

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sabervel 75 mg kalvopäällysteiset tabletit.

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 75 mg irbesartaania.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: 20 mg laktoosimonohydraattia / kalvopäällysteinen tabletti.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Valkoinen, kovera, pyöreä, kalvopäällysteinen tabletti, 7 mm halkaisijaltaan.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Sabervel on tarkoitettu aikuisten essentiaalisen hypertension hoitoon.

Se on myös tarkoitettu munuaistaudin hoitoon tyypin 2 diabetesta sairastaville hypertensiivisille potilaille muun verenpainelääkityksen lisäksi (ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Suosittelunormaalialoitus- ja ylläpitoannos on 150 mg kerran päivässä, joko aterian yhteydessä tai muulloin. Annettaessa Sabervel-valmistetta 150 mg kerran päivässä verenpaine pysyy 24 tunnin ajan tavallisesti paremmin hallinnassa kuin 75 mg:n annoksella. 75 mg:n aloitusannosta tulisi kuitenkin harkita, esimerkiksi hemodialyysipotilaille ja yli 75-vuotiaille vanhuksille.

Potilailla, joiden verenpaine ei ole riittävästi hallinnassa 150 mg:n Sabervel-annoksella kerran päivässä, voidaan annosta nostaa 300 mg:aan, tai lisätä hoitoon muita verenpainelääkkeitä (ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1). Etenkin diureetin, kuten hydroklooritiatsidin, lisäämisellä Sabervel-hoitoon on havaittu olevan additiivinen vaikutus (ks. kohta 4.5).

Hypertensiivisille aikuistyyppin diabetesta sairastaville potilaille irbesartaanihoito aloitetaan annostuksella 150 mg kerran päivässä, ja annostus nostetaan vähitellen 300 mg:aan kerran päivässä, joka on suositeltu ylläpitoannostus munuaistaudin hoidossa. Sabervel-valmisteen suotuisa munuaisvaikutus hypertensiivisten aikuistyyppin diabetesta sairastavien potilaiden hoidossa perustuu tutkimuksiin, joissa irbesartaania annettiin tarvittaessa muun verenpainelääkityksen lisänä tavoiteverenpaineen saavuttamiseksi (ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

#### Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta: annostusta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Hemodialyysipotilailla tulisi harkita pienempää aloitusannosta (75 mg) (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoiminta: annostusta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta ei ole kliinistä kokemusta.

Vanhukset: vaikka 75 mg:n annosta tulee harkita aloitettaessa hoito yli 75-vuotiaille potilaille, annosta ei yleensä tarvitse vanhuksilla muuttaa.

Pediatriset potilaat: Sabervel -valmisteen turvallisuutta ja tehoa 0-18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Sen saatavilla olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

#### Antotapa

Suun kautta.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille (ks. kohta 6.1). Raskauden toinen ja kolmas kolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

Sabervel-valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus  $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Intravaskulaarisen volyymin vaje: oireista hypotensiota voi ilmetä etenkin ensimmäisen annoksen jälkeen potilailla, joilla on voimakkaan diureettihoidon, vähäsuolaisen ruokavalion, ripulin tai oksentelun aiheuttama neste- ja/tai natriumvaje. Tällaiset tilat tulee hoitaa ennen Sabervel -hoidon aloittamista.

Renovaskulaarinen hypertensio: vaikean hypotension ja munuaisten vajaatoiminnan riski on lisääntynyt potilaalla, jolla on molemminpuolinen munuaisvaltimon ahtauma tai ainoan toimivan munuaisen valtimon ahtauma ja jota hoidetaan reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavilla lääkkeillä. Vaikka tällaista ei ole dokumentoitu Sabervel -hoidon yhteydessä, angiotensiini-II-reseptoriantagonistien yhteydessä voidaan olettaa esiintyvän samanlaista vaikutusta.

Munuaisten vajaatoiminta ja munuaisensiirto: hoidettaessa Sabervel -valmisteella munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita suositellaan seerumin kalium- ja kreatiniinitason säännöllistä seurantaa. Sabervelin käytöstä ei ole kokemuksia hiljattain munuaissiirännäisen saaneilla potilailla.

Hypertensiiviset aikuistyyppin diabetesta ja munuaistautia sairastavat potilaat: irbesartaanin vaikutukset munuais- ja kardiiovaskulaarisiin tapahtumiin eivät olleet yhteneväiset kaikissa alaryhmissä pitkälle edennyttä munuaistautia sairastavien potilaiden tutkimuksesta tehdyssä analyysissä. Varsinkaan naisten ja ei-valkoihoisten potilaiden ryhmissä vaikutus ei ollut yhtä suotuisa (ks. kohta 5.1).

#### Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

On olemassa näyttöä siitä, että ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikainen käyttö lisää hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) riskiä. Sen vuoksi RAA-järjestelmän kaksoisestoa ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla ei suositella (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Jos kaksoisestohoitoa pidetään täysin välttämättömänä, sitä on annettava vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti.

ACE:n estäjä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia ei pidä käyttää samanaikaisesti potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia.

Hyperkalemia: kuten muita reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavia lääkkeitä käytettäessä, hyperkalemiaa saattaa ilmaantua Sabervel -hoidon aikana, erityisesti jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta, diabeettisen munuaistaudin aiheuttama selvä proteinuria ja/tai sydämen

vajaatoiminta. Riskiryhmään kuuluvien potilaiden seerumin kaliumtasoa on syytä seurata tarkoin (ks. kohta 4.5).

Litium: Sabervel -valmisteen samanaikaista käyttöä litiumin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

Aortta- ja mitraaliläppästenoosi, hypertrofisobstruktiivinen kardiomyopatia: kuten vasodilataattoreiden käytön yhteydessä yleensäkin, aortta- tai mitraaliläppästenoosia tai hypertrofisobstruktiivista kardiomyopatiaa sairastavien potilaiden hoidossa on noudatettava erityistä varovaisuutta.

Primaarinen aldosteronismi: primaarisessa aldosteronismissa ei yleensä saavuteta hoitovastetta reniini-angiotensiinijärjestelmän toimintaa estävillä verenpainelääkkeillä. Tämän vuoksi Sabervel -valmisteen käyttöä ei suositella tässä tapauksessa.

Yleiset: potilailla, joiden verisuonitonius ja munuaistoiminta riippuvat pääasiallisesti reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän aktiivisuudesta (esim. potilaat, joilla on vaikea kongestiivinen sydämen vajaatoiminta tai munuaistauti, mukaanlukien munuaisvaltimon ahtauma), on tähän järjestelmään vaikuttavaan ACE-estäjähoitoon tai angiotensiini-II-reseptoriantagonistihoidon liittynyt akuuttia hypotoniaa, atotemiaa, oliguriaa tai harvemmin akuuttia munuaisten vajaatoimintaa. Kuten yleensäkin verenpainelääkkeitä käytettäessä, voimakas verenpaineen lasku voi johtaa sydäninfarktiin tai aivohalvaukseen potilailla, joilla on iskeeminen sydänsairaus tai muu iskeeminen sydän- tai verisuonitauti.

Samoin kuin ACE:n estäjät todennäköisesti myös irbesartaani ja muut angiotensiiniantagonistit tehoavat huomattavasti mustaihoisten potilaiden kuin muiden potilaiden verenpaineeseen, mikä saattaa johtua siitä, että tilat, joihin liittyy pieni reniinipitoisuus, ovat yleisempiä mustaihoisten verenpainepotilaiden keskuudessa (ks. kohta 5.1).

Raskaus: Angiotensiini II -reseptorisalpaajien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos angiotensiini II -reseptorisalpaajaa käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänen tulee vaihtaa muu, raskauden ajanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorisalpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorisalpaajien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääkitys (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Laktoosi: tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Pediatriiset potilaat: irbesartaania on tutkittu pediatriisissa populaatioissa 6-16-vuotiaiden ikäryhmässä, mutta tämänhetkiset tiedot eivät riitä tukemaan käytön laajentamista lapsipotilaisiin, ennen kuin lisää tutkimustietoa saadaan (ks. kohdat 4.8, 5.1 ja 5.2).

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Diureetit ja muut verenpainelääkkeet: muut verenpainelääkkeet saattavat lisätä irbesartaanin hypotensiivisiä vaikutuksia. Kuitenkin irbesartaania -hoitoa on annettu turvallisesti muiden verenpainelääkkeiden, kuten beetasalpaajien, pitkävaikutteisten kalsiuminestäjien ja tiatsididiureettien, kanssa. Aiempi suuriannoksinen diureettihoido voi aiheuttaa volyymivajetta ja hypotensioriskiä Sabervel -hoidon alussa (ks. kohta 4.4).

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisestoon ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla liittyy haittavaikutusten, esimerkiksi hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan), suurentunut esiintyvyys yhden RAA-järjestelmään vaikuttavan aineen käyttöön verrattuna (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Kaliumlisä ja kaliumia säästävät diureetit: muiden reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden käytöstä saatujen kokemusten perusteella kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisän,

kaliumia sisältävän suolan korvikkeen tai muiden lääkkeiden, jotka saattavat nostaa seerumin kaliumpitoisuutta (esim. hepariini), samanaikainen käyttö voi nostaa seerumin kaliumpitoisuutta, eikä se siten ole suositeltavaa (ks. kohta 4.4).

Litium: litiumin ja angiotensiinikonvertaasin estäjien samanaikaisen käytön on kuvattu aiheuttaneen korjautuvaa seerumin litiumpitoisuuden nousua ja toksisuutta. Tällaista vaikutusta on toistaiseksi havaittu erittäin harvoin irbesartaanin käytön yhteydessä. Näin ollen samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. 4.4). Mikäli samanaikainen käyttö on tarpeellista, suositellaan seerumin litiumpitoisuuden huolellista seuranta.

Steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet: kun angiotensiini-II-reseptorin salpaajia käytetään samanaikaisesti steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden kanssa (esim. selektiiviset syklo-oksigenaasi-2 salpaajat, asetyylisalisyylihappo (> 3 g/vuorokausi) ja epäselektiiviset tulehduskipulääkkeet) saattaa niiden verenpainetta alentava teho heikentyä. Kuten ACE-estäjien kohdalla, angiotensiini-II salpaajien samanaikainen käyttö tulehduskipulääkkeiden kanssa voi lisätä munuaisten toiminnan heikkenemisen riskiä, mukaanlukien akuutti munuaisten vajaatoiminta, ja seerumin kaliumpitoisuuden nousu, erityisesti potilailla joilla jo hoidon alussa on heikentynyt munuaisfunktio. Tällaista yhdistelmähoitoa tulee määrätä varoen, erityisesti iäkkäillä potilailla. Potilaiden riittävästä nesteen saannista tulee huolehtia ja munuaisten toiminnan seuranta tulee harkita hoitoa aloitettaessa sekä määrääjain hoidon aikana.

Lisätietoja irbesartaanin interaktioista: hydroklooritiatsidi ei vaikuttanut irbesartaanin farmakokinetiikkaan kliinisissä tutkimuksissa. Irbesartaani metaboloituu pääasiassa CYP2C9 entsyymien vaikutuksesta ja jossain määrin glukuronisaation vaikutuksesta. Merkittäviä farmakokineettisiä tai farmakodynaamisia interaktioita ei havaittu annettaessa irbesartaania samanaikaisesti CYP2C9 isoentsyymien kautta metaboloituvan varfariinin kanssa. CYP2C9 entsyymia indusoivien lääkkeiden, kuten rifampisiinin, vaikutusta irbesartaanin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Digoksiinin farmakokinetiikka ei muuttunut samanaikaisesti annetun irbesartaanin vaikutuksesta.

#### **4.6 Fertiteetti, raskaus ja imetys**

##### Raskaus:

Angiotensiini II -reseptorisalpaajien käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella (ks. kohta 4.4). Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4)
---

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE-estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida poissulkea. Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöön liittyvästä riskistä ei ole vertailevien epidemiologisten tutkimusten tuloksia, mutta näiden lääkkeiden käyttöön voi liittyä sama riski kuin ACE:n estäjiin. Jos angiotensiini II -reseptorisalpaajaa käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänen tulee vaihtaa muu, raskauden ajanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorisalpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorisalpaajien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääkitys.

Altistus angiotensiini II -reseptorisalpaajille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on tunnetusti haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa). (Ks. kohta 5.3).

Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut angiotensiini II -reseptorisalpaajille, suositellaan sikiölle tehtävän munuaisten ja kallon ultraäänitutkimus. Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt angiotensiini II -reseptorisalpaajia, tulee seurata huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

## Imetys:

Koska Sabervel -valmisteen käytöstä imetyksen aikana ei ole olemassa tietoa, ei Sabervel -valmisteen käyttöä suositella, vaan suositellaan vaihtoehtoista lääkitystä, jonka turvallisuusprofiili imetyksen aikana on paremmin todettu, erityisesti kun imetetään vastasyntynyttä lasta tai keskosta.

Ei tiedetä, erittyvätkö irbesartaani tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon.

Olemassa olevat farmakokineettiset/toksikologiset tiedot rotista ovat osoittaneet irbesartaanin tai sen metaboliittien erittyvän rintamaitoon (yksityiskohdat, ks. kohta 5.3).

## Hedelmällisyys:

Irbesartaani vaikutti hoidettujen rottien ja niiden jälkeläisten hedelmällisyyteen vasta annoksilla, jotka aiheuttivat parentaalisen toksisuuden ensimmäiset merkit (ks. kohta 5.3).

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Tutkimuksia irbesartaanin vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Farmakodynaamisten ominaisuuksien perusteella irbesartaani ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn. Ajoneuvoilla ajettaessa tai koneita käytettäessä on otettava huomioon, että hoidon aikana voi esiintyä huimausta tai väsymystä.

### **4.8 Haittavaikutukset**

Hypertensiopotilaiden lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa ei haittavaikutusten esiintyvyydessä kaiken kaikkiaan ollut eroa irbesartaaniryhmän (56,2%) ja lumelääkeryhmän (56,5%) välillä. Kliinisten haittavaikutusten tai laboratorioarvojen takia hoitonsa keskeyttäneitä potilaita oli vähemmän irbesartaania saaneessa ryhmässä (3,3%) kuin lumelääkeryhmässä (4,5%). Haittavaikutusten esiintyvyys ei ollut riippuvainen annoksesta (suositellulla annosalueella), sukupuolesta, iästä, rodusta tai hoidon kestosta.

Diabetesta sairastaneista verenpainepotilaista, joilla oli mikroalbuminuria ja normaali munuaistoiminta, 0,5 prosentilla esiintyi ortostaattista huimausta ja ortostaattista hypotensiota (melko harvinaisia), mutta kuitenkin enemmän kuin lumeryhmässä.

Seuraavassa taulukossa lueteltuja haittavaikutuksia raportoitiin lumekontrolloiduissa tutkimuksissa, joissa irbesartaania annettiin 1965 verenpainepotilaalle. Tähdellä (\*) on merkitty ne haittavaikutukset, joita raportoitiin lisäksi > 2 prosentilla diabetesta sairastaneista verenpainepotilaista, joilla oli krooninen munuaisten vajaatoiminta ja selvä proteinuria, ja joita raportoitiin enemmän kuin lumeryhmässä.

Alla lueteltujen haittavaikutusten esiintymistiheys on määritelty seuraavaa käytäntöä noudattaen: hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ), yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinaiset ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), harvinaiset ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), hyvin harvinaiset ( $< 1/10000$ ). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Irbesartaanin markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu lisäksi seuraavia haittavaikutuksia. Nämä haittavaikutukset on saatu spontaaneista haittavaikutusilmoituksista.

#### *Immuunijärjestelmä:*

Tuntematon: Yliherkkyysoireet, kuten angioedeema, ihottuma, nokkosihottuma

#### *Aineenvaihdunta ja ravitsemus:*

Tuntematon: hyperkalemia

#### *Hermosto:*

Yleiset: heitehuimaus, asentohuimaus\*

Tuntematon: kierto huimaus, päänsärky

*Kuulo ja tasapainoelin:*

Tuntematon: tinnitus

*Sydän:*

Melko harvinaiset: takykardia

*Verisuonisto:*

Yleiset: ortostaattinen hypotensio\*

Melko harvinaiset: punoitus (erityisesti kasvojen ja kaulan alueen)

*Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:*

Melko harvinaiset: yskä

*Ruoansulatuselimistö:*

Yleiset: pahoinvointi/oksentelu

Melko harvinaiset: ripuli, dyspepsia/närästys

Tuntematon: makuaistin häiriöt

*Maksa ja sappi:*

Melko harvinaiset: keltaisuus

Tuntematon: maksatulehdus, maksan toimintahäiriöt

*Iho ja ihonalainen kudokset:*

Tuntematon: leukosytoklastinen vaskuliitti

*Luusto, lihakset ja sidekudos:*

Yleiset: tuki- ja liikuntaelimestön kipu\*

Tuntematon: nivelsärky, lihassärky (joissakin tapauksissa tähän on liittynyt kohonnut plasman kreatiinikinaasi), lihaskouristukset

*Munuaiset ja virtsatie:*

Tuntematon: munuaisten toiminnan heikkeneminen, myös munuaisten toiminnan pettäminen riskiryhmiin kuuluvilla potilailla (ks. kohta 4.4)

*Sukupuolielimet ja rinnat:*

Melko harvinaiset: sukupuolitoimintojen häiriöt

*Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:*

Yleiset: uupumus

Melko harvinaiset: rintakipu

*Tutkimukset:*

Hyvin yleiset: Hyperkalemiaa\* esiintyi useammin irbesartaania kuin lumevalmistetta saaneilla diabetespotilailla. Diabetesta sairastaneilla verenpainepotilailla, joilla oli mikroalbuminuria ja normaali munuaisten toiminta, hyperkalemian ( $\geq 5,5$  mekv/l) esiintymistiheys oli 29,4% 300 mg:n irbesartaaniannoksia saaneessa ryhmässä ja 22% lumeryhmässä. Diabetesta sairastaneilla verenpainepotilailla, joilla oli krooninen munuaisten vajaatoiminta ja selvä proteinuria, hyperkalemian ( $\geq 5,5$  mekv/l) esiintymistiheys oli 46,3% irbesartaaniryhmässä ja 26,3% lumeryhmässä.

Yleiset: Irbesartaanihoitoa saaneilla potilailla todettiin yleisesti (1,7%) merkitsevää plasman kreatiinikinaasiarvon nousua. Näihin muutoksiin ei liittynyt tunnistettavia kliinisiä lihas- tai luusto-oireita yhdessäkään tapauksessa. Irbesartaania saaneista pitkälle edennyttä diabeettista munuaistautia

sairastavista verenpainepotilaista 1,7 prosentilla on todettu hemoglobiiniarvon lasku\*, joka ei ollut kliinisesti merkittävä

#### Pediatriset potilaat:

Satunnaistetussa tutkimuksessa, jossa oli mukana 318 hypertensiivistä 6-16-vuotiasta lasta ja nuorta, kolmen viikon kaksoissokkovaikuteissa tuli esiin seuraavia haittavaikutuksia: päänsärky (7,9 %), hypotensio (2,2 %), huimaus (1,9 %), yskä (0,9 %). Tämän tutkimuksen 26 viikkoa kestäneessä avoimessa vaiheessa yleisimmät laboratorioarvojen muutokset olivat kreatiniiniarvon nousu (6,5 %) ja kreatiinikinaasiarvon nousu 2 prosentilla hoitoa saaneista lapsista.

### **4.9 Yliannostus**

Kokemukset aikuisilla, jotka saivat enintään 900 mg:n vuorokausiannoksia 8 viikon ajan, eivät viitanneet valmisteen toksisuuteen. Yliannostus ilmenee todennäköisimmin hypotensiona ja takykardiana; yliannostuksen aiheuttamaa bradykardiaa saattaa myös esiintyä. Sabervel -yliannostusta varten ei ole saatavilla erityisiä hoito-ohjeita. Potilaita tulee seurata tarkasti ja hoidon tulee olla oireenmukainen ja elintoimintoja tukeva. Suositeltavat toimenpiteet ovat oksettaminen ja/tai mahahuuhtelu. Yliannostusta voidaan hoitaa aktiivihieillä. Irbesartaani ei poistu hemodialyysin avulla.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Angiotensiini-II-antagonistit,  
ATC-koodi: C09C A04.

Vaikutusmekanismi: Irbesartaani on tehokas, oraalisesti vaikuttava ja selektiivinen angiotensiini-II-reseptorin (tyyppi AT<sub>1</sub>) antagonisti. Se todennäköisesti estää angiotensiini-II:n kaikki AT<sub>1</sub>-reseptorin välittämät vaikutukset angiotensiini-II:n alkuperästä tai synteesireitistä riippumatta. Angiotensiini-II (AT<sub>1</sub>)-reseptoreiden selektiivinen antagonismi nostaa plasman reniinitasoja ja angiotensiini-II-tasoa sekä vähentää plasman aldosteronipitoisuutta. Seerumin kaliumiin irbesartaanilla yksinään ei ole merkittävästi vaikutusta suositelluilla annoksilla. Irbesartaani ei estä ACE:tä (kininaasi-II), entsyymää, joka saa aikaan angiotensiini-II:n muodostusta ja myös hajottaa bradykiniinin inaktiivisiksi metaboliiteiksi. Irbesartaani ei tarvitse vaikuttaakseen metabolistä aktivaatiota.

#### Kliininen teho: Hypertensio

Irbesartaani alentaa verenpainetta vaikuttamatta juuri lainkaan sydämen syketiheyteen. Verenpaine alenee annosriippuvaisesti kerran päivässä annosteltuna ja näyttää tasoittuvan yli 300 mg:n annoksilla. 150-300 mg:n annokset kerran päivässä annettuna laskevat makuulla tai istuen mitattua verenpainetta (esim. 24 tuntia annostuksen jälkeen) keskimäärin 8-13/5-8 mmHg (systolinen/diastolinen) enemmän kuin lumelääke.

