų ir insulto atvejų skaičius aliskireno grupėje buvo didesnis nei placebo grupėje, o nepageidaujami reiškiniai ir sunkūs nepageidaujami reiškiniai (hiperkalemija, hipotenzija ir inkstų funkcijos sutrikimai) aliskireno grupėje taip pat pasireiškė dažniau nei placebo grupėje.

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

### Absorbcija

Išgertas irbesartanas rezorbuojamas gerai, absoliutus biologinis prieinamumas yra maždaug 60 - 80%. Maistas biologinio prieinamumo beveik nekeičia.

### Pasiskirstymas

Prie kraujo plazmos baltymų jungiasi maždaug 96% irbesartano, prie kraujo ląstelių jo jungiasi mažai. Medikamento pasiskirstymo tūris yra 53 - 93 litrai.

### Biotransformacija

Išgėrus arba suleidus į veną  $^{14}\text{C}$  žymėto irbesartano, 80 - 85% kraujo plazmoje esančio radioaktyvumo būna susijusio su nepakitusiu preparatu. Irbesartanas metabolizuojamas kepenyse gliukuronidų konjugacijos ir oksidacijos būdu. Svarbiausias metabolitas, kurio būna kraujyje, yra irbesartano gliukuronidas (maždaug 6% dozės). Tyrimų *in vitro* duomenys rodo, jog irbesartaną oksiduoja

daugiausia citochromo P 450 fermentas CYP2C9, o izofermento CYP3A4 poveikis yra mažai reikšmingas.

### Tiesinis / netiesinis pobūdis

10 - 600 mg irbesartano dozių farmakokinetika yra linijinė ir proporcinga dozės dydžiui. Išgertų didesnių kaip 600 mg dozių (dukart didesnių už didžiausią rekomenduojamąją dozę) rezorbcija padidėja mažiau negu proporcingai dozės dydžiui. To priežastis nežinoma. Medikamento išgėrus, didžiausia koncentracija kraujo plazmoje atsiranda po 1,5 - 2 val. Bendras organizmo ir inkstų klirensas yra atitinkamai 157 - 176 ml/min. ir 3 - 3,5 ml/min. Galutinės irbesartano pusinės eliminacijos laikas yra 11 - 15 val. Geriant vieną dozę per parą, pusiausvyrinė koncentracija nusistovi per 3 paras. Kartotinę dozę vartojant kartą per parą, kraujo plazmoje medikamento susikaupia mažai (< 20%). Tyrimais nustatyta, jog hipertenzija sergančių moterų kraujo plazmoje irbesartano koncentracija būna šiek tiek didesnė negu vyrų, tačiau pusinės eliminacijos laikas ir kaupimasis nesiskiria. Moterims dozės keisti nereikia. Senyvų ( $\geq 65$  metų) žmonių organizme irbesartano plotas po koncentracijos kreivę (AUC) ir didžiausia koncentracija kraujo plazmoje ( $C_{max}$ ) būna truputį didesni negu jaunų (18 - 40 metų), tačiau galutinės pusinės eliminacijos laikas labai nesiskiria. Senyviems žmonėms dozės keisti nereikia.

### Eliminacija

Irbesartanas ir jo metabolitai išsiskiria su tulžimi ir pro inkstus. Išgėrus arba į veną suleidus  $^{14}C$  žymėto irbesartano preparato, maždaug 20% radioaktyvumo išsiskiria su šlapimu, likusi dalis - su išmatomis. Mažiau negu 2% dozės su šlapimu išsiskiria nepakitusio preparato pavidalu.

### Vaikų populiacija

Irbesartano farmakokinetika buvo ištirta 23 hipertenzija sergantiems vaikams, skiriant 2 mg/kg irbesartano per parą per vieną ar kelis kartus 4 savaites (didžiausia paros dozė buvo 150 mg). 21 iš šių 23 vaikų (dvylika vaikų buvo vyresni kaip 12 metų, o devyni – 6-12 metų) duomenys buvo palyginti su suaugusiųjų farmakokinetikos duomenimis. Tyrimo metu gautos vaisto  $C_{max}$ , AUC ir klirenso reikšmės buvo panašios kaip ir suaugusiųjų, vartojusių 150 mg irbesartano per parą. Kartotinę dozę vartojant kartą per parą, kraujo plazmoje vaisto susikaupia mažai (18%).

### Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientų, kurių inkstų funkcija sutrikusi arba kurie hemodializuojami, organizme irbesartano farmakokinetikos parametrai labai nekinta. Hemodialize irbesartano iš organizmo pašalinti neįmanoma.

### Sutrikusi kepenų funkcija

Lengva arba vidutinio sunkumo kepenų ciroze sergančių pacientų organizme irbesartano farmakokinetikos parametrai daug nekinta.

Pacientų, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, organizme irbesartano farmakokinetika netirta.

## **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Tyrimų metu tokios dozės, kokiomis gydomi pacientai, sisteminio toksinio poveikio ar toksinio poveikio organams nesukėlė. Ikiklinikinių saugumo tyrimų metu didelės irbesartano paros dozės (žiurkėms  $\geq 250$  mg/kg kūno svorio, makakoms  $\geq 100$  mg/kg kūno svorio) mažino eritrocitų parametrus (kiekį, hemoglobino koncentraciją, hematokritą). Nuo labai didelių paros dozių ( $\geq 500$  mg/kg kūno svorio) žiurkių ir makakų inkstuose atsirado degeneracinių pokyčių (intersticinis nefritas, kanalėlių išsiplėtimas, bazofiliniai kanalėliai, karbamido ir kreatinino kiekio padidėjimas kraujo plazmoje). Manoma, jog šie pokyčiai yra antriniai, t. y. pasireiškiantys dėl kraujospūdžio ir

inkstų perfuzijos sumažėjimo. Be to, irbesartanas sukėlė ląstelių, esančių arti glomerulų, hiperplaziją ir hipertrofiją (žiurkėms ją sukėlė  $\geq 90$  mg/kg kūno svorio, makakoms -  $\geq 10$  mg/kg kūno svorio paros dozė). Manoma, jog minėtų pokyčių atsirado dėl farmakologinio irbesartano poveikio. Kad tyrimų metu gauti duomenys apie ląstelių, esančių arti glomerulų, hiperplaziją ir hipertrofiją būtų reikšmingi terapinę dozę vartojančiam žmogui, neatrodo.

Mutageninio, klastogeninio ar kancerogeninio irbesartano poveikio nepastebėta.

Tyrimų su žiurkių patiniais ir patelėmis metu nustatyta, kad preparatas nepakenkė vaisingumui ir reprodukcinei elgsenai, net skiriant tokias geriamojo irbesartano dozes, kurios suaugusiems gyvūnams sukėlė nedidelį toksinį poveikį (50 – 650 mg/kg kūno svorio per parą), įskaitant ir letalinį poveikį nuo didžiausios dozės. Nenustatyta reikšmingo preparato poveikio geltonkūnių, implantuotų embrionų ir gyvybingų vaisių skaičiui. Irbesartanas neveikė palikuonių išgyvenamumo, vystymosi ir reprodukcinės funkcijos. Su gyvūnais atlikti tyrimai rodo, kad radioaktyviaisiais izotopais žymėto irbesartano nustatoma žiurkių ir triušių vaisių audiniuose. Irbesartano išsiskiria į žindančių žiurkių pieną.

Tyrimų metu žiurkių vaisiui medikamentas sukėlė laikiną toksinį poveikį (inkstų geldelių išsiplėtimą, šlapimtakio išsiplėtimą dėl šlapimo ar vandeninio skysčio susikaupimo, poodžio edemą), kuris po atsivedimo išnyko. Tokios dozės, nuo kurių vaikingoms triušių patelėms pasireiškė stiprus toksinis poveikis, įskaitant gaišimą, sukėlė persileidimą arba ankstyvąją vaisiaus rezorbciją. Teratogeninio poveikio žiurkėms ir triušiams medikamentas nesukėlė.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Tabletės branduolys:

Laktozė monohidratas

Mikrokristalinė celiuliozė

Kroskarmeliozės natrio druska

Hipromeliozė

Silicio dioksidas

Magnio stearatas

Tabletės plėvelė:

Laktozė monohidratas

Hipromeliozė

Titano dioksidas

Makrogolis 3000

Karnaubo vaškas.

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

## **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

Kartono dėžutė, kurioje yra 14 plėvele dengtų tablečių PVC, PVDC ir aliuminio lizdinėse plokštelėse.  
Kartono dėžutė, kurioje yra 28 plėvele dengtos tabletės PVC, PVDC ir aliuminio lizdinėse plokštelėse.  
Kartono dėžutė, kurioje yra 30 plėvele dengtų tablečių PVC, PVDC ir aliuminio lizdinėse plokštelėse.  
Kartono dėžutė, kurioje yra 56 plėvele dengtos tabletės PVC, PVDC ir aliuminio lizdinėse plokštelėse.  
Kartono dėžutė, kurioje yra 84 plėvele dengtos tabletės PVC, PVDC ir aliuminio lizdinėse plokštelėse.  
Kartono dėžutė, kurioje yra 90 plėvele dengtų tablečių PVC, PVDC ir aliuminio lizdinėse plokštelėse.  
Kartono dėžutė, kurioje yra 98 plėvele dengtos tabletės PVC, PVDC ir aliuminio lizdinėse plokštelėse.  
Kartono dėžutė, kurioje yra 56 x 1 plėvele dengtos tabletės PVC, PVDC ir aliuminio perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

## **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

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

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 1997 m. rugpjūčio 27 d  
Paskutinio perregistravimo data 2007 m. rugpjūčio 27 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Karvea 150 mg plėvele dengtos tabletės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg irbesartano (*irbesartanum*).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas: plėvele dengtoje tabletėje yra 51,00 mg laktozės monohidrato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Balta arba balkšva, abipusiai išgaubta, ovali tabletė; vienoje pusėje yra širdies formos įspaudas, kitoje - skaitmuo "2872".

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1. Terapinės indikacijos

Karvea skirtas suaugusiems pirminei hipertenzijai gydyti.

Vaistas taip pat skirtas hipertenzija ir II tipo cukriniu diabetu sergančių suaugusiųjų pacientų nefropatijai gydyti; Karvea vartojamas kaip viena iš sudedamųjų antihipertenzinio gydymo dalių (žr. 4.3, 4.4, 4.5 ir 5.1 skyrius).

### 4.2. Dozavimas ir vartojimo metodas

#### Dozavimas

Įprastinė rekomenduojama pradinė ir palaikomoji dozė, vartojama kartą per parą, yra 150 mg. Ją galima gerti valgant arba nevalgius. 150 mg paros dozė kraujospūdį 24 valandas paprastai reguliuoja geriau negu 75 mg. Tačiau galima pradėti gydyti ir 75 mg doze, ypač pacientus, kuriems atliekama hemodializė, ir vyresnius negu 75 metų žmones.

Jei 150 mg dozės poveikis kraujospūdžiui yra nepakankamas, galima arba paros dozę didinti iki 300 mg, arba skirti kartu vartoti kitų vaistinių preparatų nuo hipertenzijos (žr. 4.3, 4.4, 4.5 ir 5.1 skyrius). Įrodyta, jog kartu su Karvea vartojant diuretiką, pavyzdžiui, hidrochlorotiazido, poveikis kraujospūdžiui būna adityvus (žr. 4.5 skyrių).

Hipertenzija ir II tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų inkstų ligai gydyti pradinė dozė, vartojama kartą per parą, yra 150 mg. Vėliau ją reikia palaipsniui padidinti iki tinkamiausios palaikomosios, t. y. 300 mg.

Teigiamas Karvea poveikis hipertenzija ir II tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų inkstų funkcijai įrodytas tyrimais, kurių metu irbesartano vartota kartu su kitais antihipertenziniais preparatais, kad reikiamai mažėtų kraujospūdis (žr. 4.3, 4.4, 4.5 ir 5.1 skyrių).

## Ypatingos pacientų grupės

### *Sutrikusi inkstų funkcija*

Pacientams, kurių inkstų veikla sutrikusi, dozės keisti nereikia. Hemodializuojamus pacientus reikia pradėti gydyti mažesne paros doze, t. y. 75 mg (žr. 4.4 skyrių).

### *Sutrikusi kepenų funkcija*

Jei kepenų veiklos sutrikimas nesunkus arba vidutinio sunkumo, dozės keisti nereikia. Nėra klinikinės patirties gydant pacientus Karvea, sergančius sunkiu kepenų nepakankamumu.

### *Senyvi žmonės*

Nors vyresnius nei 75 metų pacientus patariama pradėti gydyti 75 mg paros doze, tačiau paprastai senyviems žmonėms dozės keisti nereikia.

### *Vaikų populiacija*

Karvea saugumas ir veiksmingumas vaikams nuo 0 iki 18 metų amžiaus nebuvo nustatytas. Informacija apie šiuo metu esamus duomenis išdėstyta 4.8, 5.1 ir 5.2 skyriuose, tačiau jokių dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

## Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai. Antras ir trečias nėštumo trimestrai (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius).

Pacientams, kurie serga cukriniu diabetu arba kurių inkstų funkcija sutrikusi (glomerulų filtracijos greitis (GFG) <60 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>), Karvea negalima vartoti kartu su preparatais, kurių sudėtyje yra aliskireno (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius).

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Sumažėjęs kraujo tūris. Pacientams, kuriems dėl didelių diuretikų dozių vartojimo, druskos ribojimo, viduriavimo arba vėmimo yra sumažėjęs kraujo tūris arba natrio kiekis, gali pasireikšti simptominė hipotenzija, ypač išgėrus pirmą dozę. Prieš gydymą Karvea minėtą sutrikimą reikia pašalinti.

Renovaskulinė hipertenzija. Renino, angiotenzino ir aldosterono sistemą veikiančiais vaistiniais preparatais gydant pacientus, kurių abiejų inkstų arterijos susiaurėjusios arba susiaurėjusi vienintelio funkcionuojančio inksto arterija, yra didesnė sunkios hipotenzijos ir inkstų nepakankamumo pasireiškimo galimybė. Nors tokio Karvea poveikio nepastebėta, tačiau negalima teigti, kad vartojant angiotenzino II receptorių antagonistų jis nepasireikš.

Sutrikusi inkstų funkcija, persodintas inkstas. Karvea gydant pacientus, kurių inkstų funkcija sutrikusi, rekomenduojama periodiškai nustatinėti kalio ir kreatinino kiekį kraujo serume. Pacientų, kuriems neseniai persodinti inkstai, gydymo šiuo medikamentu patirties nėra.

Hipertenzija, II tipo cukrinis diabetas ir nefropatija. Tyrimų, kurių metu irbesartanu buvo gydomi progresavusia nefropatija sergantys pacientai, rezultatai rodo, jog medikamento poveikis tiriamųjų grupių pacientų inkstams ir širdies bei kraujagyslių sistemai buvo nevienodas ir mažiau palankus moterims ir nebaltaodžiams (žr. 5.1 skyrių).

Dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) slopinimas. Turima įrodymų, kad kartu vartojant AKF inhibitorių, angiotenzino II receptorių blokatorių ar aliskireną padidėja hipotenzijos, hiperkalemijos ir inkstų funkcijos susilpnėjimo (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą) rizika. Todėl nerekomenduojama dvigubai nuslopinti RAAS, vartojant AKF inhibitorių, angiotenzino II receptorių blokatorių ar aliskireno darinį (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius).

Vis dėlto, jei dvigubas nuslopinimas laikomas absoliučiai būtinu, šis gydymas turi būti atliekamas tik prižiūrint specialistams ir dažnai bei atidžiai tiriant inkstų funkciją, elektrolitų koncentracijas bei kraujospūdį.

Pacientams, sergantiems diabetine nefropatija, negalima kartu vartoti AKF inhibitorių ir angiotenzino II receptorių blokatorių.

Hiperkalemija. Vartojant Karvea, kaip ir kitokių renino, angiotenzino ir aldosterono sistemą veikiančių vaistinių preparatų, gali pasireikšti hiperkalemija, ypač tuo atveju, jeigu sutrikusi inkstų funkcija, yra širdies nepakankamumas ir (arba) diabetinės nefropatijos sukelta aiški proteinurija. Rizikos grupių pacientams rekomenduojama atidžiai nuolat stebėti kalio kiekį kraujyje (žr. 4.5 skyrių).

Litis. Ličio kartu su Karvea vartoti nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

Aortos ar mitralinės angos stenozė, obstrukcinė hipertrofinė kardiomiopatija. Jeigu yra obstrukcinė kardiomiopatija, aortos arba mitralinė stenozė, irbesartanu, kaip ir kitokiais kraujagysles plečiančiais preparatais, reikia gydyti labai atsargiai.

Pirminis aldosteronizmas. Pacientai, kuriems yra pirminis aldosteronizmas, į antihipertenzinius vaistinius preparatus, kurių poveikis pasireiškia dėl renino ir angiotenzino sistemos slopinimo, nereaguoja, vadinasi jų Karvea gydyti nerekomenduojama.

Visas organizmas. Pacientų, kurių kraujagyslių tonusas ir inkstų funkcija priklauso daugiausia nuo renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos aktyvumo, pvz., sergančių sunkiu staziniu širdies nepakankamumu ar inkstų liga, įskaitant inkstų arterijų stenozę, gydymas angiotenziną konvertuojančių fermentų (AKF) inhibitoriais arba poveikį šiai sistemai darančiais angiotenzino II receptorių antagonistais buvo susijęs su ūmine hipotenzija, azotemija, oligurija, retais atvejais - ūminiu inkstų nepakankamumu (žr. 4.5 skyrių). Vartojant bet kokio antihipertenzinio preparato, pacientus, kuriems yra išeminė kardiomiopatija ar išeminė širdies liga, dėl per didelio kraujospūdžio sumažėjimo gali ištikti miokardo infarktas ar smegenų insultas.

Nustatyta, jog juodaodžiams žmonėms AKF inhibitoriai, matyti ir irbesartanas bei kitokie angiotenzino II antagonistai, kraujospūdį mažina silpniau negu baltaodžiams, galbūt dėl to, kad hipertenzija sergančių juodaodžių pacientų kraujyje renino kiekis dažniau būna mažas (žr. 5.1 skyrių).

Nėštumas. Nėščių moterų pradėti gydyti angiotenzino II receptorių antagonistais (AIIRA) negalima. Išskyrus atvejus, kai tolesnis gydymas AIIRA yra būtinas, pastoti planuojančioms moterims juos reikia keisti kitokiais antihipertenziniais vaistinėmis preparatais, kurių vartojimo saugumas nėštumo metu ištirtas. Nustačius nėštumą, AIIRA vartojimą būtina nedelsiant nutraukti ir, jei reikia, skirti kitokį tinkamą gydymą (žr. 4.3 ir 4.6 skyrius).

Vaikų populiacija. Irbesartanas buvo tirtas 6-16 metų vaikų ir paauglių populiacijoje, tačiau, kol nebus gauta papildomos informacijos, turimų duomenų nepakanka pagrįsti jo skyrimą vaikams (žr. 4.8, 5.1 ir 5.2 skyrius).

Laktozė. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

#### **4.5 Sąveika su kitais vaistinėmis preparatais ir kitokia sąveika**

Diuretikai ir kitokie antihipertenziniai preparatai. Kiti vaistai nuo hipertenzijos gali stiprinti hipotenzinį irbesartano poveikį, tačiau Karvea tabletėmis kartu su kitais antihipertenziniais preparatais, pavyzdžiui, beta adrenoblokatoriais, ilgai veikiančiais kalcio kanalų blokatoriais ir tiazidiniais



diuretikais, buvo gydyta saugiai. Dėl didelių diuretikų dozių vartojimo gali sumažėti kraujo tūris, todėl pradėjus gydyti Karvea, gali pasireikšti hipotenzija (žr. 4.4 skyrių).

Vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra aliskireno arba AKF inhibitoriai. Klinikinių tyrimų duomenys parodė, kad, palyginti su vieno RAAS veikiančio preparato vartojimu, dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) nuslopinimas, kai vartojamas AKF inhibitorių, angiotenzino II receptorių blokatorių ar aliskireno derinys, siejamas su dažniau pasitaikančiais nepageidaujamaiais reiškiniais, tokiais kaip hipotenzija, hiperkalemija ir inkstų funkcijos susilpnėjimas (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą). (žr. 4.3, 4.4 ir 5.1 skyrius).

Kalio preparatai, kalį organizme sulaikantys diuretikai. Gydomo kitais renino ir angiotenzino sistemą veikiančiais vaistinėmis preparatais patirtis rodo, jog kartu su jais vartojant kalį organizme sulaikančių diuretikų, kalio preparatų, druskų pakaitalų, kuriuose yra kalio arba kitų kalio koncentraciją kraujo serume didinančių vaistinių preparatų (pvz., heparino), gali padidėti kalio kiekis kraujyje, vadinasi, jų kartu su Karvea vartoti nepatariama (žr. 4.4 skyrių).

Litis. Vartojant ličio ir AKF inhibitorių, buvo laikino ličio kiekio padidėjimo kraujo serume ir toksinio jo poveikio pasireiškimo atvejų. Labai retais iki šiol atvejais tokia ličio sąveika pasireiškė ir su irbesartanu, vadinasi, kartu šių medikamentų vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių). Jeigu taip gydyti būtina, reikia atidžiai sekti ličio kiekį kraujo serume.

Nesteroidiniai preparatai nuo uždegimo (NPNU). Angiotenzino II antagonistus vartojant kartu su NPNU (tokiais kaip selektyvaus poveikio COX-2 inhibitoriai, acetilsalicilo rūgštis (> 3 g per parą), neselektyvaus poveikio NPNU), antihipertenzinis poveikis gali silpnėti. NPNU vartojant kartu su angiotenzino II antagonistais (kaip ir su ACE inhibitoriais), gali padidėti inkstų funkcijos sutrikimo, įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą, pavojus, bei kalio koncentracija kraujo serume, ypač tiems pacientams, kuriems jau anksčiau buvo inkstų funkcijos sutrikimų. Todėl tokius vaistus kartu reikia skirti atsargiai, ypač senyviems žmonėms. Pacientai turi gauti pakankamai skysčių, o pradėjus vartoti tokį derinį ir reguliariai po to, turi būti sekama inkstų funkcija.

Papildoma informacija apie irbesartano sąveiką. Klinikiniais tyrimais nustatyta, kad hidrochlorotiazidas irbesartano farmakokinetikai įtakos nedaro. Didžiausia irbesartano dalis metabolizuojama CYP2C9, mažesnė - gliukuronidacijos būdu. Irbesartano vartojant kartu su varfarinu, CYP2C9 metabolizuojamu vaistiniu preparatu, reikšmingos farmakokinetinės ir farmakodinaminės sąveikos nenustatyta. CYP2C9 induktorių, tokių kaip rifampicinas, įtaka irbesartano farmakokinetikai vertinta nebuvo. Kartu su irbesartanu vartojamo digoksino farmakokinetika nepakito.

