

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Sabervel 75 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 75 mg ирбесартан (*irbesartan*).

Помощни вещества с известен ефект:

20 mg лактоза монохидрат на филмирана таблетка.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Бяла, вдлъбната, кръгла, филмирана таблетка с диаметър 7 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Sabervel показан за лечение на есенциална хипертония при възрастни. Той също така е показан и за лечение на бъбречно заболяване при възрастни пациенти с хипертония и захарен диабет тип 2, като част от схема за антихипертензивно лечение (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Обичайната препоръчвана начална и поддържаща доза е 150 mg веднъж дневно, с или без храна. Sabervel в доза от 150 mg веднъж дневно, обикновено води до по-добър 24 часов контрол на кравното налягане, в сравнение със 75 mg. Въпреки това, може да се обмисли започване на лечението със 75 mg, особено при пациенти на хемодиализа или възрастни пациенти над 75 годишна възраст.

При пациенти, при които не е постигнат желаните контрол с доза от 150 mg веднъж дневно, дозата на Sabervel може да бъде повишена до 300 mg, или да бъде добавено друго антихипертензивно средство (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1). В частност, добавянето на диуретик, като хидрохлоротиазид е показало допълнителен ефект към този на Sabervel (вж. точка 4.5).

При хипертоници с диабет тип 2, лечението трябва да бъде започнато със 150 mg ирбесартан веднъж дневно и титрирано до 300 mg веднъж дневно, като предпочитана поддържаща доза за лечение на бъбречното заболяване.

Благоприятният ефект на Sabervel върху бъбреците при пациенти с хипертония и диабет тип 2 е установен с помощта на проучвания, при които ирбесартан е използван като допълнително лечение към други антихипертензивни средства, при необходимост, за достигане на желаното кръвно налягане (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

Специални популации

Бъбречно увреждане: не е необходима промяна на дозата при пациенти с увредена бъбречна функция. По-ниска начална доза (75 mg) трябва да се има предвид при пациентите, подложени на хемодиализа (вж. точка 4.4).

Чернодробно увреждане: не е необходима промяна на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. Няма клиничен опит при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Пациенти в напреднала възраст: въпреки необходимостта от обмисляне на започване на лечението със 75 mg при пациенти на възраст над 75 години, обикновено не се налага адаптиране на дозата при пациентите в напреднала възраст.

Педиатрична популация: безопасността и ефикасността на Sabervel при деца от 0 до 18-годишна възраст не е установена. Наличната до момента информация е описана в точки 4.8, 5.1 и 5.2, но не могат да бъдат направени препоръки относно дозировката.

Начин на приложение

За перорална употреба.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някои от помощните вещества (вж. точка 6.1).

Втори и трети триместри на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6).

Едновременната употреба на Sabervel с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (вж. точки 4.5 и 5.1).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Намален втресъдов обем: симптоматична хипотония, особено след първата доза може да възникне при пациенти с недостатъчен втресъдов обем и/или недостиг на натрий в резултат на интензивно диуретично лечение, диета с ограничен прием на сол, диария или повръщане. Тези състояния трябва да бъдат коригирани преди приема на Sabervel.

Реноваскуларна хипертония: съществува повишен риск от тежка хипотония и бъбречна недостатъчност, в случай, че пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на единствения функциониращ бъбрек, бъдат лекувани с лекарствени продукти повлияващи ренин-ангиотензин-алдостерон системата. Въпреки, че това не е документирано при Sabervel, подобен ефект трябва да се очаква и при ангиотензин-II рецепторните антагонисти.

Бъбречно увреждане и бъбречна трансплантация: в случай, че Sabervel се прилага при пациенти с нарушена бъбречна функция, се препоръчва периодично проследяване на серумните нива на калий и креатинина. Няма опит с приложението на Sabervel при пациенти със скорошна бъбречна трансплантация.

Хипертонични пациенти с диабет тип 2 и бъбречно заболяване: ефектите на ирбесартан върху бъбречните и сърдечно-съдови събития не са еднородни във всички подгрупи, при направен анализ на проучване при пациенти с напреднало бъбречно заболяване. Освен това, има данни за по-малък благоприятен ефект при жените и индивидите, които не са от бялата раса (вж. точка 5.1).