Valmisteen verenpainetta alentava enimmäisvaikutus saavutetaan 3-6 tunnissa annostelusta ja verenpainetta alentava vaikutus säilyy vähintään 24 tuntia. 24 tunnin kuluttua verenpaineen lasku oli suositelluilla annoksilla 60-70% vastaavasta 3-6 tunnin kohdalla saavutetusta diastolisesta ja systolisesta enimmäisvasteesta. 150 mg:n annos kerran päivässä annettuna sai aikaan samanlaisen 24 tunnin vasteen kuin sama kokonaisannos kaksi kertaa päivässä annettuna. Irbesartaanin verenpainetta alentava vaikutus on havaittavissa 1-2 viikon kuluttua ja maksimivaikutus 4-6 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta. Verenpainetta alentavat vaikutukset säilyvät pitkäaikaishoidossa. Hoidon lopettamisen jälkeen verenpaine palautuu asteittain lähtötasoon. Rebound-vaikutusta verenpaineeseen ei ole havaittu.

Irbesartaanin ja tiatsidityyppisten diureettien verenpainetta alentavat vaikutukset ovat additiivisia. Potilailla, joilla verenpaine ei ole irbesartaanilla yksinään riittävästi hallinnassa, pienen hydroklooritiatsidiannoksen (12,5 mg) liittäminen irbesartaaniin kerran päivässä laskee verenpainetta



edelleen 7-10/3-6 mmHg (systolinen/diastolinen) lumelääkkeeseen verrattuna. Ikä tai sukupuoli eivät vaikuta irbesartaanin tehoon. Kuten muillakin reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavilla lääkkeillä mustaihoisilla verenpainepotilailla saavutetaan irbesartaanimonoterapialla huomattavasti pienempi vaste. Kun irbesartaania annetaan samanaikaisesti pienen hydroklooritiatsidiannoksen kanssa (esim. 12,5 mg päivässä), antihypertensiivinen vaste on mustaihoisilla potilailla lähes sama kuin valkoihoisilla potilailla.

Irbesartaanilla ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta seerumin virtsahappoon tai virtsan virtsahapon eritykseen.

#### Pediatriset potilaat:

Verenpaineen laskua tutkittiin 318 hypertensiivisen tai riskiryhmään kuuluvan (diabetes, hypertensio sukuanamneesissa) 6-16-vuotiaan lapsen ja nuoren ryhmässä kolmen viikon jakson aikana, kun irbesartaanin titrattu tavoiteannos oli 0,5 mg/kg (pieni), 1,5 mg/kg (keskisuuri) ja 4,5 mg/kg (suuri). Kolmen viikon jakson päättyessä primaarinen tehoa mittaava muuttuja, istuen mitattu systolinen verenpaine (SeSBP), oli alentunut lähtöarvoon verrattuna keskimäärin 11,7 mmHg (pieni annos), 9,3 mmHg (keskisuuri annos), 13,2 mmHg (suuri annos). Näiden annosten välillä ei havaittu merkitsevää eroa. Istuen mitatun diastolisen verenpaineen (SeDBP) muutoksen korjattu keskiarvo oli: 3,8 mmHg (pieni annos), 3,2 mmHg (keskisuuri annos), 5,6 mmHg (suuri annos). Myöhemmin potilaat satunnaistettiin uudelleen joko vaikuttavaa lääkettä tai lumevalmistetta saavaan ryhmään kahden viikon jakson ajaksi, ja tämän jakson aikana lumeryhmän potilaiden istuen mitattu systolinen verenpaine nousi 2,4 mmHg ja diastolinen verenpaine 2,0 mmHg, sen sijaan erisuuruisia irbesartaaniannoksia saaneiden potilaiden systolisen verenpaineen muutos oli +0,1 mmHg ja diastolisen verenpaineen muutos oli -0,3 mmHg (ks. kohta 4.2).

#### Hypertensio ja aikuistyyppin diabetes, johon liittyy munuaistauti

IDNT-tutkimus (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) osoittaa, että irbesartaani hidastaa munuaistaudin etenemistä potilailla, joilla on krooninen munuaisten vajaatoiminta ja selvä proteinuria. IDNT oli kontrolloitu kaksoissokkomenetelmällä tehty sairastuvuus- ja kuolleisuustutkimus, jossa verrattiin irbesartaania, amlodipiinia ja lumevalmistetta. Pitkäaikaisen (keskiarvo 2,6 vuotta) irbesartaani-hoidon vaikutuksia munuaistaudin etenemiseen ja kokonaiskuolleisuuteen (kaikki kuolinsyyt) tutkittiin 1715 hypertensiivisellä potilaalla, joilla oli aikuistyyppin diabetes, proteinuria  $\geq 900$  mg/vrk ja seerumin kreatiniini 1,0-3,0 mg/dl. Potilaille annettiin irbesartaania 75 mg:sta ylläpitoannokseen 300 mg, amlodipiinia 2,5-10 mg tai lumevalmistetta sietokyvyn mukaan. Kaikissa hoitoryhmissä potilaat saivat yleensä 2-4 verenpainelääkettä (esim. diureetteja, beetasalpaajia, alfasalpaajia), jotta tavoiteverenpaine  $\leq 135/85$  mmHg saavutettiin tai systolinen verenpaine laski 10 mmHg lähtöarvon ollessa  $> 160$  mmHg. Tämän tavoiteverenpaineen saavutti 60% lumeryhmän potilaista ja 76% irbesartaaniryhmän ja 78% amlodipiiniryhmän potilaista. Irbesartaani pienensi merkitsevästi suhteellista riskiä primaarisen yhdistetyn päätemuuttujan (seerumin kreatiniiniarvon kaksinkertaistuminen, terminaalivaiheinen munuaissairaus tai kokonaiskuolleisuus) osalta. Noin 33% irbesartaaniryhmän potilaista saavutti primaarisen yhdistetyn renaalisen päätemuuttujan, kun vastaava luku lumeryhmässä oli 39% ja amlodipiiniryhmässä 41% [suhteellinen riski pieneni 20% lumeeseen verrattuna ( $p = 0,024$ ) ja 23% amlodipiiniin verrattuna ( $p = 0,006$ )]. Kun primaarisen yhdistetyn päätemuuttujan yksittäisiä komponentteja analysoitiin erikseen, ei havaittu vaikutuksia kokonaiskuolleisuuteen, mutta terminaalivaiheisen munuaissairauden vähenemisessä havaittiin positiivinen suuntaus ja seerumin kreatiniiniarvon kaksinkertaistuminen väheni merkitsevästi.

Hoitotehoa arvioitiin alaryhmissä sukupuolen, rodun, iän, diabeteksen keston, verenpaineen lähtöarvon, seerumin kreatiniiniarvon ja albumiinin erittymisnopeuden suhteen. Naispotilaiden ja mustaihoisten potilaiden alaryhmissä, joiden osuus koko tutkimuspopulaatiosta oli 32% (naiset) ja 26% (mustaihoiset), munuaisiin kohdistuva hyöty ei tullut selvästi esiin, joskaan luottamusvälit eivät sulje sitä pois. Sekundaarisessa päätemuuttujassa (kuolemaan johtaneet tai ei-fataalit kardiovaskulaariset tapahtumat) ei havaittu eroa kolmen tutkitun ryhmän välillä koko populaatiossa, mutta naispotilailla havaittiin ei-fataalien sydäninfarktien lisääntymistä ja miespotilailla ei-fataalien sydäninfarktien vähenemistä irbesartaaniryhmässä lumeryhmään verrattuna. Irbesartaania saaneilla naispotilailla havaittiin ei-fataalien sydäninfarktien ja aivohalvausten lisääntymistä verrattuna amlodipiiniryhmään, mutta sairaalahoitoa vaativa sydämen vajaatoiminta väheni koko

tutkimuspopulaatiossa. Kunnollista selitystä näille naispotilailla tehdyille havainnoille ei kuitenkaan ole löydetty.

IRMA 2 -tutkimus (Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus) osoittaa, että irbesartaani 300 mg hidastaa selvän proteinurian kehittymistä potilailla, joilla on mikroalbuminuria. IRMA 2 oli lumekontrolloitu kaksoissokkimenetelmällä tehty sairastuvuustutkimus, johon osallistuneilla 590 potilaalla oli aikuistyyppin diabetes, mikroalbuminuria (30-300 mg/vrk) ja normaali munuaistoiminta (seerumin kreatiniini  $\leq 1,5$  mg/dl miehillä ja  $< 1,1$  mg/dl naisilla). Tutkimuksessa tarkasteltiin pitkäaikaisen (2 vuotta) irbesartaani-hoidon vaikutuksia tilan etenemiseen kliiniseksi (tai selväksi) proteinuriaksi (albumiinin erittymisnopeus virtsaan (UAER)  $>300$  mg/vrk ja vähintään 30%:n nousu UAER-arvossa lähtötasoon verrattuna). Verenpaineen tavoitetasoksi asetettiin  $\leq 135/85$  mmHg. Verenpaineen tavoitetasoon saavuttamiseksi hoitoon lisättiin tarvittaessa muita verenpainelääkkeitä (ei kuitenkaan ACE:n estäjiä, angiotensiini-II-antagonisteja eikä dihydropyridiini-kalsiuminestäjiä). Sama verenpainetaso saavutettiin kaikissa hoitoryhmissä, mutta 300 mg:n irbesartaaniannoksia saaneessa ryhmässä päätemuuttuja (selvä proteinuria) todettiin pienemmällä osalla potilaista (5,2%) kuin lumeryhmässä (14,9%) tai 150 mg:n irbesartaaniannoksia saaneessa ryhmässä (9,7%), mikä osoittaa, että suurempi annos pienensi suhteellista riskiä 70% lumeeseen verrattuna ( $p = 0,0004$ ). Tähän liittyvää glomerulusfiltraation (GFR) paranemista ei havaittu kolmen ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Eteneminen kliiniseksi proteinuriaksi hidastui havaittavasti jo kolmen kuukauden kuluttua ja hidastuminen jatkui koko 2 vuoden jakson ajan. Paluu normoalbuminuriaan ( $< 30$  mg/vrk) oli yleisempää 300 mg:n irbesartaani annosta saaneessa ryhmässä (34%) kuin lumeryhmässä (21%).

Kahdessa suuressa satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] ja VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) tutkittiin ACE:n estäjän ja angiotensiini II -reseptorin salpaajan samanaikaista käyttöä.

ONTARGET-tutkimuksessa potilailla oli aiemmin ollut kardiovaskulaarisia tai serebrovaskulaarisia sairauksia tai tyyppin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyyppin 2 diabetes ja diabeettinen nefropatia.

Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin tai kardiovaskulaarisiin lopputapahtumiin ja kuolleisuuteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riskin havaittiin kasvavan verrattuna monoterapiaan. Nämä tulokset soveltuvat myös muihin ACE:n estäjiin ja angiotensiini II -reseptorin salpaajiin, ottaen huomioon niiden samankaltaiset farmakodynaamiset ominaisuudet.

Sen vuoksi potilaiden, joilla on diabeettinen nefropatia, ei pidä käyttää ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia samanaikaisesti.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) -tutkimuksessa testattiin saavutettavaa hyötyä aliskireenin lisäämisestä vakiohoitoon, jossa käytetään ACE:n estäjiä tai angiotensiini II -reseptorin salpaajaa potilaille, joilla on sekä tyyppin 2 diabetes että krooninen munuaissairaus, kardiovaskulaarinen sairaus, tai molemmat. Tutkimus päätettiin aikaisin haittavaikutusten lisääntyneen riskin vuoksi. Kardiovaskulaariset kuolemat ja aivohalvaukset olivat lukumääräisesti yleisempiä aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä ja haittavaikutuksia sekä vakavia haittavaikutuksia (hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta) raportoitiin useammin aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä.

## 5.2 Farmakokineetiikka

Suun kautta annosteltu irbesartaani imeytyy hyvin: tutkimusten mukaan absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 60-80 prosenttia. Samanaikainen ruokailu ei vaikuta merkittävästi irbesartaanin biologiseen hyötyosuuteen. Valmiste sitoutuu plasman proteiineihin noin 96%:sti ja vain vähäisessä määrin verisoluihin. Jakautumistilavuus on 53-93 litraa.  $^{14}\text{C}$ -merkityn irbesartaanin oraalisen tai laskimonsisäisen annostelun jälkeen 80-85% kiertävästä plasman radioaktiivisuudesta johtuu muuttumattomasta irbesartaanista. Irbesartaani metaboloituu maksan kautta glukuronikonjugaation ja oksidaation vaikutuksesta. Kiertävä päämetaboliitti on irbesartaaniglukuronidi (noin 6%). *In vitro*-tutkimusten mukaan irbesartaanin oksidaatio tapahtuu ensisijaisesti sytokromi P450-entsyymin, CYP2C9:n vaikutuksesta isoentsyymin CYP3A4 vaikutuksen ollessa vähäinen.

Irbesartaanin farmakokinetiikka on lineaarinen ja suhteessa annokseen annosalueella 10-600 mg. Imeytymisen havaittiin olevan suhteessa vähäisempää, kun oraalinen annos ylitti 600 mg (kaksi kertaa suositusannos); tämän ilmiön mekanismia ei tunneta. Irbesartaanin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1,5-2 tunnissa oraalista annostelusta. Kokonaispuhdistuma on 157-176 ml/min ja munuaispuhdistuma on 3-3,5 ml/min. Irbesartaanin terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on 11-15 tuntia. Vakaan tilan plasmapitoisuus saavutetaan 3 päivän kuluessa kerran päivässä tapahtuvan annostelun aloittamisesta. Irbesartaani (< 20%) kertyy rajoitetusti plasmaan toistuvassa kerran päivässä tapahtuvassa annostelussa. Yhdessä tutkimuksessa hypertensiivisillä naispotilailla havaittiin jonkin verran korkeampia irbesartaanipitoisuuksia plasmassa. Irbesartaanin puoliintumisajassa ja kumuloitumisessa ei ollut kuitenkaan eroja. Naispotilaiden annostuksen muuttaminen ei kuitenkaan ole tarpeen. Irbesartaanin AUC ja  $C_{max}$  -arvot olivat myös jonkin verran korkeammat iäkkäimmillä potilailla ( $\geq 65$  v) kuin nuorilla (18-40 v). Terminaalinen puoliintumisaika ei kuitenkaan muuttunut merkittävästi. Annostuksen muuttaminen iäkkäimmillä potilailla ei ole tarpeen. Irbesartaani ja sen metaboliitit eliminoituvat sekä sappi- että munuaisteitse.  $^{14}C$ -merkityn irbesartaanin radioaktiivisuudesta joko oraalisen tai laskimonsisäisen annostelun jälkeen noin 20% erittyy virtsaan ja loput ulosteeseen. Alle 2% annoksesta erittyy virtsaan muuttumattomana.

#### Pediatriset potilaat

Irbesartaanin farmakokinetiikkaa arvioitiin 23 hypertensiivisen lapsen ryhmässä, kun irbesartaania (2 mg/kg) annettiin kerran tai useita kertoja vuorokaudessa enintään 150 mg:n vuorokausiannoksina neljän viikon ajan. Näistä 23 lapsesta 21:n tietoja voitiin verrata aikuispotilaiden farmakokineettisiin tietoihin (lapsista 12 oli yli 12-vuotiaita, yhdeksän oli 6-12-vuotiaita). Tulokset osoittivat, että  $C_{max}$ , AUC- ja puhdistuma-arvot olivat vastaavat kuin aikuispotilailla, jotka saivat irbesartaania 150 mg:n vuorokausiannoksina. Vähäistä irbesartaanin kumuloitumista (18 %) plasmaan havaittiin kerran vuorokaudessa annettujen toistuvien annosten jälkeen.

Munuaisten vajaatoiminta: irbesartaanin farmakokineettiset parametrit eivät muutu merkittävästi munuaisten vajaatoiminta- tai hemodialyysipotilailla. Irbesartaani ei poistu hemodialyysissä.

Maksan vajaatoiminta: irbesartaanin farmakokineettiset parametrit eivät muutu merkittävästi lievässä tai keskivaikeassa kirroosissa.

Tutkimuksia ei ole tehty potilailla, joilla on vakava maksan vajaatoiminta.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Epänormaalista systeemisestä tai kohde-elintoksisuudesta ei ole viitteitä käytettäessä kliinisesti relevantteja annoksia. Non-kliinissä turvallisuustutkimuksissa korkeat irbesartaaniannokset ( $\geq 250$  mg/kg/vrk rotilla ja  $\geq 100$  mg/kg/vrk makakeilla) aiheuttivat punaisia verisoluja koskevien parametrien vähenemistä (erytrosyytit, hemoglobiini, hematokriitti). Erittäin korkeat irbesartaaniannokset ( $\geq 500$  mg/kg/vrk) aiheuttivat degeneratiivisia muutoksia (kuten interstitiaalinen nefriitti, tubulusdistensio, basofiiliset tubulukset, urean ja kreatiniinin pitoisuuksien kohoaminen plasmassa) rottien ja makakien munuaisissa. Näiden muutosten katsotaan aiheutuneen lääkkeen hypotensiivisistä vaikutuksista, jotka vähensivät munuaisperfuusiota. Irbesartaani aiheutti edelleen jukstaklomerulaarisolujen hyperplasiaa/hypertrofiaa (rotilla  $\geq 90$  mg/kg/vrk, makakeilla  $\geq 10$  mg/kg/vrk). Kaikkien näiden muutosten todettiin aiheutuneen irbesartaanin farmakologisesta vaikutuksesta. Annettaessa irbesartaania ihmisille terapeuttisina annoksina munuaisten jukstaklomerulaarisolujen hyperplasialla/hypertrofiolla ei näytä olevan merkitystä.

Mutagenisuudesta, klastogeenisuudesta tai karsinogeenisuudesta ei ole viitteitä.

Edes sellaiset suun kautta annetut annokset, jotka aiheuttivat jonkinasteista parentaalista toksisuutta (50-650 mg/kg/vrk), myös kuolleisuutta suurimmalla annoksella, eivät vaikuttaneet naaras- ja koirasrottien hedelmällisyyteen ja lisääntymiskykyyn merkittävästi. Merkittävää vaikutusta keltarauhasen, implantoituneiden sikiöiden tai elävien sikiöiden lukumäärään ei todettu. Irbesartaani ei vaikuttanut jälkeläisten eloonjäämiseen, kehitykseen eikä lisääntymiseen. Radioaktiivisesti

merkittäviä irbesartaania todettiin eläintutkimuksissa rotan ja kaniinin sikiöissä. Irbesartaani erittyy imettävien rottien maitoon.

Irbesartaanilla tehdyissä eläintutkimuksissa havaittiin ohimeneviä toksisia vaikutuksia (lisääntynyt munuaisaltaan kavitaatio, hydroureter tai subkutaaninen edeema) rotan sikiöön. Tätä ei esiintynyt enää syntymän jälkeen. Kaneilla havaittiin keskenmenoja tai aikaisempaa resorptiota annoksilla, jotka aiheuttivat merkittävästi maternaalista toksisuutta mortaliteetti mukaan lukien. Teratogeenisiä vaikutuksia ei havaittu rotalla eikä kanilla.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Tabletin ydin:  
laktoosimonohydraatti  
mikrokiteinen selluloosa  
kroskarmelloosinatrium  
piidioksidi, kolloidinen, vedetön  
hypromelloosi  
magnesiumstearaatti.

Kalvopäällyste:  
hypromelloosi  
titaanidioksidi (E171)  
makrogoli 400

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

4 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

28, 56, 90 tai 98 kalvopäällysteistä tablettia PVC/PVDC-alumiini/PVDC -läpipainopakkauksissa pahvikoteloissa.  
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Pharmathen S.A.  
6, Dervenakion str.,  
153 51 Pallini  
Attiki, Kreikka  
Puh.: +30 210 66 65 067

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/12/765/001  
EU/1/12/765/002  
EU/1/12/765/007  
EU/1/12/765/010

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä : 13 huhtikuu 2012

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta  
<http://www.ema.europa.eu/>

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sabervel 150 mg kalvopäällysteiset tabletit.

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg irbesartaania.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: 40 mg laktoosimonohydraattia / kalvopäällysteinen tabletti.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Valkoinen, kovera, pyöreä, kalvopäällysteinen tabletti, 9 mm halkaisijaltaan.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Sabervel on tarkoitettu aikuisten essentiaalisen hypertension hoitoon.

Se on myös tarkoitettu munuaistaudin hoitoon tyypin 2 diabetesta sairastaville hypertensiivisille potilaille muun verenpainelääkityksen lisäksi (ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Suosittelunormaalialoitus- ja ylläpitoannos on 150 mg kerran päivässä, joko aterian yhteydessä tai muulloin. Annettaessa Sabervel-valmistetta 150 mg kerran päivässä verenpaine pysyy 24 tunnin ajan tavallisesti paremmin hallinnassa kuin 75 mg:n annoksella. 75 mg:n aloitusannosta tulisi kuitenkin harkita, esimerkiksi hemodialyysipotilaille ja yli 75-vuotiaille vanhuksille.

Potilailla, joiden verenpaine ei ole riittävästi hallinnassa 150 mg:n Sabervel-annoksella kerran päivässä, voidaan annosta nostaa 300 mg:aan, tai lisätä hoitoon muita verenpainelääkkeitä (ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1). Etenkin diureetin, kuten hydroklooritiatsidin, lisäämisellä Sabervel-hoitoon on havaittu olevan additiivinen vaikutus (ks. kohta 4.5).