## **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

### Nėštumas

Pirmuoju nėštumo trimestru AIIRA vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių). Antruoju ir trečiuoju nėštumo trimestrais jų vartoti draudžiama (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Epidemiologinių tyrimų duomenys dėl pirmuoju nėštumo trimestru vartojamų AKF inhibitorių poveikio nėra galutiniai, tačiau nedidelio rizikos padidėjimo atmesti negalima. Kadangi nėra kontrolinių epidemiologinių duomenų dėl angiotenzino II receptorių antagonistų (AIIRA) rizikos, panaši rizika gali būti ir šių vaistų klasei. Išskyrus atvejus, kai tolesnis gydymas AIIRA yra būtinas, pastoti planuojančioms moterims juos reikia keisti kitokiais antihipertenziniais vaistinėmis preparatais, kurių vartojimo nėštumo metu saugumas ištirtas. Nustačius nėštumą, AIIRA vartojimą būtina nedelsiant nutraukti ir, jei reikia, skirti kitokį tinkamą gydymą.

Žinoma, kad antruoju arba trečiuoju nėštumo trimestrais vartojami AIIRA sukelia toksinį poveikį žmogaus vaisiui (inkstų funkcijos susilpnėjimą, oligohidramnioną, kaukolės kaulėjimo sulėtėjimą) ir naujagimiui (inkstų nepakankamumą, hipotenziją, hiperkaliemiją) (žr. 5.3 skyrių). Jeigu moteris antruoju arba trečiuoju nėštumo trimestru vartojė AIIRA, reikia ultragarsu sekti jos vaisiaus inkstų funkciją ir kaukolę.

Reikia atidžiai sekti, ar naujagimiams, kurių motinos nėštumo metu vartojo AIIRA, nepasireiškia hipotenzija (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

### Žindymas

Kadangi nėra informacijos apie Karvea vartojimą žindymo metu, Karvea yra nerekomenduojamas, ir alternatyvus gydymas vaistu, geriau ištirtu dėl saugumo žindymo metu, yra tinkamesnis, ypač žindant naujagimius bei prieš laiką gimusius kūdikius.

Nežinoma, ar irbesartano arba jo metabolitų išsiskiria į motinos pieną.

Esami farmakodinamikos ir toksikologinių tyrimų su žiurkėmis duomenys rodo, kad irbesartano arba jo metabolitų išsiskiria į gyvūnų pieną (smulkiau žr. 5.3 skyrių).

### Vaisingumas

Irbesartanas neturi poveikio jo vartojusių žiurkių bei jų palikuonių vaisingumui, preparato skiriant iki tokios dozės ribos, kuri sukelia pirmuosius toksinio poveikio suaugusiems gyvūnams požymius (žr. 5.3 skyrių).

## **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Atsižvelgiant į farmakodinamines savybes, nesitikima, kad irbesartanas veiktų gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Vairuojant arba valdant mechanizmus, reikia nepamiršti, kad gydymo metu gali atsirasti galvos svaigimas arba nuovargis.

## **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

Placebu kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu bendras nepageidaujamo poveikio dažnis hipertenzija sergantiems pacientams, vartojantiems irbesartano, buvo beveik toks pat, kaip vartojantiems placebo (atitinkamai 56,2% ir 56,5%). Dėl nepageidaujamo poveikio simptomų ar laboratorinių tyrimų duomenų pokyčio irbesartano vartojimą reikėjo nutraukti rečiau negu placebo grupėje (atitinkamai 3,3% ir 4,5% pacientų). Nuo dozės (gydant rekomenduojama doze), lyties, amžiaus, rasės ar gydymo trukmės nepageidaujamo poveikio dažnis nepriklausė.

0,5% irbesartanu gydytų cukriniu diabetu ir hipertenzija sergančių pacientų, kurių inkstų funkcija buvo normali ir kuriems buvo mikroalbuminurija, pasireiškė ortostatinis galvos svaigimas ir ortostatinė hipotenzija (t.y. toks poveikis buvo nedažnas, tačiau dažnesnis negu placebo vartojusių pacientų tarpe).

Toliau nurodytos nepageidaujamos reakcijos, kurios pasireiškė 1 965 irbesartanu gydomiems hipertenzija sergantiems pacientams placebo kontroliuojamo klinikinio tyrimo metu. Žvaigždute (\*) pažymėtos reakcijos pasireiškė papildomai > 2% cukriniu diabetu ir hipertenzija sergančių pacientų, kuriems buvo lėtinis inkstų nepakankamumas ir akivaizdi proteinurija; šios reakcijos irbesartano vartojusių pacientų tarpe buvo dažnesnės negu placebo vartojusiems pacientams.

Toliau nurodytų nepageidaujamų reakcijų dažnis vertinamas taip: labai dažni ( $\geq 1/10$ ), dažni (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažni (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ), reti (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ ), labai reti ( $< 1/10\ 000$ ). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

Taip pat išvardytos ir tos nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta remiantis poregistracinio vaisto vartojimo patirtimi. Duomenys gauti iš spontaniųjų pranešimų.

### Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Dažnis nežinomas: trombotopenija

### Imuninės sistemos sutrikimai

Dažnis nežinomas: padidėjusio jautrumo reakcijos, pvz., angioneurozinė edema, bėrimas, dilgėlinė, anafilaksinė reakcija, anafilaksinis šokas

### Metabolizmo ir mitybos sutrikimai

Dažnis nežinomas: hiperkalemija

### Nervų sistemos sutrikimai

Dažni: galvos svaigimas, ortostatinis galvos svaigimas\*  
Dažnis nežinomas: svaigulys, galvos skausmas

### Ausų ir labirintų sutrikimai

Dažnis nežinomas: spengimas ausyse

### Širdies sutrikimai

Nedažni: tachikardija

### Kraujagyslių sutrikimai

Dažni: ortostatinė hipotenzija\*  
Nedažni: raudonis

### Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai

Nedažni: kosulys

### Virškinimo trakto sutrikimai

Dažni: pykinimas, vėmimas  
Nedažni: viduriavimas, dispepsija, rėmuo  
Dažnis nežinomas: skonio pojūčio sutrikimas

### Kepenų, tulžies pūslės ir lataų sutrikimai

Nedažni: gelta  
Dažnis nežinomas: hepatitas, nenormali kepenų funkcija

### Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Dažnis nežinomas: leukocitoklastinis vaskulitas

### Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai

Dažni: skeleto ir raumenų skausmas\*  
Dažnis nežinomas: artralgija, mialgija (kai kuriais atvejais susijusi su padidėjusia kreatinkinazės koncentracija kraujo plazmoje), raumenų mėšlungis

### Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai

Dažnis nežinomas: sutrikusi inkstų funkcija, įskaitant inkstų nepakankamumą, pasireiškusi rizikos grupių pacientams (žr. 4.4 skyrių)

### Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai

Nedažni: sutrikusi lytinė funkcija

### Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Dažni: nuovargis

Nedažni: krūtinės skausmas

### Tyrimai

**Labai dažnas:** hiperkalemija\* pasireiškė dažniau cukriniu diabetu sirgusiems ir irbesartano vartojusiems pacientams, negu vartojusiems placebo; hiperkalemija ( $\geq 5,5$  mEq/l) pasireiškė 29,4% 300 mg irbesartano paros doze gydytų cukriniu diabetu ir hipertenzija sergančių pacientų, kurių inkstų funkcija buvo normali ir kuriems buvo mikroalbuminurija, bei 22% placebo vartojusių pacientų; cukriniu diabetu ir hipertenzija sergantiems pacientams, kuriems buvo lėtinis inkstų nepakankamumas ir akivaizdi proteinurija, hiperkalemija ( $\geq 5,5$  mEq/l) pasireiškė 46,3% irbesartano bei 26,3% placebo grupės pacientų.

**Dažnas:** 1,7% irbesartano vartojusių pacientų (t.y. dažnai) gerokai padidėjo kreatinkinazės kiekis kraujo plazmoje; nė vienam pacientui šis padidėjimas nebuvo susijęs su pastebimais raumenų pažeidimo simptomais. 1,7% irbesartano vartojusių hipertenzija ir progresavusia diabetine nefropatija sergančių pacientų organizme sumažėjo hemoglobino kiekis\*, tačiau klinikai toks sumažėjimas buvo nereikšmingas.

### Vaikų populiacija

Randomizuoto klinikinio tyrimo, kuriame buvo tiriama 318 hipertenzija sergančių vaikų ir paauglių nuo 6 iki 16 metų, 3-jų savaičių trukmės dvigubai aklos fazės metu pasireiškė tokios toliau nurodytos nepageidaujamos reakcijos: galvos skausmas (7,9%), hipotenzija (2,2%), galvos svaigimas (1,9%), kosulys (0,9%). To paties klinikinio tyrimo 26 savaičių trukmės atviros fazės metu vaikams pastebėti tokie dažniausi laboratorinių tyrimų rezultatų pokyčiai: kreatinino (6,5%) ir kreatinkinazės (2%) koncentracijų padidėjimas.

### Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## **4.9 Perdozavimas**

Suaugusiems žmonėms, 8 savaites vartojusiems ne didesnes kaip 900 mg irbesartano paros dozes, toksinio poveikio neatsirado. Labiausiai tikėtina, jog perdozavimo atveju atsiras hipotenzija ir tachikardija. Gali pasireikšti ir bradikardija. Apie Karvea perdozavimo gydymą specialios informacijos nėra. Pacientą reikia atidžiai prižiūrėti ir gydyti simptominiu ir palaikomojo gydymo priemonėmis. Patariama sukelti vėmimą arba (ir) išplauti skrandį. Gali būti naudinga ir aktyvinta anglis. Hemodialize irbesartano iš organizmo pašalinti neįmanoma.

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė - angiotenzino II antagonistai, grynai, ATC kodas - C09C A04.

#### Veikimo mechanizmas.

Irbesartanas yra stipraus, selektyvaus poveikio angiotenzino II receptorių (AT<sub>1</sub> tipo) antagonistas, veiksmingas išgertas. Manoma, jog irbesartanas blokuoja bet kokią angiotenzino II poveikį, sukliamą per AT<sub>1</sub> receptorių nepriklausomai nuo to, iš kokio šaltinio ir koku būdu angiotenzinas II sintetinamas. Kadangi medikamentas angiotenzinui II jautrius receptorių (AT<sub>1</sub>) blokuoja selektyviai, todėl kraujo plazmoje didėja renino ir angiotenzino II kiekis, mažėja aldosterono koncentracija. Vartojant vien rekomenduojamą irbesartano dozę, kalio koncentracija kraujo serume daug nekinta. AKF (kininazės-II), dalyvaujančio angiotenzino II gamyboje ir skaldančio bradikininą į neveiklius metabolitus, medikamentas neslopina. Irbesartano poveikiui pasireikšti metabolinio aktyvinimo nereikia.

#### Klinikinis veiksmingumas

##### *Hipertenzija*

Irbesartanas mažina kraujospūdį, tačiau širdies susitraukimo dažnį keičia labai mažai. Geriant vieną dozę per parą, kraujospūdžio mažėjimas priklauso nuo dozės dydžio, tačiau didesnių kaip 300 mg dozių poveikis kraujospūdžiui turi tendenciją būti vienodas. Gulinčio arba sėdinčio paciento, kartą per parą geriančio 150 - 300 mg irbesartano dozę, tuo metu, kai medikamento koncentracija kraujyje būna mažiausia (t. y. praėjus 24 val. po pavartojimo), sistolinis kraujospūdis sumažėja vidutiniškai 8 - 13 mm Hg, diastolinis - 5 - 8 mm Hg daugiau negu vartojančio placebo.

Daugiausiai kraujospūdis sumažėja, praėjus 3 - 6 val. po vartojimo, kraujospūdis mažinamas ne trumpiau kaip 24 valandas. Išgėrus rekomenduojamą dozę, po 24 valandų sistolinio ir diastolinio kraujospūdžio sumažėjimas būna 60 - 70% didžiausio sumažėjimo. Tiek 150 mg paros dozę geriant iš karto, tiek lygiomis dalimis per du kartus, silpniausia ir vidutinė reakcija 24 valandų laikotarpiu būna panaši.

Hipotenzinis Karvea poveikis pasireiškia per 1 - 2 savaites, stipriausias būna praėjus 4 - 6 savaitėms nuo gydymo pradžios. Medikamento vartojant ilgai, jo poveikis kraujospūdžiui išlieka. Vartojimą nutraukus, kraujospūdis palaipsniui tampa toks, koks buvo prieš gydymą. Atoveiksmio hipertenzija nepasireiškia.

Hipotenzinis irbesartano ir tiazidinių diuretikų poveikis yra adityvus (suminis). Pacientų, kurių kraujospūdžio vien irbesartanas reikiamai nesumažino, pradėjusių kartu su juo vartoti mažą hidrochlorotiazido dozę (12,5 mg) kartą per parą, sistolinis kraujospūdis tuo metu, kai preparatų koncentracija kraujyje buvo mažiausia, sumažėjo dar 7 - 10 mm Hg, diastolinis - 3 - 6 mm Hg. Nuo amžiaus ir lyties Karvea veiksmingumas nepriklauso. Hipertenzija sergančių juodaodžių reakcija į gydymą vien irbesartanu, kaip ir kitokiais renino ir angiotenzino sistemą veikiančiais vaistinėmis preparatais, yra pastebimai silpnesnė. Jeigu kartu su irbesartanu vartoja maža (pvz., 12,5 mg) hidrochlorotiazido paros dozė, antihipertenzinis poveikis juodaodžiams būna beveik toks pat kaip ir baltaodžiams.

Klinikai reikšmingo poveikio šlapimo rūgšties koncentracijos kraujo serume dydžiui ir išsiskyrimui su šlapimu irbesartanas nedaro.

##### *Vaikų populiacija*

Titruotų irbesartano dozių kraujospūdį mažinantis poveikis buvo ištirtas 318 hipertenzija sergančių ar rizikos grupių (sergančių cukriniu diabetu ar turinčių šeiminę hipertenzijos anamnezę) vaikų ir

paauglių nuo 6 iki 16 metų tarpe, skiriant mažą (0,5 mg/kg), vidutinę (1,5 mg/kg) ir didelę (4,5 mg/kg) vaisto dozę tris savaites. Trijų savaičių laikotarpio pabaigoje vertinant vaisto efektyvumą, vidutinis sistolinis kraujospūdis sėdinčiam pacientui (SKSs) tuo metu, kai vaisto koncentracija kraujyje būna mažiausia, lyginant su pradiniu, sumažėjo 11,7 mmHg (skiriant mažą vaisto dozę), 9,3 mmHg (skiriant vidutinę dozę) ir 13,2 mmHg (skiriant didelę dozę). Šių vaisto dozių poveikis reikšmingai nesiskyrė. Vidutinis diastolinio kraujospūdžio sėdinčiam pacientui (DKSs) tuo metu, kai vaisto koncentracija kraujyje būna mažiausia, pokytis buvo atitinkamai 3,8 mmHg (skiriant mažą vaisto dozę), 3,2 mmHg (skiriant vidutinę dozę) ir 5,6 mmHg (skiriant didelę dozę). Per kitas dvi savaites, kai pacientai buvo iš naujo randomizuoti ir jiems buvo skiriamas arba aktyvus vaistinis preparatas, arba placebo, placebo vartojusių pacientų SKSs padidėjo 2,4 mmHg, o DKSs – 2,0 mmHg, lyginant su atitinkamai +0,1 mmHg ir -0,3 mmHg pokyčiais pacientams, kurie vartojo visas irbesartano dozes (žr. 4.2 skyrių).

### *Hipertenzija ir su nefropatija susijęs II tipo cukrinis diabetas*

Tyrimo “Irbesartanas ir diabetinė nefropatija” (IDN) rezultatai rodo, jog šis medikamentas mažina pacientų, kuriems yra lėtinis inkstų nepakankamumas ir aiški proteinurija, nefropatijos progresavimą. IDN tyrimas buvo kontrolinis, atliekamas dvigubai aklu būdu. Jo metu buvo lygintas Karvea, amlodipino ir placebo poveikis ligotumui ir mirštamumui. Tyrimu nustatinėta ilgalaikio (2,6 metų) gydymo Karvea įtaka 1 715 pacientų, kurie serga hipertenzija ir II tipo cukriniu diabetu ir kurių proteinurija yra  $\geq 900$  mg per parą, o kreatinino koncentracija kraujo serume - 1 - 3 mg/dl, mirštamumui nuo bet kokios priežasties ir nefropatijos progresavimui. Pradinė Karvea paros dozė, t. y. 75 mg, didinta iki palaikomosios, t. y. 300 mg, pradinė amlodipino dozė, t. y. 2,5 mg, didinta iki 10 mg, o placebo dozė didinta iki toleruojamos. Visų tiriamųjų grupių pacientai, kurių sistolinis kraujospūdis prieš gydymą buvo  $> 160$  mm Hg, paprastai vartojo 2 - 4 antihipertenzinius preparatus (pvz., diuretiką, beta adrenoblokatorių, alfa adrenoblokatorių), kad kraujospūdis būtų  $\leq 135/85$  mm Hg arba, kad sistolinis kraujospūdis sumažėtų 10 mm Hg. Iš vartojusių placebo pacientų toks kraujospūdis tapo 60%, iš vartojusių Karvea - 76%, iš vartojusių amlodipino - 78%. Irbesartanas ženkliai sumažino santykinę svarbiausios pasekmės, t.y. kreatinino koncentracijos kraujo serume padvigubėjimo, galutinės inkstų ligos stadijos pasireiškimo arba mirštamumo nuo bet kokios priežasties, riziką. Iš irbesartano vartojusių pacientų, minėtų pasekmių mišinys atsirado maždaug 33%, iš vartojusių placebo - 39%, iš vartojusių amlodipino - 41% [t. y. santykinę riziką irbesartanas sumažino 20% daugiau negu placebo ( $p = 0,024$ ) ir 23% daugiau negu amlodipinas ( $p = 0,006$ )]. Sudedamųjų pasekmių analizės duomenys rodo, jog mirštamumui nuo bet kokios priežasties poveikio nebuvo, tačiau pasireiškė teigiama įtaka galutinės inkstų ligos fazės pasireiškimo sulėtėjimui ir labai suretėjo kreatinino kiekio padvigubėjimas.

Gydymo veiksmingumas tiriamųjų pogrupiuose nustatinėtas atsižvelgiant į lytį, rasę, amžių, cukrinio diabeto trukmę, kraujospūdžio dydį prieš gydymą, kreatinino kiekį kraujo serume ir albuminų išsiskyrimo greitį. Moterų ir juodaodžių (jų tyrime dalyvavo atitinkamai 32% ir 26%) inkstams gydymo naudos nepastebėta, nors remiantis pasikliautinumo intervalu, to atmeti negalima. Atsižvelgiant į antrines pasekmes, t. y. mirtinas ir nemirtinas širdies ir kraujagyslių sistemos komplikacijas, skirtumo tarp trijų tiriamųjų grupių nebuvo, tačiau, palyginti su placebo vartojusiais tiriamaisiais, irbesartano vartojusioms moterims nemirtino miokardo infarkto atvejų buvo daugiau, o jo vartojusiems vyrams mažiau. Irbesartanu kartu su kitais vaistiniais preparatais gydytas moteris dažniau, negu gydytas amlodipinu kartu su kitais vaistiniais preparatais, ištiko nemirtinas miokardo infarktas ir smegenų insultas, nepaisant to, guldymo į ligoninę dėl širdies nepakankamumo būtinumo dažnis visose tiriamųjų grupėse sumažėjo. Išsmaus šių duomenų paaiškinimo nėra.

Tyrimo “Irbesartano poveikis hipertenzija ir II tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų miroalbuminurijai” (IRMA 2) rezultatai rodo, jog 300 mg irbesartano paros dozė lėtina aiškios proteinurijos pasireiškimą pacientams, kuriems yra mikroalbuminurija. IRMA 2 tyrimas buvo atliktas dvigubai aklu būdu, poveikis lygintas su placebo sukeliamu. Tyrimo dalyvavo 590 pacientų, sergančių II tipo cukriniu diabetu, kuriems buvo mikroalbuminurija (30 - 300 mg per parą) ir kurių inkstų veikla buvo normali (vyrų kraujo serume kreatinino buvo  $\leq 1,5$  mg/dl, moterų -  $< 1,1$  mg/dl). Nustatinėtas ilgalaikio (2 metų) gydymo Karvea įtaka proteinurijos progresavimui iki klinikai reikšmingos, t. y. aiškios (albuminų su šlapimu per parą išsiskiria  $> 300$  mg arba jų kiekio šlapime, palyginti su tuo, kuris buvo prieš gydymą, padidėjimas ne mažiau kaip 30%). Norimas kraujospūdžio dydis buvo

≤ 135/85 mm Hg. Kad jis būtų būtent toks, prireikus pacientams skirta vartoti ir kitokių antihipertenzinių preparatų (išskyrus AKF inhibitorius, angiotenzino II receptorių antagonistus ir dihidropiridinių grupės kalcio kanalų blokatorius). Nors visų tiriamųjų kraujospūdis sumažėjo panašiai, tačiau 300 mg irbesartano paros dozę vartojusiems pacientams aiški proteinurija pasireiškė rečiau (5,2%), negu vartojusiems placebo (14,9%) arba 150 mg irbesartano paros dozę (9,7%). Vadinasi, didesnė irbesartano dozė santykinę riziką sumažino 70% daugiau negu placebo ( $p = 0,0004$ ). Pirmus tris gydymo mėnesius glomerulų filtracijos greitis nepadidėjo. Progresavimo į klinikai reikšmingą proteinuriją lėtėjimas tapo pastebimas po 3 mėn. ir išsilaikė dvejus metus. 300 mg Karvea paros dozę vartojusiems pacientams albuminurija sunormalėjo (< 30 mg per parą) dažniau, negu vartojusiems placebo (atitinkamai 34% ir 21% pacientų).

### *Dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) slopinimas*

Dviem dideliais atsitiktinės atrankos, kontroliuojamais tyrimais (ONTARGET (angl. „*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*“) ir VA NEPHRON-D (angl. „*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*“)) buvo ištirtas AKF inhibitoriaus ir angiotenzino II receptorių blokatoriaus derinio vartojimas.

ONTARGET tyrime dalyvavo pacientai, kurių anamnezėje buvo širdies ir kraujagyslių ar smegenų kraujagyslių liga arba 2 tipo cukrinis diabetas ir susijusi akivaizdi organų-taikinių pažaida. VA NEPHRON-D tyrimas buvo atliekamas su pacientais, sergančiais 2 tipo cukriniu diabetu ir diabetine nefropatija.