Двойно блокиране на ренин ангиотензин -алдостероновата система (РААС)

Има данни, че едновременната употреба на ACE инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на ACE инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).

Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да

става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

Хиперкалиемия: както при другите лекарствени продукти повлияващи системата ренин-ангиотензин алдостерон, хиперкалиемия може да възникне и по време на лечението с Sabervel, особено при наличието на бъбречно увреждане, значителна протеинурия поради диабетна нефропатия и/или сърдечна недостатъчност. Препоръчва се редовно проследяване на серумния калий при пациентите с риск (вж. точка 4.5).

Литий: не се препоръчва комбинирането на литий и Sabervel (вж. точка 4.5).

Аортна стеноза и стеноза на митралната клапа, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия: както и при останалите вазодилататори, необходимо е повишено внимание при пациентите страдащи от аортна стеноза или стеноза на митралната клапа или обструктивна хипертрофична кардиомиопатия.

Първичен алдостеронизъм: пациентите с първичен алдостеронизъм обикновено не отговарят на антихипертензивни лекарствени продукти, действащи чрез инхибиране на системата ренин-ангиотензин. Ето защо, не се препоръчва употребата на Sabervel.

Общи: пациентите, чийто съдов тонус и бъбречна функция зависят предимно от активността на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (напр. пациенти с тежка конгестивна сърдечна недостатъчност или подлежащо бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречната артерия), лечението с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим или ангиотензин-II рецепторни антагонисти, повлияващи тази система, са свързани с остра хипотония, азотемия, олигоурия или рядко остра бъбречна недостатъчност. Както при останалите антихипертензивни средства, прекомерното понижаване на кръвното налягане при пациентите с исхемична кардиопатия или исхемично сърдечно-съдово заболяване, може да бъде резултат от инфаркт на миокарда или инсулт.

Подобно на инхибиторите на ангиотензин конвертиращия ензим, ирбесартан и другите ангиотензинови антагонисти изглежда са по-малко ефективни по отношение на понижаването на кръвното налягане при индивидите от черната раса, в сравнение с останалите, вероятно поради по-широко разпространение на ниско ниво на ренин в хипертоничната популация от черната раса (вж. точка 5.1).

Бременност: лечение с ангиотензин II рецепторни антагонисти (АПРАs) не трябва да се започва по време на бременност. Пациентките, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност, освен ако продължително лечение с АПРАs е крайно наложително. Когато се установи бременност, лечението с АПРАs трябва незабавно да се прекрати и ако е подходящо, да се започне алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).

Лактоза: този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки вродени проблеми като галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Педиатрична популация: ирбесартан е проучван при педиатрична популация на възраст от 6 до 16 години, но наличните данни са недостатъчни, за да се разшири употребата и при деца, до получаването на допълнителни данни (вж. точки 4.8, 5.1 и 5.2).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Диуретици и други антихипертензивни средства: другите антихипертензивни средства може да повишат хипотензивните ефекти на ирбесартан; въпреки това, ирбесартан е прилаган безопасно заедно с други антихипертензивни средства, като бета-блокери, дълго-действащи блокери на

калциевите канали и тиазидни диуретици. Предшестващото лечение с висока доза диуретици, може да доведе до появата на хиповолемиа и риск от хипотония, при започване на лечението с Sabertvel (вж. точка 4.4).

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин ангиотензин алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, хиперкалиемиа и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Калиеви добавки и калий-съхраняващи диуретици: въз основа на опита с употребата на други лекарствени продукти, повлияващи ренин-ангиотензиновата система, едновременното приложение с калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта, съдържащи калий или други лекарствени продукти, които може да повишат серумните нива на калия (напр. хепарин), може да доведе до повишаване на серумния калий, поради което не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Литий: докладвано е обратимо повишаване на серумните концентрации на литий и литиева токсичност, при едновременното приложение на литий и инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим. Подобни ефекти при ирбесартан са докладвани много рядко. Ето защо, тази комбинация не се препоръчва (вж. точка 4.4). Ако тази комбинация е доказано необходима, то се препоръчва внимателно проследяване на серумните нива на лития.