Hypertensiivisille aikuistyyppin diabetesta sairastaville potilaille irbesartaanihoito aloitetaan annostuksella 150 mg kerran päivässä, ja annostus nostetaan vähitellen 300 mg:aan kerran päivässä, joka on suositeltu ylläpitoannostus munuaistaudin hoidossa. Sabervel-valmisteen suotuisa munuaisvaikutus hypertensiivisten aikuistyyppin diabetesta sairastavien potilaiden hoidossa perustuu tutkimuksiin, joissa irbesartaania annettiin tarvittaessa muun verenpainelääkityksen lisänä tavoiteverenpaineen saavuttamiseksi (ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

#### Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta: annostusta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Hemodialyysipotilailla tulisi harkita pienempää aloitusannosta (75 mg) (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoiminta: annostusta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta ei ole kliinistä kokemusta.

Vanhukset: vaikka 75 mg:n annosta tulee harkita aloitettaessa hoito yli 75-vuotiaille potilaille, annosta ei yleensä tarvitse vanhuksilla muuttaa.

Pediatriset potilaat: Sabervel -valmisteen turvallisuutta ja tehoa 0-18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Sen saatavilla olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

#### Antotapa

Suun kautta.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille (ks. kohta 6.1). Raskauden toinen ja kolmas kolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

Sabervel -valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus  $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Intravaskulaarisen volyymin vaje: oireista hypotensiota voi ilmetä etenkin ensimmäisen annoksen jälkeen potilailla, joilla on voimakkaan diureettihoidon, vähäsuolaisen ruokavalion, ripulin tai oksentelun aiheuttama neste- ja/tai natriumvaje. Tällaiset tilat tulee hoitaa ennen Sabervel -hoidon aloittamista.

Renovaskulaarinen hypertensio: vaikean hypotension ja munuaisten vajaatoiminnan riski on lisääntynyt potilaalla, jolla on molemminpuolinen munuaisvaltimon ahtauma tai ainoan toimivan munuaisen valtimon ahtauma ja jota hoidetaan reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavilla lääkkeillä. Vaikka tällaista ei ole dokumentoitu Sabervel -hoidon yhteydessä, angiotensiini-II-reseptoriantagonistien yhteydessä voidaan olettaa esiintyvän samanlaista vaikutusta.

Munuaisten vajaatoiminta ja munuaisensiirto: hoidettaessa Sabervel -valmisteella munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita suositellaan seerumin kalium- ja kreatiniinitason säännöllistä seurantaa. Sabervelin käytöstä ei ole kokemuksia hiljattain munuaissiirännäisen saaneilla potilailla.

Hypertensiiviset aikuistyyppin diabetesta ja munuaistautia sairastavat potilaat: irbesartaanin vaikutukset munuais- ja kardiiovaskulaarisiin tapahtumiin eivät olleet yhteneväiset kaikissa alaryhmissä pitkälle edennyttä munuaistautia sairastavien potilaiden tutkimuksesta tehdyssä analyysissä. Varsinkaan naisten ja ei-valkoihoisten potilaiden ryhmissä vaikutus ei ollut yhtä suotuisa (ks. kohta 5.1).

#### Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

On olemassa näyttöä siitä, että ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikainen käyttö lisää hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) riskiä. Sen vuoksi RAA-järjestelmän kaksoisestoa ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla ei suositella (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Jos kaksoisestohoitoa pidetään täysin välttämättömänä, sitä on annettava vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti.

ACE:n estäjä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia ei pidä käyttää samanaikaisesti potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia.

Hyperkalemia: kuten muita reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavia lääkkeitä käytettäessä, hyperkalemiaa saattaa ilmaantua Sabervel -hoidon aikana, erityisesti jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta, diabeettisen munuaistaudin aiheuttama selvä proteinuria ja/tai sydämen

vajaatoiminta. Riskiryhmään kuuluvien potilaiden seerumin kaliumtasoa on syytä seurata tarkoin (ks. kohta 4.5).

Litium: Sabervel -valmisteen samanaikaista käyttöä litiumin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

Aortta- ja mitraaliläppästenoosi, hypertrofisobstruktiivinen kardiomyopatia: kuten vasodilataattoreiden käytön yhteydessä yleensäkin, aortta- tai mitraaliläppästenoosia tai hypertrofisobstruktiivista kardiomyopatiaa sairastavien potilaiden hoidossa on noudatettava erityistä varovaisuutta.

Primaarinen aldosteronismi: primaarisessa aldosteronismissa ei yleensä saavuteta hoitovastetta reniini-angiotensiinijärjestelmän toimintaa estävillä verenpainelääkkeillä. Tämän vuoksi Sabervel -valmisteen käyttöä ei suositella tässä tapauksessa.

Yleiset: potilailla, joiden verisuonitonius ja munuaistoiminta riippuvat pääasiallisesti reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän aktiivisuudesta (esim. potilaat, joilla on vaikea kongestiivinen sydämen vajaatoiminta tai munuaistauti, mukaanlukien munuaisvaltimon ahtauma), on tähän järjestelmään vaikuttavaan ACE-estäjähoitoon tai angiotensiini-II-reseptoriantagonistihoidon liittynyt akuuttia hypotoniaa, atotemiaa, oliguriaa tai harvemmin akuuttia munuaisten vajaatoimintaa. Kuten yleensäkin verenpainelääkkeitä käytettäessä, voimakas verenpaineen lasku voi johtaa sydäninfarktiin tai aivohalvaukseen potilailla, joilla on iskeeminen sydänsairaus tai muu iskeeminen sydän- tai verisuonitauti.

Samoin kuin ACE:n estäjät todennäköisesti myös irbesartaani ja muut angiotensiiniantagonistit tehoavat huomattavasti mustaihoisten potilaiden kuin muiden potilaiden verenpaineeseen, mikä saattaa johtua siitä, että tilat, joihin liittyy pieni reniinipitoisuus, ovat yleisempiä mustaihoisten verenpainepotilaiden keskuudessa (ks. kohta 5.1).

Raskaus: Angiotensiini II -reseptorisalpaajien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos angiotensiini II -reseptorisalpaajaa käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänen tulee vaihtaa muu, raskauden ajanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorisalpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorisalpaajien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääkitys (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Laktoosi: tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Pediatriiset potilaat: irbesartaania on tutkittu pediatriisissa populaatioissa 6-16-vuotiaiden ikäryhmässä, mutta tämänhetkiset tiedot eivät riitä tukemaan käytön laajentamista lapsipotilaisiin, ennen kuin lisää tutkimustietoa saadaan (ks. kohdat 4.8, 5.1 ja 5.2).

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Diureetit ja muut verenpainelääkkeet: muut verenpainelääkkeet saattavat lisätä irbesartaanin hypotensiivisiä vaikutuksia. Kuitenkin irbesartaania -hoitoa on annettu turvallisesti muiden verenpainelääkkeiden, kuten beetasalpaajien, pitkävaikutteisten kalsiuminestäjien ja tiatsididiureettien, kanssa. Aiempi suuriannoksinen diureettihoido voi aiheuttaa volyymivajetta ja hypotensioriskiä Sabervel -hoidon alussa (ks. kohta 4.4).

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisestoon ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla liittyy haittavaikutusten, esimerkiksi hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan), suurentunut esiintyvyys yhden RAA-järjestelmään vaikuttavan aineen käyttöön verrattuna (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Kaliumlisä ja kaliumia säästävät diureetit: muiden reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden käytöstä saatujen kokemusten perusteella kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisän,



kaliumia sisältävän suolan korvikkeen tai muiden lääkkeiden, jotka saattavat nostaa seerumin kaliumpitoisuutta (esim. hepariini), samanaikainen käyttö voi nostaa seerumin kaliumpitoisuutta, eikä se siten ole suositeltavaa (ks. kohta 4.4).

Litium: litiumin ja angiotensiinikonvertaasin estäjien samanaikaisen käytön on kuvattu aiheuttaneen korjautuvaa seerumin litiumpitoisuuden nousua ja toksisuutta. Tällaista vaikutusta on toistaiseksi havaittu erittäin harvoin irbesartaanin käytön yhteydessä. Näin ollen samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. 4.4). Mikäli samanaikainen käyttö on tarpeellista, suositellaan seerumin litiumpitoisuuden huolellista seuranta.

Steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet: kun angiotensiini-II-reseptorin salpaajia käytetään samanaikaisesti steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden kanssa (esim. selektiiviset syklo-oksigenaasi-2 salpaajat, asetyylisalisyylihappo (> 3 g/vuorokausi) ja epäselektiiviset tulehduskipulääkkeet) saattaa niiden verenpainetta alentava teho heikentyä. Kuten ACE-estäjien kohdalla, angiotensiini-II salpaajien samanaikainen käyttö tulehduskipulääkkeiden kanssa voi lisätä munuaisten toiminnan heikkenemisen riskiä, mukaanlukien akuutti munuaisten vajaatoiminta, ja seerumin kaliumpitoisuuden nousu, erityisesti potilailla joilla jo hoidon alussa on heikentynyt munuaisfunktio. Tällaista yhdistelmähoitoa tulee määrätä varoen, erityisesti iäkkäillä potilailla. Potilaiden riittävästä nesteen saannista tulee huolehtia ja munuaisten toiminnan seuranta tulee harkita hoitoa aloitettaessa sekä määrääjain hoidon aikana.

Lisätietoja irbesartaanin interaktioista: hydroklooritiatsidi ei vaikuttanut irbesartaanin farmakokinetiikkaan kliinisissä tutkimuksissa. Irbesartaani metaboloituu pääasiassa CYP2C9 entsyymien vaikutuksesta ja jossain määrin glukuronisaation vaikutuksesta. Merkittäviä farmakokineettisiä tai farmakodynaamisia interaktioita ei havaittu annettaessa irbesartaania samanaikaisesti CYP2C9 isoentsyymien kautta metaboloituvan varfariinin kanssa. CYP2C9 entsyymia indusoivien lääkkeiden, kuten rifampisiinin, vaikutusta irbesartaanin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Digoksiinin farmakokinetiikka ei muuttunut samanaikaisesti annetun irbesartaanin vaikutuksesta.

#### **4.6 Fertiteetti, raskaus ja imetys**

##### Raskaus:

Angiotensiini II -reseptorisalpaajien käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella (ks. kohta 4.4). Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4)
---

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE-estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida poissulkea. Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöön liittyvästä riskistä ei ole vertailevien epidemiologisten tutkimusten tuloksia, mutta näiden lääkkeiden käyttöön voi liittyä sama riski kuin ACE:n estäjiin. Jos angiotensiini II -reseptorisalpaajaa käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänen tulee vaihtaa muu, raskauden ajanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorisalpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorisalpaajien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääkitys.

Altistus angiotensiini II -reseptorisalpaajille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on tunnetusti haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa). (Ks. kohta 5.3).

Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut angiotensiini II -reseptorisalpaajille, suositellaan sikiölle tehtävän munuaisten ja kallon ultraäänitutkimus. Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt angiotensiini II -reseptorisalpaajia, tulee seurata huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

## Imetys:

Koska Sabervel -valmisteen käytöstä imetyksen aikana ei ole olemassa tietoa, ei Sabervel -valmisteen käyttöä suositella, vaan suositellaan vaihtoehtoista lääkitystä, jonka turvallisuusprofiili imetyksen aikana on paremmin todettu, erityisesti kun imetetään vastasyntynyttä lasta tai keskosta.

Ei tiedetä, erittyvätkö irbesartaani tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon.

Olemassa olevat farmakokineettiset/toksikologiset tiedot rotista ovat osoittaneet irbesartaanin tai sen metaboliittien erittyvän rintamaitoon (yksityiskohdat, ks. kohta 5.3).

## Hedelmällisyys:

Irbesartaani vaikutti hoidettujen rottien ja niiden jälkeläisten hedelmällisyyteen vasta annoksilla, jotka aiheuttivat parentaalisen toksisuuden ensimmäiset merkit (ks. kohta 5.3).

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Tutkimuksia irbesartaanin vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Farmakodynaamisten ominaisuuksien perusteella irbesartaani ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn. Ajoneuvoilla ajettaessa tai koneita käytettäessä on otettava huomioon, että hoidon aikana voi esiintyä huimausta tai väsymystä.

### **4.8 Haittavaikutukset**

Hypertensiopotilaiden lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa ei haittavaikutusten esiintyvyydessä kaiken kaikkiaan ollut eroa irbesartaaniryhmän (56,2%) ja lumelääkeryhmän (56,5%) välillä. Kliinisten haittavaikutusten tai laboratorioarvojen takia hoitonsa keskeyttäneitä potilaita oli vähemmän irbesartaania saaneessa ryhmässä (3,3%) kuin lumelääkeryhmässä (4,5%). Haittavaikutusten esiintyvyys ei ollut riippuvainen annoksesta (suositellulla annosalueella), sukupuolesta, iästä, rodusta tai hoidon kestosta.

Diabetesta sairastaneista verenpainepotilaista, joilla oli mikroalbuminuria ja normaali munuaistoiminta, 0,5 prosentilla esiintyi ortostaattista huimausta ja ortostaattista hypotensiota (melko harvinaisia), mutta kuitenkin enemmän kuin lumeryhmässä.

Seuraavassa taulukossa lueteltuja haittavaikutuksia raportoitiin lumekontrolloiduissa tutkimuksissa, joissa irbesartaania annettiin 1965 verenpainepotilaalle. Tähdellä (\*) on merkitty ne haittavaikutukset, joita raportoitiin lisäksi > 2 prosentilla diabetesta sairastaneista verenpainepotilaista, joilla oli krooninen munuaisten vajaatoiminta ja selvä proteinuria, ja joita raportoitiin enemmän kuin lumeryhmässä.

Alla lueteltujen haittavaikutusten esiintymistiheys on määritelty seuraavaa käytäntöä noudattaen: hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ), yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinaiset ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinaiset ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinaiset ( $< 1/10\ 000$ ). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Irbesartaanin markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu lisäksi seuraavia haittavaikutuksia. Nämä haittavaikutukset on saatu spontaaneista haittavaikutusilmoituksista.

#### *Immuunijärjestelmä:*

Tuntematon: Yliherkkyysoireet, kuten angioedeema, ihottuma, nokkosihottuma

#### *Aineenvaihdunta ja ravitsemus:*

Tuntematon: hyperkalemia

#### *Hermosto:*

Yleiset: heitehuimaus, asentohuimaus\*

Tuntematon: kierto huimaus, päänsärky

*Kuulo ja tasapainoelin:*

Tuntematon: tinnitus

*Sydän:*

Melko harvinaiset: takykardia

*Verisuonisto:*

Yleiset: ortostaattinen hypotensio\*

Melko harvinaiset: punoitus (erityisesti kasvojen ja kaulan alueen)

*Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:*

Melko harvinaiset: yskä

*Ruoansulatuselimistö:*

Yleiset: pahoinvointi/oksentelu

Melko harvinaiset: ripuli, dyspepsia/närästys

Tuntematon: makuaistin häiriöt

*Maksa ja sappi:*

Melko harvinaiset: keltaisuus

Tuntematon: maksatulehdus, maksan toimintahäiriöt

*Iho ja ihonalainen kudokset:*

Tuntematon: leukosytoklastinen vaskuliitti

*Luusto, lihakset ja sidekudos:*

Yleiset: tuki- ja liikuntaelimestön kipu\*

Tuntematon: nivelsärky, lihassärky (joissakin tapauksissa tähän on liittynyt kohonnut plasman kreatiinikinaasi), lihaskouristukset

*Munuaiset ja virtsatie:*

Tuntematon: munuaisten toiminnan heikkeneminen, myös munuaisten toiminnan pettäminen riskiryhmiin kuuluvilla potilailla (ks. kohta 4.4)

*Sukupuolielimet ja rinnat:*

Melko harvinaiset: sukupuolitoimintojen häiriöt

*Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:*

Yleiset: uupumus

Melko harvinaiset: rintakipu

*Tutkimukset:*

Hyvin yleiset: Hyperkalemiaa\* esiintyi useammin irbesartaania kuin lumevalmistetta saaneilla diabetespotilailla. Diabetesta sairastaneilla verenpainepotilailla, joilla oli mikroalbuminuria ja normaali munuaisten toiminta, hyperkalemian ( $\geq 5,5$  mekv/l) esiintymistiheys oli 29,4% 300 mg:n irbesartaaniannoksia saaneessa ryhmässä ja 22% lumeryhmässä. Diabetesta sairastaneilla verenpainepotilailla, joilla oli krooninen munuaisten vajaatoiminta ja selvä proteinuria, hyperkalemian ( $\geq 5,5$  mekv/l) esiintymistiheys oli 46,3% irbesartaaniryhmässä ja 26,3% lumeryhmässä.

Yleiset: Irbesartaanihoitoa saaneilla potilailla todettiin yleisesti (1,7%) merkitsevää plasman kreatiinikinaasiarvon nousua. Näihin muutoksiin ei liittynyt tunnistettavia kliinisiä lihas- tai luusto-oireita yhdessäkään tapauksessa. Irbesartaania saaneista pitkälle edennyttä diabeettista munuaistautia

sairastavista verenpainepotilaista 1,7 prosentilla on todettu hemoglobiiniarvon lasku\*, joka ei ollut kliinisesti merkittävä

Pediatriset potilaat:

Satunnaistetussa tutkimuksessa, jossa oli mukana 318 hypertensiivistä 6-16-vuotiasta lasta ja nuorta, kolmen viikon kaksoissokkovaikuteissa tuli esiin seuraavia haittavaikutuksia: päänsärky (7,9 %), hypotensio (2,2 %), huimaus (1,9 %), yskä (0,9 %). Tämän tutkimuksen 26 viikkoa kestäneessä avoimessa vaiheessa yleisimmät laboratorioarvojen muutokset olivat kreatiniiniarvon nousu (6,5 %) ja kreatiinikinaasiarvon nousu 2 prosentilla hoitoa saaneista lapsista.

#### 4.9 Yliannostus

Kokemukset aikuisilla, jotka saivat enintään 900 mg:n vuorokausiannoksia 8 viikon ajan, eivät viitanneet valmisteen toksisuuteen. Yliannostus ilmenee todennäköisimmin hypotensiona ja takykardiana; yliannostuksen aiheuttamaa bradykardiaa saattaa myös esiintyä. Sabervel -yliannostusta varten ei ole saatavilla erityisiä hoito-ohjeita. Potilaita tulee seurata tarkasti ja hoidon tulee olla oireenmukainen ja elintoimintoja tukeva. Suositeltavat toimenpiteet ovat oksettaminen ja/tai mahahuuhtelu. Yliannostusta voidaan hoitaa aktiivihieillä. Irbesartaani ei poistu hemodialyysin avulla.

### 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

#### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Angiotensiini-II-antagonistit,  
ATC-koodi: C09C A04.

Vaikutusmekanismi: Irbesartaani on tehokas, oraalisesti vaikuttava ja selektiivinen angiotensiini-II-reseptorin (tyyppi AT<sub>1</sub>) antagonistit. Se todennäköisesti estää angiotensiini-II:n kaikki AT<sub>1</sub>-reseptorin välittämät vaikutukset angiotensiini-II:n alkuperästä tai synteesireitistä riippumatta. Angiotensiini-II (AT<sub>1</sub>)-reseptoreiden selektiivinen antagonismi nostaa plasman reniinitasoja ja angiotensiini-II-tasoa sekä vähentää plasman aldosteronipitoisuutta. Seerumin kaliumiin irbesartaanilla yksinään ei ole merkittävästi vaikutusta suositelluilla annoksilla. Irbesartaani ei estä ACE:tä (kininaasi-II), entsyymää, joka saa aikaan angiotensiini-II:n muodostusta ja myös hajottaa bradykiniinin inaktiivisiksi metaboliiteiksi. Irbesartaani ei tarvitse vaikuttaakseen metabolisti aktivaatiota.

Kliininen teho:  
Hypertensio

Irbesartaani alentaa verenpainetta vaikuttamatta juuri lainkaan sydämen syketiheyteen. Verenpaine alenee annosriippuvaisesti kerran päivässä annosteltuna ja näyttää tasoittuvan yli 300 mg:n annoksilla. 150-300 mg:n annokset kerran päivässä annettuna laskevat makuulla tai istuen mitattua verenpainetta (esim. 24 tuntia annostuksen jälkeen) keskimäärin 8-13/5-8 mmHg (systolinen/diastolinen) enemmän kuin lumelääke.

Valmisteen verenpainetta alentava enimmäisvaikutus saavutetaan 3-6 tunnissa annostelusta ja verenpainetta alentava vaikutus säilyy vähintään 24 tuntia. 24 tunnin kuluttua verenpaineen lasku oli suositelluilla annoksilla 60-70% vastaavasta 3-6 tunnin kohdalla saavutetusta diastolisesta ja systolisesta enimmäisvasteesta. 150 mg:n annos kerran päivässä annettuna sai aikaan samanlaisen 24 tunnin vasteen kuin sama kokonaisannos kaksi kertaa päivässä annettuna. Irbesartaanin verenpainetta alentava vaikutus on havaittavissa 1-2 viikon kuluttua ja maksimivaikutus 4-6 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta. Verenpainetta alentavat vaikutukset säilyvät pitkäaikaishoidossa. Hoidon lopettamisen jälkeen verenpaine palautuu asteittain lähtötasoon. Rebound-vaikutusta verenpaineeseen ei ole havaittu.

Irbesartaanin ja tiatsidityyppisten diureettien verenpainetta alentavat vaikutukset ovat additiivisia. Potilailla, joilla verenpaine ei ole irbesartaanilla yksinään riittävästi hallinnassa, pienen hydroklooritiatsidiannoksen (12,5 mg) liittäminen irbesartaaniin kerran päivässä laskee verenpainetta

edelleen 7-10/3-6 mmHg (systolinen/diastolinen) lumelääkkeeseen verrattuna. Ikä tai sukupuoli eivät vaikuta irbesartaanin tehoon. Kuten muillakin reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavilla lääkkeillä mustaihoisilla verenpainepotilailla saavutetaan irbesartaanimonoterapialla huomattavasti pienempi vaste. Kun irbesartaania annetaan samanaikaisesti pienen hydroklooritiatsidiannoksen kanssa (esim. 12,5 mg päivässä), antihypertensiivinen vaste on mustaihoisilla potilailla lähes sama kuin valkoihoisilla potilailla.