Šie tyrimai neparodė reikšmingo teigiamo poveikio inkstų ir (arba) širdies ir kraujagyslių ligų baigtims ir mirštamumui, bet, palyginti su monoterapija, buvo pastebėta didesnė hiperkalemijos, ūminio inkstų pažeidimo ir (arba) hipotenzijos rizika. Atsižvelgiant į panašias farmakodinamines savybes, šie rezultatai taip pat galioja kitiems AKF inhibitoriams ir angiotenzino II receptorių blokatoriams.

Todėl pacientams, sergantiems diabetine nefropatija, negalima kartu vartoti AKF inhibitorių ir angiotenzino II receptorių blokatorių.

ALTITUDE (angl. „*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*“) tyrimu buvo siekiama ištirti, ar būtų naudingas aliskireno įtraukimas į standartinį pacientų, sergančių 2 tipo cukriniu diabetu ir lėtine inkstų liga, širdies ir kraujagyslių liga arba abiem ligomis, gydymą AKF inhibitoriumi arba angiotenzino II receptorių blokatoriumi. Tyrimas buvo nutrauktas pirma laiko, nes padidėjo nepageidaujamų baigčių rizika. Mirčių nuo širdies ir kraujagyslių ligų ir insulto atvejų skaičius aliskireno grupėje buvo didesnis nei placebo grupėje, o nepageidaujami reiškiniai ir sunkūs nepageidaujami reiškiniai (hiperkalemija, hipotenzija ir inkstų funkcijos sutrikimai) aliskireno grupėje taip pat pasireiškė dažniau nei placebo grupėje.

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

### Absorbcija

Išgertas irbesartanas rezorbuojamas gerai, absoliutus biologinis prieinamumas yra maždaug 60 - 80%. Maistas biologinio prieinamumo beveik nekeičia.

### Pasiskirstymas

Prie kraujo plazmos baltymų jungiasi maždaug 96% irbesartano, prie kraujo ląstelių jo jungiasi mažai. Medikamento pasiskirstymo tūris yra 53 - 93 litrai.

### Biotransformacija

Išgėrus arba suleidus į veną  $^{14}\text{C}$  žymėto irbesartano, 80 - 85% kraujo plazmoje esančio radioaktyvumo būna susijusio su nepakitusiu preparatu. Irbesartanas metabolizuojamas kepenyse gliukuronidų konjugacijos ir oksidacijos būdu. Svarbiausias metabolitas, kurio būna kraujyje, yra irbesartano gliukuronidas (maždaug 6% dozės). Tyrimų *in vitro* duomenys rodo, jog irbesartaną oksiduoja

daugiausia citochromo P 450 fermentas CYP2C9, o izofermento CYP3A4 poveikis yra mažai reikšmingas.

### Tiesinis / netiesinis pobūdis

10 - 600 mg irbesartano dozių farmakokinetika yra linijinė ir proporcinga dozės dydžiui. Išgertų didesnių kaip 600 mg dozių (dukart didesnių už didžiausią rekomenduojamąją dozę) rezorbcija padidėja mažiau negu proporcingai dozės dydžiui. To priežastis nežinoma. Medikamento išgėrus, didžiausia koncentracija kraujo plazmoje atsiranda po 1,5 - 2 val. Bendras organizmo ir inkstų klirensas yra atitinkamai 157 - 176 ml/min. ir 3 - 3,5 ml/min. Galutinės irbesartano pusinės eliminacijos laikas yra 11 - 15 val. Geriant vieną dozę per parą, pusiausvyrinė koncentracija nusistovi per 3 paras. Kartotinę dozę vartojant kartą per parą, kraujo plazmoje medikamento susikaupia mažai (< 20%). Tyrimais nustatyta, jog hipertenzija sergančių moterų kraujo plazmoje irbesartano koncentracija būna šiek tiek didesnė negu vyrų, tačiau pusinės eliminacijos laikas ir kaupimasis nesiskiria. Moterims dozės keisti nereikia. Senyvų ( $\geq 65$  metų) žmonių organizme irbesartano plotas po koncentracijos kreivę (AUC) ir didžiausia koncentracija kraujo plazmoje ( $C_{max}$ ) būna truputį didesni negu jaunų (18 - 40 metų), tačiau galutinės pusinės eliminacijos laikas labai nesiskiria. Senyviems žmonėms dozės keisti nereikia.

### Eliminacija

Irbesartanas ir jo metabolitai išsiskiria su tulžimi ir pro inkstus. Išgėrus arba į veną suleidus  $^{14}C$  žymėto irbesartano preparato, maždaug 20% radioaktyvumo išsiskiria su šlapimu, likusi dalis - su išmatomis. Mažiau negu 2% dozės su šlapimu išsiskiria nepakitusio preparato pavidalu.

### Vaikų populiacija

Irbesartano farmakokinetika buvo ištirta 23 hipertenzija sergantiems vaikams, skiriant 2 mg/kg irbesartano per parą per vieną ar kelis kartus 4 savaites (didžiausia paros dozė buvo 150 mg). 21 iš šių 23 vaikų (dvylika vaikų buvo vyresni kaip 12 metų, o devyni – 6-12 metų) duomenys buvo palyginti su suaugusiųjų farmakokinetikos duomenimis. Tyrimo metu gautos vaisto  $C_{max}$ , AUC ir klirenso reikšmės buvo panašios kaip ir suaugusiųjų, vartojusių 150 mg irbesartano per parą. Kartotinę dozę vartojant kartą per parą, kraujo plazmoje vaisto susikaupia mažai (18%).

### Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientų, kurių inkstų funkcija sutrikusi arba kurie hemodializuojami, organizme irbesartano farmakokinetikos parametrai labai nekinta. Hemodialize irbesartano iš organizmo pašalinti neįmanoma.

### Sutrikusi kepenų funkcija

Lengva arba vidutinio sunkumo kepenų ciroze sergančių pacientų organizme irbesartano farmakokinetikos parametrai daug nekinta.

Pacientų, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, organizme irbesartano farmakokinetika netirta.

## **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Tyrimų metu tokios dozės, kokiomis gydomi pacientai, sisteminio toksinio poveikio ar toksinio poveikio organams nesukėlė. Ikiklinikinių saugumo tyrimų metu didelės irbesartano paros dozės (žiurkėms  $\geq 250$  mg/kg kūno svorio, makakoms  $\geq 100$  mg/kg kūno svorio) mažino eritrocitų parametrus (kiekį, hemoglobino koncentraciją, hematokritą). Nuo labai didelių paros dozių ( $\geq 500$  mg/kg kūno svorio) žiurkių ir makakų inkstuose atsirado degeneracinių pokyčių (intersticinis nefritas, kanalėlių išsiplėtimas, bazofiliniai kanalėliai, karbamido ir kreatinino kiekio padidėjimas kraujo plazmoje). Manoma, jog šie pokyčiai yra antriniai, t. y. pasireiškiantys dėl kraujospūdžio ir



inkstų perfuzijos sumažėjimo. Be to, irbesartanas sukėlė ląstelių, esančių arti glomerulų, hiperplaziją ir hipertrofiją (žiurkėms ją sukėlė  $\geq 90$  mg/kg kūno svorio, makakoms -  $\geq 10$  mg/kg kūno svorio paros dozė). Manoma, jog minėtų pokyčių atsirado dėl farmakologinio irbesartano poveikio. Kad tyrimų metu gauti duomenys apie ląstelių, esančių arti glomerulų, hiperplaziją ir hipertrofiją būtų reikšmingi terapinę dozę vartojančiam žmogui, neatrodo.

Mutageninio, klastogeninio ar kancerogeninio irbesartano poveikio nepastebėta.

Tyrimų su žiurkių patiniais ir patelėmis metu nustatyta, kad preparatas nepakenkė vaisingumui ir reprodukcinei elgsenai, net skiriant tokias geriamojo irbesartano dozes, kurios suaugusiems gyvūnams sukėlė nedidelį toksinį poveikį (50 – 650 mg/kg kūno svorio per parą), įskaitant ir letalinį poveikį nuo didžiausios dozės. Nenustatyta reikšmingo preparato poveikio geltonkūnių, implantuotų embrionų ir gyvybingų vaisių skaičiui. Irbesartanas neveikė palikuonių išgyvenamumo, vystymosi ir reprodukcinės funkcijos. Su gyvūnais atlikti tyrimai rodo, kad radioaktyviaisiais izotopais žymėto irbesartano nustatoma žiurkių ir triušių vaisių audiniuose. Irbesartano išsiskiria į žindančių žiurkių pieną.

Tyrimų metu žiurkių vaisiui medikamentas sukėlė laikiną toksinį poveikį (inkstų geldelių išsiplėtimą, šlapimtakio išsiplėtimą dėl šlapimo ar vandeninio skysčio susikaupimo, poodžio edemą), kuris po atsivedimo išnyko. Tokios dozės, nuo kurių vaikingoms triušių patelėms pasireiškė stiprus toksinis poveikis, įskaitant gaišimą, sukėlė persileidimą arba ankstyvąją vaisiaus rezorbciją. Teratogeninio poveikio žiurkėms ir triušiams medikamentas nesukėlė.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Tabletės branduolys:

Laktozė monohidratas

Mikrokristalinė celiuliozė

Kroskarmeliozės natrio druska

Hipromeliozė

Silicio dioksidas

Magnio stearatas

Tabletės plėvelė:

Laktozė monohidratas

Hipromeliozė

Titano dioksidas

Makrogolis 3000

Karnaubo vaškas.

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

## **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

Kartono dėžutė, kurioje yra 14 plėvele dengtų tablečių PVC, PVDC ir aliuminio lizdinėse plokštelėse.  
Kartono dėžutė, kurioje yra 28 plėvele dengtos tabletės PVC, PVDC ir aliuminio lizdinėse plokštelėse.  
Kartono dėžutė, kurioje yra 30 plėvele dengtų tablečių PVC, PVDC ir aliuminio lizdinėse plokštelėse.  
Kartono dėžutė, kurioje yra 56 plėvele dengtos tabletės PVC, PVDC ir aliuminio lizdinėse plokštelėse.  
Kartono dėžutė, kurioje yra 84 plėvele dengtos tabletės PVC, PVDC ir aliuminio lizdinėse plokštelėse.  
Kartono dėžutė, kurioje yra 90 plėvele dengtų tablečių PVC, PVDC ir aliuminio lizdinėse plokštelėse.  
Kartono dėžutė, kurioje yra 98 plėvele dengtos tabletės PVC, PVDC ir aliuminio lizdinėse plokštelėse.  
Kartono dėžutė, kurioje yra 56 x 1 plėvele dengtos tabletės PVC, PVDC ir aliuminio perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

## **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

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

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 1997 m. rugpjūčio 27 d  
Paskutinio perregistravimo data 2007 m. rugpjūčio 27 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Karvea 300 mg plėvele dengtos tabletės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 300 mg irbesartano (*irbesartanum*).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas: plėvele dengtoje tabletėje yra 102,00 mg laktozės monohidrato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Balta arba balkšva, abipusiai išgaubta, ovali tabletė; vienoje pusėje yra širdies formos įspaudas, kitoje - skaitmuo "2873".

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1. Terapinės indikacijos

Karvea skirtas suaugusiems pirminei hipertenzijai gydyti.

Vaistas taip pat skirtas hipertenzija ir II tipo cukriniu diabetu sergančių suaugusiųjų pacientų nefropatijai gydyti; Karvea vartojamas kaip viena iš sudedamųjų antihipertenzinio gydymo dalių (žr. 4.3, 4.4, 4.5 ir 5.1 skyrius).

### 4.2. Dozavimas ir vartojimo metodas

#### Dozavimas

Įprastinė rekomenduojama pradinė ir palaikomoji dozė, vartojama kartą per parą, yra 150 mg. Ją galima gerti valgant arba nevalgus. 150 mg paros dozė kraujospūdį 24 valandas paprastai reguliuoja geriau negu 75 mg. Tačiau galima pradėti gydyti ir 75 mg doze, ypač pacientus, kuriems atliekama hemodializė, ir vyresnius negu 75 metų žmones.

Jei 150 mg dozės poveikis kraujospūdžiui yra nepakankamas, galima arba paros dozę didinti iki 300 mg, arba skirti kartu vartoti kitų vaistinių preparatų nuo hipertenzijos (žr. 4.3, 4.4, 4.5 ir 5.1 skyrius). Įrodyta, jog kartu su Karvea vartojant diuretiką, pavyzdžiui, hidrochlorotiazido, poveikis kraujospūdžiui būna adityvus (žr. 4.5 skyrių).

Hipertenzija ir II tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų inkstų ligai gydyti pradinė dozė, vartojama kartą per parą, yra 150 mg. Vėliau ją reikia palaipsniui padidinti iki tinkamiausios palaikomosios, t. y. 300 mg.

Teigiamas Karvea poveikis hipertenzijai ir II tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų inkstų funkcijai įrodytas tyrimais, kurių metu irbesartano vartota kartu su kitais antihipertenziniais preparatais, kad reikiamai mažėtų kraujospūdis (žr. 4.3, 4.4, 4.5 ir 5.1 skyrius).

## Ypatingos pacientų grupės

### *Sutrikusi inkstų funkcija*

Pacientams, kurių inkstų veikla sutrikusi, dozės keisti nereikia. Hemodializuojamus pacientus reikia pradėti gydyti mažesne paros doze, t. y. 75 mg (žr. 4.4 skyrių).

### *Sutrikusi kepenų funkcija*

Jei kepenų veiklos sutrikimas nesunkus arba vidutinio sunkumo, dozės keisti nereikia. Nėra klinikinės patirties gydant pacientus Karvea, sergančius sunkiu kepenų nepakankamumu.

### *Senyvi žmonės*

Nors vyresnius nei 75 metų pacientus patariama pradėti gydyti 75 mg paros doze, tačiau paprastai senyviems žmonėms dozės keisti nereikia.

### *Vaikų populiacija*

Karvea saugumas ir veiksmingumas vaikams nuo 0 iki 18 metų amžiaus nebuvo nustatytas. Informacija apie šiuo metu esamus duomenis išdėstyta 4.8, 5.1 ir 5.2 skyriuose, tačiau jokių dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

## Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai. Antras ir trečias nėštumo trimestrai (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius).

Pacientams, kurie serga cukriniu diabetu arba kurių inkstų funkcija sutrikusi (glomerulų filtracijos greitis (GFG) <60 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>), Karvea negalima vartoti kartu su preparatais, kurių sudėtyje yra aliskireno (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius).

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Sumažėjęs kraujo tūris. Pacientams, kuriems dėl didelių diuretikų dozių vartojimo, druskos ribojimo, viduriavimo arba vėmimo yra sumažėjęs kraujo tūris arba natrio kiekis, gali pasireikšti simptominė hipotenzija, ypač išgėrus pirmą dozę. Prieš gydymą Karvea minėtą sutrikimą reikia pašalinti.

Renovaskulinė hipertenzija. Renino, angiotenzino ir aldosterono sistemą veikiančiais vaistiniais preparatais gydant pacientus, kurių abiejų inkstų arterijos susiaurėjusios arba susiaurėjusi vienintelio funkcionuojančio inksto arterija, yra didesnė sunkios hipotenzijos ir inkstų nepakankamumo pasireiškimo galimybė. Nors tokio Karvea poveikio nepastebėta, tačiau negalima teigti, kad vartojant angiotenzino II receptorių antagonistų jis nepasireikš.

Sutrikusi inkstų funkcija, persodintas inkstas. Karvea gydant pacientus, kurių inkstų funkcija sutrikusi, rekomenduojama periodiškai nustatinėti kalio ir kreatinino kiekį kraujo serume. Pacientų, kuriems neseniai persodinti inkstai, gydymo šiuo medikamentu patirties nėra.

Hipertenzija, II tipo cukrinis diabetas ir nefropatija. Tyrimų, kurių metu irbesartanu buvo gydomi progresavusia nefropatija sergantys pacientai, rezultatai rodo, jog medikamento poveikis tiriamųjų grupių pacientų inkstams ir širdies bei kraujagyslių sistemai buvo nevienodas ir mažiau palankus moterims ir nebaltaodžiams (žr. 5.1 skyrių).

Dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) slopinimas. Turima įrodymų, kad kartu vartojant AKF inhibitorių, angiotenzino II receptorių blokatorių ar aliskireną padidėja hipotenzijos, hiperkalemijos ir inkstų funkcijos susilpnėjimo (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą) rizika. Todėl nerekomenduojama dvigubai nuslopinti RAAS, vartojant AKF inhibitorių, angiotenzino II receptorių blokatorių ar aliskireno darinį (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius).

Vis dėlto, jei dvigubas nuslopinimas laikomas absoliučiai būtinu, šis gydymas turi būti atliekamas tik prižiūrint specialistams ir dažnai bei atidžiai tiriant inkstų funkciją, elektrolitų koncentracijas bei kraujospūdį.

Pacientams, sergantiems diabetine nefropatija, negalima kartu vartoti AKF inhibitorių ir angiotenzino II receptorių blokatorių.

Hiperkalemija. Vartojant Karvea, kaip ir kitokių renino, angiotenzino ir aldosterono sistemą veikiančių vaistinių preparatų, gali pasireikšti hiperkalemija, ypač tuo atveju, jeigu sutrikusi inkstų funkcija, yra širdies nepakankamumas ir (arba) diabetinės nefropatijos sukelta aiški proteinurija. Rizikos grupių pacientams rekomenduojama atidžiai nuolat stebėti kalio kiekį kraujyje (žr. 4.5 skyrių).

Litis. Ličio kartu su Karvea vartoti nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

Aortos ar mitralinės angos stenozė, obstrukcinė hipertrofinė kardiomiopatija. Jeigu yra obstrukcinė kardiomiopatija, aortos arba mitralinė stenozė, irbesartanu, kaip ir kitokiais kraujagysles plečiančiais preparatais, reikia gydyti labai atsargiai.

Pirminis aldosteronizmas. Pacientai, kuriems yra pirminis aldosteronizmas, į antihipertenzinius vaistinius preparatus, kurių poveikis pasireiškia dėl renino ir angiotenzino sistemos slopinimo, nereaguoja, vadinasi jų Karvea gydyti nerekomenduojama.

Visas organizmas. Pacientų, kurių kraujagyslių tonusas ir inkstų funkcija priklauso daugiausia nuo renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos aktyvumo, pvz., sergančių sunkiu staziniu širdies nepakankamumu ar inkstų liga, įskaitant inkstų arterijų stenozę, gydymas angiotenziną konvertuojančių fermentų (AKF) inhibitoriais arba poveikį šiai sistemai darančiais angiotenzino II receptorių antagonistais buvo susijęs su ūmine hipotenzija, azotemija, oligurija, retais atvejais - ūminiu inkstų nepakankamumu (žr. 4.5 skyrių). Vartojant bet kokio antihipertenzinio preparato, pacientus, kuriems yra išeminė kardiomiopatija ar išeminė širdies liga, dėl per didelio kraujospūdžio sumažėjimo gali ištikti miokardo infarktas ar smegenų insultas.

Nustatyta, jog juodaodžiams žmonėms AKF inhibitoriai, matyti ir irbesartanas bei kitokie angiotenzino II antagonistai, kraujospūdį mažina silpniau negu baltaodžiams, galbūt dėl to, kad hipertenzija sergančių juodaodžių pacientų kraujyje renino kiekis dažniau būna mažas (žr. 5.1 skyrių).

Nėštumas. Nėščių moterų pradėti gydyti angiotenzino II receptorių antagonistais (AIIRA) negalima. Išskyrus atvejus, kai tolesnis gydymas AIIRA yra būtinas, pastoti planuojančioms moterims juos reikia keisti kitokiais antihipertenziniais vaistinėmis preparatais, kurių vartojimo saugumas nėštumo metu ištirtas. Nustačius nėštumą, AIIRA vartojimą būtina nedelsiant nutraukti ir, jei reikia, skirti kitokią tinkamą gydymą (žr. 4.3 ir 4.6 skyrius).

Vaikų populiacija. Irbesartanas buvo tirtas 6-16 metų vaikų ir paauglių populiacijoje, tačiau, kol nebus gauta papildomos informacijos, turimų duomenų nepakanka pagrįsti jo skyrimą vaikams (žr. 4.8, 5.1 ir 5.2 skyrius).

Laktozė. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

#### **4.5 Sąveika su kitais vaistinėmis preparatais ir kitokia sąveika**

Diuretikai ir kitokie antihipertenziniai preparatai. Kiti vaistai nuo hipertenzijos gali stiprinti hipotenzinį irbesartano poveikį, tačiau Karvea tabletėmis kartu su kitais antihipertenziniais preparatais, pavyzdžiui, beta adrenoblokatoriais, ilgai veikiančiais kalcio kanalų blokatoriais ir tiazidiniais

diuretikais, buvo gydyta saugiai. Dėl didelių diuretikų dozių vartojimo gali sumažėti kraujo tūris, todėl pradėjus gydyti Karvea, gali pasireikšti hipotenzija (žr. 4.4 skyrių).

Vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra aliskireno arba AKF inhibitoriai. Klinikinių tyrimų duomenys parodė, kad, palyginti su vieno RAAS veikiančio preparato vartojimu, dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) nuslopinimas, kai vartojamas AKF inhibitorių, angiotenzino II receptorių blokatorių ar aliskireno derinys, siejamas su dažniau pasitaikančiais nepageidaujamais reiškiniais, tokiais kaip hipotenzija, hiperkalemija ir inkstų funkcijos susilpnėjimas (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą). (žr. 4.3, 4.4 ir 5.1 skyrius).

Kalio preparatai, kalį organizme sulaikantys diuretikai. Gydomo kitais renino ir angiotenzino sistemą veikiančiais vaistinėmis preparatais patirtis rodo, jog kartu su jais vartojant kalį organizme sulaikančių diuretikų, kalio preparatų, druskų pakaitalų, kuriuose yra kalio arba kitų kalio koncentraciją kraujo serume didinančių vaistinių preparatų (pvz., heparino), gali padidėti kalio kiekis kraujyje, vadinasi, jų kartu su Karvea vartoti nepatariama (žr. 4.4 skyrių).

Litis. Vartojant ličio ir AKF inhibitorių, buvo laikino ličio kiekio padidėjimo kraujo serume ir toksinio jo poveikio pasireiškimo atvejų. Labai retais iki šiol atvejais tokia ličio sąveika pasireiškė ir su irbesartanu, vadinasi, kartu šių medikamentų vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių). Jeigu taip gydyti būtina, reikia atidžiai sekti ličio kiekį kraujo serume.

Nesteroidiniai preparatai nuo uždegimo (NPNU). Angiotenzino II antagonistus vartojant kartu su NPNU (tokiais kaip selektyvaus poveikio COX-2 inhibitoriai, acetilsalicilo rūgštis (> 3 g per parą), neselektyvaus poveikio NPNU), antihipertenzinis poveikis gali silpnėti. NPNU vartojant kartu su angiotenzino II antagonistais (kaip ir su ACE inhibitoriais), gali padidėti inkstų funkcijos sutrikimo, įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą, pavojus, bei kalio koncentracija kraujo serume, ypač tiems pacientams, kuriems jau anksčiau buvo inkstų funkcijos sutrikimų. Todėl tokius vaistus kartu reikia skirti atsargiai, ypač senyviems žmonėms. Pacientai turi gauti pakankamai skysčių, o pradėjus vartoti tokį derinį ir reguliariai po to, turi būti sekama inkstų funkcija.