Нестероидни противовъзпалителни средства: при едновременната употреба на ангиотензин-II антагонисти и нестероидни противовъзпалителни средства (като селективни COX-2 инхибитори, ацетилсалицилова киселина (> 3 g/дневно) и неселективни НПВС), може да настъпи намаляване на антихипертензивния ефект.

Подобно на АСЕ инхибиторите, едновременното приложение на ангиотензин II антагонисти и нестероидни противовъзпалителни средства може да доведе до повишаване на риска от влошаване на бъбречната функция, включително възможността за поява на остра бъбречна недостатъчност, повишение на серумния калий, особено при пациенти с предшестващо увреждане на бъбречната функция. Комбинирането трябва да става с повишено внимание, особено при пациентите в напреднала възраст. Пациентите трябва да бъдат съответно хидратирани, като е необходимо проследяване на бъбречната функция след започване на комбинираното лечение и периодично след това.

Допълнителна информация относно взаимодействията на ирбесартан: при клинични проучвания, фармакокинетиката на ирбесартан не е повлияна от хидрохлоротиазид. Ирбесартан се метаболизира основно с помощта на CYP2C9 и в по-малка степен чрез глюкурониране. Не са наблюдавани значими фармакокинетични и фармакодинамични взаимодействия при едновременното приложение на ирбесартан с варфарин, лекарственият продукт се метаболизира с помощта на CYP2C9. Ефектите на индукторите на CYP2C9 като, рифампицин върху фармакокинетиката на ирбесартан, не са проучени. Фармакокинетиката на дигоксин не се променя при едновременно приложение с ирбесартан.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност:

Употребата на АПРАs не се препоръчва по време на първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на АПРАs е противопоказана по време на втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни относно риска от тератогенност след експозиция на АСЕ инхибитори по време на първия триместър на бременността не са убедителни. Все пак леко увеличение на риска не може да бъде изключено. Докато няма контролирани епидемиологични

данни относно риска от употреба на ангиотензин II рецепторни антагонисти (АПРАs), подобни рискове могат да съществуват и при този клас лекарства. Ако продължителното лечение с АПРАs не е крайно наложително, пациентките, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност. Когато се установи бременност, лечението с АПРАs трябва незабавно да се прекрати и ако е подходящо, да се започне алтернативно лечение.

Известно е, че експозицията на АПРАs по време на втори и трети триместър индуцира фетотоксичност при хора (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия). (вж. точка 5.3).

В случай, че АПРАs са прилагани през втория триместър на бременността, препоръчва се ехографско изследване на бъбречната функция и черепа.

Новородените, чиито майки са приемали АПРАs, трябва строго да се наблюдават за хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Кърмене:

Тъй като не е налична информация относно употребата на Sabervel по време на кърмене, Sabervel не се препоръчва, а се предпочитат алтернативни терапии с по-добре установен профил на безопасност по време на кърмене, особено при кърмене на новородено или преждевременно родено дете.

Не е известно дали ирбесартан или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при пълхове, показват екскреция на ирбесартан или неговите метаболити в млякото (за подробности вж. точка 5.3).

Фертилитет

Ирбесартан няма ефект върху фертилитета на третирани пълхове и тяхното потомство, до дозови нива причиняващи първите симптоми на токсичност при родителите (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Въз основа на фармакодинамичните свойства, не се очаква ирбесартан да повлияе тези способности. В случай на шофиране или работа с машини, трябва да се има предвид възможността за поява на замаяност или отпадналост, по време на лечението.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

При плацебо-контролирани изпитвания при пациенти с хипертония, общата честота на нежеланите събития не е била различна при групата на ирбесартан (56,2%) и плацебо групата (56,5%). Преустановяване поради появата на клинични или лабораторни нежелани събития е наблюдавано по-рядко при пациенти, лекувани с ирбесартан (3,3%) отколкото при пациенти на плацебо (4,5%). Честотата на нежеланите събития не е била свързана с дозата (в препоръчаната схема на дозиране), пола, възрастта, расата или продължителността на лечението.