Irbesartaanilla ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta seerumin virtsahappoon tai virtsan virtsahapon eritykseen.

#### Pediatriset potilaat:

Verenpaineen laskua tutkittiin 318 hypertensiivisen tai riskiryhmään kuuluvan (diabetes, hypertensio sukuanamneesissa) 6-16-vuotiaan lapsen ja nuoren ryhmässä kolmen viikon jakson aikana, kun irbesartaanin titrattu tavoiteannos oli 0,5 mg/kg (pieni), 1,5 mg/kg (keskisuuri) ja 4,5 mg/kg (suuri). Kolmen viikon jakson päättyessä primaarinen tehoa mittaava muuttuja, istuen mitattu systolinen verenpaine (SeSBP), oli alentunut lähtöarvoon verrattuna keskimäärin 11,7 mmHg (pieni annos), 9,3 mmHg (keskisuuri annos), 13,2 mmHg (suuri annos). Näiden annosten välillä ei havaittu merkitsevää eroa. Istuen mitatun diastolisen verenpainearvon (SeDBP) muutoksen korjattu keskiarvo oli: 3,8 mmHg (pieni annos), 3,2 mmHg (keskisuuri annos), 5,6 mmHg (suuri annos). Myöhemmin potilaat satunnaistettiin uudelleen joko vaikuttavaa lääkettä tai lumevalmistetta saavaan ryhmään kahden viikon jakson ajaksi, ja tämän jakson aikana lumeryhmän potilaiden istuen mitattu systolinen verenpaine nousi 2,4 mmHg ja diastolinen verenpaine 2,0 mmHg, sen sijaan erisuuruisia irbesartaaniannoksia saaneiden potilaiden systolisen verenpainearvon muutos oli +0,1 mmHg ja diastolisen verenpainearvon muutos oli -0,3 mmHg (ks. kohta 4.2).

#### Hypertensio ja aikuistyyppin diabetes, johon liittyy munuaistauti

IDNT-tutkimus (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) osoittaa, että irbesartaani hidastaa munuaistaudin etenemistä potilailla, joilla on krooninen munuaisten vajaatoiminta ja selvä proteinuria. IDNT oli kontrolloitu kaksoissokkomenetelmällä tehty sairastuvuus- ja kuolleisuustutkimus, jossa verrattiin irbesartaania, amlodipiinia ja lumevalmistetta. Pitkäaikaisen (keskiarvo 2,6 vuotta) irbesartaani-hoidon vaikutuksia munuaistaudin etenemiseen ja kokonaiskuolleisuuteen (kaikki kuolinsyyt) tutkittiin 1715 hypertensiivisellä potilaalla, joilla oli aikuistyyppin diabetes, proteinuria  $\geq 900$  mg/vrk ja seerumin kreatiniini 1,0-3,0 mg/dl. Potilaille annettiin irbesartaania 75 mg:sta ylläpitoannokseen 300 mg, amlodipiinia 2,5-10 mg tai lumevalmistetta sietokyvyn mukaan. Kaikissa hoitoryhmissä potilaat saivat yleensä 2-4 verenpainelääkettä (esim. diureetteja, beetasalpaajia, alfasalpaajia), jotta tavoiteverenpaine  $\leq 135/85$  mmHg saavutettiin tai systolinen verenpaine laski 10 mmHg lähtöarvon ollessa  $> 160$  mmHg. Tämän tavoiteverenpaineen saavutti 60% lumeryhmän potilaista ja 76% irbesartaaniryhmän ja 78% amlodipiiniryhmän potilaista. Irbesartaani pienensi merkitsevästi suhteellista riskiä primaarisen yhdistetyn päätemuuttujan (seerumin kreatiniiniarvon kaksinkertaistuminen, terminaalivaiheinen munuaissairaus tai kokonaiskuolleisuus) osalta. Noin 33% irbesartaaniryhmän potilaista saavutti primaarisen yhdistetyn renaalisen päätemuuttujan, kun vastaava luku lumeryhmässä oli 39% ja amlodipiiniryhmässä 41% [suhteellinen riski pieneni 20% lumeeseen verrattuna ( $p = 0,024$ ) ja 23% amlodipiiniin verrattuna ( $p = 0,006$ )]. Kun primaarisen yhdistetyn päätemuuttujan yksittäisiä komponentteja analysoitiin erikseen, ei havaittu vaikutuksia kokonaiskuolleisuuteen, mutta terminaalivaiheisen munuaissairauden vähenemisessä havaittiin positiivinen suuntaus ja seerumin kreatiniiniarvon kaksinkertaistuminen väheni merkitsevästi.

Hoitotehoa arvioitiin alaryhmissä sukupuolen, rodun, iän, diabeteksen keston, verenpaineen lähtöarvon, seerumin kreatiniiniarvon ja albumiinin erittymisnopeuden suhteen. Naispotilaiden ja mustaihoisten potilaiden alaryhmissä, joiden osuus koko tutkimuspopulaatiosta oli 32% (naiset) ja 26% (mustaihoiset), munuaisiin kohdistuva hyöty ei tullut selvästi esiin, joskaan luottamusvälit eivät sulje sitä pois. Sekundaarisessa päätemuuttujassa (kuolemaan johtaneet tai ei-fataalit kardiovaskulaariset tapahtumat) ei havaittu eroa kolmen tutkitun ryhmän välillä koko populaatiossa, mutta naispotilailla havaittiin ei-fataalien sydäninfarktien lisääntymistä ja miespotilailla ei-fataalien sydäninfarktien vähenemistä irbesartaaniryhmässä lumeryhmään verrattuna. Irbesartaania saaneilla naispotilailla havaittiin ei-fataalien sydäninfarktien ja aivohalvausten lisääntymistä verrattuna amlodipiiniryhmään, mutta sairaalahoitoa vaativa sydämen vajaatoiminta väheni koko

tutkimuspopulaatiossa. Kunnollista selitystä näille naispotilailla tehdyille havainnoille ei kuitenkaan ole löydetty.

IRMA 2 -tutkimus (Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus) osoittaa, että irbesartaani 300 mg hidastaa selvän proteinurian kehittymistä potilailla, joilla on mikroalbuminuria. IRMA 2 oli lumekontrolloitu kaksoissokkomenetelmällä tehty sairastuvuustutkimus, johon osallistuneilla 590 potilaalla oli aikuistyyppin diabetes, mikroalbuminuria (30-300 mg/vrk) ja normaali munuaistoiminta (seerumin kreatiniini  $\leq 1,5$  mg/dl miehillä ja  $< 1,1$  mg/dl naisilla). Tutkimuksessa tarkasteltiin pitkäaikaisen (2 vuotta) irbesartaani-hoidon vaikutuksia tilan etenemiseen kliiniseksi (tai selväksi) proteinuriaksi (albumiinin erittymisnopeus virtsaan (UAER)  $>300$  mg/vrk ja vähintään 30%:n nousu UAER-arvossa lähtötasoon verrattuna). Verenpaineen tavoitetasoksi asetettiin  $\leq 135/85$  mmHg. Verenpaineen tavoitetasoon saavuttamiseksi hoitoon lisättiin tarvittaessa muita verenpainelääkkeitä (ei kuitenkaan ACE:n estäjiä, angiotensiini-II-antagonisteja eikä dihydropyridiini-kalsiuminestäjiä). Sama verenpainetaso saavutettiin kaikissa hoitoryhmissä, mutta 300 mg:n irbesartaaniannoksia saaneessa ryhmässä päätemuuttuja (selvä proteinuria) todettiin pienemmällä osalla potilaista (5,2%) kuin lumeryhmässä (14,9%) tai 150 mg:n irbesartaaniannoksia saaneessa ryhmässä (9,7%), mikä osoittaa, että suurempi annos pienensi suhteellista riskiä 70% lumeeseen verrattuna ( $p = 0,0004$ ). Tähän liittyvää glomerulusfiltraation (GFR) paranemista ei havaittu kolmen ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Eteneminen kliiniseksi proteinuriaksi hidastui havaittavasti jo kolmen kuukauden kuluttua ja hidastuminen jatkui koko 2 vuoden jakson ajan. Paluu normoalbuminuriaan ( $< 30$  mg/vrk) oli yleisempää 300 mg:n irbesartaani annosta saaneessa ryhmässä (34%) kuin lumeryhmässä (21%).

Kahdessa suuressa satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] ja VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) tutkittiin ACE:n estäjän ja angiotensiini II -reseptorin salpaajan samanaikaista käyttöä.

ONTARGET-tutkimuksessa potilailla oli aiemmin ollut kardiovaskulaarisia tai serebrovaskulaarisia sairauksia tai tyyppin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyyppin 2 diabetes ja diabeettinen nefropatia.

Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin tai kardiovaskulaarisiin lopputapahtumiin ja kuolleisuuteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riskin havaittiin kasvavan verrattuna monoterapiaan. Nämä tulokset soveltuvat myös muihin ACE:n estäjiin ja angiotensiini II -reseptorin salpaajiin, ottaen huomioon niiden samankaltaiset farmakodynaamiset ominaisuudet.

Sen vuoksi potilaiden, joilla on diabeettinen nefropatia, ei pidä käyttää ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia samanaikaisesti.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) -tutkimuksessa testattiin saavutettavaa hyötyä aliskireenin lisäämisestä vakiohoitoon, jossa käytetään ACE:n estäjää tai angiotensiini II -reseptorin salpaajaa potilaille, joilla on sekä tyyppin 2 diabetes että krooninen munuaissairaus, kardiovaskulaarinen sairaus, tai molemmat. Tutkimus päätettiin aikaisin haittavaikutusten lisääntyneen riskin vuoksi. Kardiovaskulaariset kuolemat ja aivohalvaukset olivat lukumääräisesti yleisempiä aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä ja haittavaikutuksia sekä vakavia haittavaikutuksia (hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta) raportoitiin useammin aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä.

## 5.2 Farmakokineetiikka

Suun kautta annosteltu irbesartaani imeytyy hyvin: tutkimusten mukaan absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 60-80 prosenttia. Samanaikainen ruokailu ei vaikuta merkittävästi irbesartaanin biologiseen hyötyosuuteen. Valmiste sitoutuu plasman proteiineihin noin 96%:sti ja vain vähäisessä määrin verisoluihin. Jakautumistilavuus on 53-93 litraa.  $^{14}\text{C}$ -merkityn irbesartaanin oraalisen tai laskimonsisäisen annostelun jälkeen 80-85% kiertävästä plasman radioaktiivisuudesta johtuu muuttumattomasta irbesartaanista. Irbesartaani metaboloituu maksan kautta glukuronikonjugaation ja oksidaation vaikutuksesta. Kiertävä päämetaboliitti on irbesartaaniglukuronidi (noin 6%). *In vitro*-tutkimusten mukaan irbesartaanin oksidaatio tapahtuu ensisijaisesti sytokromi P450-entsyymin, CYP2C9:n vaikutuksesta isoentsyymin CYP3A4 vaikutuksen ollessa vähäinen.

Irbesartaanin farmakokinetiikka on lineaarinen ja suhteessa annokseen annosalueella 10-600 mg. Imeytymisen havaittiin olevan suhteessa vähäisempää, kun oraalinen annos ylitti 600 mg (kaksi kertaa suositusannos); tämän ilmiön mekanismia ei tunneta. Irbesartaanin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1,5-2 tunnissa oraalisesta annostelusta. Kokonaispuhdistuma on 157-176 ml/min ja munuaispuhdistuma on 3-3,5 ml/min. Irbesartaanin terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on 11-15 tuntia. Vakaaan tilan plasmapitoisuus saavutetaan 3 päivän kuluessa kerran päivässä tapahtuvan annostelun aloittamisesta. Irbesartaani (< 20%) kertyy rajoitetusti plasmaan toistuvassa kerran päivässä tapahtuvassa annostelussa. Yhdessä tutkimuksessa hypertensiivisillä naispotilailla havaittiin jonkin verran korkeampia irbesartaanipitoisuuksia plasmassa. Irbesartaanin puoliintumisajassa ja kumuloitumisessa ei ollut kuitenkaan eroja. Naispotilaiden annostuksen muuttaminen ei kuitenkaan ole tarpeen. Irbesartaanin AUC ja  $C_{max}$  -arvot olivat myös jonkin verran korkeammat iäkkäimmillä potilailla ( $\geq 65$  v) kuin nuorilla (18-40 v). Terminaalinen puoliintumisaika ei kuitenkaan muuttunut merkittävästi. Annostuksen muuttaminen iäkkäimmillä potilailla ei ole tarpeen. Irbesartaani ja sen metaboliitit eliminoituvat sekä sappi- että munuaisteitse.  $^{14}C$ -merkityn irbesartaanin radioaktiivisuudesta joko oraalisen tai laskimonsisäisen annostelun jälkeen noin 20% erittyy virtsaan ja loput ulosteeseen. Alle 2% annoksesta erittyy virtsaan muuttumattomana.

#### Pediatriset potilaat

Irbesartaanin farmakokinetiikkaa arvioitiin 23 hypertensiivisen lapsen ryhmässä, kun irbesartaania (2 mg/kg) annettiin kerran tai useita kertoja vuorokaudessa enintään 150 mg:n vuorokausiannoksina neljän viikon ajan. Näistä 23 lapsesta 21:n tietoja voitiin verrata aikuispotilaiden farmakokineettisiin tietoihin (lapsista 12 oli yli 12-vuotiaita, yhdeksän oli 6-12-vuotiaita). Tulokset osoittivat, että  $C_{max}$ -, AUC- ja puhdistuma-arvot olivat vastaavat kuin aikuispotilailla, jotka saivat irbesartaania 150 mg:n vuorokausiannoksina. Vähäistä irbesartaanin kumuloitumista (18 %) plasmaan havaittiin kerran vuorokaudessa annettujen toistuvien annosten jälkeen.

Munuaisten vajaatoiminta: irbesartaanin farmakokineettiset parametrit eivät muutu merkittävästi munuaisten vajaatoiminta- tai hemodialyysipotilailla. Irbesartaani ei poistu hemodialyysissä.

Maksan vajaatoiminta: irbesartaanin farmakokineettiset parametrit eivät muutu merkittävästi lievässä tai keskivaikeassa kirroosissa.

Tutkimuksia ei ole tehty potilailla, joilla on vakava maksan vajaatoiminta.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Epänormaalista systeemisestä tai kohde-elintoksisuudesta ei ole viitteitä käytettäessä kliinisesti relevantteja annoksia. Non-kliinissä turvallisuustutkimuksissa korkeat irbesartaaniannokset ( $\geq 250$  mg/kg/vrk rotilla ja  $\geq 100$  mg/kg/vrk makakeilla) aiheuttivat punaisia verisoluja koskevien parametrien vähenemistä (erytrosyytit, hemoglobiini, hematokriitti). Erittäin korkeat irbesartaaniannokset ( $\geq 500$  mg/kg/vrk) aiheuttivat degeneratiivisia muutoksia (kuten interstitiaalinen nefriitti, tubulusdistensio, basofiiliset tubulukset, urean ja kreatiniinin pitoisuuksien kohoaminen plasmassa) rottien ja makakien munuaisissa. Näiden muutosten katsotaan aiheutuneen lääkkeen hypotensiivisistä vaikutuksista, jotka vähensivät munuaisperfuusiota. Irbesartaani aiheutti edelleen jukstaklomerulaarisolujen hyperplasiaa/hypertrofiaa (rotilla  $\geq 90$  mg/kg/vrk, makakeilla  $\geq 10$  mg/kg/vrk). Kaikkien näiden muutosten todettiin aiheutuneen irbesartaanin farmakologisesta vaikutuksesta. Annettaessa irbesartaania ihmisille terapeuttisina annoksina munuaisten jukstaklomerulaarisolujen hyperplasialla/hypertrofiolla ei näytä olevan merkitystä.

Mutagenisuudesta, klastogeenisuudesta tai karsinogeenisuudesta ei ole viitteitä.

Edes sellaiset suun kautta annetut annokset, jotka aiheuttivat jonkinasteista parentaalista toksisuutta (50-650 mg/kg/vrk), myös kuolleisuutta suurimmalla annoksella, eivät vaikuttaneet naaras- ja koirasrottien hedelmällisyyteen ja lisääntymiskykyyn merkittävästi. Merkittävää vaikutusta keltarauhasen, implantoituneiden sikiöiden tai elävien sikiöiden lukumäärään ei todettu. Irbesartaani ei vaikuttanut jälkeläisten eloonjäämiseen, kehitykseen eikä lisääntymiseen. Radioaktiivisesti

merkittyä irbesartaania todettiin eläintutkimuksissa rotan ja kaniinin sikiöissä. Irbesartaani erittyy imettävien rottien maitoon.

Irbesartaanilla tehdyissä eläintutkimuksissa havaittiin ohimeneviä toksisia vaikutuksia (lisääntynyt munuaisaltaan kavitaatio, hydroureter tai subkutaaninen edeema) rotan sikiöön. Tätä ei esiintynyt enää syntymän jälkeen. Kaneilla havaittiin keskenmenoa tai aikaisempaa resorptiota annoksilla, jotka aiheuttivat merkittävästi maternaalista toksisuutta mortaliteetti mukaan lukien. Teratogeenisiä vaikutuksia ei havaittu rotalla eikä kanilla.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Tabletin ydin:

laktoosimonohydraatti  
mikrokiteinen selluloosa  
kroskarmelloosinatrium  
piidioksidi, kolloidinen, vedetön  
hypromelloosi  
magnesiumstearaatti.

Kalvopäällyste:

hypromelloosi  
titaanidioksidi (E171)  
makrogoli 400

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

4 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

28, 56, 90 tai 98 kalvopäällysteistä tablettia PVC/PVDC-alumiini/PVDC-läpipainopakkauksissa pahvikotelossa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Pharmathen S.A.

6, Dervenakion str.,

153 51 Pallini

Attiki, Kreikka

Puh.: +30 210 66 65 067



**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/12/765/003  
EU/1/12/765/004  
EU/1/12/765/008  
EU/1/12/765/011

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä : 13 huhtikuu 2012

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta  
<http://www.ema.europa.eu/>

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sabervel 300 mg kalvopäällysteiset tabletit.

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg irbesartaania.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

80 mg laktoosimonohydraattia / kalvopäällysteinen tabletti.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Valkoinen, kovera, pyöreä, kalvopäällysteinen tabletti, 11 mm halkaisijaltaan.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Sabervel on tarkoitettu aikuisten essentiaalisen hypertension hoitoon.

Se on myös tarkoitettu munuaistaudin hoitoon tyypin 2 diabetesta sairastaville hypertensiivisille potilaille muun verenpainelääkityksen lisäksi (ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Suosittelunormaalialoitus- ja ylläpitoannos on 150 mg kerran päivässä, joko aterian yhteydessä tai muulloin. Annettaessa Sabervel-valmistetta 150 mg kerran päivässä verenpaine pysyy 24 tunnin ajan tavallisesti paremmin hallinnassa kuin 75 mg:n annoksella. 75 mg:n aloitusannosta tulisi kuitenkin harkita, esimerkiksi hemodialyysipotilaille ja yli 75-vuotiaille vanhuksille.

Potilailla, joiden verenpaine ei ole riittävästi hallinnassa 150 mg:n Sabervel-annoksella kerran päivässä, voidaan annosta nostaa 300 mg:aan, tai lisätä hoitoon muita verenpainelääkkeitä (ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1). Etenkin diureetin, kuten hydroklooritiatsidin, lisäämisellä Sabervel-hoitoon on havaittu olevan additiivinen vaikutus (ks. kohta 4.5).

Hypertensiivisille aikuistyyppin diabetesta sairastaville potilaille irbesartaanihoito aloitetaan annostuksella 150 mg kerran päivässä, ja annostus nostetaan vähitellen 300 mg:aan kerran päivässä, joka on suositeltu ylläpitoannostus munuaistaudin hoidossa. Sabervel-valmisteen suotuisa munuaisvaikutus hypertensiivisten aikuistyyppin diabetesta sairastavien potilaiden hoidossa perustuu tutkimuksiin, joissa irbesartaania annettiin tarvittaessa muun verenpainelääkityksen lisänä tavoiteverenpaineen saavuttamiseksi (ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

#### Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta: annostusta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Hemodialyysipotilaille tulisi harkita pienempää aloitusannosta (75 mg) (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoiminta: annostusta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta ei ole kliinistä kokemusta.

Vanhukset: vaikka 75 mg:n annosta tulee harkita aloitettaessa hoito yli 75-vuotiaille potilaille, annosta ei yleensä tarvitse vanhuksilla muuttaa.

Pediatriset potilaat: Sabrel -valmisteen turvallisuutta ja tehoa 0-18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Sen saatavilla olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

#### Antotapa

Suun kautta.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille (ks. kohta 6.1). Raskauden toinen ja kolmas kolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

Sabrel -valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Intravaskulaarisen volyymin vaje: oireista hypotensiota voi ilmetä etenkin ensimmäisen annoksen jälkeen potilailla, joilla on voimakkaan diureettihoidon, vähäsuolaisen ruokavalion, ripulin tai oksentelun aiheuttama neste- ja/tai natriumvaje. Tällaiset tilat tulee hoitaa ennen Sabrel -hoidon aloittamista.

Renovaskulaarinen hypertensio: vaikean hypotension ja munuaisten vajaatoiminnan riski on lisääntynyt potilaalla, jolla on molemminpuolinen munuaisvaltimon ahtauma tai ainoan toimivan munuaisten valtimon ahtauma ja jota hoidetaan reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavilla lääkkeillä. Vaikka tällaista ei ole dokumentoitu Sabrel -hoidon yhteydessä, angiotensiini-II-reseptoriantagonistien yhteydessä voidaan olettaa esiintyvän samanlaista vaikutusta.