Papildoma informacija apie irbesartano sąveiką. Klinikiniais tyrimais nustatyta, kad hidrochlorotiazidas irbesartano farmakokinetikai įtakos nedaro. Didžiausia irbesartano dalis metabolizuojama CYP2C9, mažesnė - gliukuronidacijos būdu. Irbesartano vartojant kartu su varfarinu, CYP2C9 metabolizuojamu vaistiniu preparatu, reikšmingos farmakokinetinės ir farmakodinaminės sąveikos nenustatyta. CYP2C9 induktorių, tokių kaip rifampicinas, įtaka irbesartano farmakokinetikai vertinta nebuvo. Kartu su irbesartanu vartojamo digoksino farmakokinetika nepakitė.

## 4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

### Nėštumas

Pirmuoju nėštumo trimestru AIIRA vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių). Antruoju ir trečiuoju nėštumo trimestrais jų vartoti draudžiama (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).
---

Epidemiologinių tyrimų duomenys dėl pirmuoju nėštumo trimestru vartojamų AKF inhibitorių poveikio nėra galutiniai, tačiau nedidelio rizikos padidėjimo atmesti negalima. Kadangi nėra kontrolinių epidemiologinių duomenų dėl angiotenzino II receptorių antagonistų (AIIRA) rizikos, panaši rizika gali būti ir šių vaistų klasei. Išskyrus atvejus, kai tolesnis gydymas AIIRA yra būtinas, pastoti planuojančioms moterims juos reikia keisti kitokiais antihipertenziniais vaistinėmis preparatais, kurių vartojimo nėštumo metu saugumas ištirtas. Nustačius nėštumą, AIIRA vartojimą būtina nedelsiant nutraukti ir, jei reikia, skirti kitokį tinkamą gydymą.

Žinoma, kad antruoju arba trečiuoju nėštumo trimestrais vartojami AIIRA sukelia toksinį poveikį žmogaus vaisiui (inkstų funkcijos susilpnėjimą, oligohidramnioną, kaukolės kaulėjimo sulėtėjimą) ir naujagimiui (inkstų nepakankamumą, hipotenziją, hiperkaliemiją) (žr. 5.3 skyrių). Jeigu moteris antruoju arba trečiuoju nėštumo trimestru vartojė AIIRA, reikia ultragarsu sekti jos vaisiaus inkstų funkciją ir kaukolę.

Reikia atidžiai sekti, ar naujagimiams, kurių motinos nėštumo metu vartojo AIIRA, nepasireiškia hipotenzija (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

### Žindymas

Kadangi nėra informacijos apie Karvea vartojimą žindymo metu, Karvea yra nerekomenduojamas, ir alternatyvus gydymas vaistu, geriau ištirtu dėl saugumo žindymo metu, yra tinkamesnis, ypač žindant naujagimius bei prieš laiką gimusius kūdikius.

Nežinoma, ar irbesartano arba jo metabolitų išsiskiria į motinos pieną.

Esami farmakodinamikos ir toksikologinių tyrimų su žiurkėmis duomenys rodo, kad irbesartano arba jo metabolitų išsiskiria į gyvūnų pieną (smulkiau žr. 5.3 skyrių).

### Vaisingumas

Irbesartanas neturi poveikio jo vartojusių žiurkių bei jų palikuonių vaisingumui, preparato skiriant iki tokios dozės ribos, kuri sukelia pirmuosius toksinio poveikio suaugusiems gyvūnams požymius (žr. 5.3 skyrių).

## **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Atsižvelgiant į farmakodinamines savybes, nesitikima, kad irbesartanas veiktų gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Vairuojant arba valdant mechanizmus, reikia nepamiršti, kad gydymo metu gali atsirasti galvos svaigimas arba nuovargis.

## **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

Placebu kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu bendras nepageidaujamo poveikio dažnis hipertenzija sergantiems pacientams, vartojantiems irbesartano, buvo beveik toks pat, kaip vartojantiems placebo (atitinkamai 56,2% ir 56,5%). Dėl nepageidaujamo poveikio simptomų ar laboratorinių tyrimų duomenų pokyčio irbesartano vartojimą reikėjo nutraukti rečiau negu placebo grupėje (atitinkamai 3,3% ir 4,5% pacientų). Nuo dozės (gydant rekomenduojama doze), lyties, amžiaus, rasės ar gydymo trukmės nepageidaujamo poveikio dažnis nepriklausė.

0,5% irbesartanu gydytų cukriniu diabetu ir hipertenzija sergančių pacientų, kurių inkstų funkcija buvo normali ir kuriems buvo mikroalbuminurija, pasireiškė ortostatinis galvos svaigimas ir ortostatinė hipotenzija (t.y. toks poveikis buvo nedažnas, tačiau dažnesnis negu placebo vartojusių pacientų tarpe).

Toliau nurodytos nepageidaujamos reakcijos, kurios pasireiškė 1 965 irbesartanu gydomiems hipertenzija sergantiems pacientams placebo kontroliuojamo klinikinio tyrimo metu. Žvaigždute (\*) pažymėtos reakcijos pasireiškė papildomai > 2% cukriniu diabetu ir hipertenzija sergančių pacientų, kuriems buvo lėtinis inkstų nepakankamumas ir akivaizdi proteinurija; šios reakcijos irbesartano vartojusių pacientų tarpe buvo dažnesnės negu placebo vartojusiems pacientams.

Toliau nurodytų nepageidaujamų reakcijų dažnis vertinamas taip: labai dažni ( $\geq 1/10$ ), dažni (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažni (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ), reti (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ ), labai reti ( $< 1/10\ 000$ ). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

Taip pat išvardytos ir tos nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta remiantis poregistracinio vaisto vartojimo patirtimi. Duomenys gauti iš spontaniųjų pranešimų.

### Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Dažnis nežinomas: trombotopenija

### Imuninės sistemos sutrikimai

Dažnis nežinomas: padidėjusio jautrumo reakcijos, pvz., angioneurozinė edema, bėrimas, dilgėlinė, anafilaksinė reakcija, anafilaksinis šokas

### Metabolizmo ir mitybos sutrikimai

Dažnis nežinomas: hiperkalemija

### Nervų sistemos sutrikimai

Dažni: galvos svaigimas, ortostatinis galvos svaigimas\*  
Dažnis nežinomas: svaigulys, galvos skausmas

### Ausų ir labirintų sutrikimai

Dažnis nežinomas: spengimas ausyse

### Širdies sutrikimai

Nedažni: tachikardija

### Kraujagyslių sutrikimai

Dažni: ortostatinė hipotenzija\*  
Nedažni: raudonis

### Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai

Nedažni: kosulys

### Virškinimo trakto sutrikimai

Dažni: pykinimas, vėmimas  
Nedažni: viduriavimas, dispepsija, rėmuo  
Dažnis nežinomas: skonio pojūčio sutrikimas

### Kepenų, tulžies pūslės ir lataų sutrikimai

Nedažni: gelta  
Dažnis nežinomas: hepatitas, nenormali kepenų funkcija

### Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Dažnis nežinomas: leukocitoklastinis vaskulitas

### Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai

Dažni: skeleto ir raumenų skausmas\*  
Dažnis nežinomas: artralgija, mialgija (kai kuriais atvejais susijusi su padidėjusia kreatinkinazės koncentracija kraujo plazmoje), raumenų mėšlungis

### Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai

Dažnis nežinomas: sutrikusi inkstų funkcija, įskaitant inkstų nepakankamumą, pasireiškusi rizikos grupių pacientams (žr. 4.4 skyrių)



### Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai

Nedažni: sutrikusi lytinė funkcija

### Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Dažni: nuovargis

Nedažni: krūtinės skausmas

### Tyrimai

Labai dažnas: hiperkalemija\* pasireiškė dažniau cukriniu diabetu sirgusiems ir irbesartano vartojusiems pacientams, negu vartojusiems placebo; hiperkalemija ( $\geq 5,5$  mEq/l) pasireiškė 29,4% 300 mg irbesartano paros doze gydytų cukriniu diabetu ir hipertenzija sergančių pacientų, kurių inkstų funkcija buvo normali ir kuriems buvo mikroalbuminurija, bei 22% placebo vartojusių pacientų; cukriniu diabetu ir hipertenzija sergantiems pacientams, kuriems buvo lėtinis inkstų nepakankamumas ir akivaizdi proteinurija, hiperkalemija ( $\geq 5,5$  mEq/l) pasireiškė 46,3% irbesartano bei 26,3% placebo grupės pacientų.

Dažnas: 1,7% irbesartano vartojusių pacientų (t.y. dažnai) gerokai padidėjo kreatinkinazės kiekis kraujo plazmoje; nė vienam pacientui šis padidėjimas nebuvo susijęs su pastebimais raumenų pažeidimo simptomais. 1,7% irbesartano vartojusių hipertenzija ir progresavusia diabetine nefropatija sergančių pacientų organizme sumažėjo hemoglobino kiekis\*, tačiau klinikai toks sumažėjimas buvo nereikšmingas.

### Vaikų populiacija

Randomizuoto klinikinio tyrimo, kuriame buvo tiriama 318 hipertenzija sergančių vaikų ir paauglių nuo 6 iki 16 metų, 3-jų savaičių trukmės dvigubai aklos fazės metu pasireiškė tokios toliau nurodytos nepageidaujamos reakcijos: galvos skausmas (7,9%), hipotenzija (2,2%), galvos svaigimas (1,9%), kosulys (0,9%). To paties klinikinio tyrimo 26 savaičių trukmės atviros fazės metu vaikams pastebėti tokie dažniausi laboratorinių tyrimų rezultatų pokyčiai: kreatinino (6,5%) ir kreatinkinazės (2%) koncentracijų padidėjimas.

### Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## **4.9 Perdozavimas**

Suaugusiems žmonėms, 8 savaites vartojusiems ne didesnes kaip 900 mg irbesartano paros dozes, toksinio poveikio neatsirado. Labiausiai tikėtina, jog perdozavimo atveju atsiras hipotenzija ir tachikardija. Gali pasireikšti ir bradikardija. Apie Karvea perdozavimo gydymą specialios informacijos nėra. Pacientą reikia atidžiai prižiūrėti ir gydyti simptominiu ir palaikomojo gydymo priemonėmis. Patariama sukelti vėmimą arba (ir) išplauti skrandį. Gali būti naudinga ir aktyvinta anglis. Hemodialize irbesartano iš organizmo pašalinti neįmanoma.

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė - angiotenzino II antagonistai, gryni, ATC kodas - C09C A04.

#### Veikimo mechanizmas.

Irbesartanas yra stipraus, selektyvaus poveikio angiotenzino II receptorių (AT<sub>1</sub> tipo) antagonistas, veiksmingas išgertas. Manoma, jog irbesartanas blokuoja bet kokią angiotenzino II poveikį, sukliamą per AT<sub>1</sub> receptorių nepriklausomai nuo to, iš kokio šaltinio ir koku būdu angiotenzinas II sintetinamas. Kadangi medikamentas angiotenzinui II jautrius receptorių (AT<sub>1</sub>) blokuoja selektyviai, todėl kraujo plazmoje didėja renino ir angiotenzino II kiekis, mažėja aldosterono koncentracija. Vartojant vien rekomenduojamą irbesartano dozę, kalio koncentracija kraujo serume daug nekinta. AKF (kininazės-II), dalyvaujančio angiotenzino II gamyboje ir skaldančio bradikininą į neveiklius metabolitus, medikamentas neslopina. Irbesartano poveikiui pasireikšti metabolinio aktyvinimo nereikia.

#### Klinikinis veiksmingumas

##### *Hipertenzija*

Irbesartanas mažina kraujospūdį, tačiau širdies susitraukimo dažnį keičia labai mažai. Geriant vieną dozę per parą, kraujospūdžio mažėjimas priklauso nuo dozės dydžio, tačiau didesnių kaip 300 mg dozių poveikis kraujospūdžiui turi tendenciją būti vienodas. Gulinčio arba sėdinčio paciento, kartą per parą geriančio 150 - 300 mg irbesartano dozę, tuo metu, kai medikamento koncentracija kraujyje būna mažiausia (t. y. praėjus 24 val. po pavartojimo), sistolinis kraujospūdis sumažėja vidutiniškai 8 - 13 mm Hg, diastolinis - 5 - 8 mm Hg daugiau negu vartojančio placebo.

Daugiausiai kraujospūdis sumažėja, praėjus 3 - 6 val. po vartojimo, kraujospūdis mažinamas ne trumpiau kaip 24 valandas. Išgėrus rekomenduojamą dozę, po 24 valandų sistolinio ir diastolinio kraujospūdžio sumažėjimas būna 60 - 70% didžiausio sumažėjimo. Tiek 150 mg paros dozę geriant iš karto, tiek lygiomis dalimis per du kartus, silpniausia ir vidutinė reakcija 24 valandų laikotarpiu būna panaši.

Hipotenzinis Karvea poveikis pasireiškia per 1 - 2 savaites, stipriausias būna praėjus 4 - 6 savaitėms nuo gydymo pradžios. Medikamento vartojant ilgai, jo poveikis kraujospūdžiui išlieka. Vartojimą nutraukus, kraujospūdis palaipsniui tampa toks, koks buvo prieš gydymą. Atoveiksmio hipertenzija nepasireiškia.

Hipotenzinis irbesartano ir tiazidinių diuretikų poveikis yra adityvus (suminis). Pacientų, kurių kraujospūdžio vien irbesartanas reikiamai nesumažino, pradėjusių kartu su juo vartoti mažą hidrochlorotiazido dozę (12,5 mg) kartą per parą, sistolinis kraujospūdis tuo metu, kai preparatų koncentracija kraujyje buvo mažiausia, sumažėjo dar 7 - 10 mm Hg, diastolinis - 3 - 6 mm Hg. Nuo amžiaus ir lyties Karvea veiksmingumas nepriklauso. Hipertenzija sergančių juodaodžių reakcija į gydymą vien irbesartanu, kaip ir kitokiais renino ir angiotenzino sistemą veikiančiais vaistinėmis preparatais, yra pastebimai silpnesnė. Jeigu kartu su irbesartanu vartoja maža (pvz., 12,5 mg) hidrochlorotiazido paros dozė, antihipertenzinis poveikis juodaodžiams būna beveik toks pat kaip ir baltaodžiams.

Klinikai reikšmingo poveikio šlapimo rūgšties koncentracijos kraujo serume dydžiui ir išsiskyrimui su šlapimu irbesartanas nedaro.

##### *Vaikų populiacija*

Titruotų irbesartano dozių kraujospūdį mažinantis poveikis buvo ištirtas 318 hipertenzija sergančių ar rizikos grupių (sergančių cukriniu diabetu ar turinčių šeiminę hipertenzijos anamnezę) vaikų ir

paauglių nuo 6 iki 16 metų tarpe, skiriant mažą (0,5 mg/kg), vidutinę (1,5 mg/kg) ir didelę (4,5 mg/kg) vaisto dozę tris savaites. Trijų savaičių laikotarpio pabaigoje vertinant vaisto efektyvumą, vidutinis sistolinis kraujospūdis sėdinčiam pacientui (SKSs) tuo metu, kai vaisto koncentracija kraujyje būna mažiausia, lyginant su pradiniu, sumažėjo 11,7 mmHg (skiriant mažą vaisto dozę), 9,3 mmHg (skiriant vidutinę dozę) ir 13,2 mmHg (skiriant didelę dozę). Šių vaisto dozių poveikis reikšmingai nesiskyrė. Vidutinis diastolinio kraujospūdžio sėdinčiam pacientui (DKSs) tuo metu, kai vaisto koncentracija kraujyje būna mažiausia, pokytis buvo atitinkamai 3,8 mmHg (skiriant mažą vaisto dozę), 3,2 mmHg (skiriant vidutinę dozę) ir 5,6 mmHg (skiriant didelę dozę). Per kitas dvi savaites, kai pacientai buvo iš naujo randomizuoti ir jiems buvo skiriamas arba aktyvus vaistinis preparatas, arba placebo, placebo vartojusių pacientų SKSs padidėjo 2,4 mmHg, o DKSs – 2,0 mmHg, lyginant su atitinkamai +0,1 mmHg ir -0,3 mmHg pokyčiais pacientams, kurie vartojo visas irbesartano dozes (žr. 4.2 skyrių).

### *Hipertenzija ir su nefropatija susijęs II tipo cukrinis diabetas*

Tyrimo "Irbesartanas ir diabetinė nefropatija" (IDN) rezultatai rodo, jog šis medikamentas mažina pacientų, kuriems yra lėtinis inkstų nepakankamumas ir aiški proteinurija, nefropatijos progresavimą. IDN tyrimas buvo kontrolinis, atliekamas dvigubai aklu būdu. Jo metu buvo lygintas Karvea, amlodipino ir placebo poveikis ligotumui ir mirštamumui. Tyrimu nustatinėta ilgalaikio (2,6 metų) gydymo Karvea įtaka 1 715 pacientų, kurie serga hipertenzija ir II tipo cukriniu diabetu ir kurių proteinurija yra  $\geq 900$  mg per parą, o kreatinino koncentracija kraujo serume - 1 - 3 mg/dl, mirštamumui nuo bet kokios priežasties ir nefropatijos progresavimui. Pradinė Karvea paros dozė, t. y. 75 mg, didinta iki palaikomosios, t. y. 300 mg, pradinė amlodipino dozė, t. y. 2,5 mg, didinta iki 10 mg, o placebo dozė didinta iki toleruojamos. Visų tiriamųjų grupių pacientai, kurių sistolinis kraujospūdis prieš gydymą buvo  $> 160$  mm Hg, paprastai vartojo 2 - 4 antihipertenzinius preparatus (pvz., diuretiką, beta adrenoblokatorių, alfa adrenoblokatorių), kad kraujospūdis būtų  $\leq 135/85$  mm Hg arba, kad sistolinis kraujospūdis sumažėtų 10 mm Hg. Iš vartojusių placebo pacientų toks kraujospūdis tapo 60%, iš vartojusių Karvea - 76%, iš vartojusių amlodipino - 78%. Irbesartanas ženkliai sumažino santykinę svarbiausios pasekmės, t.y. kreatinino koncentracijos kraujo serume padvigubėjimo, galutinės inkstų ligos stadijos pasireiškimo arba mirštamumo nuo bet kokios priežasties, riziką. Iš irbesartano vartojusių pacientų, minėtų pasekmių mišinys atsirado maždaug 33%, iš vartojusių placebo - 39%, iš vartojusių amlodipino - 41% [t. y. santykinę riziką irbesartanas sumažino 20% daugiau negu placebo ( $p = 0,024$ ) ir 23% daugiau negu amlodipinas ( $p = 0,006$ )]. Sudedamųjų pasekmių analizės duomenys rodo, jog mirštamumui nuo bet kokios priežasties poveikio nebuvo, tačiau pasireiškė teigiama įtaka galutinės inkstų ligos fazės pasireiškimo sulėtėjimui ir labai suretėjo kreatinino kiekio padvigubėjimas.

Gydymo veiksmingumas tiriamųjų pogrupiuose nustatinėtas atsižvelgiant į lytį, rasę, amžių, cukrinio diabeto trukmę, kraujospūdžio dydį prieš gydymą, kreatinino kiekį kraujo serume ir albuminų išsiskyrimo greitį. Moterų ir juodaodžių (jų tyrime dalyvavo atitinkamai 32% ir 26%) inkstams gydymo naudos nepastebėta, nors remiantis pasikliautinumo intervalu, to atmeti negalima. Atsižvelgiant į antrines pasekmes, t. y. mirtinas ir nemirtinas širdies ir kraujagyslių sistemos komplikacijas, skirtumo tarp trijų tiriamųjų grupių nebuvo, tačiau, palyginti su placebo vartojusiais tiriamaisiais, irbesartano vartojusioms moterims nemirtino miokardo infarkto atvejų buvo daugiau, o jo vartojusiems vyrams mažiau. Irbesartanu kartu su kitais vaistiniais preparatais gydytas moteris dažniau, negu gydytas amlodipinu kartu su kitais vaistiniais preparatais, ištiko nemirtinas miokardo infarktas ir smegenų insultas, nepaisant to, guldymo į ligoninę dėl širdies nepakankamumo būtinumo dažnis visose tiriamųjų grupėse sumažėjo. Išsmaus šių duomenų paaiškinimo nėra.

Tyrimo "Irbesartano poveikis hipertenzija ir II tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų miroalbuminurijai" (IRMA 2) rezultatai rodo, jog 300 mg irbesartano paros dozė lėtina aiškios proteinurijos pasireiškimą pacientams, kuriems yra mikroalbuminurija. IRMA 2 tyrimas buvo atliktas dvigubai aklu būdu, poveikis lygintas su placebo sukeliamu. Tyrimo dalyvavo 590 pacientų, sergančių II tipo cukriniu diabetu, kuriems buvo mikroalbuminurija (30 - 300 mg per parą) ir kurių inkstų veikla buvo normali (vyrų kraujo serume kreatinino buvo  $\leq 1,5$  mg/dl, moterų -  $< 1,1$  mg/dl). Nustatinėtas ilgalaikio (2 metų) gydymo Karvea įtaka proteinurijos progresavimui iki klinikai reikšmingos, t. y. aiškios (albuminų su šlapimu per parą išsiskiria  $> 300$  mg arba jų kiekio šlapime, palyginti su tuo, kuris buvo prieš gydymą, padidėjimas ne mažiau kaip 30%). Norimas kraujospūdžio dydis buvo

≤ 135/85 mm Hg. Kad jis būtų būtent toks, prireikus pacientams skirta vartoti ir kitokių antihipertenzinių preparatų (išskyrus AKF inhibitorius, angiotenzino II receptorių antagonistus ir dihidropiridinių grupės kalcio kanalų blokatorius). Nors visų tiriamųjų kraujospūdis sumažėjo panašiai, tačiau 300 mg irbesartano paros dozę vartojusiems pacientams aiški proteinurija pasireiškė rečiau (5,2%), negu vartojusiems placebo (14,9%) arba 150 mg irbesartano paros dozę (9,7%). Vadinasi, didesnė irbesartano dozė santykinę riziką sumažino 70% daugiau negu placebo ( $p = 0,0004$ ). Pirmus tris gydymo mėnesius glomerulų filtracijos greitis nepadidėjo. Progresavimo į klinikai reikšmingą proteinuriją lėtėjimas tapo pastebimas po 3 mėn. ir išsilaikė dvejus metus. 300 mg Karvea paros dozę vartojusiems pacientams albuminurija sunormalėjo (< 30 mg per parą) dažniau, negu vartojusiems placebo (atitinkamai 34% ir 21% pacientų).