При пациенти с диабет и хипертония с микроалбуминурия и нормална бъбречна функция, са докладвани случаи на световъртеж в изправено положение и ортостатична хипотония при 0,5% от пациентите (т.е. нечесто), но по-често в сравнение с плацебо групата.

Следващата таблица представя нежеланите лекарствени реакции, докладвани при плацебо-контролирани изпитвания, при които 1 965 пациенти с хипертония са получавали ирбесартан. Термините, отбелязани със звезда (*) отговарят на нежелани реакции, докладвани

допълнително в > 2% от пациентите с диабет и хипертония с хронична бъбречна недостатъчност и изявена протеинурия, по-често от плацебо групата.

Честотата на представените по-долу нежеланите реакции е определена както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тежестта.

По време на пост-маркетинговия период са наблюдавани описаните по-долу допълнителни нежелани реакции. Те са получени от спонтанни съобщения.

Нарушения на имунната система:

С неизвестна честота: реакции на свръхчувствителност, като ангиоедем, обрив, уртикария.

Нарушения на метаболизма и храненето:

С неизвестна честота: хиперкалиемия

Нарушения на нервната система:

Чести: замаяност, замайване при изправяне*

С неизвестна честота: световъртеж, главоболие

Нарушения на ухото и лабиринта:

С неизвестна честота: шум в ушите

Сърдечни нарушения:

Нечести: тахикардия

Съдови нарушения:

Чести: ортостатична хипотония*

Нечести: зачервяване

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

Нечести: кашлица

Стомашно-чревни нарушения:

Чести: гадене/повръщане

Нечести: диария, диспепсия/киселини

С неизвестна честота: нарушение във вкуса

Хепато-билиарни нарушения:

Нечести: жълтеница

С неизвестна честота: хепатит, нарушена чернодробна функция

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

С неизвестна честота: левкоцитокластен васкулит

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:

Чести: мускулно-скелетна болка*

С неизвестна честота: артралгия, миалгия (в някои случаи съпроводена с повишени плазмени нива на креатин киназата), мускулни крампи

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:

С неизвестна честота: нарушена бъбречна функция, включително случаи на бъбречна недостатъчност при пациентите с риск (вж. точка 4.4)

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:

Нечести: сексуална дисфункция

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Чести: умора

Нечести: болка в областта на гръдния кош

Изследвания:

Много чести: Хиперкалиемия* се наблюдава по-често при пациентите с диабет, лекувани с ирбесартан, в сравнение с плацебо. При пациенти с диабет и хипертония с микроалбуминурия и нормална бъбречна функция, хиперкалиемия ($\geq 5,5$ mEq/L) се наблюдава при 29,4% от пациентите от групата на ирбесартан 300 mg и при 22% от пациентите от групата на плацебо. При пациенти с диабет и хипертония с хронична бъбречна недостатъчност и изявена протеинурия, хиперкалиемия ($\geq 5,5$ mEq/L) се наблюдава при 46,3% от пациентите от групата на ирбесартан и при 26,3% от пациентите от групата на плацебо.

Чести: значително повишение на плазмената креатин киназа е наблюдавано често (1,7%) при лекуваните с ирбесартан пациенти. Нито един от тези случаи не е бил свързан с клинично проявени мускулноскелетни събития. При 1,7% от пациентите с хипертония с напреднала диабетна нефропатия, лекувани с ирбесартан, е наблюдавано понижаване на хемоглобина*, което не е било клинично значимо

Педиатрична популация:

В рандомизирано проучване при 318 деца и юноши с хипертония на възраст от 6 до 16 години, са наблюдавани следните нежелани реакции, по време на 3-седмичната двойно-сляпа фаза: главоболие (7,9%), хипотония (2,2%), замаяност (1,9%), кашлица (0,9%). По време на 26-седмичния отворен период на това проучване, най-често наблюдаваните отклонения в лабораторните показатели са били повишение на креатинина (6,5%) и повишение на стойностите на СК при 2% от децата, приемащи лечението.