Munuaisten vajaatoiminta ja munuaisensiirto: hoidettaessa Sabrel -valmisteella munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita suositellaan seerumin kalium- ja kreatiniinitason säännöllistä seurantaa. Sabrelin käytöstä ei ole kokemuksia hiljattain munuaissiirännäisen saaneilla potilailla.

Hypertensiiviset aikuistyyppin diabetesta ja munuaistautia sairastavat potilaat: irbesartaanin vaikutukset munuais- ja kardiovaskulaarisin tapahtumiin eivät olleet yhteneväiset kaikissa alaryhmissä pitkälle edennyttä munuaistautia sairastavien potilaiden tutkimuksesta tehdyssä analyysissä. Varsinkaan naisten ja ei-valkoihoisten potilaiden ryhmissä vaikutus ei ollut yhtä suotuisa (ks. kohta 5.1).

#### Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

On olemassa näyttöä siitä, että ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikainen käyttö lisää hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) riskiä. Sen vuoksi RAA-järjestelmän kaksoisestoa ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla ei suositella (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Jos kaksoisestohoitoa pidetään täysin välttämättömänä, sitä on annettava vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti.

ACE:n estäjä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia ei pidä käyttää samanaikaisesti potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia.

Hyperkalemia: kuten muita reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavia lääkkeitä käytettäessä, hyperkalemiaa saattaa ilmaantua Sabrel -hoidon aikana, erityisesti jos potilaalla on

munuaisten vajaatoiminta, diabeettisen munuaistaudin aiheuttama selvä proteinuria ja/tai sydämen vajaatoiminta. Riskiryhmään kuuluvien potilaiden seerumin kaliumtasoa on syytä seurata tarkoin (ks. kohta 4.5).

Litium: Sabervel -valmisteen samanaikaista käyttöä litiumin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

Aortta- ja mitraaliläppästenoosi, hypertrofisobstruktiivinen kardiomyopatia: kuten vasodilataattoreiden käytön yhteydessä yleensäkin, aortta- tai mitraaliläppästenoosia tai hypertrofisobstruktiivista kardiomyopatiaa sairastavien potilaiden hoidossa on noudatettava erityistä varovaisuutta.

Primaarinen aldosteronismi: primaarisessa aldosteronismissa ei yleensä saavuteta hoitovastetta reniini-angiotensiinijärjestelmän toimintaa estävillä verenpainelääkkeillä. Tämän vuoksi Sabervel -valmisteen käyttöä ei suositella tässä tapauksessa.

Yleiset: potilailla, joiden verisuonitonius ja munuaistoiminta riippuvat pääasiallisesti reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän aktiivisuudesta (esim. potilaat, joilla on vaikea kongestiivinen sydämen vajaatoiminta tai munuaistauti, mukaanlukien munuaisvaltimon ahtauma), on tähän järjestelmään vaikuttavaan ACE-estäjähoitoon tai angiotensiini-II-reseptoriantagonistihoidon liittynyt akuuttia hypotoniaa, atotemiaa, oliguriaa tai harvemmin akuuttia munuaisten vajaatoimintaa. Kuten yleensäkin verenpainelääkkeitä käytettäessä, voimakas verenpaineen lasku voi johtaa sydäninfarktiin tai aivohalvaukseen potilailla, joilla on iskeeminen sydänsairaus tai muu iskeeminen sydän- tai verisuonitauti.

Samoin kuin ACE:n estäjät todennäköisesti myös irbesartaani ja muut angiotensiiniantagonistit tehoavat huomattavasti mustaihoisten potilaiden kuin muiden potilaiden verenpaineeseen, mikä saattaa johtua siitä, että tilat, joihin liittyy pieni reniinipitoisuus, ovat yleisempiä mustaihoisten verenpainepotilaiden keskuudessa (ks. kohta 5.1).

Raskaus: Angiotensiini II -reseptorivalpaajien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos angiotensiini II -reseptorivalpaajaa käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänen tulee vaihtaa muu, raskauden ajanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorivalpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorivalpaajien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääkitys (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Laktoosi: tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Pediatriset potilaat: irbesartaania on tutkittu pediatrisissa populaatioissa 6-16-vuotiaiden ikäryhmässä, mutta tämänhetkiset tiedot eivät riitä tukemaan käytön laajentamista lapsipotilaisiin, ennen kuin lisää tutkimustietoa saadaan (ks. kohdat 4.8, 5.1 ja 5.2).

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Diureetit ja muut verenpainelääkkeet: muut verenpainelääkkeet saattavat lisätä irbesartaanin hypotensiivisiä vaikutuksia. Kuitenkin irbesartaania -hoitoa on annettu turvallisesti muiden verenpainelääkkeiden, kuten beetasalpaajien, pitkävaikutteisten kalsiuminestäjien ja tiatsididiureettien, kanssa. Aiempi suuriannoksinen diureettihoido voi aiheuttaa volyymivajetta ja hypotensioriskiä Sabervel -hoidon alussa (ks. kohta 4.4).

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisestoon ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla liittyy haittavaikutusten, esimerkiksi hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan), suurentunut esiintyvyys yhden RAA-järjestelmään vaikuttavan aineen käyttöön verrattuna (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Kaliumlisä ja kaliumia säästävät diureetit: muiden reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden käytöstä saatujen kokemusten perusteella kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisän, kaliumia sisältävän suolan korvikkeen tai muiden lääkkeiden, jotka saattavat nostaa seerumin kaliumpitoisuutta (esim. hepariini), samanaikainen käyttö voi nostaa seerumin kaliumpitoisuutta, eikä se siten ole suositeltavaa (ks. kohta 4.4).

Litium: litiumin ja angiotensiinikonvertaasin estäjien samanaikaisen käytön on kuvattu aiheuttaneen korjautuvaa seerumin litiumpitoisuuden nousua ja toksisuutta. Tällaista vaikutusta on toistaiseksi havaittu erittäin harvoin irbesartaanin käytön yhteydessä. Näin ollen samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. 4.4). Mikäli samanaikainen käyttö on tarpeellista, suositellaan seerumin litiumpitoisuuden huolellista seurantaa.

Steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet: kun angiotensiini-II-reseptorin salpaajia käytetään samanaikaisesti steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden kanssa (esim. selektiiviset syklo-oksigenaasi-2 salpaajat, asetyylisalisyylihappo (> 3 g/vuorokausi) ja epäselektiiviset tulehduskipulääkkeet) saattaa niiden verenpainetta alentava teho heikentyä. Kuten ACE-estäjien kohdalla, angiotensiini-II salpaajien samanaikainen käyttö tulehduskipulääkkeiden kanssa voi lisätä munuaisten toiminnan heikkenemisen riskiä, mukaanlukien akuutti munuaisten vajaatoiminta, ja seerumin kaliumpitoisuuden nousu, erityisesti potilailla joilla jo hoidon alussa on heikentynyt munuaisfunktio. Tällaista yhdistelmähoitoa tulee määrätä varoen, erityisesti iäkkäillä potilailla. Potilaiden riittävästä nesteestä saannista tulee huolehtia ja munuaisten toiminnan seuranta tulee harkita hoitoa aloitettaessa sekä määrääjain hoidon aikana.

Lisätietoja irbesartaanin interaktioista: hydroklooritiatsidi ei vaikuttanut irbesartaanin farmakokinetiikkaan kliinisissä tutkimuksissa. Irbesartaani metaboloituu pääasiassa CYP2C9 entsyymien vaikutuksesta ja jossain määrin glukuronisaation vaikutuksesta. Merkittäviä farmakokineettisiä tai farmakodynaamisia interaktioita ei havaittu annettaessa irbesartaania samanaikaisesti CYP2C9 isoentsyymien kautta metaboloituvan varfariinin kanssa. CYP2C9 entsyymien indusoivien lääkkeiden, kuten rifampisiinin, vaikutusta irbesartaanin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Digoksiinin farmakokinetiikka ei muuttunut samanaikaisesti annetun irbesartaanin vaikutuksesta.

#### **4.6 Fertiteetti, raskaus ja imetys**

##### Raskaus:

Angiotensiini II -reseptorisalpaajien käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella (ks. kohta 4.4). Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4)
---

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE-estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida poissulkea. Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöön liittyvästä riskistä ei ole vertailevien epidemiologisten tutkimusten tuloksia, mutta näiden lääkkeiden käyttöön voi liittyä sama riski kuin ACE:n estäjiin. Jos angiotensiini II -reseptorisalpaajaa käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänen tulee vaihtaa muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorisalpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorisalpaajien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääkitys.

Altistus angiotensiini II -reseptorisalpaajille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on tunnetusti haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa). (Ks. kohta 5.3).

Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut angiotensiini II -reseptorisalpaajille, suositellaan sikiölle tehtävän munuaisten ja kallon ultraäänitutkimus.

Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt angiotensiini II -reseptorisaalpaajia, tulee seurata huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

#### Imetys:

Koska Sabervel -valmisteen käytöstä imetyksen aikana ei ole olemassa tietoa, ei Sabervel -valmisteen käyttöä suositella, vaan suositellaan vaihtoehtoista lääkitystä, jonka turvallisuusprofiili imetyksen aikana on paremmin todettu, erityisesti kun imetetään vastasyntynyttä lasta tai keskosta.

Ei tiedetä, erittyvätkö irbesartaani tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon.

Olemassa olevat farmakokineettiset/toksikologiset tiedot rotista ovat osoittaneet irbesartaanin tai sen metaboliittien erittyvän rintamaitoon (yksityiskohdat, ks. kohta 5.3).

#### Hedelmällisyys:

Irbesartaani vaikutti hoidettujen rottien ja niiden jälkeläisten hedelmällisyyteen vasta annoksilla, jotka aiheuttivat parentaalisen toksisuuden ensimmäiset merkit (ks. kohta 5.3).

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Tutkimuksia irbesartaanin vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

Farmakodynaamisten ominaisuuksien perusteella irbesartaani ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn. Ajoneuvoilla ajettaessa tai koneita käytettäessä on otettava huomioon, että hoidon aikana voi esiintyä huimausta tai väsymystä.

### **4.8 Haittavaikutukset**

Hypertensiopotilaiden lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa ei haittavaikutusten esiintyvyydessä kaiken kaikkiaan ollut eroa irbesartaaniryhmän (56,2%) ja lumelääkeryhmän (56,5%) välillä. Kliinisten haittavaikutusten tai laboratorioarvojen takia hoitonsa keskeyttäneitä potilaita oli vähemmän irbesartaania saaneessa ryhmässä (3,3%) kuin lumelääkeryhmässä (4,5%). Haittavaikutusten esiintyvyys ei ollut riippuvainen annoksesta (suositellulla annosalueella), sukupuolesta, iästä, rodusta tai hoidon kestosta.

Diabetesta sairastaneista verenpainepotilaista, joilla oli mikroalbuminuria ja normaali munuaistoiminta, 0,5 prosentilla esiintyi ortostaattista huimausta ja ortostaattista hypotensiota (melko harvinaisia), mutta kuitenkin enemmän kuin lumeryhmässä.

Seuraavassa taulukossa lueteltuja haittavaikutuksia raportoitiin lumekontrolloiduissa tutkimuksissa, joissa irbesartaania annettiin 1965 verenpainepotilaalle. Tähdellä (\*) on merkitty ne haittavaikutukset, joita raportoitiin lisäksi > 2 prosentilla diabetesta sairastaneista verenpainepotilaista, joilla oli krooninen munuaisten vajaatoiminta ja selvä proteinuria, ja joita raportoitiin enemmän kuin lumeryhmässä.

Alla lueteltujen haittavaikutusten esiintymistiheys on määritelty seuraavaa käytäntöä noudattaen: hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ), yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinaiset ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinaiset ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinaiset ( $< 1/10\ 000$ ). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Irbesartaanin markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu lisäksi seuraavia haittavaikutuksia. Nämä haittavaikutukset on saatu spontaaneista haittavaikutusilmoituksista.

#### *Immuunijärjestelmä:*

Tuntematon: Yliherkkyysoireet, kuten angioedeema, ihottuma, nokkosihottuma

#### *Aineenvaihdunta ja ravitsemus:*

Tuntematon: hyperkalemia

*Hermosto:*

Yleiset: heitehuimaus, asentohuimaus\*  
Tuntematon: kierto- ja kiertohuimaus, päänsärky

*Kuulo ja tasapainoelin:*

Tuntematon: tinnitus

*Sydän:*

Melko harvinaiset: takykardia

*Verisuonisto:*

Yleiset: ortostaattinen hypotensio\*  
Melko harvinaiset: punoitus (erityisesti kasvojen ja kaulan alueen)

*Hengityselimet, rintakehä ja välirikarsina:*

Melko harvinaiset: yskä

*Ruoansulatuselimistö:*

Yleiset: pahoinvointi/oksentelu  
Melko harvinaiset: ripuli, dyspepsia/närästys  
Tuntematon: makuaistin häiriöt

*Maksa ja sappi:*

Melko harvinaiset: keltaisuus  
Tuntematon: maksatulehdus, maksan toimintahäiriöt

*Iho ja ihonalainen kudokset:*

Tuntematon: leukosytoklastinen vaskuliitti

*Luusto, lihakset ja sidekudos:*

Yleiset: tuki- ja liikuntaelimestön kipu\*  
Tuntematon: nivelsärky, lihassärky (joissakin tapauksissa tähän on liittynyt kohonnut plasman kreatiiniinikinaasi), lihaskouristukset

*Munuaiset ja virtsatie:*

Tuntematon: munuaisten toiminnan heikkeneminen, myös munuaisten toiminnan pettäminen riskiryhmiin kuuluvilla potilailla (ks. kohta 4.4)

*Sukupuolielimet ja rinnat:*

Melko harvinaiset: sukupuolitoimintojen häiriöt

*Yleisöireet ja antopaikassa todettavat haitat:*

Yleiset: uupumus  
Melko harvinaiset: rintakipu

Tutkimukset:

Hyvin yleiset: Hyperkalemiaa\* esiintyi useammin irbesartaania kuin lumevalmistetta saaneilla diabetespotilailla. Diabetesta sairastaneilla verenpainepotilailla, joilla oli mikroalbuminuria ja normaali munuaisten toiminta, hyperkalemian ( $\geq 5,5$  mekv/l) esiintymistiheys oli 29,4% 300 mg:n irbesartaaniannoksia saaneessa ryhmässä ja 22% lumeryhmässä. Diabetesta sairastaneilla verenpainepotilailla, joilla oli krooninen munuaisten vajaatoiminta ja selvä proteiuria, hyperkalemian ( $\geq 5,5$  mekv/l) esiintymistiheys oli 46,3% irbesartaaniryhmässä ja 26,3% lumeryhmässä.

Yleiset: Irbesartaanihoitoa saaneilla potilailla todettiin yleisesti (1,7%) merkitsevää

plasman kreatiinikinaasiarvon nousua. Näihin muutoksiin ei liittynyt tunnistettavia kliinisiä lihas- tai luusto-oireita yhdessäkään tapauksessa. Irbesartaania saaneista pitkälle edennyttä diabeettista munuaistautia sairastavista verenpainepotilaista 1,7 prosentilla on todettu hemoglobiiniarvon lasku\*, joka ei ollut kliinisesti merkittävä

Pediatriset potilaat:

Satunnaistetussa tutkimuksessa, jossa oli mukana 318 hypertensiivistä 6-16-vuotiasta lasta ja nuorta, kolmen viikon kaksoissokkovaikuteissa tuli esiin seuraavia haittavaikutuksia: päänsärky (7,9 %), hypotensio (2,2 %), huimaus (1,9 %), yskä (0,9 %). Tämän tutkimuksen 26 viikkoa kestäneessä avoimessa vaiheessa yleisimmät laboratorioarvojen muutokset olivat kreatiniiniarvon nousu (6,5 %) ja kreatiinikinaasiarvon nousu 2 prosentilla hoitoa saaneista lapsista.

## 4.9 Yliannostus

Kokemukset aikuisilla, jotka saivat enintään 900 mg:n vuorokausiannoksia 8 viikon ajan, eivät viitanneet valmisteen toksisuuteen. Yliannostus ilmenee todennäköisimmin hypotensiona ja takykardiana; yliannostuksen aiheuttamaa bradykardiaa saattaa myös esiintyä. Sabrel -yliannostusta varten ei ole saatavilla erityisiä hoito-ohjeita. Potilaita tulee seurata tarkasti ja hoidon tulee olla oireenmukainen ja elintoimintoja tukeva. Suositeltavat toimenpiteet ovat oksettaminen ja/tai mahahuuhtelu. Yliannostusta voidaan hoitaa aktiivihieillä. Irbesartaani ei poistu hemodialyysin avulla.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Angiotensiini-II-antagonistit,  
ATC-koodi: C09C A04.

Vaikutusmekanismi: Irbesartaani on tehokas, oraalisesti vaikuttava ja selektiivinen angiotensiini-II-reseptorin (tyyppi AT<sub>1</sub>) antagonistit. Se todennäköisesti estää angiotensiini-II:n kaikki AT<sub>1</sub>-reseptorin välittämät vaikutukset angiotensiini-II:n alkuperästä tai synteesireitistä riippumatta. Angiotensiini-II (AT<sub>1</sub>)-reseptoreiden selektiivinen antagonismi nostaa plasman reniinitasoa ja angiotensiini-II-tasoa sekä vähentää plasman aldosteronipitoisuutta. Seerumin kaliumiin irbesartaanilla yksinään ei ole merkittävästi vaikutusta suositelluilla annoksilla. Irbesartaani ei estä ACE:tä (kininaasi-II), entsyymiä, joka saa aikaan angiotensiini-II:n muodostusta ja myös hajottaa bradykiniinin inaktiivisiksi metaboliiteiksi. Irbesartaani ei tarvitse vaikuttaakseen metabolisti aktivaatiota.

Kliininen teho:

Hypertensio

Irbesartaani alentaa verenpainetta vaikuttamatta juuri lainkaan sydämen syketiheyteen. Verenpaine alenee annosriippuvaisesti kerran päivässä annosteltuna ja näyttää tasoittuvan yli 300 mg:n annoksilla. 150-300 mg:n annokset kerran päivässä annettuna laskevat makuulla tai istuen mitattua verenpainetta (esim. 24 tuntia annostuksen jälkeen) keskimäärin 8-13/5-8 mmHg (systolinen/diastolinen) enemmän kuin lumelääke.

Valmisteen verenpainetta alentava enimmäisvaikutus saavutetaan 3-6 tunnissa annostelusta ja verenpainetta alentava vaikutus säilyy vähintään 24 tuntia. 24 tunnin kuluttua verenpaineen lasku oli suositelluilla annoksilla 60-70% vastaavasta 3-6 tunnin kohdalla saavutetusta diastolisesta ja systolisesta enimmäisvasteesta. 150 mg:n annos kerran päivässä annettuna sai aikaan samanlaisen 24 tunnin vasteen kuin sama kokonaisannos kaksi kertaa päivässä annettuna. Irbesartaanin verenpainetta alentava vaikutus on havaittavissa 1-2 viikon kuluttua ja maksimivaikutus 4-6 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta. Verenpainetta alentavat vaikutukset säilyvät pitkäaikaishoidossa. Hoidon lopettamisen jälkeen verenpaine palautuu asteittain lähtötasoon. Rebound-vaikutusta verenpaineeseen ei ole havaittu.



Irbesartaanin ja tiatsidityyppisten diureettien verenpainetta alentavat vaikutukset ovat additiivisia. Potilailla, joilla verenpaine ei ole irbesartaanilla yksinään riittävästi hallinnassa, pienen hydroklooritiatsidiannoksen (12,5 mg) liittäminen irbesartaaniin kerran päivässä laskee verenpainetta edelleen 7-10/3-6 mmHg (systolinen/diastolinen) lumelääkkeeseen verrattuna. Ikä tai sukupuoli eivät vaikuta irbesartaanin tehoon. Kuten muillakin reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavilla lääkkeillä mustaihoisilla verenpainepotilailla saavutetaan irbesartaanimonoterapialla huomattavasti pienempi vaste. Kun irbesartaania annetaan samanaikaisesti pienen hydroklooritiatsidiannoksen kanssa (esim. 12,5 mg päivässä), antihypertensiivinen vaste on mustaihoisilla potilailla lähes sama kuin valkoihoisilla potilailla.

Irbesartaanilla ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta seerumin virtsahappoon tai virtsan virtsahapon eritykseen.

#### Pediatriset potilaat:

Verenpaineen laskua tutkittiin 318 hypertensiivisen tai riskiryhmään kuuluvan (diabetes, hypertensio sukuanamneesissa) 6-16-vuotiaan lapsen ja nuoren ryhmässä kolmen viikon jakson aikana, kun irbesartaanin titrattu tavoiteannos oli 0,5 mg/kg (pieni), 1,5 mg/kg (keskisuuri) ja 4,5 mg/kg (suuri). Kolmen viikon jakson päättyessä primaarinen tehoa mittaava muuttuja, istuen mitattu systolinen verenpaine (SeSBP), oli alentunut lähtöarvoon verrattuna keskimäärin 11,7 mmHg (pieni annos), 9,3 mmHg (keskisuuri annos), 13,2 mmHg (suuri annos). Näiden annosten välillä ei havaittu merkittävää eroa. Istuen mitatun diastolisen verenpainearvon (SeDBP) muutoksen korjattu keskiarvo oli: 3,8 mmHg (pieni annos), 3,2 mmHg (keskisuuri annos), 5,6 mmHg (suuri annos). Myöhemmin potilaat satunnaistettiin uudelleen joko vaikuttavaa lääkeainetta tai lumevalmistetta saavaan ryhmään kahden viikon jakson ajaksi, ja tämän jakson aikana lumeryhmän potilaiden istuen mitattu systolinen verenpaine nousi 2,4 mmHg ja diastolinen verenpaine 2,0 mmHg, sen sijaan erisuuruisia irbesartaaniannoksia saaneiden potilaiden systolisen verenpainearvon muutos oli +0,1 mmHg ja diastolisen verenpainearvon muutos oli -0,3 mmHg (ks. kohta 4.2).