### *Dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) slopinimas*

Dviem dideliais atsitiktinės atrankos, kontroliuojamais tyrimais (ONTARGET (angl. „*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*“) ir VA NEPHRON-D (angl. „*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*“)) buvo ištirtas AKF inhibitoriaus ir angiotenzino II receptorių blokatoriaus derinio vartojimas.

ONTARGET tyrime dalyvavo pacientai, kurių anamnezėje buvo širdies ir kraujagyslių ar smegenų kraujagyslių liga arba 2 tipo cukrinis diabetas ir susijusi akivaizdi organų-taikinių pažaida. VA NEPHRON-D tyrimas buvo atliekamas su pacientais, sergančiais 2 tipo cukriniu diabetu ir diabetine nefropatija.

Šie tyrimai neparodė reikšmingo teigiamo poveikio inkstų ir (arba) širdies ir kraujagyslių ligų baigtims ir mirštamumui, bet, palyginti su monoterapija, buvo pastebėta didesnė hiperkalemijos, ūminio inkstų pažeidimo ir (arba) hipotenzijos rizika. Atsižvelgiant į panašias farmakodinamines savybes, šie rezultatai taip pat galioja kitiems AKF inhibitoriams ir angiotenzino II receptorių blokatoriams.

Todėl pacientams, sergantiems diabetine nefropatija, negalima kartu vartoti AKF inhibitorių ir angiotenzino II receptorių blokatorių.

ALTITUDE (angl. „*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*“) tyrimu buvo siekiama ištirti, ar būtų naudingas aliskireno įtraukimas į standartinį pacientų, sergančių 2 tipo cukriniu diabetu ir lėtine inkstų liga, širdies ir kraujagyslių liga arba abiem ligomis, gydymą AKF inhibitoriumi arba angiotenzino II receptorių blokatoriumi. Tyrimas buvo nutrauktas pirma laiko, nes padidėjo nepageidaujamų baigčių rizika. Mirčių nuo širdies ir kraujagyslių ligų ir insulto atvejų skaičius aliskireno grupėje buvo didesnis nei placebo grupėje, o nepageidaujami reiškiniai ir sunkūs nepageidaujami reiškiniai (hiperkalemija, hipotenzija ir inkstų funkcijos sutrikimai) aliskireno grupėje taip pat pasireiškė dažniau nei placebo grupėje.

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

### Absorbcija

Išgertas irbesartanas rezorbuojamas gerai, absoliutus biologinis prieinamumas yra maždaug 60 - 80%. Maistas biologinio prieinamumo beveik nekeičia.

### Pasiskirstymas

Prie kraujo plazmos baltymų jungiasi maždaug 96% irbesartano, prie kraujo ląstelių jo jungiasi mažai. Medikamento pasiskirstymo tūris yra 53 - 93 litrai.

### Biotransformacija

Išgėrus arba suleidus į veną  $^{14}\text{C}$  žymėto irbesartano, 80 - 85% kraujo plazmoje esančio radioaktyvumo būna susijusio su nepakitusiu preparatu. Irbesartanas metabolizuojamas kepenyse gliukuronidų konjugacijos ir oksidacijos būdu. Svarbiausias metabolitas, kurio būna kraujyje, yra irbesartano gliukuronidas (maždaug 6% dozės). Tyrimų *in vitro* duomenys rodo, jog irbesartaną oksiduoja

daugiausia citochromo P 450 fermentas CYP2C9, o izofermento CYP3A4 poveikis yra mažai reikšmingas.

### Tiesinis / netiesinis pobūdis

10 - 600 mg irbesartano dozių farmakokinetika yra linijinė ir proporcinga dozės dydžiui. Išgertų didesnių kaip 600 mg dozių (dukart didesnių už didžiausią rekomenduojamąją dozę) rezorbcija padidėja mažiau negu proporcingai dozės dydžiui. To priežastis nežinoma. Medikamento išgėrus, didžiausia koncentracija kraujo plazmoje atsiranda po 1,5 - 2 val. Bendras organizmo ir inkstų klirensas yra atitinkamai 157 - 176 ml/min. ir 3 - 3,5 ml/min. Galutinės irbesartano pusinės eliminacijos laikas yra 11 - 15 val. Geriant vieną dozę per parą, pusiausvyrinė koncentracija nusistovi per 3 paras. Kartotinę dozę vartojant kartą per parą, kraujo plazmoje medikamento susikaupia mažai (< 20%). Tyrimais nustatyta, jog hipertenzija sergančių moterų kraujo plazmoje irbesartano koncentracija būna šiek tiek didesnė negu vyrų, tačiau pusinės eliminacijos laikas ir kaupimasis nesiskiria. Moterims dozės keisti nereikia. Senyvų ( $\geq 65$  metų) žmonių organizme irbesartano plotas po koncentracijos kreivę (AUC) ir didžiausia koncentracija kraujo plazmoje ( $C_{max}$ ) būna truputį didesni negu jaunų (18 - 40 metų), tačiau galutinės pusinės eliminacijos laikas labai nesiskiria. Senyviems žmonėms dozės keisti nereikia.

### Eliminacija

Irbesartanas ir jo metabolitai išsiskiria su tulžimi ir pro inkstus. Išgėrus arba į veną suleidus  $^{14}C$  žymėto irbesartano preparato, maždaug 20% radioaktyvumo išsiskiria su šlapimu, likusi dalis - su išmatomis. Mažiau negu 2% dozės su šlapimu išsiskiria nepakitusio preparato pavidalu.

### Vaikų populiacija

Irbesartano farmakokinetika buvo ištirta 23 hipertenzija sergantiems vaikams, skiriant 2 mg/kg irbesartano per parą per vieną ar kelis kartus 4 savaites (didžiausia paros dozė buvo 150 mg). 21 iš šių 23 vaikų (dvylika vaikų buvo vyresni kaip 12 metų, o devyni – 6-12 metų) duomenys buvo palyginti su suaugusiųjų farmakokinetikos duomenimis. Tyrimo metu gautos vaisto  $C_{max}$ , AUC ir klirenso reikšmės buvo panašios kaip ir suaugusiųjų, vartojusių 150 mg irbesartano per parą. Kartotinę dozę vartojant kartą per parą, kraujo plazmoje vaisto susikaupia mažai (18%).

### Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientų, kurių inkstų funkcija sutrikusi arba kurie hemodializuojami, organizme irbesartano farmakokinetikos parametrai labai nekinta. Hemodialize irbesartano iš organizmo pašalinti neįmanoma.

### Sutrikusi kepenų funkcija

Lengva arba vidutinio sunkumo kepenų ciroze sergančių pacientų organizme irbesartano farmakokinetikos parametrai daug nekinta.

Pacientų, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, organizme irbesartano farmakokinetika netirta.

## **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Tyrimų metu tokios dozės, kokiomis gydomi pacientai, sisteminio toksinio poveikio ar toksinio poveikio organams nesukėlė. Ikiklinikinių saugumo tyrimų metu didelės irbesartano paros dozės (žiurkėms  $\geq 250$  mg/kg kūno svorio, makakoms  $\geq 100$  mg/kg kūno svorio) mažino eritrocitų parametrus (kiekį, hemoglobino koncentraciją, hematokritą). Nuo labai didelių paros dozių ( $\geq 500$  mg/kg kūno svorio) žiurkių ir makakų inkstuose atsirado degeneracinių pokyčių (intersticinis nefritas, kanalėlių išsiplėtimas, bazofiliniai kanalėliai, karbamido ir kreatinino kiekio padidėjimas kraujo plazmoje). Manoma, jog šie pokyčiai yra antriniai, t. y. pasireiškiantys dėl kraujospūdžio ir

inkstų perfuzijos sumažėjimo. Be to, irbesartanas sukėlė ląstelių, esančių arti glomerulų, hiperplaziją ir hipertrofiją (žiurkėms ją sukėlė  $\geq 90$  mg/kg kūno svorio, makakoms -  $\geq 10$  mg/kg kūno svorio paros dozė). Manoma, jog minėtų pokyčių atsirado dėl farmakologinio irbesartano poveikio. Kad tyrimų metu gauti duomenys apie ląstelių, esančių arti glomerulų, hiperplaziją ir hipertrofiją būtų reikšmingi terapinę dozę vartojančiam žmogui, neatrodo.

Mutageninio, klastogeninio ar kancerogeninio irbesartano poveikio nepastebėta.

Tyrimų su žiurkių patiniais ir patelėmis metu nustatyta, kad preparatas nepakenkė vaisingumui ir reprodukcinei elgsenai, net skiriant tokias geriamojo irbesartano dozes, kurios suaugusiems gyvūnams sukėlė nedidelį toksinį poveikį (50 – 650 mg/kg kūno svorio per parą), įskaitant ir letalinį poveikį nuo didžiausios dozės. Nenustatyta reikšmingo preparato poveikio geltonkūnių, implantuotų embrionų ir gyvybingų vaisių skaičiui. Irbesartanas neveikė palikuonių išgyvenamumo, vystymosi ir reprodukcinės funkcijos. Su gyvūnais atlikti tyrimai rodo, kad radioaktyviaisiais izotopais žymėto irbesartano nustatoma žiurkių ir triušių vaisių audiniuose. Irbesartano išsiskiria į žindančių žiurkių pieną.

Tyrimų metu žiurkių vaisiui medikamentas sukėlė laikiną toksinį poveikį (inkstų geldelių išsiplėtimą, šlapimtakio išsiplėtimą dėl šlapimo ar vandeninio skysčio susikaupimo, poodžio edemą), kuris po atsivedimo išnyko. Tokios dozės, nuo kurių vaikingoms triušių patelėms pasireiškė stiprus toksinis poveikis, įskaitant gaišimą, sukėlė persileidimą arba ankstyvąją vaisiaus rezorbciją. Teratogeninio poveikio žiurkėms ir triušiams medikamentas nesukėlė.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Tabletės branduolys:

Laktozė monohidratas

Mikrokristalinė celiuliozė

Kroskarmeliozės natrio druska

Hipromeliozė

Silicio dioksidas

Magnio stearatas

Tabletės plėvelė:

Laktozė monohidratas

Hipromeliozė

Titano dioksidas

Makrogolis 3000

Karnaubo vaškas.

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

## **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

Kartono dėžutė, kurioje yra 14 plėvele dengtų tablečių PVC, PVDC ir aliuminio lizdinėse plokštelėse.  
Kartono dėžutė, kurioje yra 28 plėvele dengtos tabletės PVC, PVDC ir aliuminio lizdinėse plokštelėse.  
Kartono dėžutė, kurioje yra 30 plėvele dengtų tablečių PVC, PVDC ir aliuminio lizdinėse plokštelėse.  
Kartono dėžutė, kurioje yra 56 plėvele dengtos tabletės PVC, PVDC ir aliuminio lizdinėse plokštelėse.  
Kartono dėžutė, kurioje yra 84 plėvele dengtos tabletės PVC, PVDC ir aliuminio lizdinėse plokštelėse.  
Kartono dėžutė, kurioje yra 90 plėvele dengtų tablečių PVC, PVDC ir aliuminio lizdinėse plokštelėse.  
Kartono dėžutė, kurioje yra 98 plėvele dengtos tabletės PVC, PVDC ir aliuminio lizdinėse plokštelėse.  
Kartono dėžutė, kurioje yra 56 x 1 plėvele dengtos tabletės PVC, PVDC ir aliuminio perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

## **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

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

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 1997 m. rugpjūčio 27 d  
Paskutinio perregistravimo data 2007 m. rugpjūčio 27 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II PRIEDAS**

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**



## **A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Gamintojų, atsakingų už serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

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

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Receptinis vaistinis preparatas.

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Registruotojas šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamus saugumo protokolus teikia remdamasis Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje, nustatytais reikalavimais.

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Nereikia.

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **IŠORINĖ DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Karvea 75 mg tabletės  
irbesartanum

#### **2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS**

Kiekvienoje tabletėje yra 75 mg irbesartano.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Pagalbinės medžiagos: taip pat yra laktozės monohidrato. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

14 tablečių  
28 tabletės  
56 tabletės  
56 x 1 tabletės  
98 tabletės

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS**

Vartoti per burną.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Karvea 75 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Karvea 75 mg tabletės  
irbesartanum

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

sanofi-aventis groupe

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

14 - 28 - 56 - 98 tabletės:

P.

A.

T.

K.

Pn.

Š.

S.

56 x 1 tabletės:

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **IŠORINĖ DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Karvea 150 mg tabletės  
irbesartanum

#### **2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS**

Kiekvienoje tabletėje yra 150 mg irbesartano.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Pagalbinės medžiagos: taip pat yra laktozės monohidrato. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

14 tablečių  
28 tabletės  
56 tabletės  
56 x 1 tabletės  
98 tabletės

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS**

Vartoti per burną.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Karvea 150 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:



**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Karvea 150 mg tabletės  
irbesartanum

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

sanofi-aventis groupe

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

14 - 28 - 56 - 98 tabletės:

P.

A.

T.

K.

Pn.

Š.

S.

56 x 1 tabletės:

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **IŠORINĖ DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Karvea 300 mg tabletės  
irbesartanum

#### **2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS**

Kiekvienoje tabletėje yra 300 mg irbesartano.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Pagalbinės medžiagos: taip pat yra laktozės monohidrato. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

14 tablečių  
28 tabletės  
56 tabletės  
56 x 1 tabletės  
98 tabletės

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS**

Vartoti per burną.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Karvea 300 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Karvea 300 mg tabletės  
irbesartanum

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

sanofi-aventis groupe

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

14 - 28 - 56 - 98 tabletės:

P.

A.

T.

K.

Pn.

Š.

S.

56 x 1 tabletės:

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **IŠORINĖ DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Karvea 75 mg plėvele dengtos tabletės  
irbesartanum

#### **2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS**

Kiekvienoje tabletėje yra 75 mg irbesartano.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Pagalbinės medžiagos: taip pat yra laktozės monohidrato. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

14 tablečių  
28 tabletės  
30 tabletės  
56 tabletės  
56 x 1 tabletės  
84 tabletės  
90 tabletės  
98 tabletės

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS**

Vartoti per burną.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPAŠTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Karvea 75 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:

SN:

NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Karvea 75 mg tabletės  
irbesartanum

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

sanofi-aventis groupe

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

14 - 28 - 56 - 84 - 98 tabletės:

P.

A.

T.

K.

Pn.

Š.

S.

30 - 56 x 1 - 90 tabletės:



## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **IŠORINĖ DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Karvea 150 mg plėvele dengtos tabletės  
irbesartanum

#### **2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS**

Kiekvienoje tabletėje yra 150 mg irbesartano.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Pagalbinės medžiagos: taip pat yra laktozės monohidrato. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

14 tablečių  
28 tabletės  
30 tabletės  
56 tabletės  
56 x 1 tabletės  
84 tabletės  
90 tabletės  
98 tabletės

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS**

Vartoti per burną.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPAŠTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Karvea 150 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:

SN:

NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Karvea 150 mg tabletės  
irbesartanum

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

sanofi-aventis groupe

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

14 - 28 - 56 - 84 - 98 tabletės:

P.

A.

T.

K.

Pn.

Š.

S.

30 - 56 x 1 - 90 tabletės:

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **IŠORINĖ DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Karvea 300 mg plėvele dengtos tabletės  
irbesartanum

#### **2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS**

Kiekvienoje tabletėje yra 300 mg irbesartano.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Pagalbinės medžiagos: taip pat yra laktozės monohidrato. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

14 tablečių  
28 tabletės  
30 tabletės  
56 tabletės  
56 x 1 tabletės  
84 tabletės  
90 tabletės  
98 tabletės

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS**

Vartoti per burną.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPAŠTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Karvea 300 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:

SN:

NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Karvea 300 mg tabletės  
irbesartanum

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

sanofi-aventis groupe

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

14 - 28 - 56 - 84 - 98 tabletės:

P.

A.

T.

K.

Pn.

Š.

S.

30 - 56 x 1 - 90 tabletės:



## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

**Pakuotės lapelis: informacija vartotojui**  
**Karvea 75 mg tabletės**  
irbesartanas (*irbesartanum*)

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

**Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra Karvea ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Karvea
3. Kaip vartoti Karvea
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Karvea
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

**1. Kas yra Karvea ir kam jis vartojamas**

Karvea priklauso vaistų, vadinamųjų angiotenzino II receptorių antagonistų, grupei. Angiotenzinas II yra organizmo medžiaga, kuri prisijungusi prie kraujagyslėse esančių receptorių, siaurina kraujagysles ir dėl to didina kraujospūdį. Karvea neleidžia angiotenzinui II jungtis prie receptorių, todėl atsipalaiduoja kraujagyslių lygieji raumenys, mažėja kraujospūdis. Medikamentas lėtina pacientų, sergančių didelio kraujospūdžio liga ir II tipo cukriniu diabetu, inkstų nepakankamumo progresavimą.

Karvea vartojamas suaugusiems pacientams:

- didelio kraujospūdžio ligai (*pirminei hipertenzijai*) gydyti;
- II tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų, kuriems padidėjęs kraujospūdis ir laboratorinių tyrimų duomenys rodo pažeistą inkstų veiklą, inkstams apsaugoti.

**2. Kas žinotina prieš vartojant Karvea**

**Karvea vartoti negalima:**

- jeigu yra **alergija** irbesartanui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu esate **daugiau nei 3 mėnesius nėščia**. Taip pat yra geriau vengti Karvea vartoti ankstyvojo nėštumo metu (žr. skyrių „Nėštumas“);
- **jeigu Jūs sergate cukriniu diabetu arba Jūsų inkstų veikla sutrikusi** ir Jums skirtas kraujospūdį mažinantis vaistas, kurio sudėtyje yra.

**Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Karvea ir **jeigu bet kuris iš toliau nurodytų atvejų Jums tinka:**

- jeigu pradėjote **stipriai vemti arba viduriuoti**;
- jeigu sergate **inkstų liga**;
- jeigu sergate **širdies liga**;
- jeigu gaunate Karvea dėl **cukrinio diabeto sukeltos inkstų ligos**; tokiu atveju Jūsų gydytojas gali reguliariai tirti kraują, ypač kalio kiekį kraujyje, jei yra inkstų nepakankamumas;
- jeigu Jums **planuojama atlikti operaciją** arba **skirti anesteziją**;
- jeigu vartojate kurį nors iš šių vaistų padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti:

- AKF inhibitorių (pavyzdžiui, enalaprilį, lizinoprilį, ramiprilį), ypač jei turite su diabetu susijusių inkstų sutrikimų.
- aliskireną.

Jūsų gydytojas gali reguliariai ištirti Jūsų inkstų funkciją, kraujospūdį ir elektrolitų (pvz., kalio) kiekį kraujyje.

Taip pat žiūrėkite informaciją, pateiktą poskyryje „Karvea vartoti negalima“.

Jeigu manote, kad esate (arba galite tapti) nėščia, turite apie tai pasakyti savo gydytojui. Ankstyvuojų nėštumo laikotarpiu Karvea vartoti nerekomenduojama. Vartojamas po trečio nėštumo mėnesio šis vaistas gali padaryti didžiulės žalos Jūsų kūdikiui, žr. skyrių „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“.

### **Vaikams ir paaugliams**

Šio vaisto negalima vartoti vaikams ir paaugliams, kadangi jo saugumas ir veiksmingumas dar nebuvo nustatytas.

### **Kiti vaistai ir Karvea**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Jūsų gydytojui gali tekti pakeisti Jūsų dozę ir (arba) imtis kitų atsargumo priemonių:

Jeigu vartojate AKF inhibitorių arba aliskireną (taip pat žiūrėkite informaciją, pateiktą poskyriuose „Karvea vartoti negalima“ ir „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“).

### **Jums gali reikėti atlikti kraujo tyrimus, jeigu vartojate:**

- kalio papildų;
- druskų pakaitalų, kuriuose yra kalio;
- kalį organizme sulaikančių vaistų (pvz., kai kurių diuretikų);
- vaistų, kurių sudėtyje yra ličio.

Jeigu vartojate tam tikrų skausmą malšinančių vaistų, vadinamų nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo, irbesartano poveikis gali susilpnėti.

### **Karvea vartojimas su maistu ir gėrimais**

Karvea galima vartoti valgio metu ar nevalgius.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

#### **Nėštumas**

Jeigu esate nėščia (manote, kad galite būti pastojusi), pasakykite gydytojui. Jūsų gydytojas lieps Jums nebevartoti vaisto prieš planuojant pastojimą arba iš karto sužinojus apie nėštumą, ir paskirs kitą vaistą vietoje Karvea. Karvea yra nerekomenduojamas ankstyvojo nėštumo laikotarpiu ir negali būti vartojamas, jei esate daugiau kaip tris mėnesius nėščia, nes tuomet jis gali labai pakenkti Jūsų kūdikiui.

#### **Žindymo laikotarpis**

Pasakykite savo gydytojui, jei maitinate krūtimi ar ruošiatės pradėti tai daryti. Karvea nerekomenduojamas krūtimi maitinančioms motinoms; jei motina nori maitinti krūtimi, gydytojas gali paskirti kitą vaistą, ypač jei naujagimis gimė prieš laiką.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus Karvea neturėtų trikdyti. Vis dėlto, vartojant vaistų nuo didelio kraujospūdžio ligos, kartais galimas galvos svaigimas arba nuovargis. Jeigu toks poveikis atsiranda, prieš vairuodami ar valdydami mechanizmus pasitarkite su gydytoju.

### **Karvea sudėtyje yra laktozės**

Jei gydytojas Jums kada nors yra pasakęs, kad netoleruojate kai kurių cukrų (pvz., laktozės), prieš vartodami šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

### **3. Kaip vartoti Karvea**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

#### **Vartojimo metodas**

Karvea yra **vartojamas per burną**. Tabletes nurykite užgerdami pakankamu skysčio kiekiu (pvz., stikline vandens). Karvea galima vartoti valgio metu arba nevalgius. Pasistenkite paros dozę išgerti kasdien maždaug tuo pačiu metu. Be gydytojo leidimo Karvea vartojimo nutraukti negalima.

- **Pacientams, kuriems padidėjęs kraujospūdis**  
Įprasta dozė yra 150 mg irbesartano kartą per parą (po dvi tabletės per parą). Vėliau, atsižvelgiant į kraujospūdžio mažėjimą, paros dozę galima padidinti iki 300 mg kartą per parą (po keturias tabletes per parą).
- **II tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams, kuriems padidėjęs kraujospūdis ir sutrikusi inkstų veikla**  
II tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams, kurios padidėjęs kraujospūdis, palaikomajam inkstų ligos gydymui rekomenduojama gerti po 300 mg kartą per parą (po keturias tabletes per parą).

Kai kuriems pacientams, pavyzdžiui, vyresniems nei 75 metų arba gydomiems hemodialize, gydytojas gali skirti, ypač gydymo pradžioje, vartoti mažesnę dozę.