#### Hypertensio ja aikuistyyppin diabetes, johon liittyy munuaistauti

IDNT-tutkimus (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) osoittaa, että irbesartaani hidastaa munuaistaudin etenemistä potilailla, joilla on krooninen munuaisten vajaatoiminta ja selvä proteinuria. IDNT oli kontrolloitu kaksoissokkomenetelmällä tehty sairastuvuus- ja kuolleisuustutkimus, jossa verrattiin irbesartaania, amlodipiinia ja lumevalmistetta. Pitkäaikaisen (keskiarvo 2,6 vuotta) irbesartaani -hoidon vaikutuksia munuaistaudin etenemiseen ja kokonaiskuolleisuuteen (kaikki kuolinsyyt) tutkittiin 1715 hypertensiivisellä potilaalla, joilla oli aikuistyyppin diabetes, proteinuria  $\geq 900$  mg/vrk ja seerumin kreatiniini 1,0-3,0 mg/dl. Potilaille annettiin irbesartaania 75 mg:sta ylläpitoannokseen 300 mg, amlodipiinia 2,5-10 mg tai lumevalmistetta sietokyvyn mukaan. Kaikissa hoitoryhmissä potilaat saivat yleensä 2-4 verenpainelääkettä (esim. diureetteja, beetasalpaajia, alfasalpaajia), jotta tavoiteverenpaine  $\leq 135/85$  mmHg saavutettiin tai systolinen verenpaine laski 10 mmHg lähtöarvon ollessa  $> 160$  mmHg. Tämän tavoiteverenpaineen saavutti 60% lumeryhmän potilaista ja 76% irbesartaaniryhmän ja 78% amlodipiiniryhmän potilaista. Irbesartaani pienensi merkittävästi suhteellista riskiä primaarisen yhdistetyn päätemuuttujan (seerumin kreatiniiniarvon kaksinkertaistuminen, terminaalivaiheinen munuaissairaus tai kokonaiskuolleisuus) osalta. Noin 33% irbesartaaniryhmän potilaista saavutti primaarisen yhdistetyn renaalisen päätemuuttujan, kun vastaava luku lumeryhmässä oli 39% ja amlodipiiniryhmässä 41% [suhteellinen riski pieneni 20% lumeeseen verrattuna ( $p = 0,024$ ) ja 23% amlodipiiniin verrattuna ( $p = 0,006$ )]. Kun primaarisen yhdistetyn päätemuuttujan yksittäisiä komponentteja analysoitiin erikseen, ei havaittu vaikutuksia kokonaiskuolleisuuteen, mutta terminaalivaiheisen munuaissairauden vähenemisessä havaittiin positiivinen suuntaus ja seerumin kreatiniiniarvon kaksinkertaistuminen väheni merkittävästi.

Hoitotehoa arvioitiin alaryhmissä sukupuolen, rodun, iän, diabeteksen keston, verenpaineen lähtöarvon, seerumin kreatiniiniarvon ja albumiinin erittymisnopeuden suhteen. Naispotilaiden ja mustaihoisten potilaiden alaryhmissä, joiden osuus koko tutkimuspopulaatiosta oli 32% (naiset) ja 26% (mustaihoiset), munuaisiin kohdistuva hyöty ei tullut selvästi esiin, joskaan luottamusvälit eivät sulje sitä pois. Sekundaarisessa päätemuuttujassa (kuolemaan johtaneet tai ei-fataalit kardiovaskulaariset tapahtumat) ei havaittu eroa kolmen tutkitun ryhmän välillä koko populaatiossa, mutta naispotilailla havaittiin ei-fataalien sydäninfarktien lisääntymistä ja miespotilailla ei-fataalien sydäninfarktien vähenemistä irbesartaaniryhmässä lumeryhmään verrattuna. Irbesartaania saaneilla

naispotilailla havaittiin ei-fataalien sydäninfarktien ja aivohalvausten lisääntymistä verrattuna amlodipiiniryhmään, mutta sairaalahoitoa vaativa sydämen vajaatoiminta väheni koko tutkimuspopulaatiossa. Kunnollista selitystä näille naispotilailla tehdyille havainnoille ei kuitenkaan ole löydetty.

IRMA 2 -tutkimus (Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus) osoittaa, että irbesartaani 300 mg hidastaa selvän proteinurian kehittymistä potilailla, joilla on mikroalbuminuria. IRMA 2 oli lumekontrolloitu kaksoissokkomenetelmällä tehty sairastuvuustutkimus, johon osallistuneilla 590 potilaalla oli aikuistyyppin diabetes, mikroalbuminuria (30-300 mg/vrk) ja normaali munuaistoiminta (seerumin kreatiniini  $\leq 1,5$  mg/dl miehillä ja  $< 1,1$  mg/dl naisilla). Tutkimuksessa tarkasteltiin pitkäaikaisen (2 vuotta) irbesartaani -hoidon vaikutuksia tilan etenemiseen kliiniseksi (tai selväksi) proteinuriaksi (albumiinin erittymisnopeus virtsaan (UAER)  $>300$  mg/vrk ja vähintään 30%:n nousu UAER-arvossa lähtötasoon verrattuna). Verenpaineen tavoitetasoksi asetettiin  $\leq 135/85$  mmHg. Verenpaineen tavoitetasoon saavuttamiseksi hoitoon lisättiin tarvittaessa muita verenpainelääkkeitä (ei kuitenkaan ACE:n estäjiä, angiotensiini-II-antagonisteja eikä dihydropyridiini-kalsiuminestäjiä). Sama verenpainetaso saavutettiin kaikissa hoitoryhmissä, mutta 300 mg:n irbesartaaniannoksia saaneessa ryhmässä päätemuuttuja (selvä proteinuria) todettiin pienemmällä osalla potilaista (5,2%) kuin lumeryhmässä (14,9%) tai 150 mg:n irbesartaaniannoksia saaneessa ryhmässä (9,7%), mikä osoittaa, että suurempi annos pienensi suhteellista riskiä 70% lumeeseen verrattuna ( $p = 0,0004$ ). Tähän liittyvää glomerulusfiltraation (GFR) paranemista ei havaittu kolmen ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Eteneminen kliiniseksi proteinuriaksi hidastui havaittavasti jo kolmen kuukauden kuluttua ja hidastuminen jatkui koko 2 vuoden jakson ajan. Paluu normoalbuminuriaan ( $< 30$  mg/vrk) oli yleisempää 300 mg:n irbesartaani annosta saaneessa ryhmässä (34%) kuin lumeryhmässä (21%).

Kahdessa suuressa satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] ja VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) tutkittiin ACE:n estäjän ja angiotensiini II -reseptorin salpaajan samanaikaista käyttöä.

ONTARGET-tutkimuksessa potilailla oli aiemmin ollut kardiovaskulaarisia tai serebrovaskulaarisia sairauksia tai tyyppin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyyppin 2 diabetes ja diabeettinen nefropatia.

Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin tai kardiovaskulaarisin lopputapahtumiin ja kuolleisuuteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riskin havaittiin kasvavan verrattuna monoterapiaan. Nämä tulokset soveltuvat myös muihin ACE:n estäjiin ja angiotensiini II -reseptorin salpaajiin, ottaen huomioon niiden samankaltaiset farmakodynaamiset ominaisuudet.

Sen vuoksi potilaiden, joilla on diabeettinen nefropatia, ei pidä käyttää ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia samanaikaisesti.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) -tutkimuksessa testattiin saavutettavaa hyötyä aliskireenin lisäämisestä vakiohoitoon, jossa käytetään ACE:n estäjää tai angiotensiini II -reseptorin salpaajaa potilaille, joilla on sekä tyyppin 2 diabetes että krooninen munuaissairaus, kardiovaskulaarinen sairaus, tai molemmat. Tutkimus päätettiin aikaisin haittavaikutusten lisääntyneen riskin vuoksi. Kardiovaskulaariset kuolemat ja aivohalvaukset olivat lukumääräisesti yleisempiä aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä ja haittavaikutuksia sekä vakavia haittavaikutuksia (hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta) raportoitiin useammin aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä.

## 5.2 Farmakokineetiikka

Suun kautta annosteltu irbesartaani imeytyy hyvin: tutkimusten mukaan absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 60-80 prosenttia. Samanaikainen ruokailu ei vaikuta merkittävästi irbesartaanin biologiseen hyötyosuuteen. Valmiste sitoutuu plasman proteiineihin noin 96%:sti ja vain vähäisessä määrin verisoluihin. Jakautumistilavuus on 53-93 litraa.  $^{14}\text{C}$ -merkityn irbesartaanin oraalisen tai laskimonsisäisen annostelun jälkeen 80-85% kiertävästä plasman radioaktiivisuudesta johtuu muuttumattomasta irbesartaanista. Irbesartaani metaboloituu maksan kautta glukuronikonjugaation ja oksidaation vaikutuksesta. Kiertävä päämetaboliitti on irbesartaaniglukuronidi (noin 6%). *In vitro*-

tutkimusten mukaan irbesartaanin oksidaatio tapahtuu ensisijaisesti sytokromi P450-entsyymien, CYP2C9:n vaikutuksesta isoentsyymien CYP3A4 vaikutuksen ollessa vähäinen.

Irbesartaanin farmakokinetiikka on lineaarinen ja suhteessa annokseen annosalueella 10-600 mg. Imeytymisen havaittiin olevan suhteessa vähäisempää, kun oraalinen annos ylitti 600 mg (kaksi kertaa suositusannos); tämän ilmiön mekanismia ei tunneta. Irbesartaanin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1,5-2 tunnissa oraalista annostelusta. Kokonaispuhdistuma on 157-176 ml/min ja munuaispuhdistuma on 3-3,5 ml/min. Irbesartaanin terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on 11-15 tuntia. Vakaaan tilan plasmapitoisuus saavutetaan 3 päivän kuluessa kerran päivässä tapahtuvan annostelun aloittamisesta. Irbesartaani (< 20%) kertyy rajoitetusti plasmaan toistuvassa kerran päivässä tapahtuvassa annostelussa. Yhdessä tutkimuksessa hypertensiivisillä naispotilailla havaittiin jonkin verran korkeampia irbesartaanipitoisuuksia plasmassa. Irbesartaanin puoliintumisajassa ja kumuloitumisessa ei ollut kuitenkaan eroja. Naispotilaiden annostuksen muuttaminen ei kuitenkaan ole tarpeen. Irbesartaanin AUC ja  $C_{max}$  -arvot olivat myös jonkin verran korkeammat iäkkäimmillä potilailla ( $\geq 65$  v) kuin nuorilla (18-40 v). Terminaalinen puoliintumisaika ei kuitenkaan muuttunut merkittävästi. Annostuksen muuttaminen iäkkäimmillä potilailla ei ole tarpeen. Irbesartaani ja sen metaboliitit eliminoituvat sekä sappi- että munuaisteitse.  $^{14}C$ -merkityn irbesartaanin radioaktiivisuudesta joko oraalisen tai laskimonsisäisen annostelun jälkeen noin 20% erittyy virtsaan ja loput ulosteeseen. Alle 2% annoksesta erittyy virtsaan muuttumattomana.

#### Pediatriset potilaat

Irbesartaanin farmakokinetiikkaa arvioitiin 23 hypertensiivisen lapsen ryhmässä, kun irbesartaania (2 mg/kg) annettiin kerran tai useita kertoja vuorokaudessa enintään 150 mg:n vuorokausiannoksina neljän viikon ajan. Näistä 23 lapsesta 21:n tietoja voitiin verrata aikuispotilaiden farmakokineettisiin tietoihin (lapsista 12 oli yli 12-vuotiaita, yhdeksän oli 6-12-vuotiaita). Tulokset osoittivat, että  $C_{max}$ , AUC- ja puhdistuma-arvot olivat vastaavat kuin aikuispotilailla, jotka saivat irbesartaania 150 mg:n vuorokausiannoksina. Vähäistä irbesartaanin kumuloitumista (18 %) plasmaan havaittiin kerran vuorokaudessa annettujen toistuvien annosten jälkeen.

Munuaisten vajaatoiminta: irbesartaanin farmakokineettiset parametrit eivät muutu merkittävästi munuaisten vajaatoiminta- tai hemodialyysipotilailla. Irbesartaani ei poistu hemodialyysissä.

Maksan vajaatoiminta: irbesartaanin farmakokineettiset parametrit eivät muutu merkittävästi lievässä tai keskivaikeassa kirroosissa.

Tutkimuksia ei ole tehty potilailla, joilla on vakava maksan vajaatoiminta.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Epänormaalia systeemistä tai kohde-elintoksisuudesta ei ole viitteitä käytettäessä kliinisesti relevantteja annoksia. Non-kliinissä turvallisuustutkimuksissa korkeat irbesartaaniannokset ( $\geq 250$  mg/kg/vrk rotilla ja  $\geq 100$  mg/kg/vrk makakeilla) aiheuttivat punaisia verisoluja koskevien parametrien vähenemistä (erytrosyytit, hemoglobiini, hematokriitti). Erittäin korkeat irbesartaaniannokset ( $\geq 500$  mg/kg/vrk) aiheuttivat degeneratiivisia muutoksia (kuten interstitiaalinen nefriitti, tubulusdistensio, basofiiliset tubulukset, urean ja kreatiniinin pitoisuuksien kohoaminen plasmassa) rottien ja makakien munuaisissa. Näiden muutosten katsotaan aiheutuneen lääkkeen hypotensiivisistä vaikutuksista, jotka vähensivät munuaisperfuusiota. Irbesartaani aiheutti edelleen jukstaklomerulaarisolujen hyperplasiaa/hypertrofiaa (rotilla  $\geq 90$  mg/kg/vrk, makakeilla  $\geq 10$  mg/kg/vrk). Kaikkien näiden muutosten todettiin aiheutuneen irbesartaanin farmakologisesta vaikutuksesta. Annettaessa irbesartaania ihmisille terapeuttisina annoksina munuaisten jukstaklomerulaarisolujen hyperplasialla/hypertrofiolla ei näytä olevan merkitystä.

Mutageenisuudesta, klastogeenisuudesta tai karsinogeenisuudesta ei ole viitteitä.

Edes sellaiset suun kautta annetut annokset, jotka aiheuttivat jonkinasteista parentaalista toksisuutta (50-650 mg/kg/vrk), myös kuolleisuutta suurimmalla annoksella, eivät vaikuttaneet naaras- ja koirasrottien hedelmällisyyteen ja lisääntymiskykyyn merkittävästi. Merkittävää vaikutusta keltarauhasen, implantoituneiden sikiöiden tai elävien sikiöiden lukumäärään ei todettu. Irbesartaani

ei vaikuttanut jälkeläisten eloonjäämiseen, kehitykseen eikä lisääntymiseen. Radioaktiivisesti merkittyä irbesartaania todettiin eläintutkimuksissa rotan ja kaniinin sikiöissä. Irbesartaani erittyy imettävien rottien maitoon.

Irbesartaanilla tehdyissä eläintutkimuksissa havaittiin ohimeneviä toksisia vaikutuksia (lisääntynyt munuaisaltaan kavitaatio, hydroureter tai subkutaaninen edeema) rotan sikiöön. Tätä ei esiintynyt enää syntymän jälkeen. Kaneilla havaittiin keskenmenoja tai aikaisempaa resorptiota annoksilla, jotka aiheuttivat merkittävästi maternaalista toksisuutta mortaliteetti mukaan lukien. Teratogeenisiä vaikutuksia ei havaittu rotalla eikä kanilla.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Tabletin ydin:  
laktoosimonohydraatti  
mikrokiteinen selluloosa  
kroskarmelloosinatrium  
piidioksidi, kolloidinen, vedetön  
hypromelloosi  
magnesiumstearaatti.

Kalvopäällyste:  
hypromelloosi  
titaanidioksidi (E171)  
makrogoli 400

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

4 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

28, 56, 90 tai 98 kalvopäällysteistä tablettia PVC/PVDC-alumiini/PVDC-läpipainopakkauksissa pahvikoteloissa.  
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Pharmathen S.A.  
6, Dervenakion str.,  
153 51 Pallini  
Attiki, Kreikka

Puh.: +30 210 66 65 067

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/12/765/005

EU/1/12/765/006

EU/1/12/765/009

EU/1/12/765/012

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä : 13 huhtikuu 2012

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta  
<http://www.ema.europa.eu/>

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

J. Uriach y Compañía, S.A.  
Av. Camí Reial, 51-57  
ES-08184 – Palau-solità i Plegamans  
Barcelona  
Espanja

Pharmathen S.A.  
6 Dervenakion str.  
15351 Pallini Attiki  
Kreikka

Pharmathen International S.A.  
Industrial Park Sapes,  
Rodopi Prefecture, Block No 5,  
Rodopi 69300,  
Kreikka

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke.

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### Lääketurvajärjestelmä

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että myyntilupahakemuksen moduulissa 1.8.1 kuvattu lääketurvajärjestelmä on olemassa ja toiminnassa ennen lääkevalmisteen markkinoille tuloa ja niin kauan kuin lääkevalmiste on markkinoilla.

### Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Ei sovelleta.

### PSUR:t

PSUR-syklin tulee noudattaa referenssivalmisteen PSUR-sykliä.

- **LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISEEN JA TEHOKKAASEEN KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Ei sovelleta.

**LIITE III**  
**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**



## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Sabervel 75 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
irbesartaani

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi tabletti sisältää 75mg irbesartaania

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Apuaineet: sisältää myös laktoosimonohydraattia  
Katso lisätietoja pakkausselosteesta

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

28 kalvopäällysteistä tablettia  
56 kalvopäällysteistä tablettia  
90 kalvopäällysteistä tablettia  
98 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Suun kautta. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET****10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI  
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS**

**TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Pharmathen S.A.  
6 Dervenakion str.  
15351 Pallini Attiki  
Kreikka

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/12/765/001  
EU/1/12/765/002  
EU/1/12/765/007  
EU/1/12/765/010

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Sabervel 75 mg

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Sabrel 75 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
irbesartaani

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Pharmathen S.A.

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****ULKOPAKKAUS****1. LAAKEVALMISTEEN NIMI**

Sabervel 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen irbesartaani

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi tabletti sisältää 150 mg irbesartaania

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Apuaineet: sisältää myös laktoosimonohydraattia  
Katso lisätietoja pakkausselosteesta

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

28 kalvopäällysteistä tablettia  
56 kalvopäällysteistä tablettia  
90 kalvopäällysteistä tablettia  
98 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Suun kautta. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET****10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS**

**TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Pharmathen S.A.  
6 Dervenakion str.  
15351 Pallini Attiki  
Kreikka

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/12/765/003  
EU/1/12/765/004  
EU/1/12/765/008  
EU/1/12/765/011

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Sabervel 150 mg

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Sabrel 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
irbesartaani

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Pharmathen S.A.

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Sabervel 300 mg tabletti, kalvopäällysteinen irbesartaani

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi tabletti sisältää 300 mg irbesartaania

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Apuaineet: sisältää myös laktoosimonohydraattia  
Katso lisätietoja pakkausselosteesta

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

28 kalvopäällysteistä tablettia  
56 kalvopäällysteistä tablettia  
90 kalvopäällysteistä tablettia  
98 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Suun kautta. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI**



**NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS  
TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Pharmathen S.A.  
6 Dervenakion str.  
15351 Pallini Attiki  
Kreikka

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/12/765/005  
EU/1/12/765/006  
EU/1/12/765/009  
EU/1/12/765/012

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Sabervel 300 mg

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Sabrel 300 mg tabletti, kalvopäällysteinen irbesartaani

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Pharmathen S.A.

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

**PAKKAUSSELOSTE**  
**Sabervel 75 mg kalvopäällysteiset tabletit**  
Irbesartaani

**Lue tämä seloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen.**

- Säilytä tämä seloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

**Tässä selosteessa esitetään:**

1. Mitä Sabervel on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin otat Sabervel -valmistetta
3. Miten Sabervel otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Sabervel -valmisteen säilyttäminen
6. Muuta tietoa

## **1. MITÄ SABERVEL ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN**

Sabervel kuuluu angiotensiini-II-reseptorin salpaajiin. Angiotensiini-II on elimistön oma aine, joka verisuonten reseptoreihin sitoutuessaan aiheuttaa verisuonten supistuksen. Tällöin verenpaine kohoaa. Sabervel estää angiotensiini-II:n sitoutumisen näihin reseptoreihin, jolloin verisuonet laajenevat ja verenpaine alenee. Sabervel hidastaa munuaistoiminnan heikkenemistä potilailla, joilla on korkea verenpaine ja aikuistyypin diabetes (sokeritauti).

Sabervelia käytetään aikuisille potilaille

- hoitamaan kohonnutta verenpainetta (*essentiaalista hypertensiota*)
- suojaamaan munuaisia potilailla, joilla on korkea verenpaine, aikuistyypin diabetes ja joiden munuaisten toiminta on heikentynyt laboratoriotestien perusteella

## **2. ENNEN KUIN OTAT SABERVEL-VALMISTETTA**

### **Älä käytä Sabervel -valmistetta**

- jos olet **allerginen** (yliherkkä) irbesartaanille tai Sabervel -valmisteen jollekin muulle aineelle
- jos olet vähintään **kolmannella kuukaudella raskaana**. (Alkuraskauden aikana on parempi välttää Sabervel -valmisteen käyttämistä, ks. kohta Raskaus).
- jos sinulla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ja sinua hoidetaan verenpainetta alentavalla lääkkeellä, joka sisältää aliskireeniä

Sabervel -valmistetta ei saa antaa lapsille eikä nuorille.