Daugiausia kraujospūdis turėtų sumažėti praėjus 4 - 6 savaitėms nuo gydymo pradžios.

#### **Vartojimas vaikams ir paaugliams**

Karvea negalima vartoti jaunesniems kaip 18 metų vaikams. Jeigu vaikas išgėrė tablečių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

#### **Ką daryti pavartojus per didelę Karvea dozę?**

Jeigu atsitiktinai išgėrėte per daug tablečių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

#### **Pamiršus pavartoti Karvea**

Įprastiniu laiku medikamento išgerti pamiršus, jo reikia gerti atėjus kitos dozės vartojimo laikui. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

### **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Kai kurie simptomai gali būti sunkūs, todėl gali prireikti gydytojo pagalbos.

Irbesartano, kaip ir kitokių panašaus poveikio vaistų, vartojantiems pacientams retais atvejais pasireiškė alerginių odos reakcijų (bėrimas, dilgėlinė) bei lokalus veido, lūpų ir (arba) liežuvio patinimas. Jeigu Jums pasireiškė bet kuris iš minėtų požymių arba atsirado dusulys, **Karvea vartojimą nutraukite ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją.**

Toliau nurodytų šalutinių reiškinių dažnis vertinamas taip:  
Labai dažnas: gali pasireikšti daugiau kaip 1 žmogui iš 10

Dažnas: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10  
Nedažnas: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 100

Klinikinių tyrimų metu Karvea vartojusiems pacientams pasireiškė tokių šalutinių reiškinių:

- Labai dažnų (gali pasireikšti daugiau kaip 1 žmogui iš 10): pacientams, kuriems padidėjęs kraujospūdis ir kurie serga II tipo cukriniu diabetu bei inkstų liga, kraujo tyrimuose gali būti nustatoma padidėjusi kalio koncentracija.
- Dažnų (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10): galvos svaigimas, pykinimas, vėmimas, nuovargis; kraujo tyrimuose gali būti nustatoma padidėjusi raumenų ir širdies veiklą atspindinčio fermento (kreatinkinazės) koncentracija. Pacientams, kuriems padidėjęs kraujospūdis ir kurie serga II tipo cukriniu diabetu bei inkstų liga, taip pat pasireiškė kraujospūdžio sumažėjimas ir galvos svaigimas (stojantis iš sėdimos arba gulimos padėties), sąnarių ir raumenų skausmas, sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių baltymo (hemoglobino) kiekis.
- Nedažnų (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 100): padažnėjęs širdies ritmas, paraudimas, kosulys, viduriavimas, nevirškinimas, rėmuo, sutrikusi lytinė funkcija bei krūtinės skausmas.

Po to, kai Karvea pateko į rinką, pastebėta ir kitų šalutinių reiškinių. Šalutiniai reiškiniai, kurių pasireiškimo dažnis nežinomas: sukimosi pojūtis, galvos skausmas, skonio pojūčio pokytis, spengimas ausyse, raumenų mėšlungis, sąnarių ir raumenų skausmas, sumažėjęs trombocitų kiekis, sutrikusi kepenų veikla, kalio kiekio padidėjimas kraujyje, sutrikusi inkstų funkcija, smulkiųjų kraujagyslių uždegimas, labiausiai pažeidžiantis odą (tokia būklė vadinama leukocitoklastiniu vaskulitu) ir sunkios alerginės reakcijos (anafilaksinis šokas). Taip pat gauta nedažnų pranešimų apie pasireiškusią geltą (odos ir (arba) akių pageltimą).

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Karvea**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ar lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **Karvea sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra irbesartanas. Kiekvienoje Karvea 75 mg tabletėje yra 75 mg irbesartano.
- Pagalbinės medžiagos yra mikrokristalinė celiuliozė, kroskarmeliozės natrio druska, laktozė monohidratas, magnio stearatas, koloidinis hidratuotas silicio dioksidas, pregelifikuotas kukurūzų krakmolai ir poloksamerai 188. Žr. 2 skyrių „Karvea sudėtyje yra laktozės“.

## **Karvea išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Karvea 75 mg tabletės yra baltos ar balkšvos spalvos, abipusiai išgaubtos, ovalios, su širdies formos įspaudu vienoje pusėje ir kitoje pusėje išraižytu „2771“ skaičiumi.

Karvea 75 mg tabletės tiekiamos supakuotos į lizdines plokšteles po 14, 28, 56, arba 98 tabletes. Ligoninėms tabletės gali būti tiekiamos 56 x 1 dalomosiomis lizdinėmis plokštelėmis.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **Registruotojas**

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

### **Gamintojas**

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Lietuva**

UAB sanofi-aventis Lietuva  
Tel: +370 5 2755224

### **България**

Sanofi Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

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

### **Danmark**

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

### **Malta**

Sanofi S.p.A.  
Tel: +39 02 39394275

### **Deutschland**

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

### **Nederland**

sanofi-aventis Netherlands B.V.  
Tel: +31 20 245 4000

### **Eesti**

sanofi-aventis Estonia OÜ  
Tel: +372 627 34 88

### **Norge**

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

### **Ελλάδα**

sanofi-aventis AEBE  
Τηλ: +30 210 900 16 00

### **Österreich**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

sanofi-aventis Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 600 34 00

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Sanofi S.p.A.  
Tel: 800.536389

**Κύπρος**

sanofi-aventis Cyprus Ltd.  
Τηλ: +357 22 871600

**Latvija**

sanofi-aventis Latvia SIA  
Tel: +371 67 33 24 51

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

sanofi-aventis d.o.o.  
Tel: +386 1 560 48 00

**Slovenská republika**

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 33 100 100

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Sanofi  
Tel: +44 (0) 845 372 7101

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>

**Pakuotės lapelis: informacija vartotojui**  
**Karvea 150 mg tabletės**  
irbesartanas (*irbesartanum*)

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

**Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra Karvea ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Karvea
3. Kaip vartoti Karvea
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Karvea
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

**1. Kas yra Karvea ir kam jis vartojamas**

Karvea priklauso vaistų, vadinamųjų angiotenzino II receptorių antagonistų, grupei. Angiotenzinas II yra organizmo medžiaga, kuri prisijungusi prie kraujagyslėse esančių receptorių, siaurina kraujagysles ir dėl to didina kraujospūdį. Karvea neleidžia angiotenzinui II jungtis prie receptorių, todėl atsipalaiduoja kraujagyslių lygieji raumenys, mažėja kraujospūdis. Medikamentas lėtina pacientų, sergančių didelio kraujospūdzio liga ir II tipo cukriniu diabetu, inkstų nepakankamumo progresavimą.

Karvea vartojamas suaugusiems pacientams:

- didelio kraujospūdzio ligai (*pirminei hipertenzijai*) gydyti;
- II tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų, kuriems padidėjęs kraujospūdis ir laboratorinių tyrimų duomenys rodo pažeistą inkstų veiklą, inkstams apsaugoti.

**2. Kas žinotina prieš vartojant Karvea**

**Karvea vartoti negalima:**

- jeigu yra **alergija** irbesartanui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu esate **daugiau nei 3 mėnesius nėščia**. Taip pat yra geriau vengti Karvea vartoti ankstyvojo nėštumo metu (žr. skyrių „Nėštumas“);
- **jeigu Jūs sergate cukriniu diabetu arba Jūsų inkstų veikla sutrikusi** ir Jums skirtas kraujospūdį mažinantis vaistas, kurio sudėtyje yra aliskireno.

**Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Karvea ir **jeigu bet kuris iš toliau nurodytų atvejų Jums tinka:**

- jeigu pradėjote **stipriai vemti arba viduriuoti**;
- jeigu sergate **inkstų liga**;
- jeigu sergate **širdies liga**;
- jeigu gaunate Karvea dėl **cukrinio diabeto sukeltos inkstų ligos**; tokiu atveju Jūsų gydytojas gali reguliariai tirti kraują, ypač kalio kiekį kraujyje, jei yra inkstų nepakankamumas;
- jeigu Jums **planuojama atlikti operaciją** arba **skirti anesteziją**;
- jeigu vartojate kurį nors iš šių vaistų padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti:



- AKF inhibitorių (pavyzdžiui, enalaprilį, lizinoprilį, ramiprilį), ypač jei turite su diabetu susijusių inkstų sutrikimų.
- aliskireną.

Jūsų gydytojas gali reguliariai ištirti Jūsų inkstų funkciją, kraujospūdį ir elektrolitų (pvz., kalio) kiekį kraujyje.

Taip pat žiūrėkite informaciją, pateiktą poskyryje „Karvea vartoti negalima“.

Jeigu manote, kad esate (arba galite tapti) nėščia, turite apie tai pasakyti savo gydytojui. Ankstyvuojų nėštumo laikotarpiu Karvea vartoti nerekomenduojama. Vartojamas po trečio nėštumo mėnesio šis vaistas gali padaryti didžiulės žalos Jūsų kūdikiui, žr. skyrių „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“.

### **Vaikams ir paaugliams**

Šio vaisto negalima vartoti vaikams ir paaugliams, kadangi jo saugumas ir veiksmingumas dar nebuvo nustatytas.

### **Kiti vaistai ir Karvea**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Jūsų gydytojui gali tekti pakeisti Jūsų dozę ir (arba) imtis kitų atsargumo priemonių:

Jeigu vartojate AKF inhibitorių arba aliskireną (taip pat žiūrėkite informaciją, pateiktą poskyriuose „Karvea vartoti negalima“ ir „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“).

### **Jums gali reikėti atlikti kraujo tyrimus, jeigu vartojate:**

- kalio papildų;
- druskų pakaitalų, kuriuose yra kalio;
- kalį organizme sulaikančių vaistų (pvz., kai kurių diuretikų);
- vaistų, kurių sudėtyje yra ličio.

Jeigu vartojate tam tikrų skausmą malšinančių vaistų, vadinamų nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo, irbesartano poveikis gali susilpnėti.

### **Karvea vartojimas su maistu ir gėrimais**

Karvea galima vartoti valgio metu ar nevalgius.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

#### **Nėštumas**

Jeigu esate nėščia (manote, kad galite būti pastojusi), pasakykite gydytojui. Jūsų gydytojas lieps Jums nebevartoti vaisto prieš planuojant pastojimą arba iš karto sužinojus apie nėštumą, ir paskirs kitą vaistą vietoje Karvea. Karvea yra nerekomenduojamas ankstyvojo nėštumo laikotarpiu ir negali būti vartojamas, jei esate daugiau kaip tris mėnesius nėščia, nes tuomet jis gali labai pakenkti Jūsų kūdikiui.

#### **Žindymo laikotarpis**

Pasakykite savo gydytojui, jei maitinate krūtimi ar ruošiatės pradėti tai daryti. Karvea nerekomenduojamas krūtimi maitinančioms motinoms; jei motina nori maitinti krūtimi, gydytojas gali paskirti kitą vaistą, ypač jei naujagimis gimė prieš laiką.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus Karvea neturėtų trikdyti. Vis dėlto, vartojant vaistų nuo didelio kraujospūdžio ligos, kartais galimas galvos svaigimas arba nuovargis. Jeigu toks poveikis atsiranda, prieš vairuodami ar valdydami mechanizmus pasitarkite su gydytoju.

### **Karvea sudėtyje yra laktozės**

Jei gydytojas Jums kada nors yra pasakęs, kad netoleruojate kai kurių cukrų (pvz., laktozės), prieš vartodami šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

### **3. Kaip vartoti Karvea**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

#### **Vartojimo metodas**

Karvea yra **vartojamas per burną**. Tabletes nurykite užgerdami pakankamu skysčio kiekiu (pvz., stikline vandens). Karvea galima vartoti valgio metu arba nevalgius. Pasistenkite paros dozę išgerti kasdien maždaug tuo pačiu metu. Be gydytojo leidimo Karvea vartojimo nutraukti negalima.

- **Pacientams, kuriems padidėjęs kraujospūdis**  
Įprasta dozė yra 150 mg irbesartano kartą per parą. Vėliau, atsižvelgiant į kraujospūdžio mažėjimą, paros dozę galima padidinti iki 300 mg kartą per parą (po dvi tabletės per parą).
- **II tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams, kuriems padidėjęs kraujospūdis ir sutrikusi inkstų veikla**  
II tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams, kuries padidėjęs kraujospūdis, palaikomajam inkstų ligos gydymui rekomenduojama gerti po 300 mg kartą per parą (po dvi tabletės per parą).

Kai kuriems pacientams, pavyzdžiui, **vyresniems nei 75 metų** arba **gydomiems hemodialize**, gydytojas gali skirti, ypač gydymo pradžioje, vartoti mažesnę dozę.

Daugiausia kraujospūdis turėtų sumažėti praėjus 4 - 6 savaitėms nuo gydymo pradžios.

#### **Vartojimas vaikams ir paaugliams**

Karvea negalima vartoti jaunesniems kaip 18 metų vaikams. Jeigu vaikas išgėrė tablečių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

#### **Ką daryti pavartojus per didelę Karvea dozę?**

Jeigu atsitiktinai išgėrėte per daug tablečių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

#### **Pamiršus pavartoti Karvea**

Įprastiniu laiku medikamento išgerti pamiršus, jo reikia gerti atėjus kitos dozės vartojimo laikui. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

### **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Kai kurie simptomai gali būti sunkūs, todėl gali prireikti gydytojo pagalbos.

Irbesartano, kaip ir kitokių panašaus poveikio vaistų, vartojantiems pacientams retais atvejais pasireiškė alerginių odos reakcijų (bėrimas, dilgėlinė) bei lokalus veido, lūpų ir (arba) liežuvio patinimas. Jeigu Jums pasireiškė bet kuris iš minėtų požymių arba atsirado dusulys, **Karvea vartojimą nutraukite ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją.**

Toliau nurodytų šalutinių reiškinių dažnis vertinamas taip:  
Labai dažnas: gali pasireikšti daugiau kaip 1 žmogui iš 10  
Dažnas: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10  
Nedažnas: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 100

Klinikinių tyrimų metu Karvea vartojusiems pacientams pasireiškė tokių šalutinių reiškinių:

- Labai dažnų (gali pasireikšti daugiau kaip 1 žmogui iš 10): pacientams, kuriems padidėjęs kraujospūdis ir kurie serga II tipo cukriniu diabetu bei inkstų liga, kraujo tyrimuose gali būti nustatoma padidėjusi kalio koncentracija.
- Dažnų (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10): galvos svaigimas, pykinimas, vėmimas, nuovargis; kraujo tyrimuose gali būti nustatoma padidėjusi raumenų ir širdies veiklą atspindinčio fermento (kreatinkinazės) koncentracija. Pacientams, kuriems padidėjęs kraujospūdis ir kurie serga II tipo cukriniu diabetu bei inkstų liga, taip pat pasireiškė kraujospūdžio sumažėjimas ir galvos svaigimas (stojantis iš sėdimos arba gulimos padėties), sąnarių ir raumenų skausmas, sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių baltymo (hemoglobino) kiekis.
- Nedažnų (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 100): padažnėjęs širdies ritmas, paraudimas, kosulys, viduriavimas, nevirškinimas, rėmuo, sutrikusi lytinė funkcija bei krūtinės skausmas.

Po to, kai Karvea pateko į rinką, pastebėta ir kitų šalutinių reiškinių. Šalutiniai reiškiniai, kurių pasireiškimo dažnis nežinomas: sukimosi pojūtis, galvos skausmas, skonio pojūčio pokytis, spengimas ausyse, raumenų mėšlungis, sąnarių ir raumenų skausmas, sumažėjęs trombocitų kiekis, sutrikusi kepenų veikla, kalio kiekio padidėjimas kraujyje, sutrikusi inkstų funkcija, smulkiųjų kraujagyslių uždegimas, labiausiai pažeidžiantis odą (tokia būklė vadinama leukocitoklastiniu vaskulitu) ir sunkios alerginės reakcijos (anafilaksinis šokas). Taip pat gauta nedažnų pranešimų apie pasireiškusią gelta (odos ir (arba) akių pageltimą).

#### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

### **5. Kaip laikyti Karvea**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ar lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

### **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

#### **Karvea sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra irbesartanas. Kiekvienoje Karvea 150 mg tabletėje yra 150 mg irbesartano.
- Pagalbinės medžiagos yra mikrokristalinė celiuliozė, kroskarmeliozės natrio druska, laktozė monohidratas, magnio stearatas, koloidinis hidratuotas silicio dioksidas, pregelifikuotas kukurūzų krakmolai ir poloksamerai 188. Žr. 2 skyrių „Karvea sudėtyje yra laktozės“.

## **Karvea išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Karvea 150 mg tabletės yra baltos ar balkšvos spalvos, abipusiai išgaubtos, ovalios, su širdies formos įspaudu vienoje pusėje ir kitoje pusėje išraižytu „2772“ skaičiumi.

Karvea 150 mg tabletės tiekiamos supakuotos į lizdines plokšteles po 14, 28, 56, arba 98 tabletes. Ligoninėms tabletės gali būti tiekiamos 56 x 1 dalomosiomis lizdinėmis plokštelėmis.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **Registruotojas**

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

### **Gamintojas**

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

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

CHINOIN PRIVATE CO. LTD.  
Lévai u.5.  
2112 Veresegyház - Vengrija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Lietuva**

UAB sanofi-aventis Lietuva  
Tel: +370 5 2755224

### **България**

Sanofi Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

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

### **Danmark**

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

### **Malta**

Sanofi S.p.A.  
Tel: +39 02 39394275

### **Deutschland**

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

### **Nederland**

sanofi-aventis Netherlands B.V.  
Tel: +31 20 245 4000

### **Eesti**

sanofi-aventis Estonia OÜ  
Tel: +372 627 34 88

### **Norge**

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

**Ελλάδα**

sanofi-aventis AEBE  
Τηλ: +30 210 900 16 00

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

sanofi-aventis Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 600 34 00

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Sanofi S.p.A.  
Tel: 800.536389

**Κύπρος**

sanofi-aventis Cyprus Ltd.  
Τηλ: +357 22 871600

**Latvija**

sanofi-aventis Latvia SIA  
Tel: +371 67 33 24 51

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

sanofi-aventis d.o.o.  
Tel: +386 1 560 48 00

**Slovenská republika**

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 33 100 100

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Sanofi  
Tel: +44 (0) 845 372 7101

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>

**Pakuotės lapelis: informacija vartotojui**  
**Karvea 300 mg tabletės**  
irbesartanas (*irbesartanum*)

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

**Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra Karvea ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Karvea
3. Kaip vartoti Karvea
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Karvea
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

**1. Kas yra Karvea ir kam jis vartojamas**

Karvea priklauso vaistų, vadinamųjų angiotenzino II receptorių antagonistų, grupei. Angiotenzinas II yra organizmo medžiaga, kuri prisijungusi prie kraujagyslėse esančių receptorių, siaurina kraujagysles ir dėl to didina kraujospūdį. Karvea neleidžia angiotenzinui II jungtis prie receptorių, todėl atsipalaiduoja kraujagyslių lygieji raumenys, mažėja kraujospūdis. Medikamentas lėtina pacientų, sergančių didelio kraujospūdžio liga ir II tipo cukriniu diabetu, inkstų nepakankamumo progresavimą.

Karvea vartojamas suaugusiems pacientams:

- didelio kraujospūdžio ligai (*pirminei hipertenzijai*) gydyti;
- II tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų, kuriems padidėjęs kraujospūdis ir laboratorinių tyrimų duomenys rodo pažeistą inkstų veiklą, inkstams apsaugoti.

**2. Kas žinotina prieš vartojant Karvea**

**Karvea vartoti negalima:**

- jeigu yra **alergija** irbesartanui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu esate **daugiau nei 3 mėnesius nėščia**. Taip pat yra geriau vengti Karvea vartoti ankstyvojo nėštumo metu (žr. skyrių „Nėštumas“);
- **jeigu Jūs sergate cukriniu diabetu arba Jūsų inkstų veikla sutrikusi** ir Jums skirtas kraujospūdį mažinantis vaistas, kurio sudėtyje yra aliskireno.

**Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Karvea ir **jeigu bet kuris iš toliau nurodytų atvejų**

**Jums tinka:**

- jeigu pradėjote **stipriai vemti arba viduriuoti**;
- jeigu sergate **inkstų liga**;
- jeigu sergate **širdies liga**;
- jeigu gaunate Karvea dėl **cukrinio diabeto sukeltos inkstų ligos**; tokiu atveju Jūsų gydytojas gali reguliariai tirti kraują, ypač kalio kiekį kraujyje, jei yra inkstų nepakankamumas;
- jeigu Jums **planuojama atlikti operaciją** arba **skirti anesteziją**;
- jeigu vartojate kurį nors iš šių vaistų padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti:

- AKF inhibitorių (pavyzdžiui, enalaprilį, lizinoprilį, ramiprilį), ypač jei turite su diabetu susijusių inkstų sutrikimų.
- aliskireną.

Jūsų gydytojas gali reguliariai ištirti Jūsų inkstų funkciją, kraujospūdį ir elektrolitų (pvz., kalio) kiekį kraujyje.

Taip pat žiūrėkite informaciją, pateiktą poskyryje „Karvea vartoti negalima“.

Jeigu manote, kad esate (arba galite tapti) nėščia, turite apie tai pasakyti savo gydytojui. Ankstyvuojų nėštumo laikotarpiu Karvea vartoti nerekomenduojama. Vartojamas po trečio nėštumo mėnesio šis vaistas gali padaryti didžiulės žalos Jūsų kūdikiui, žr. skyrių „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“.

### **Vaikams ir paaugliams**

Šio vaisto negalima vartoti vaikams ir paaugliams, kadangi jo saugumas ir veiksmingumas dar nebuvo nustatytas.

### **Kiti vaistai ir Karvea**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Jūsų gydytojui gali tekti pakeisti Jūsų dozę ir (arba) imtis kitų atsargumo priemonių:

Jeigu vartojate AKF inhibitorių arba aliskireną (taip pat žiūrėkite informaciją, pateiktą poskyriuose „Karvea vartoti negalima“ ir „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“).

### **Jums gali reikėti atlikti kraujo tyrimus, jeigu vartojate:**

- kalio papildų;
- druskų pakaitalų, kuriuose yra kalio;
- kalį organizme sulaikančių vaistų (pvz., kai kurių diuretikų);
- vaistų, kurių sudėtyje yra ličio.

Jeigu vartojate tam tikrų skausmą malšinančių vaistų, vadinamų nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo, irbesartano poveikis gali susilpnėti.

### **Karvea vartojimas su maistu ir gėrimais**

Karvea galima vartoti valgio metu ar nevalgius.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

#### **Nėštumas**

Jeigu esate nėščia (manote, kad galite būti pastojusi), pasakykite gydytojui. Jūsų gydytojas lieps Jums nebevartoti vaisto prieš planuojant pastojimą arba iš karto sužinojus apie nėštumą, ir paskirs kitą vaistą vietoje Karvea. Karvea yra nerekomenduojamas ankstyvojo nėštumo laikotarpiu ir negali būti vartojamas, jei esate daugiau kaip tris mėnesius nėščia, nes tuomet jis gali labai pakenkti Jūsų kūdikiui.