### **Varoitukset ja varotoimet**

**Kerro lääkärillesi**, jos jokin seuraavista koskee sinua:

- jos sinulla esiintyy **voimakasta oksentelua tai ripulia**
- jos sinulla on **munuaisvaivoja**
- jos sinulla on **sydänvaivoja**
- jos Sabervel on määrätty sinulle **diabeteksen aiheuttaman munuaisairauden hoitoon**. Tällöin voi olla tarpeen seurata laboratorioarvoja verikokein, erityisesti veren kaliumarvoja heikentyneen munuaistoiminnan yhteydessä.
- jos olet **menossa leikkaukseen** (kirurgiseen toimenpiteeseen) tai **sinut aiotaan nukuttaa**
- jos otat mitä tahansa seuraavista korkean verenpaineen hoitoon käytetyistä lääkkeistä:

- ACE:n estäjä (esimerkiksi enalapriili, lisinopriili, ramipriili), erityisesti, jos sinulla on diabetekseen liittyviä munuaisongelmia
- aliskireeni

Lääkärisi saattaa tarkistaa munuaistesi toiminnan, verenpaineen ja veresi elektrolyyttien (esim. kaliumin) määrän säännöllisesti.

Katso myös kohdassa "Älä <ota> <käytä> Sabervel:ää" olevat tiedot.

Kerro lääkärillesi, jos arvelet olevasi raskaana tai saatat tulla raskaaksi. Sabervel -valmistetta ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa ja sitä ei saa käyttää jos olet vähintään kolmannella kuukaudella raskaana, sillä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi, jos sitä käytetään tässä vaiheessa (ks. kohta Raskaus).

### **Käyttö lapsille**

Tätä lääkevalmistetta ei saa käyttää lapsille eikä nuorille (alle 18-vuotiaille), koska sen turvallisuutta ja tehoa ei ole vielä täysin varmistettu.

### **Muut lääkkeet ja Sabervel**

Kerro lääkärillesi tai apteekkiin, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä joita lääkäri ei ole määrännyt.

Lääkärisi on ehkä muutettava annostustasi ja/tai ryhdyttävä muihin varotoimenpiteisiin

Jos otat ACE:n estäjää tai aliskireeniä (katso myös tiedot kohdista "Älä <ota> <käytä> Sabervel:ää" ja "Varoitukset ja varotoimet")

### **Veriarvojesi seuranta saattaa olla tarpeen, jos käytät:**

- kaliumlisä
- kaliumia sisältäviä suolan korvikkeita
- kaliumia säästäviä lääkkeitä (eräät nesteenoistolaäkkeet)
- litiumia sisältäviä lääkkeitä

Jos käytät samanaikaisesti tiettyjä kipulääkkeitä, tulehduskipulääkkeitä, irbesartaanin teho saattaa heiketä.

### **Sabervel -valmisteen otto ruuan ja juoman kanssa**

Sabervel voidaan ottaa joko ruuan yhteydessä tai ilman ruokaa.

### **Raskaus ja imetys**

#### **Raskaus**

Kerro lääkärillesi, jos arvelet olevasi raskaana tai saatat tulla raskaaksi. Lääkärisi tavallisesti neuvoo sinua lopettamaan Sabervel -valmisteen käyttämisen ennen kuin tulet raskaaksi tai välittömästi kun tiedät olevasi raskaana ja neuvoo sinua käyttämään jotain muuta lääkettä Sabervel -valmisteen asemesta. Sabervel -valmistetta ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa ja sitä ei saa käyttää jos olet vähintään kolmannella kuukaudella raskaana, sillä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi, jos sitä käytetään raskauden kolmannen kuukauden jälkeen.

#### **Imetys**

Kerro lääkärillesi jos imetat tai aiot aloittaa imettämisen. Sabervel -valmistetta ei suositella imettäville äideille. Lääkärisi voi valita sinulle toisen lääkityksen, jos haluat imettää, erityisesti silloin, kun lapsesi on vastasyntynyt tai syntyi keskosena.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Sabervel ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn. Huimausta ja väsymystä saattaa

kuitenkin satunnaisesti esiintyä verenpainetaudin hoidon aikana. Jos sinulla on tällaisia tuntemuksia, keskustele lääkärisi kanssa ennen autolla-ajoa tai koneiden käyttöä.

### **Tärkeää tietoa Sabervel -valmisteen sisältämistä aineista**

**Sabervel sisältää laktoosia.** Jos lääkäri on todennut, että et siedä joitakin sokereita (esim. laktoosia), ota yhteys lääkäriin ennenkuin aloitat tämän lääkkeen käytön.

## **3. MITEN SABERVEL OTETAAN**

Ota Sabervel -valmistetta juuri sen verran kuin lääkärisi on määrännyt. Tarkista lääkäriltäsi tai apteekistasi, mikäli olet epävarma.

### **Lääkkeen ottaminen**

Sabervel otetaan **suun kautta**. Niele Sabervel -tabletit riittävän nestemäärän kanssa (esim. yksi lasillinen vettä). Pyri ottamaan päivittäinen annos suurin piirtein samaan aikaan päivästä. On tärkeää, että jatkat Sabervelin ottamista kunnes lääkärisi toisin määrää.

- **Potilaat, joilla on korkea verenpaine**  
Tavanomainen annos on 150 mg kerran päivässä. Annos voidaan myöhemmin suurentaa 300 mg:aan kerran päivässä verenpainevasteen mukaan.
- **Potilaat, joilla on korkea verenpaine ja aikuistyyppinen diabetes**  
Potilaille, joilla on korkea verenpaine ja aikuistyyppinen diabetes, suositeltu ylläpitoannostus on 300 mg kerran päivässä samanaikaisen munuaistaudin hoitoon.

Lääkäri voi määrätä pienemmän annoksen etenkin hoidon alussa tietyille potilaille kuten **hemodialyysipotilaille tai yli 75-vuotiaille potilaille**.

Verenpainetta alentava enimmäisvaikutus saavutetaan 4-6 viikossa hoidon aloittamisesta.

### **Jos otat enemmän Sabervel -valmistetta kuin sinun pitäisi**

Jos otat lääkettä vahingossa yliannoksen, ota heti yhteys lääkäriisi.

### **Lasten ei pidä käyttää Sabervel -valmistetta**

Sabervel -valmistetta ei pidä antaa alle 18-vuotiaille lapsille. Jos lapsi nielee joitakin tabletteja, ota heti yhteyttä lääkäriin.

### **Jos unohdat ottaa Sabervel -valmisteen**

Jos unohdat ottaa lääkkeen, ota seuraava päiväannos normaalisti. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.

## **4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET**

Kuten kaikki lääkkeet, Sabervelkin voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Jotkut näistä vaikutuksista voivat olla vakavia ja vaatia lääkärin hoitoa.

Allergisia ihoreaktioita (ihottumaa, nokkosihottumaa) sekä kasvojen, huulten ja/tai kielen paikallista turvotusta on havaittu harvoin irbesartaania kuten muitakin samantyyppisiä lääkkeitä saaneilla potilailla. Jos sinusta tuntuu, että sinulle on kehittymässä tällainen reaktio tai jos sinulla on hengenahdistusta, **keskeytä Sabervel -valmisteen käyttö ja hakeudu välittömästi lääkäriin**.

Alla lueteltujen haittavaikutusten yleisyys on määritelty seuraavaa käytäntöä noudattaen:

Hyvin yleiset: vähintään yhdellä potilaalla kymmenestä

Yleiset: vähintään yhdellä potilaalla sadasta ja alle yhdellä kymmenestä

Melko harvinaiset: vähintään yhdellä potilaalla tuhannesta ja alle yhdellä sadasta

Potilailla, jotka ovat saaneet irbesartaani-hoitoa kliinisissä tutkimuksissa, esiintyi seuraavia haittavaikutuksia:

- Hyvin yleiset: jos sinulla on korkea verenpaine, aikuistyyppin diabetes ja munuaissairaus, verikokeet voivat osoittaa kaliumarvon nousua.
- Yleiset: huimaus, pahoinvointi/oksentelu ja väsymys, ja verikokeet saattavat osoittaa lihasten ja sydämen toimintaa mittaavan entsyymiarvon nousua (kreatiini-kinaasientsyymi). Potilailla, joilla on korkea verenpaine, aikuistyyppin diabetes ja munuaistauti, esiintyi myös huimausta noustaessa seisomaan makuulta tai istumasta, verenpaineen laskua noustaessa seisomaan makuulta tai istumasta ja nivel- tai lihaskipua ja yhden proteiiniarvon (hemoglobiinin) laskua punasoluissa.
- Melko harvinaiset: nopea sydämen syke, punastuminen, yskä, ripuli, ruoansulatusvaivat/närästys, seksuaalitoimintojen häiriöt, rintakipu.

Irbesartaania sisältävien valmisteiden markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu joitakin haittavaikutuksia. Haittavaikutuksia, joiden yleisyyttä ei tiedetä, ovat: huimauksen tunne, päänsärky, makuu- ja näköhäiriöt, korvien soiminen, lihaskouristukset, lihas- ja nivelkipu, maksan toimintahäiriöt, kohonneet veren kaliumarvot, munuaistoiminnan heikkeneminen ja pääasiassa iho-oireita aiheuttava pienten verisuonten tulehdus (josta käytetään nimitystä leukosytoklastinen vaskuliitti). Lisäksi melko harvinaisena haittavaikutuksena on ilmoitettu keltaisuutta (ihon ja/tai silmänvalkuaisten kellertymistä).

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

## 5. SABERVEL -VALMISTEEN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä Sabervel-valmistetta ulkopakkauksessa ja läpipainoliuskassa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä kysy apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. MUUTA TIETOA

### Mitä Sabervel sisältää

- Vaikuttava aine on irbesartaani. Jokainen Sabervel 75 mg tabletti sisältää 75 mg irbesartaania.
- Muut aineet ovat:  
Tabletin ydin:laktoosimonohydraatti, mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium, kolloidinen vedetön piidioksidi, hypromelloosi, magnesiumstearaatti.  
Kalvopäällyste: hypromelloosi, titaanidioksidi (E171), makrogoli 400

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoost

Sabervel 75 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat valkoisia, koveria, pyöreitä, kalvopäällysteisiä tabletteja 7 mm halkaisijaltaan.

Sabervel 75 mg kalvopäällysteiset tabletit toimitetaan läpipainopakkauksissa, joissa on 28, 56, 90 tai 98 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskoja ei välttämättä ole myynnissä.

**Μυυντιλυβαν ηαλτιηα:**

Pharmathen S.A.  
6 Dervenakion str.  
15351 Pallini Attiki, Kreikka

**Valmistaja:**

J. Uriach y Compañía, S.A.  
Av. Camí Reial, 51-57  
ES-08184 – Palau-solità i Plegamans, Barcelona, Espanja

Pharmathen S.A.  
6 Dervenakion str.  
15351 Pallini Attiki, Kreikka

Pharmathen International S.A.  
Industrial Park Sapes,  
Rodopi Prefecture, Block No 5, Rodopi 69300, Kreikka

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**België/Belgique/Belgien**

Pharmathen S.A.  
Tél/Tel: +30 210 66 65 067

**Lietuva**

Portfarma ehf.  
Tel: +354 534 4030

**България**

Pharmathen S.A.  
Тел.: +30 210 66 65 067

**Luxembourg/Luxemburg**

Portfarma ehf.  
Tel: +354 534 4030

**Česká republika**

Pharmathen S.A.  
Tel: +30 210 66 65 067

**Magyarország**

Pharmathen S.A.  
Tel.: +30 210 66 65 067

**Danmark**

Portfarma ehf.  
Tlf: +354 534 4030

**Malta**

Pharmathen S.A.  
Tel: +30 210 66 65 067

**Deutschland**

Glenmark Arzneimittel GmbH  
Tel: +49 8142 44392 0

**Nederland**

Glenmark Generics B.V.  
Tel: 0031 20 5226030

**Eesti (Estonia)**

Portfarma ehf.  
Tel: +354 534 4030

**Norge**

Pharmathen S.A.  
Tlf: +30 210 66 65 067

**Ελλάδα**

Pharmathen Hellas S.A.  
Τηλ: +30 210 66 04 300

**Österreich**

Pharmathen S.A.  
Tel: +30 210 66 65 067

**España**

Pharmathen S.A.  
Tel: +30 210 66 65 067

**Polska**

Pharmathen S.A.  
Tel.: +30 210 66 65 067

**France**

Pharmathen S.A.

**Portugal**

Pharmathen S.A.



Tél: +30 210 66 65 067

**Hrvatska**

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 65 067

**Ireland**

Aspire Pharma Limited

Tel: +44(0)1730 234527

**Ísland**

Portfarma ehf.

Tel: +354 534 4030

**Italia**

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 65 067

**Κύπρος**

C.V. MEDILINE LTD

Τηλ: +357 25761699

**Latvija**

Portfarma ehf.

Tel: +354 534 4030

Tel: +30 210 66 65 067

**România**

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 65 067

**Slovenija**

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 65 067

**Slovenská republika**

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 65 067

**Suomi/Finland**

Pharmathen S.A.

Puh/Tel: +30 210 66 65 067

**Sverige**

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 65 067

**United Kingdom**

Aspire Pharma Limited

Tel: +44(0)1730 234527

**Tämä seloste on hyväksytty viimeksi**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta  
<http://www.ema.europa.eu/>

**PAKKAUSSELOSTE**  
**Sabervel 150 mg kalvopäällysteiset tabletit**  
Irbesartaani

**Lue tämä seloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen.**

- Säilytä tämä seloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

**Tässä selosteessa esitetään:**

1. Mitä Sabervel on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin otat Sabervel -valmistetta
3. Miten Sabervel otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Sabervel -valmisteen säilyttäminen
6. Muuta tietoa

**1. MITÄ SABERVEL ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN**

Sabervel kuuluu angiotensiini-II-reseptorin salpaajiin. Angiotensiini-II on elimistön oma aine, joka verisuonten reseptoreihin sitoutuessaan aiheuttaa verisuonten supistuksen. Tällöin verenpaine kohoaa. Sabervel estää angiotensiini-II:n sitoutumisen näihin reseptoreihin, jolloin verisuonet laajenevat ja verenpaine alenee. Sabervel hidastaa munuaistoiminnan heikkenemistä potilailla, joilla on korkea verenpaine ja aikuistyypin diabetes (sokeritauti).

Sabervelia käytetään aikuisille potilaille

- hoitamaan kohonnutta verenpainetta (*essentiaalista hypertensiota*)
- suojaamaan munuaisia potilailla, joilla on korkea verenpaine, aikuistyypin diabetes ja joiden munuaisten toiminta on heikentynyt laboratoriotestien perusteella

**2. ENNEN KUIN OTAT SABERVEL-VALMISTETTA**

**Älä käytä Sabervel -valmistetta**

- jos olet **allerginen** (yliherkkä) irbesartaanille tai Sabervel -valmisteen jollekin muulle aineelle
- jos olet vähintään **kolmannelle kuukaudella raskaana**. (Alkuraskauden aikana on parempi välttää Sabervel -valmisteen käyttämistä, ks. kohta Raskaus).
- jos sinulla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ja sinua hoidetaan verenpainetta alentavalla lääkkeellä, joka sisältää aliskireeniä

Sabervel -valmistetta ei saa antaa lapsille eikä nuorille.

**Varoitukset ja varotoimet**

**Kerro lääkärillesi**, jos jokin seuraavista koskee sinua:

- jos sinulla esiintyy **voimakasta oksentelua tai ripulia**
- jos sinulla on **munuaisvaivoja**
- jos sinulla on **sydänvaivoja**
- jos Sabervel on määrätty sinulle **diabeteksen aiheuttaman munuais sairauden hoitoon**. Tällöin voi olla tarpeen seurata laboratoriarvoja verikokein, erityisesti veren kaliumarvoja heikentyneen munuaistoiminnan yhteydessä.
- jos olet **menossa leikkaukseen** (kirurgiseen toimenpiteeseen) tai **sinut aiotaan nukuttaa**
- jos otat mitä tahansa seuraavista korkean verenpaineen hoitoon käytetyistä lääkkeistä:

- ACE:n estäjä (esimerkiksi enalapriili, lisinopriili, ramipriili), erityisesti, jos sinulla on diabetekseen liittyviä munuaisongelmia
- aliskireeni

Lääkärisi saattaa tarkistaa munuaistesi toiminnan, verenpaineen ja veresi elektrolyyttien (esim. kaliumin) määrän säännöllisesti.

Katso myös kohdassa "Älä <ota> <käytä> Sabervelää" olevat tiedot.

Kerro lääkärillesi, jos arvelet olevasi raskaana tai saatat tulla raskaaksi. Sabervel -valmistetta ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa ja sitä ei saa käyttää jos olet vähintään kolmannella kuukaudella raskaana, sillä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi, jos sitä käytetään tässä vaiheessa (ks. kohta Raskaus).

### **Käyttö lapsille**

Tätä lääkevalmistetta ei saa käyttää lapsille eikä nuorille (alle 18-vuotiaille), koska sen turvallisuutta ja tehoa ei ole vielä täysin varmistettu.

### **Muut lääkkeet ja Sabervel**

Kerro lääkärillesi tai apteekkiin, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä joita lääkäri ei ole määrännyt.

Lääkärisi on ehkä muutettava annostustasi ja/tai ryhdyttävä muihin varotoimenpiteisiin

Jos otat ACE:n estäjää tai aliskireeniä (katso myös tiedot kohdista "Älä <ota> <käytä> Sabervelää" ja "Varoitukset ja varotoimet")

### **Veriarvojesi seuranta saattaa olla tarpeen, jos käytät:**

- kaliumlisä
- kaliumia sisältäviä suolan korvikkeita
- kaliumia säästäviä lääkkeitä (eräät nesteenoistolääkkeet)
- litiumia sisältäviä lääkkeitä

Jos käytät samanaikaisesti tiettyjä kipulääkkeitä, tulehduskipulääkkeitä, irbesartaanin teho saattaa heiketä.

### **Sabervel -valmisteen otto ruuan ja juoman kanssa**

Sabervel voidaan ottaa joko ruuan yhteydessä tai ilman ruokaa.

### **Raskaus ja imetys**

#### **Raskaus**

Kerro lääkärillesi, jos arvelet olevasi raskaana tai saatat tulla raskaaksi. Lääkärisi tavallisesti neuvoo sinua lopettamaan Sabervel -valmisteen käyttämisen ennen kuin tulet raskaaksi tai välittömästi kun tiedät olevasi raskaana ja neuvoo sinua käyttämään jotain muuta lääkettä Sabervel -valmisteen asemesta. Sabervel -valmistetta ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa ja sitä ei saa käyttää jos olet vähintään kolmannella kuukaudella raskaana, sillä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi, jos sitä käytetään raskauden kolmannen kuukauden jälkeen.

#### **Imetys**

Kerro lääkärillesi jos imetat tai aiot aloittaa imettämisen. Sabervel -valmistetta ei suositella imettäville äideille. Lääkärisi voi valita sinulle toisen lääkityksen, jos haluat imettää, erityisesti silloin, kun lapsesi on vastasyntynyt tai syntyi keskosena.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Sabervel ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn. Huimausta ja väsymystä saattaa

kuitenkin satunnaisesti esiintyä verenpainetaudin hoidon aikana. Jos sinulla on tällaisia tuntemuksia, keskustele lääkärisi kanssa ennen autolla-ajoa tai koneiden käyttöä.

### **Tärkeää tietoa Sabervel -valmisteen sisältämistä aineista**

**Sabervel sisältää laktoosia.** Jos lääkäri on todennut, että et siedä joitakin sokereita (esim. laktoosia), ota yhteys lääkäriin ennenkuin aloitat tämän lääkkeen käytön.

## **3. MITEN SABERVEL OTETAAN**

Ota Sabervel -valmistetta juuri sen verran kuin lääkärisi on määrännyt. Tarkista lääkäriltäsi tai apteekistasi, mikäli olet epävarma.

### **Lääkkeen ottaminen**

Sabervel otetaan **suun kautta**. Niele Sabervel -tabletit riittävän nestemäärän kanssa (esim. yksi lasillinen vettä). Pyri ottamaan päivittäinen annos suurin piirtein samaan aikaan päivästä. On tärkeää, että jatkat Sabervelin ottamista kunnes lääkärisi toisin määrää.

- **Potilaat, joilla on korkea verenpaine**  
Tavanomainen annos on 150 mg kerran päivässä. Annos voidaan myöhemmin suurentaa 300 mg:aan kerran päivässä verenpainevasteen mukaan.
- **Potilaat, joilla on korkea verenpaine ja aikuistyyppinen diabetes**  
Potilaille, joilla on korkea verenpaine ja aikuistyyppinen diabetes, suositeltu ylläpitoannostus on 300 mg kerran päivässä samanaikaisen munuaistaudin hoitoon.

Lääkäri voi määrätä pienemmän annoksen etenkin hoidon alussa tietyille potilaille kuten **hemodialyysipotilaille tai yli 75-vuotiaille potilaille**.

Verenpainetta alentava enimmäisvaikutus saavutetaan 4-6 viikossa hoidon aloittamisesta.

### **Jos otat enemmän Sabervel -valmistetta kuin sinun pitäisi**

Jos otat lääkettä vahingossa yliannoksen, ota heti yhteys lääkäriisi.

### **Lasten ei pidä käyttää Sabervel -valmistetta**

Sabervel -valmistetta ei pidä antaa alle 18-vuotiaille lapsille. Jos lapsi nielee joitakin tabletteja, ota heti yhteyttä lääkäriin.

### **Jos unohdat ottaa Sabervel -valmisteen**

Jos unohdat ottaa lääkkeen, ota seuraava päiväannos normaalisti. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.

## **4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET**

Kuten kaikki lääkkeet, Sabervelkin voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Jotkut näistä vaikutuksista voivat olla vakavia ja vaatia lääkärin hoitoa.

Allergisia ihoreaktioita (ihottumaa, nokkosihottumaa) sekä kasvojen, huulten ja/tai kielen paikallista turvotusta on havaittu harvoin irbesartaania kuten muitakin samantyyppisiä lääkkeitä saaneilla potilailla. Jos sinusta tuntuu, että sinulle on kehittymässä tällainen reaktio tai jos sinulla on hengenahdistusta, **keskeytä Sabervel -valmisteen käyttö ja hakeudu välittömästi lääkäriin**.

Alla lueteltujen haittavaikutusten yleisyys on määritelty seuraavaa käytäntöä noudattaen:

Hyvin yleiset: vähintään yhdellä potilaalla kymmenestä

Yleiset: vähintään yhdellä potilaalla sadasta ja alle yhdellä kymmenestä

Melko harvinaiset: vähintään yhdellä potilaalla tuhannesta ja alle yhdellä sadasta

Potilailla, jotka ovat saaneet irbesartaani-hoitoa kliinisissä tutkimuksissa, esiintyi seuraavia haittavaikutuksia:

- Hyvin yleiset: jos sinulla on korkea verenpaine, aikuistyyppin diabetes ja munuaissairaus, verikokeet voivat osoittaa kaliumarvon nousua.
- Yleiset: huimaus, pahoinvointi/oksentelu ja väsymys, ja verikokeet saattavat osoittaa lihasten ja sydämen toimintaa mittaavan entsyymiarvon nousua (kreatiini-kinaasientsyymi). Potilailla, joilla on korkea verenpaine, aikuistyyppin diabetes ja munuaistauti, esiintyi myös huimausta noustaessa seisomaan makuulta tai istumasta, verenpaineen laskua noustaessa seisomaan makuulta tai istumasta ja nivel- tai lihaskipua ja yhden proteiiniarvon (hemoglobiinin) laskua punasoluissa.
- Melko harvinaiset: nopea sydämen syke, punastuminen, yskä, ripuli, ruoansulatusvaivat/närästys, seksuaalitoimintojen häiriöt, rintakipu.

Irbesartaania sisältävien valmisteiden markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu joitakin haittavaikutuksia. Haittavaikutuksia, joiden yleisyyttä ei tiedetä, ovat: huimauksen tunne, päänsärky, makuaistin häiriöt, korvien soiminen, lihaskouristukset, lihas- ja nivelkipu, maksan toimintahäiriöt, kohonneet veren kaliumarvot, munuaistoiminnan heikkeneminen ja pääasiassa iho-oireita aiheuttava pienten verisuonten tulehdus (josta käytetään nimitystä leukosytoklastinen vaskuliitti). Lisäksi melko harvinaisena haittavaikutuksena on ilmoitettu keltaisuutta (ihon ja/tai silmänvalkuaisten kellertymistä).

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

## 5. SABERVEL -VALMISTEEN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä Sabervel-valmistetta ulkopakkauksessa ja läpipainoliuskassa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä kysy apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. MUUTA TIETOA

### Mitä Sabervel sisältää

- Vaikuttava aine on irbesartaani. Jokainen Sabervel 150 mg tabletti sisältää 150 mg irbesartaania.
- Muut aineet ovat:  
Tabletin ydin:laktoosimonohydraatti, mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium, kolloidinen vedetön piidioksidi, hypromelloosi, magnesiumstearaatti.  
Kalvopäällyste: hypromelloosi, titaanidioksidi (E171), makrogoli 400

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Sabervel 150 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat valkoisia, koveria, pyöreitä, kalvopäällysteisiä tabletteja, 9 mm halkaisijaltaan.

Sabervel 150 mg kalvopäällysteiset tabletit toimitetaan läpipainopakkauksissa, joissa on 28, 56, 90 tai 98 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

**Myyntiluvan haltija:**

Pharmathen S.A.

6 Dervenakion str.

15351 Pallini Attiki, Kreikka

**Valmistaja:**

J. Uriach y Compañía, S.A.

Av. Camí Reial, 51-57

ES-08184 – Palau-solità i Plegamans, Barcelona, Espanja

Pharmathen S.A.

6 Dervenakion str.

15351 Pallini Attiki, Kreikka

Pharmathen International S.A.

Industrial Park Sapes,

Rodopi Prefecture, Block No 5, Rodopi 69300, Kreikka

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**België/Belgique/Belgien**

Pharmathen S.A.

Tél/Tel: +30 210 66 65 067

**Lietuva**

Portfarma ehf.

Tel: +354 534 4030

**България**

Pharmathen S.A.

Тел.: +30 210 66 65 067

**Luxembourg/Luxemburg**

Portfarma ehf.

Tel: +354 534 4030

**Česká republika**

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 65 067

**Magyarország**

Pharmathen S.A.

Tel.: +30 210 66 65 067

**Danmark**

Portfarma ehf.

Tlf: +354 534 4030

**Malta**

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 65 067

**Deutschland**

Glenmark Arzneimittel GmbH

Tel: +49 8142 44392 0

**Nederland**

Glenmark Generics B.V.

Tel: 0031 20 5226030

**Eesti (Estonia)**

Portfarma ehf.

Tel: +354 534 4030

**Norge**

Pharmathen S.A.

Tlf: +30 210 66 65 067

**Ελλάδα**

Pharmathen Hellas S.A.

Τηλ: +30 210 66 04 300

**Österreich**

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 65 067

**España**

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 65 067

**Polska**

Pharmathen S.A.

Tel.: +30 210 66 65 067

**France**  
Pharmathen S.A.  
Tél: +30 210 66 65 067

**Hrvatska**  
Pharmathen S.A.  
Tel: +30 210 66 65 067

**Ireland**  
Aspire Pharma Limited  
Tel: +44(0)1730 234527

**Ísland**  
Portfarma ehf.  
Tel: +354 534 4030

**Italia**  
Pharmathen S.A.  
Tel: +30 210 66 65 067

**Κύπρος**  
C.V. MEDILINE LTD  
Τηλ: +357 25761699

**Latvija**  
Portfarma ehf.  
Tel: +354 534 4030

**Portugal**  
Pharmathen S.A.  
Tel: +30 210 66 65 067

**România**  
Pharmathen S.A.  
Tel: +30 210 66 65 067

**Slovenija**  
Pharmathen S.A.  
Tel: +30 210 66 65 067

**Slovenská republika**  
Pharmathen S.A.  
Tel: +30 210 66 65 067

**Suomi/Finland**  
Pharmathen S.A.  
Puh/Tel: +30 210 66 65 067

**Sverige**  
Pharmathen S.A.  
Tel: +30 210 66 65 067

**United Kingdom**  
Aspire Pharma Limited  
Tel: +44(0)1730 234527

**Tämä seloste on hyväksytty viimeksi**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta  
<http://www.ema.europa.eu/>

**PAKKAUSSELOSTE**  
**Sabervel 300 mg kalvopäällysteiset tabletit**  
Irbesartaani

**Lue tämä seloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen.**

- Säilytä tämä seloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

**Tässä selosteessa esitetään:**

1. Mitä Sabervel on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin otat Sabervel -valmistetta
3. Miten Sabervel otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Sabervel -valmisteen säilyttäminen
6. Muuta tietoa

## **1. MITÄ SABERVEL ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN**

Sabervel kuuluu angiotensiini-II-reseptorin salpaajiin. Angiotensiini-II on elimistön oma aine, joka verisuonten reseptoreihin sitoutuessaan aiheuttaa verisuonten supistuksen. Tällöin verenpaine kohoaa. Sabervel estää angiotensiini-II:n sitoutumisen näihin reseptoreihin, jolloin verisuonet laajenevat ja verenpaine alenee. Sabervel hidastaa munuaistoiminnan heikkenemistä potilailla, joilla on korkea verenpaine ja aikuistyypin diabetes (sokeritauti).

Sabervelia käytetään aikuisille potilaille

- hoitamaan kohonnutta verenpainetta (*essentiaalista hypertensiota*)
- suojaamaan munuaisia potilailla, joilla on korkea verenpaine, aikuistyypin diabetes ja joiden munuaisten toiminta on heikentynyt laboratoriotestien perusteella

## **2. ENNEN KUIN OTAT SABERVEL-VALMISTETTA**

### **Älä käytä Sabervel -valmistetta**

- jos olet **allerginen** (yliherkkä) irbesartaanille tai Sabervel -valmisteen jollekin muulle aineelle
- jos olet vähintään **kolmannelle kuukaudella raskaana**. (Alkuraskauden aikana on parempi välttää Sabervel -valmisteen käyttämistä, ks. kohta Raskaus).
- jos sinulla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ja sinua hoidetaan verenpainetta alentavalla lääkkeellä, joka sisältää aliskireeniä

Sabervel -valmistetta ei saa antaa lapsille eikä nuorille.

### **Varoitukset ja varotoimet**

**Kerro lääkärillesi**, jos jokin seuraavista koskee sinua:

- jos sinulla esiintyy **voimakasta oksentelua tai ripulia**
- jos sinulla on **munuaisvaivoja**
- jos sinulla on **sydänvaivoja**
- jos Sabervel on määrätty sinulle **diabeteksen aiheuttaman munuaissairauden hoitoon**. Tällöin voi olla tarpeen seurata laboratoriarvoja verikokein, erityisesti veren kaliumarvoja heikentyneen munuaistoiminnan yhteydessä.
- jos olet **menossa leikkaukseen** (kirurgiseen toimenpiteeseen) tai **sinut aiotaan nukuttaa**
- jos otat mitä tahansa seuraavista korkean verenpaineen hoitoon käytetyistä lääkkeistä:



- ACE:n estäjä (esimerkiksi enalapriili, lisinopriili, ramipriili), erityisesti, jos sinulla on diabetekseen liittyviä munuaisongelmia
- aliskireeni

Lääkärisi saattaa tarkistaa munuaistesi toiminnan, verenpaineen ja veresi elektrolyyttien (esim. kaliumin) määrän säännöllisesti.

Katso myös kohdassa "Älä <ota> <käytä> Sabervel:ää" olevat tiedot.

Kerro lääkärillesi, jos arvelet olevasi raskaana tai saatat tulla raskaaksi. Sabervel -valmistetta ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa ja sitä ei saa käyttää jos olet vähintään kolmannella kuukaudella raskaana, sillä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi, jos sitä käytetään tässä vaiheessa (ks. kohta Raskaus).

### **Käyttö lapsille**

Tätä lääkevalmistetta ei saa käyttää lapsille eikä nuorille (alle 18-vuotiaille), koska sen turvallisuutta ja tehoa ei ole vielä täysin varmistettu.

### **Muut lääkkeet ja Sabervel**

Kerro lääkärillesi tai apteekkiin, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä joita lääkäri ei ole määrännyt.

Lääkärisi on ehkä muutettava annostustasi ja/tai ryhdyttävä muihin varotoimenpiteisiin

Jos otat ACE:n estäjää tai aliskireeniä (katso myös tiedot kohdista "Älä <ota> <käytä> Sabervel:ää" ja "Varoitukset ja varotoimet")

### **Veriarvojesi seuranta saattaa olla tarpeen, jos käytät:**

- kaliumlisä
- kaliumia sisältäviä suolan korvikkeita
- kaliumia säästäviä lääkkeitä (eräät nesteenoistolaikkeit)
- litiumia sisältäviä lääkkeitä

Jos käytät samanaikaisesti tiettyjä kipuläikkeitä, tulehduskipuläikkeitä, irbesartaanin teho saattaa heiketä.

### **Sabervel -valmisteen otto ruuan ja juoman kanssa**

Sabervel voidaan ottaa joko ruuan yhteydessä tai ilman ruokaa.

### **Raskaus ja imetys**

#### **Raskaus**

Kerro lääkärillesi, jos arvelet olevasi raskaana tai saatat tulla raskaaksi. Lääkärisi tavallisesti neuvoo sinua lopettamaan Sabervel -valmisteen käyttämisen ennen kuin tulet raskaaksi tai välittömästi kun tiedät olevasi raskaana ja neuvoo sinua käyttämään jotain muuta lääkettä Sabervel -valmisteen asemesta. Sabervel -valmistetta ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa ja sitä ei saa käyttää jos olet vähintään kolmannella kuukaudella raskaana, sillä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi, jos sitä käytetään raskauden kolmannen kuukauden jälkeen.

#### **Imetys**

Kerro lääkärillesi jos imetat tai aiot aloittaa imettämisen. Sabervel -valmistetta ei suositella imettäville äideille. Lääkärisi voi valita sinulle toisen lääkityksen, jos haluat imettää, erityisesti silloin, kun lapsesi on vastasyntynyt tai syntyi keskosena.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Sabervel ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn. Huimausta ja väsymystä saattaa

kuitenkin satunnaisesti esiintyä verenpainetaudin hoidon aikana. Jos sinulla on tällaisia tuntemuksia, keskustele lääkärisi kanssa ennen autolla-ajoa tai koneiden käyttöä.

### **Tärkeää tietoa Sabervel -valmisteen sisältämistä aineista**

**Sabervel sisältää laktoosia.** Jos lääkäri on todennut, että et siedä joitakin sokereita (esim. laktoosia), ota yhteys lääkäriin ennenkuin aloitat tämän lääkkeen käytön.

## **3. MITEN SABERVEL OTETAAN**

Ota Sabervel -valmistetta juuri sen verran kuin lääkärisi on määrännyt. Tarkista lääkäriltäsi tai apteekistasi, mikäli olet epävarma.

### **Lääkkeen ottaminen**

Sabervel otetaan **suun kautta**. Niele Sabervel -tabletit riittävän nestemäärän kanssa (esim. yksi lasillinen vettä). Pyri ottamaan päivittäinen annos suurin piirtein samaan aikaan päivästä. On tärkeää, että jatkat Sabervelin ottamista kunnes lääkärisi toisin määrää.

- **Potilaat, joilla on korkea verenpaine**  
Tavanomainen annos on 150 mg kerran päivässä. Annos voidaan myöhemmin suurentaa 300 mg:aan kerran päivässä verenpainevasteen mukaan.
- **Potilaat, joilla on korkea verenpaine ja aikuistyyppin diabetes**  
Potilaille, joilla on korkea verenpaine ja aikuistyyppin diabetes, suositeltu ylläpitoannostus on 300 mg kerran päivässä samanaikaisen munuaistaudin hoitoon.

Lääkäri voi määrätä pienemmän annoksen etenkin hoidon alussa tietyille potilaille kuten **hemodialyysipotilaille tai yli 75-vuotiaille potilaille**.

Verenpainetta alentava enimmäisvaikutus saavutetaan 4-6 viikossa hoidon aloittamisesta.

### **Jos otat enemmän Sabervel -valmistetta kuin sinun pitäisi**

Jos otat lääkettä vahingossa yliannoksen, ota heti yhteys lääkäriisi.

### **Lasten ei pidä käyttää Sabervel -valmistetta**

Sabervel -valmistetta ei pidä antaa alle 18-vuotiaille lapsille. Jos lapsi nielee joitakin tabletteja, ota heti yhteyttä lääkäriin.

### **Jos unohdat ottaa Sabervel -valmisteen**

Jos unohdat ottaa lääkkeen, ota seuraava päiväannos normaalisti. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.

## **4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET**

Kuten kaikki lääkkeet, Sabervelkin voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Jotkut näistä vaikutuksista voivat olla vakavia ja vaatia lääkärin hoitoa.

Allergisia ihoreaktioita (ihottumaa, nokkosihottumaa) sekä kasvojen, huulten ja/tai kielen paikallista turvotusta on havaittu harvoin irbesartaania kuten muitakin samantyyppisiä lääkkeitä saaneilla potilailla. Jos sinusta tuntuu, että sinulle on kehittymässä tällainen reaktio tai jos sinulla on hengenahdistusta, **keskeytä Sabervel -valmisteen käyttö ja hakeudu välittömästi lääkäriin**.

Alla lueteltujen haittavaikutusten yleisyys on määritelty seuraavaa käytäntöä noudattaen:

Hyvin yleiset: vähintään yhdellä potilaalla kymmenestä

Yleiset: vähintään yhdellä potilaalla sadasta ja alle yhdellä kymmenestä

Melko harvinaiset: vähintään yhdellä potilaalla tuhannesta ja alle yhdellä sadasta

Potilailla, jotka ovat saaneet irbesartaani-hoitoa kliinisissä tutkimuksissa, esiintyi seuraavia haittavaikutuksia:

- Hyvin yleiset: jos sinulla on korkea verenpaine, aikuistyyppin diabetes ja munuaissairaus, verikokeet voivat osoittaa kaliumarvon nousua.
- Yleiset: huimaus, pahoinvointi/oksentelu ja väsymys, ja verikokeet saattavat osoittaa lihasten ja sydämen toimintaa mittaavan entsyymiarvon nousua (kreatiinikinaasientsyymi). Potilailla, joilla on korkea verenpaine, aikuistyyppin diabetes ja munuaistauti, esiintyi myös huimausta noustaessa seisomaan makuulta tai istumasta, verenpaineen laskua noustaessa seisomaan makuulta tai istumasta ja nivel- tai lihaskipua ja yhden proteiiniarvon (hemoglobiinin) laskua punasoluissa.
- Melko harvinaiset: nopea sydämen syke, punastuminen, yskä, ripuli, ruoansulatusvaivat/närästys, seksuaalitoimintojen häiriöt, rintakipu.

Irbesartaania sisältävien valmisteiden markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu joitakin haittavaikutuksia. Haittavaikutuksia, joiden yleisyyttä ei tiedetä, ovat: huimauksen tunne, päänsärky, makuaistin häiriöt, korvien soiminen, lihaskouristukset, lihas- ja nivelkipu, maksan toimintahäiriöt, kohonneet veren kaliumarvot, munuaistoiminnan heikkeneminen ja pääasiassa iho-oireita aiheuttava pienten verisuonten tulehdus (josta käytetään nimitystä leukosytoklastinen vaskuliitti). Lisäksi melko harvinaisena haittavaikutuksena on ilmoitettu keltaisuutta (ihon ja/tai silmänvalkuaisten kellertymistä).

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

## 5. SABERVEL -VALMISTEEN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä Sabervel -valmistetta ulkopakkauksessa ja läpipainoliuskassa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä kysy apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. MUUTA TIETOA

### Mitä Sabervel sisältää

- Vaikuttava aine on irbesartaani. Jokainen Sabervel 300 mg tabletti sisältää 300 mg irbesartaania.
- Muut aineet ovat:  
Tabletin ydin:laktoosimonohydraatti, mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium, kolloidinen vedetön piidioksidi, hypromelloosi, magnesiumstearaatti.  
Kalvopäällyste: hypromelloosi, titaanidioksidi (E171), makrogoli 400

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Sabervel 300 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat valkoisia, koveria, pyöreitä, kalvopäällysteisiä tabletteja, 11 mm halkaisijaltaan.

Sabervel 300 mg kalvopäällysteiset tabletit toimitetaan läpipainopakkauksissa, joissa on 28, 56, 90 tai 98 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

**Myyntiluvan haltija:**

Pharmathen S.A.

6 Dervenakion str.

15351 Pallini Attiki, Kreikka

**Valmistaja:**

J. Uriach y Compañía, S.A.

Av. Camí Reial, 51-57

ES-08184 – Palau-solità i Plegamans, Barcelona, Espanja

Pharmathen S.A.

6 Dervenakion str.

15351 Pallini Attiki, Kreikka

Pharmathen International S.A.

Industrial Park Sapes,

Rodopi Prefecture, Block No 5, Rodopi 69300, Kreikka

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**België/Belgique/Belgien**

Pharmathen S.A.

Tél/Tel: +30 210 66 65 067

**Lietuva**

Portfarma ehf.

Tel: +354 534 4030

**България**

Pharmathen S.A.

Тел.: +30 210 66 65 067

**Luxembourg/Luxemburg**

Portfarma ehf.

Tel: +354 534 4030

**Česká republika**

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 65 067

**Magyarország**

Pharmathen S.A.

Tel.: +30 210 66 65 067

**Danmark**

Portfarma ehf.

Tlf: +354 534 4030

**Malta**

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 65 067

**Deutschland**

Glenmark Arzneimittel GmbH

Tel: +49 8142 44392 0

**Nederland**

Glenmark Generics B.V.

Tel: 0031 20 5226030

**Eesti (Estonia)**

Portfarma ehf.

Tel: +354 534 4030

**Norge**

Pharmathen S.A.

Tlf: +30 210 66 65 067

**Ελλάδα**

Pharmathen Hellas S.A.

Τηλ: +30 210 66 04 300

**Österreich**

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 65 067

**España**

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 65 067

**Polska**

Pharmathen S.A.

Tel.: +30 210 66 65 067

**France**  
Pharmathen S.A.  
Tél: +30 210 66 65 067

**Hrvatska**  
Pharmathen S.A.  
Tel: +30 210 66 65 067

**Ireland**  
Aspire Pharma Limited  
Tel: +44(0)1730 234527

**Ísland**  
Portfarma ehf.  
Tel: +354 534 4030

**Italia**  
Pharmathen S.A.  
Tel: +30 210 66 65 067

**Κύπρος**  
C.V. MEDILINE LTD  
Τηλ: +357 25761699

**Latvija**  
Portfarma ehf.  
Tel: +354 534 4030

**Portugal**  
Pharmathen S.A.  
Tel: +30 210 66 65 067

**România**  
Pharmathen S.A.  
Tel: +30 210 66 65 067

**Slovenija**  
Pharmathen S.A.  
Tel: +30 210 66 65 067

**Slovenská republika**  
Pharmathen S.A.  
Tel: +30 210 66 65 067

**Suomi/Finland**  
Pharmathen S.A.  
Puh/Tel: +30 210 66 65 067

**Sverige**  
Pharmathen S.A.  
Tel: +30 210 66 65 067

**United Kingdom**  
Aspire Pharma Limited  
Tel: +44(0)1730 234527

**Tämä seloste on hyväksytty viimeksi**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta  
<http://www.ema.europa.eu/>