#### **Žindymo laikotarpis**

Pasakykite savo gydytojui, jei maitinate krūtimi ar ruošiatės pradėti tai daryti. Karvea nerekomenduojamas krūtimi maitinančioms motinoms; jei motina nori maitinti krūtimi, gydytojas gali paskirti kitą vaistą, ypač jei naujagimis gimė prieš laiką.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus Karvea neturėtų trikdyti. Vis dėlto, vartojant vaistų nuo didelio kraujospūdžio ligos, kartais galimas galvos svaigimas arba nuovargis. Jeigu toks poveikis atsiranda, prieš vairuodami ar valdydami mechanizmus pasitarkite su gydytoju.

### **Karvea sudėtyje yra laktozės**

Jei gydytojas Jums kada nors yra pasakęs, kad netoleruojate kai kurių cukrų (pvz., laktozės), prieš vartodami šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

### **3. Kaip vartoti Karvea**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

#### **Vartojimo metodas**

Karvea yra **vartojamas per burną**. Tabletes nurykite užgerdami pakankamu skysčio kiekiu (pvz., stikline vandens). Karvea galima vartoti valgio metu arba nevalgius. Pasistenkite paros dozę išgerti kasdien maždaug tuo pačiu metu. Be gydytojo leidimo Karvea vartojimo nutraukti negalima.

- **Pacientams, kuriems padidėjęs kraujospūdis**  
Įprasta dozė yra 150 mg irbesartano kartą per parą. Vėliau, atsižvelgiant į kraujospūdžio mažėjimą, paros dozę galima padidinti iki 300 mg kartą per parą.
- **II tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams, kuriems padidėjęs kraujospūdis ir sutrikusi inkstų veikla**  
II tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams, kuries padidėjęs kraujospūdis, palaikomajam inkstų ligos gydymui rekomenduojama gerti po 300 mg kartą per parą.

Kai kuriems pacientams, pavyzdžiui, **vyresniems nei 75 metų** arba **gydomiems hemodialize**, gydytojas gali skirti, ypač gydymo pradžioje, vartoti mažesnę dozę.

Daugiausia kraujospūdis turėtų sumažėti praėjus 4 - 6 savaitėms nuo gydymo pradžios.

#### **Vartojimas vaikams ir paaugliams**

Karvea negalima vartoti jaunesniems kaip 18 metų vaikams. Jeigu vaikas išgėrė tablečių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

#### **Ką daryti pavartojus per didelę Karvea dozę?**

Jeigu atsitiktinai išgėrėte per daug tablečių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

#### **Pamiršus pavartoti Karvea**

Įprastiniu laiku medikamento išgerti pamiršus, jo reikia gerti atėjus kitos dozės vartojimo laikui. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

### **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Kai kurie simptomai gali būti sunkūs, todėl gali prireikti gydytojo pagalbos.

Irbesartano, kaip ir kitokių panašaus poveikio vaistų, vartojantiems pacientams retais atvejais pasireiškė alerginių odos reakcijų (bėrimas, dilgėlinė) bei lokalus veido, lūpų ir (arba) liežuvio patinimas. Jeigu Jums pasireiškė bet kuris iš minėtų požymių arba atsirado dusulys, **Karvea vartojimą nutraukite ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją.**

Toliau nurodytų šalutinių reiškinių dažnis vertinamas taip:  
Labai dažnas: gali pasireikšti daugiau kaip 1 žmogui iš 10  
Dažnas: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10  
Nedažnas: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 100



Klinikinių tyrimų metu Karvea vartojusiems pacientams pasireiškė tokių šalutinių reiškinių:

- Labai dažnų (gali pasireikšti daugiau kaip 1 žmogui iš 10): pacientams, kuriems padidėjęs kraujospūdis ir kurie serga II tipo cukriniu diabetu bei inkstų liga, kraujo tyrimuose gali būti nustatoma padidėjusi kalio koncentracija.
- Dažnų (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10): galvos svaigimas, pykinimas, vėmimas, nuovargis; kraujo tyrimuose gali būti nustatoma padidėjusi raumenų ir širdies veiklą atspindinčio fermento (kreatinkinazės) koncentracija. Pacientams, kuriems padidėjęs kraujospūdis ir kurie serga II tipo cukriniu diabetu bei inkstų liga, taip pat pasireiškė kraujospūdžio sumažėjimas ir galvos svaigimas (stojantis iš sėdimos arba gulimos padėties), sąnarių ir raumenų skausmas, sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių baltymo (hemoglobino) kiekis.
- Nedažnų (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 100): padažnėjęs širdies ritmas, paraudimas, kosulys, viduriavimas, nevirškinimas, rėmuo, sutrikusi lytinė funkcija bei krūtinės skausmas.

Po to, kai Karvea pateko į rinką, pastebėta ir kitų šalutinių reiškinių. Šalutiniai reiškiniai, kurių pasireiškimo dažnis nežinomas: sukimosi pojūtis, galvos skausmas, skonio pojūčio pokytis, spengimas ausyse, raumenų mėšlungis, sąnarių ir raumenų skausmas, sumažėjęs trombocitų kiekis, sutrikusi kepenų veikla, kalio kiekio padidėjimas kraujyje, sutrikusi inkstų funkcija, smulkiųjų kraujagyslių uždegimas, labiausiai pažeidžiantis odą (tokia būklė vadinama leukocitoklastiniu vaskulitu) ir sunkios alerginės reakcijos (anafilaksinis šokas). Taip pat gauta nedažnų pranešimų apie pasireiškusią geltą (odos ir (arba) akių pageltimą).

#### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Karvea**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ar lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **Karvea sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra irbesartanas. Kiekvienoje Karvea 300 mg tabletėje yra 300 mg irbesartano.
- Pagalbinės medžiagos yra mikrokristalinė celiuliozė, kroskarmeliozės natrio druska, laktozė monohidratas, magnio stearatas, koloidinis hidratuotas silicio dioksidas, pregelifikuotas kukurūzų krakmolai ir poloksamerai 188. Žr. 2 skyrių „Karvea sudėtyje yra laktozės“.

## **Karvea išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Karvea 300 mg tabletės yra baltos ar balkšvos spalvos, abipusiai išgaubtos, ovalios, su širdies formos įspaudu vienoje pusėje ir kitoje pusėje išraižytu „2773“ skaičiumi.

Karvea 300 mg tabletės tiekiamos supakuotos į lizdines plokšteles po 14, 28, 56, arba 98 tabletes. Ligoninėms tabletės gali būti tiekiamos 56 x 1 dalomosiomis lizdinėmis plokštelėmis.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **Registruotojas**

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

### **Gamintojas**

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

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

CHINOIN PRIVATE CO. LTD.  
Lévai u.5.  
2112 Veresegyház - Vengrija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Lietuva**

UAB sanofi-aventis Lietuva  
Tel: +370 5 2755224

### **България**

Sanofi Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

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

### **Danmark**

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

### **Malta**

Sanofi S.p.A.  
Tel: +39 02 39394275

### **Deutschland**

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

### **Nederland**

sanofi-aventis Netherlands B.V.  
Tel: +31 20 245 4000

### **Eesti**

sanofi-aventis Estonia OÜ  
Tel: +372 627 34 88

### **Norge**

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

**Ελλάδα**

sanofi-aventis AEBE  
Τηλ: +30 210 900 16 00

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

sanofi-aventis Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 600 34 00

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Sanofi S.p.A.  
Tel: 800.536389

**Κύπρος**

sanofi-aventis Cyprus Ltd.  
Τηλ: +357 22 871600

**Latvija**

sanofi-aventis Latvia SIA  
Tel: +371 67 33 24 51

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

sanofi-aventis d.o.o.  
Tel: +386 1 560 48 00

**Slovenská republika**

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 33 100 100

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Sanofi  
Tel: +44 (0) 845 372 7101

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>

**Pakuotės lapelis: informacija vartotojui**  
**Karvea 75 mg plėvele dengtos tabletės**  
irbesartanas (*irbesartanum*)

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

**Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra Karvea ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Karvea
3. Kaip vartoti Karvea
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Karvea
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

**1. Kas yra Karvea ir kam jis vartojamas**

Karvea priklauso vaistų, vadinamųjų angiotenzino II receptorių antagonistų, grupei. Angiotenzinas II yra organizmo medžiaga, kuri prisijungusi prie kraujagyslėse esančių receptorių, siaurina kraujagysles ir dėl to didina kraujospūdį. Karvea neleidžia angiotenzinui II jungtis prie receptorių, todėl atsipalaiduoja kraujagyslių lygieji raumenys, mažėja kraujospūdis. Medikamentas lėtina pacientų, sergančių didelio kraujospūdžio liga ir II tipo cukriniu diabetu, inkstų nepakankamumo progresavimą.

Karvea vartojamas suaugusiems pacientams:

- didelio kraujospūdžio ligai (*pirminei hipertenzijai*) gydyti;
- II tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų, kuriems padidėjęs kraujospūdis ir laboratorinių tyrimų duomenys rodo pažeistą inkstų veiklą, inkstams apsaugoti.

**2. Kas žinotina prieš vartojant Karvea**

**Karvea vartoti negalima:**

- jeigu yra **alergija** irbesartanui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu esate **daugiau nei 3 mėnesius nėščia**. Taip pat yra geriau vengti Karvea vartoti ankstyvojo nėštumo metu (žr. skyrių „Nėštumas“);
- **jeigu Jūs sergate cukriniu diabetu arba Jūsų inkstų veikla sutrikusi** ir Jums skirtas kraujospūdį mažinantis vaistas, kurio sudėtyje yra aliskireno.

**Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Karvea ir **jeigu bet kuris iš toliau nurodytų atvejų**

**Jums tinka:**

- jeigu pradėjote **stipriai vemti arba viduriuoti**;
- jeigu sergate **inkstų liga**;
- jeigu sergate **širdies liga**;
- jeigu gaunate Karvea dėl **cukrinio diabeto sukeltos inkstų ligos**; tokiu atveju Jūsų gydytojas gali reguliariai tirti kraują, ypač kalio kiekį kraujyje, jei yra inkstų nepakankamumas;
- jeigu Jums **planuojama atlikti operaciją** arba **skirti anesteziją**;
- jeigu vartojate kurį nors iš šių vaistų padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti:

- AKF inhibitorių (pavyzdžiui, enalaprilį, lizinoprilį, ramiprilį), ypač jei turite su diabetu susijusių inkstų sutrikimų.
- aliskireną.

Jūsų gydytojas gali reguliariai ištirti Jūsų inkstų funkciją, kraujospūdį ir elektrolitų (pvz., kalio) kiekį kraujyje.

Taip pat žiūrėkite informaciją, pateiktą poskyryje „Karvea vartoti negalima“.

Jeigu manote, kad esate (arba galite tapti) nėščia, turite apie tai pasakyti savo gydytojui. Ankstyvuojų nėštumo laikotarpiu Karvea vartoti nerekomenduojama. Vartojamas po trečio nėštumo mėnesio šis vaistas gali padaryti didžiulės žalos Jūsų kūdikiui, žr. skyrių „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“.

### **Vaikams ir paaugliams**

Šio vaisto negalima vartoti vaikams ir paaugliams, kadangi jo saugumas ir veiksmingumas dar nebuvo nustatytas.

### **Kiti vaistai ir Karvea**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Jūsų gydytojui gali tekti pakeisti Jūsų dozę ir (arba) imtis kitų atsargumo priemonių:

Jeigu vartojate AKF inhibitorių arba aliskireną (taip pat žiūrėkite informaciją, pateiktą poskyriuose „Karvea vartoti negalima“ ir „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“).

### **Jums gali reikėti atlikti kraujo tyrimus, jeigu vartojate:**

- kalio papildų;
- druskų pakaitalų, kuriuose yra kalio;
- kalį organizme sulaikančių vaistų (pvz., kai kurių diuretikų);
- vaistų, kurių sudėtyje yra ličio.

Jeigu vartojate tam tikrų skausmą malšinančių vaistų, vadinamų nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo, irbesartano poveikis gali susilpnėti.

### **Karvea vartojimas su maistu ir gėrimais**

Karvea galima vartoti valgio metu ar nevalgius.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

#### **Nėštumas**

Jeigu esate nėščia (manote, kad galite būti pastojusi), pasakykite gydytojui. Jūsų gydytojas lieps Jums nebevartoti vaisto prieš planuojant pastojimą arba iš karto sužinojus apie nėštumą, ir paskirs kitą vaistą vietoje Karvea. Karvea yra nerekomenduojamas ankstyvojo nėštumo laikotarpiu ir negali būti vartojamas, jei esate daugiau kaip tris mėnesius nėščia, nes tuomet jis gali labai pakenkti Jūsų kūdikiui.

#### **Žindymo laikotarpis**

Pasakykite savo gydytojui, jei maitinate krūtimi ar ruošiatės pradėti tai daryti. Karvea nerekomenduojamas krūtimi maitinančioms motinoms; jei motina nori maitinti krūtimi, gydytojas gali paskirti kitą vaistą, ypač jei naujagimis gimė prieš laiką.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus Karvea neturėtų trikdyti. Vis dėlto, vartojant vaistų nuo didelio kraujospūdžio ligos, kartais galimas galvos svaigimas arba nuovargis. Jeigu toks poveikis atsiranda, prieš vairuodami ar valdydami mechanizmus pasitarkite su gydytoju.

### **Karvea sudėtyje yra laktozės**

Jei gydytojas Jums kada nors yra pasakęs, kad netoleruojate kai kurių cukrų (pvz., laktozės), prieš vartodami šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

### **3. Kaip vartoti Karvea**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

#### **Vartojimo metodas**

Karvea yra **vartojamas per burną**. Tabletes nurykite užgerdami pakankamu skysčio kiekiu (pvz., stikline vandens). Karvea galima vartoti valgio metu arba nevalgius. Pasistenkite paros dozę išgerti kasdien maždaug tuo pačiu metu. Be gydytojo leidimo Karvea vartojimo nutraukti negalima.

- **Pacientams, kuriems padidėjęs kraujospūdis**  
Įprasta dozė yra 150 mg irbesartano kartą per parą (po dvi tabletės per parą). Vėliau, atsižvelgiant į kraujospūdžio mažėjimą, paros dozę galima padidinti iki 300 mg kartą per parą (po keturias tabletes per parą).
- **II tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams, kuriems padidėjęs kraujospūdis ir sutrikusi inkstų veikla**  
II tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams, kuries padidėjęs kraujospūdis, palaikomajam inkstų ligos gydymui rekomenduojama gerti po 300 mg kartą per parą (po keturias tabletes per parą).

Kai kuriems pacientams, pavyzdžiui, vyresniems nei 75 metų arba gydomiems hemodialize, gydytojas gali skirti, ypač gydymo pradžioje, vartoti mažesnę dozę.

Daugiausia kraujospūdis turėtų sumažėti praėjus 4 - 6 savaitėms nuo gydymo pradžios.

#### **Vartojimas vaikams ir paaugliams**

Karvea negalima vartoti jaunesniems kaip 18 metų vaikams. Jeigu vaikas išgėrė tablečių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

#### **Ką daryti pavartojus per didelę Karvea dozę?**

Jeigu atsitiktinai išgėrėte per daug tablečių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

#### **Pamiršus pavartoti Karvea**

Įprastiniu laiku medikamento išgerti pamiršus, jo reikia gerti atėjus kitos dozės vartojimo laikui. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

### **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Kai kurie simptomai gali būti sunkūs, todėl gali prireikti gydytojo pagalbos.

Irbesartano, kaip ir kitokių panašaus poveikio vaistų, vartojantiems pacientams retais atvejais pasireiškė alerginių odos reakcijų (bėrimas, dilgėlinė) bei lokalus veido, lūpų ir (arba) liežuvio patinimas. Jeigu Jums pasireiškė bet kuris iš minėtų požymių arba atsirado dusulys, **Karvea vartojimą nutraukite ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją.**

Toliau nurodytų šalutinių reiškinių dažnis vertinamas taip:

Labai dažnas: gali pasireikšti daugiau kaip 1 žmogui iš 10

Dažnas: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10  
Nedažnas: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 100

Klinikinių tyrimų metu Karvea vartojusiems pacientams pasireiškė tokių šalutinių reiškinių:

- Labai dažnų (gali pasireikšti daugiau kaip 1 žmogui iš 10): pacientams, kuriems padidėjęs kraujospūdis ir kurie serga II tipo cukriniu diabetu bei inkstų liga, kraujo tyrimuose gali būti nustatoma padidėjusi kalio koncentracija.
- Dažnų (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10): galvos svaigimas, pykinimas, vėmimas, nuovargis; kraujo tyrimuose gali būti nustatoma padidėjusi raumenų ir širdies veiklą atspindinčio fermento (kreatinkinazės) koncentracija. Pacientams, kuriems padidėjęs kraujospūdis ir kurie serga II tipo cukriniu diabetu bei inkstų liga, taip pat pasireiškė kraujospūdžio sumažėjimas ir galvos svaigimas (stojantis iš sėdimos arba gulimos padėties), sąnarių ir raumenų skausmas, sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių baltymo (hemoglobino) kiekis.
- Nedažnų (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 100): padažnėjęs širdies ritmas, paraudimas, kosulys, viduriavimas, nevirškinimas, rėmuo, sutrikusi lytinė funkcija bei krūtinės skausmas.

Po to, kai Karvea pateko į rinką, pastebėta ir kitų šalutinių reiškinių. Šalutiniai reiškiniai, kurių pasireiškimo dažnis nežinomas: sukimosi pojūtis, galvos skausmas, skonio pojūčio pokytis, spengimas ausyse, raumenų mėšlungis, sąnarių ir raumenų skausmas, sumažėjęs trombocitų kiekis, sutrikusi kepenų veikla, kalio kiekio padidėjimas kraujyje, sutrikusi inkstų funkcija, smulkiųjų kraujagyslių uždegimas, labiausiai pažeidžiantis odą (tokia būklė vadinama leukocitoklastiniu vaskulitu) ir sunkios alerginės reakcijos (anafilaksinis šokas). Taip pat gauta nedažnų pranešimų apie pasireiškusią geltą (odos ir (arba) akių pageltimą).

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Karvea**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ar lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **Karvea sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra irbesartanas. Kiekvienoje Karvea 75 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 75 mg irbesartano.
- Pagalbinės medžiagos yra laktozė monohidratas, mikrokristalinė celiuliozė, kroskarmeliozės natrio druska, hipromeliozė, silicio dioksidas, magnio stearatas, titano dioksidas, makrogolis 3000, karnaubo vaškas. Žr. 2 skyrių „Karvea sudėtyje yra laktozės“.

### **Karvea išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Karvea 75 mg plėvele dengtos tabletės yra baltos ar balkšvos spalvos, abipusiai išgaubtos, ovalios, su širdies formos įspaudu vienoje pusėje ir kitoje pusėje išraižytu „2871“ skaičiumi.

Karvea 75 mg plėvele dengtos tabletės tiekiamos supakuotos į lizdines plokšteles po 14, 28, 30, 56, 84, 90 arba 98 plėvele dengtas tabletes. Ligoninėms plėvele dengtos tabletės gali būti tiekiamos 56 x 1 dalomosiomis lizdinėmis plokštelėmis.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **Registruotojas**

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

### **Gamintojas**

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Lietuva**

UAB sanofi-aventis Lietuva  
Tel: +370 5 2755224

### **България**

Sanofi Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

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

### **Danmark**

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

### **Malta**

Sanofi S.p.A.  
Tel: +39 02 39394275

### **Deutschland**

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

### **Nederland**

sanofi-aventis Netherlands B.V.  
Tel: +31 20 245 4000

### **Eesti**

sanofi-aventis Estonia OÜ  
Tel: +372 627 34 88

### **Norge**

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

### **Ελλάδα**

sanofi-aventis AEBE  
Τηλ: +30 210 900 16 00

### **Österreich**

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



**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

sanofi-aventis Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 600 34 00

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Sanofi S.p.A.  
Tel: 800.536389

**Κύπρος**

sanofi-aventis Cyprus Ltd.  
Τηλ: +357 22 871600

**Latvija**

sanofi-aventis Latvia SIA  
Tel: +371 67 33 24 51

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

sanofi-aventis d.o.o.  
Tel: +386 1 560 48 00

**Slovenská republika**

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 33 100 100

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Sanofi  
Tel: +44 (0) 845 372 7101

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>

**Pakuotės lapelis: informacija vartotojui**  
**Karvea 150 mg plėvele dengtos tabletės**  
irbesartanas (*irbesartanum*)

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

**Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra Karvea ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Karvea
3. Kaip vartoti Karvea
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Karvea
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

**1. Kas yra Karvea ir kam jis vartojamas**

Karvea priklauso vaistų, vadinamųjų angiotenzino II receptorių antagonistų, grupei. Angiotenzinas II yra organizmo medžiaga, kuri prisijungusi prie kraujagyslėse esančių receptorių, siaurina kraujagysles ir dėl to didina kraujospūdį. Karvea neleidžia angiotenzinui II jungtis prie receptorių, todėl atsipalaiduoja kraujagyslių lygieji raumenys, mažėja kraujospūdis. Medikamentas lėtina pacientų, sergančių didelio kraujospūdžio liga ir II tipo cukriniu diabetu, inkstų nepakankamumo progresavimą.

Karvea vartojamas suaugusiems pacientams:

- didelio kraujospūdžio ligai (*pirminei hipertenzijai*) gydyti;
- II tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų, kuriems padidėjęs kraujospūdis ir laboratorinių tyrimų duomenys rodo pažeistą inkstų veiklą, inkstams apsaugoti.

**2. Kas žinotina prieš vartojant Karvea**

**Karvea vartoti negalima:**

- jeigu yra **alergija** irbesartanui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu esate **daugiau nei 3 mėnesius nėščia**. Taip pat yra geriau vengti Karvea vartoti ankstyvojo nėštumo metu (žr. skyrių „Nėštumas“);
- **jeigu Jūs sergate cukriniu diabetu arba Jūsų inkstų veikla sutrikusi** ir Jums skirtas kraujospūdį mažinantis vaistas, kurio sudėtyje yra aliskireno.

**Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Karvea ir **jeigu bet kuris iš toliau nurodytų atvejų**

**Jums tinka:**

- jeigu pradėjote **stipriai vemti arba viduriuoti**;
- jeigu sergate **inkstų liga**;
- jeigu sergate **širdies liga**;
- jeigu gaunate Karvea dėl **cukrinio diabeto sukeltos inkstų ligos**; tokiu atveju Jūsų gydytojas gali reguliariai tirti kraują, ypač kalio kiekį kraujyje, jei yra inkstų nepakankamumas;
- jeigu Jums **planuojama atlikti operaciją** arba **skirti anesteziją**;
- jeigu vartojate kurį nors iš šių vaistų padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti:

- AKF inhibitorių (pavyzdžiui, enalaprilį, lizinoprilį, ramiprilį), ypač jei turite su diabetu susijusių inkstų sutrikimų.
- aliskireną.

Jūsų gydytojas gali reguliariai ištirti Jūsų inkstų funkciją, kraujospūdį ir elektrolitų (pvz., kalio) kiekį kraujyje.

Taip pat žiūrėkite informaciją, pateiktą poskyryje „Karvea vartoti negalima“.

Jeigu manote, kad esate (arba galite tapti) nėščia, turite apie tai pasakyti savo gydytojui. Ankstyvuojų nėštumo laikotarpiu Karvea vartoti nerekomenduojama. Vartojamas po trečio nėštumo mėnesio šis vaistas gali padaryti didžiulės žalos Jūsų kūdikiui, žr. skyrių „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“.

### **Vaikams ir paaugliams**

Šio vaisto negalima vartoti vaikams ir paaugliams, kadangi jo saugumas ir veiksmingumas dar nebuvo nustatytas.

### **Kiti vaistai ir Karvea**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Jūsų gydytojui gali tekti pakeisti Jūsų dozę ir (arba) imtis kitų atsargumo priemonių:

Jeigu vartojate AKF inhibitorių arba aliskireną (taip pat žiūrėkite informaciją, pateiktą poskyriuose „Karvea vartoti negalima“ ir „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“).

### **Jums gali reikėti atlikti kraujo tyrimus, jeigu vartojate:**

- kalio papildų;
- druskų pakaitalų, kuriuose yra kalio;
- kalį organizme sulaikančių vaistų (pvz., kai kurių diuretikų);
- vaistų, kurių sudėtyje yra ličio.

Jeigu vartojate tam tikrų skausmą malšinančių vaistų, vadinamų nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo, irbesartano poveikis gali susilpnėti.

### **Karvea vartojimas su maistu ir gėrimais**

Karvea galima vartoti valgio metu ar nevalgius.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

#### **Nėštumas**

Jeigu esate nėščia (manote, kad galite būti pastojusi), pasakykite gydytojui. Jūsų gydytojas lieps Jums nebevartoti vaisto prieš planuojant pastojimą arba iš karto sužinojus apie nėštumą, ir paskirs kitą vaistą vietoje Karvea. Karvea yra nerekomenduojamas ankstyvojo nėštumo laikotarpiu ir negali būti vartojamas, jei esate daugiau kaip tris mėnesius nėščia, nes tuomet jis gali labai pakenkti Jūsų kūdikiui.

#### **Žindymo laikotarpis**

Pasakykite savo gydytojui, jei maitinate krūtimi ar ruošiatės pradėti tai daryti. Karvea nerekomenduojamas krūtimi maitinančioms motinoms; jei motina nori maitinti krūtimi, gydytojas gali paskirti kitą vaistą, ypač jei naujagimis gimė prieš laiką.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus Karvea neturėtų trikdyti. Vis dėlto, vartojant vaistų nuo didelio kraujospūdžio ligos, kartais galimas galvos svaigimas arba nuovargis. Jeigu toks poveikis atsiranda, prieš vairuodami ar valdydami mechanizmus pasitarkite su gydytoju.

### **Karvea sudėtyje yra laktozės**

Jei gydytojas Jums kada nors yra pasakęs, kad netoleruojate kai kurių cukrų (pvz., laktozės), prieš vartodami šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

### **3. Kaip vartoti Karvea**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

#### **Vartojimo metodas**

Karvea yra **vartojamas per burną**. Tabletes nurykite užgerdami pakankamu skysčio kiekiu (pvz., stikline vandens). Karvea galima vartoti valgio metu arba nevalgius. Pasistenkite paros dozę išgerti kasdien maždaug tuo pačiu metu. Be gydytojo leidimo Karvea vartojimo nutraukti negalima.

- **Pacientams, kuriems padidėjęs kraujospūdis**  
Įprasta dozė yra 150 mg irbesartano kartą per parą. Vėliau, atsižvelgiant į kraujospūdžio mažėjimą, paros dozę galima padidinti iki 300 mg kartą per parą (po dvi tabletės per parą).
- **II tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams, kuriems padidėjęs kraujospūdis ir sutrikusi inkstų veikla**  
II tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams, kuries padidėjęs kraujospūdis, palaikomajam inkstų ligos gydymui rekomenduojama gerti po 300 mg kartą per parą (po dvi tabletės per parą).

Kai kuriems pacientams, pavyzdžiui, **vyresniems nei 75 metų** arba **gydomiems hemodialize**, gydytojas gali skirti, ypač gydymo pradžioje, vartoti mažesnę dozę.

Daugiausia kraujospūdis turėtų sumažėti praėjus 4 - 6 savaitėms nuo gydymo pradžios.

#### **Vartojimas vaikams ir paaugliams**

Karvea negalima vartoti jaunesniems kaip 18 metų vaikams. Jeigu vaikas išgėrė tablečių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

#### **Ką daryti pavartojus per didelę Karvea dozę?**

Jeigu atsitiktinai išgėrėte per daug tablečių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

#### **Pamiršus pavartoti Karvea**

Įprastiniu laiku medikamento išgerti pamiršus, jo reikia gerti atėjus kitos dozės vartojimo laikui. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

### **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Kai kurie simptomai gali būti sunkūs, todėl gali prireikti gydytojo pagalbos.

Irbesartano, kaip ir kitokių panašaus poveikio vaistų, vartojantiems pacientams retais atvejais pasireiškė alerginių odos reakcijų (bėrimas, dilgėlinė) bei lokalus veido, lūpų ir (arba) liežuvio patinimas. Jeigu Jums pasireiškė bet kuris iš minėtų požymių arba atsirado dusulys, **Karvea vartojimą nutraukite ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją.**

Toliau nurodytų šalutinių reiškinių dažnis vertinamas taip:  
Labai dažnas: gali pasireikšti daugiau kaip 1 žmogui iš 10  
Dažnas: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10  
Nedažnas: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 100

Klinikinių tyrimų metu Karvea vartojusiems pacientams pasireiškė tokių šalutinių reiškinių:

- Labai dažnų (gali pasireikšti daugiau kaip 1 žmogui iš 10): pacientams, kuriems padidėjęs kraujospūdis ir kurie serga II tipo cukriniu diabetu bei inkstų liga, kraujo tyrimuose gali būti nustatoma padidėjusi kalio koncentracija.
- Dažnų (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10): galvos svaigimas, pykinimas, vėmimas, nuovargis; kraujo tyrimuose gali būti nustatoma padidėjusi raumenų ir širdies veiklą atspindinčio fermento (kreatinkinazės) koncentracija. Pacientams, kuriems padidėjęs kraujospūdis ir kurie serga II tipo cukriniu diabetu bei inkstų liga, taip pat pasireiškė kraujospūdžio sumažėjimas ir galvos svaigimas (stojantis iš sėdimos arba gulimos padėties), sąnarių ir raumenų skausmas, sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių baltymo (hemoglobino) kiekis.
- Nedažnų (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 100): padažnėjęs širdies ritmas, paraudimas, kosulys, viduriavimas, nevirškinimas, rėmuo, sutrikusi lytinė funkcija bei krūtinės skausmas.

Po to, kai Karvea pateko į rinką, pastebėta ir kitų šalutinių reiškinių. Šalutiniai reiškiniai, kurių pasireiškimo dažnis nežinomas: sukimosi pojūtis, galvos skausmas, skonio pojūčio pokytis, spengimas ausyse, raumenų mėšlungis, sąnarių ir raumenų skausmas, sumažėjęs trombocitų kiekis, sutrikusi kepenų veikla, kalio kiekio padidėjimas kraujyje, sutrikusi inkstų funkcija, smulkiųjų kraujagyslių uždegimas, labiausiai pažeidžiantis odą (tokia būklė vadinama leukocitoklastiniu vaskulitu) ir sunkios alerginės reakcijos (anafilaksinis šokas). Taip pat gauta nedažnų pranešimų apie pasireiškusią geltą (odos ir (arba) akių pageltimą).

#### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Karvea**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ar lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **Karvea sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra irbesartanas. Kiekvienoje Karvea 150 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg irbesartano.
- Pagalbinės medžiagos yra laktozė monohidratas, mikrokristalinė celiuliozė, kroskarmeliozės natrio druska, hipromeliozė, silicio dioksidas, magnio stearatas, titano dioksidas, makrogolis 3000, karnaubo vaškas. Žr. 2 skyrių „Karvea sudėtyje yra laktozės“.

**Karvea išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Karvea 150 mg plėvele dengtos tabletės yra baltos ar balkšvos spalvos, abipusiai išgaubtos, ovalios, su širdies formos įspaudu vienoje pusėje ir kitoje pusėje išraižytu „2872“ skaičiumi.

Karvea 150 mg plėvele dengtos tabletės tiekiamos supakuotos į lizdines plokšteles po 14, 28, 30, 56, 84, 90 arba 98 plėvele dengtas tabletes. Ligoninėms plėvele dengtos tabletės gali būti tiekiamos 56 x 1 dalomosiomis lizdinėmis plokštelėmis.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

**Registruotojas**

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

**Gamintojas**

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

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

CHINOIN PRIVATE CO. LTD.  
Lévai u.5.  
2112 Veresegyház - Vengrija

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Sanofi Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Lietuva**

UAB sanofi-aventis Lietuva  
Tel: +370 5 2755224

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Sanofi S.p.A.  
Tel: +39 02 39394275

**Nederland**

sanofi-aventis Netherlands B.V.  
Tel: +31 20 245 4000

**Eesti**

sanofi-aventis Estonia OÜ  
Tel: +372 627 34 88

**Ελλάδα**

sanofi-aventis AEBE  
Τηλ: +30 210 900 16 00

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

sanofi-aventis Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 600 34 00

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Sanofi S.p.A.  
Tel: 800.536389

**Κύπρος**

sanofi-aventis Cyprus Ltd.  
Τηλ: +357 22 871600

**Latvija**

sanofi-aventis Latvia SIA  
Tel: +371 67 33 24 51

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

sanofi-aventis d.o.o.  
Tel: +386 1 560 48 00

**Slovenská republika**

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 33 100 100

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Sanofi  
Tel: +44 (0) 845 372 7101

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>

**Pakuotės lapelis: informacija vartotojui**  
**Karvea 300 mg plėvele dengtos tabletės**  
irbesartanas (*irbesartanum*)

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

**Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra Karvea ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Karvea
3. Kaip vartoti Karvea
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Karvea
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

**1. Kas yra Karvea ir kam jis vartojamas**

Karvea priklauso vaistų, vadinamųjų angiotenzino II receptorių antagonistų, grupei. Angiotenzinas II yra organizmo medžiaga, kuri prisijungusi prie kraujagyslėse esančių receptorių, siaurina kraujagysles ir dėl to didina kraujospūdį. Karvea neleidžia angiotenzinui II jungtis prie receptorių, todėl atsipalaiduoja kraujagyslių lygieji raumenys, mažėja kraujospūdis. Medikamentas lėtina pacientų, sergančių didelio kraujospūdžio liga ir II tipo cukriniu diabetu, inkstų nepakankamumo progresavimą.

Karvea vartojamas suaugusiems pacientams:

- didelio kraujospūdžio ligai (*pirminei hipertenzijai*) gydyti;
- II tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų, kuriems padidėjęs kraujospūdis ir laboratorinių tyrimų duomenys rodo pažeistą inkstų veiklą, inkstams apsaugoti.

**2. Kas žinotina prieš vartojant Karvea**

**Karvea vartoti negalima:**

- jeigu yra **alergija** irbesartanui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu esate **daugiau nei 3 mėnesius nėščia**. Taip pat yra geriau vengti Karvea vartoti ankstyvojo nėštumo metu (žr. skyrių „Nėštumas“);
- **jeigu Jūs sergate cukriniu diabetu arba Jūsų inkstų veikla sutrikusi** ir Jums skirtas kraujospūdį mažinantis vaistas, kurio sudėtyje yra aliskireno.

**Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Karvea ir **jeigu bet kuris iš toliau nurodytų atvejų**

**Jums tinka:**

- jeigu pradėjote **stipriai vemti arba viduriuoti**;
- jeigu sergate **inkstų liga**;
- jeigu sergate **širdies liga**;
- jeigu gaunate Karvea dėl **cukrinio diabeto sukeltos inkstų ligos**; tokiu atveju Jūsų gydytojas gali reguliariai tirti kraują, ypač kalio kiekį kraujyje, jei yra inkstų nepakankamumas;
- jeigu Jums **planuojama atlikti operaciją** arba **skirti anesteziją**;
- jeigu vartojate kurį nors iš šių vaistų padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti:



- AKF inhibitorių (pavyzdžiui, enalaprilį, lizinoprilį, ramiprilį), ypač jei turite su diabetu susijusių inkstų sutrikimų.
- aliskireną.

Jūsų gydytojas gali reguliariai ištirti Jūsų inkstų funkciją, kraujospūdį ir elektrolitų (pvz., kalio) kiekį kraujyje.

Taip pat žiūrėkite informaciją, pateiktą poskyryje „Karvea vartoti negalima“.

Jeigu manote, kad esate (arba galite tapti) nėščia, turite apie tai pasakyti savo gydytojui. Ankstyvuojų nėštumo laikotarpiu Karvea vartoti nerekomenduojama. Vartojamas po trečio nėštumo mėnesio šis vaistas gali padaryti didžiulės žalos Jūsų kūdikiui, žr. skyrių „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“.

### **Vaikams ir paaugliams**

Šio vaisto negalima vartoti vaikams ir paaugliams, kadangi jo saugumas ir veiksmingumas dar nebuvo nustatytas.

### **Kiti vaistai ir Karvea**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Jūsų gydytojui gali tekti pakeisti Jūsų dozę ir (arba) imtis kitų atsargumo priemonių:

Jeigu vartojate AKF inhibitorių arba aliskireną (taip pat žiūrėkite informaciją, pateiktą poskyriuose „Karvea vartoti negalima“ ir „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“).

### **Jums gali reikėti atlikti kraujo tyrimus, jeigu vartojate:**

- kalio papildų;
- druskų pakaitalų, kuriuose yra kalio;
- kalį organizme sulaikančių vaistų (pvz., kai kurių diuretikų);
- vaistų, kurių sudėtyje yra ličio.

Jeigu vartojate tam tikrų skausmą malšinančių vaistų, vadinamų nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo, irbesartano poveikis gali susilpnėti.

### **Karvea vartojimas su maistu ir gėrimais**

Karvea galima vartoti valgio metu ar nevalgius.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

#### **Nėštumas**

Jeigu esate nėščia (manote, kad galite būti pastojusi), pasakykite gydytojui. Jūsų gydytojas lieps Jums nebevartoti vaisto prieš planuojant pastojimą arba iš karto sužinojus apie nėštumą, ir paskirs kitą vaistą vietoje Karvea. Karvea yra nerekomenduojamas ankstyvojo nėštumo laikotarpiu ir negali būti vartojamas, jei esate daugiau kaip tris mėnesius nėščia, nes tuomet jis gali labai pakenkti Jūsų kūdikiui.

#### **Žindymo laikotarpis**

Pasakykite savo gydytojui, jei maitinate krūtimi ar ruošiatės pradėti tai daryti. Karvea nerekomenduojamas krūtimi maitinančioms motinoms; jei motina nori maitinti krūtimi, gydytojas gali paskirti kitą vaistą, ypač jei naujagimis gimė prieš laiką.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus Karvea neturėtų trikdyti. Vis dėlto, vartojant vaistų nuo didelio kraujospūdžio ligos, kartais galimas galvos svaigimas arba nuovargis. Jeigu toks poveikis atsiranda, prieš vairuodami ar valdydami mechanizmus pasitarkite su gydytoju.

### **Karvea sudėtyje yra laktozės**

Jei gydytojas Jums kada nors yra pasakęs, kad netoleruojate kai kurių cukrų (pvz., laktozės), prieš vartodami šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

### **3. Kaip vartoti Karvea**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

#### **Vartojimo metodas**

Karvea yra **vartojamas per burną**. Tabletes nurykite užgerdami pakankamu skysčio kiekiu (pvz., stikline vandens). Karvea galima vartoti valgio metu arba nevalgius. Pasistenkite paros dozę išgerti kasdien maždaug tuo pačiu metu. Be gydytojo leidimo Karvea vartojimo nutraukti negalima.

- **Pacientams, kuriems padidėjęs kraujospūdis**  
Įprasta dozė yra 150 mg irbesartano kartą per parą. Vėliau, atsižvelgiant į kraujospūdžio mažėjimą, paros dozę galima padidinti iki 300 mg kartą per parą.
- **II tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams, kuriems padidėjęs kraujospūdis ir sutrikusi inkstų veikla**  
II tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams, kuries padidėjęs kraujospūdis, palaikomajam inkstų ligos gydymui rekomenduojama gerti po 300 mg kartą per parą.

Kai kuriems pacientams, pavyzdžiui, **vyresniems nei 75 metų** arba **gydomiems hemodialize**, gydytojas gali skirti, ypač gydymo pradžioje, vartoti mažesnę dozę.

Daugiausia kraujospūdis turėtų sumažėti praėjus 4 - 6 savaitėms nuo gydymo pradžios.

#### **Vartojimas vaikams ir paaugliams**

Karvea negalima vartoti jaunesniems kaip 18 metų vaikams. Jeigu vaikas išgėrė tablečių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

#### **Ką daryti pavartojus per didelę Karvea dozę?**

Jeigu atsitiktinai išgėrėte per daug tablečių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

#### **Pamiršus pavartoti Karvea**

Įprastiniu laiku medikamento išgerti pamiršus, jo reikia gerti atėjus kitos dozės vartojimo laikui. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

### **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Kai kurie simptomai gali būti sunkūs, todėl gali prireikti gydytojo pagalbos.

Irbesartano, kaip ir kitokių panašaus poveikio vaistų, vartojantiems pacientams retais atvejais pasireiškė alerginių odos reakcijų (bėrimas, dilgėlinė) bei lokalus veido, lūpų ir (arba) liežuvio patinimas. Jeigu Jums pasireiškė bet kuris iš minėtų požymių arba atsirado dusulys, **Karvea vartojimą nutraukite ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją.**

Toliau nurodytų šalutinių reiškinių dažnis vertinamas taip:  
Labai dažnas: gali pasireikšti daugiau kaip 1 žmogui iš 10  
Dažnas: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10  
Nedažnas: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 100

Klinikinių tyrimų metu Karvea vartojusiems pacientams pasireiškė tokių šalutinių reiškinių:

- Labai dažnų (gali pasireikšti daugiau kaip 1 žmogui iš 10): pacientams, kuriems padidėjęs kraujospūdis ir kurie serga II tipo cukriniu diabetu bei inkstų liga, kraujo tyrimuose gali būti nustatoma padidėjusi kalio koncentracija.
- Dažnų (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10): galvos svaigimas, pykinimas, vėmimas, nuovargis; kraujo tyrimuose gali būti nustatoma padidėjusi raumenų ir širdies veiklą atspindinčio fermento (kreatinkinazės) koncentracija. Pacientams, kuriems padidėjęs kraujospūdis ir kurie serga II tipo cukriniu diabetu bei inkstų liga, taip pat pasireiškė kraujospūdžio sumažėjimas ir galvos svaigimas (stojantis iš sėdimos arba gulimos padėties), sąnarių ir raumenų skausmas, sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių baltymo (hemoglobino) kiekis.
- Nedažnų (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 100): padažnėjęs širdies ritmas, paraudimas, kosulys, viduriavimas, nevirškinimas, rėmuo, sutrikusi lytinė funkcija bei krūtinės skausmas.

Po to, kai Karvea pateko į rinką, pastebėta ir kitų šalutinių reiškinių. Šalutiniai reiškiniai, kurių pasireiškimo dažnis nežinomas: sukimosi pojūtis, galvos skausmas, skonio pojūčio pokytis, spengimas ausyse, raumenų mėšlungis, sąnarių ir raumenų skausmas, sumažėjęs trombocitų kiekis, sutrikusi kepenų veikla, kalio kiekio padidėjimas kraujyje, sutrikusi inkstų funkcija, smulkiųjų kraujagyslių uždegimas, labiausiai pažeidžiantis odą (tokia būklė vadinama leukocitoklastiniu vaskulitu) ir sunkios alerginės reakcijos (anafilaksinis šokas). Taip pat gauta nedažnų pranešimų apie pasireiškusią geltą (odos ir (arba) akių pageltimą).

#### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Karvea**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ar lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **Karvea sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra irbesartanas. Kiekvienoje Karvea 300 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 300 mg irbesartano.
- Pagalbinės medžiagos yra laktozė monohidratas, mikrokristalinė celiuliozė, kroskarmeliozės natrio druska, hipromeliozė, silicio dioksidas, magnio stearatas, titano dioksidas, makrogolis 3000, karnaubo vaškas. Žr. 2 skyrių „Karvea sudėtyje yra laktozės“.

**Karvea išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Karvea 300 mg plėvele dengtos tabletės yra baltos ar balkšvos spalvos, abipusiai išgaubtos, ovalios, su širdies formos įspaudu vienoje pusėje ir kitoje pusėje išraižytu „2873“ skaičiumi.

Karvea 300 mg plėvele dengtos tabletės tiekiamos supakuotos į lizdines plokšteles po 14, 28, 30, 56, 84, 90 arba 98 plėvele dengtas tabletes. Ligoninėms plėvele dengtos tabletės gali būti tiekiamos 56 x 1 dalomosiomis lizdinėmis plokštelėmis.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

**Registruotojas**

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

**Gamintojas**

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

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

CHINOIN PRIVATE CO. LTD.  
Lévai u.5.  
2112 Veresegyház - Vengrija

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Sanofi Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Lietuva**

UAB sanofi-aventis Lietuva  
Tel: +370 5 2755224

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Sanofi S.p.A.  
Tel: +39 02 39394275

**Nederland**

sanofi-aventis Netherlands B.V.  
Tel: +31 20 245 4000

**Eesti**

sanofi-aventis Estonia OÜ  
Tel: +372 627 34 88

**Ελλάδα**

sanofi-aventis AEBE  
Τηλ: +30 210 900 16 00

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

sanofi-aventis Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 600 34 00

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Sanofi S.p.A.  
Tel: 800.536389

**Κύπρος**

sanofi-aventis Cyprus Ltd.  
Τηλ: +357 22 871600

**Latvija**

sanofi-aventis Latvia SIA  
Tel: +371 67 33 24 51

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

sanofi-aventis d.o.o.  
Tel: +386 1 560 48 00

**Slovenská republika**

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 33 100 100

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Sanofi  
Tel: +44 (0) 845 372 7101

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>