4.9 Предозиране

Опитът при възрастни, експозирани на дози до 900 mg/дневно за 8 седмици не е показал наличието на токсичност. Най-вероятните прояви при предозиране са очаква да бъдат хипотония и тахикардия; възможна е и появата на брадикардия при предозиране. Няма специфична информация по отношение на лечението при предозиране с Sabervel. Пациентът трябва да бъде внимателно проследяван, като лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо. Препоръчва се предизвикването на повръщане и/или стомашна промивка. Активният въглен може да бъде полезен при лечение на предозирането. Ирбесартан не се отделя чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Ангиотензин-II антагонисти, самостоятелно
АТС код: C09C A04.

Механизъм на действие: Ирбесартан е мощен, перорален, селективен ангиотензин-II рецепторен (тип AT₁) антагонист. Очаква се блокиране на цялостното действие на ангиотензин-II, медирано от AT₁ рецептора, независимо от източника или пътя на синтез на ангиотензин-II. Селективният антагонизъм спрямо ангиотензин-II (AT₁) рецепторите води до повишаване на плазмените нива на ренин и ангиотензин-II и понижаване на плазмената концентрация на алдостерон. Серумните нива на калий не се променят значително, при самостоятелното

приложение на ирбесартан в терапевтични дози. Ирбесартан не инхибира АСЕ (киназа-II), ензим, който генерира ангиотензин и също разгражда брадикинина до неактивни метаболити.

Ирбесартан не изисква метаболитно активиране за проявяване на своето действие.

Клинична ефикасност:

Хипертония

Ирбесартан понижава кръвното налягане при минимална промяна на сърдечната честота. Понижаването на кръвното налягане е доза-зависимо при еднократен дневен прием с тенденция към достигане на плато при дози над 300 mg. Дози от 150-300 mg веднъж дневно, понижават кръвното налягане в легнало или изправено положение (в продължение на 24 часа от приема) със средно 8-13/5-8 mm Hg (систолично/диастолично) повече, в сравнение с плацебо. Максимално понижение на кръвното налягане се достига в рамките на 3-6 часа след приема, като антихипертензивното действие продължава най-малко 24 часа. На 24-ия час понижението на кръвното налягане е 60-70% от съответният максимален отговор по отношение на дисистоличното и систоличното налягане, при употреба в препоръчаната доза. Еднократния дневен прием на 150 mg води до най-ниска стойност и среден 24 часов отговор, подобни на тези при приложение на същата доза, разделена на два отделни приема.

Понижаващият кръвното налягане ефект на ирбесартан се проявява в рамките на 1-2 седмици, като максимален ефект настъпва 4-6 седмици след началото на лечението.

Антихипертензивните ефекти се запазват при продължително лечение. След преустановяване на лечението, кръвното налягане постепенно се връща към предишните си стойности. Не е наблюдавана т.н. „ребаунд“ хипертония.

Понижаващите кръвното налягане ефекти на ирбесартан и тиазидните диуретици са адитивни. При пациенти, при които не е постигнат контрол при самостоятелното приложение на ирбесартан, добавянето на ниска доза хидрохлоротиазид (12,5 mg) към еднократния прием на ирбесартан, води до допълнително понижаване на кръвното налягане от порядъка на 7-10/3-6 mm Hg (систолично/диастолично), спрямо плацебо.

Ефикасността на ирбесартан не се повлиява от възрастта или пола. Подобно на другите лекарствени продукти, повлияващи системата ренин-ангиотензин, хипертоничните пациенти от черната раса се повлияват значително по-слабо при монотерапия с ирбесартан. При приложението на ирбесартан заедно с ниска доза хидрохлоротиазид (напр. 12,5 mg дневно), антихипертензивният отговор при пациентите от черната раса е подобен на този постигнат при пациентите от бялата раса.

Не са наблюдавани клинично значими ефекти върху серумната концентрация на пикочната киселина или отделянето на пикочната киселина с урината.

Педиатрична популация

Понижението на кръвното налягане при доза на ирбесартан 0,5 mg/kg (ниска), 1,5 mg/kg (средна) и 4,5 mg/kg (висока) е проучено при 318 деца и юноши на възраст от 6 до 16 години с хипертония или с риск от хипертония (диабет, фамилен анамнез за хипертония), за период от 3 седмици. В края на 3-седмичния период, средното понижаване спрямо изходното при първичната променлива на ефикасността, най-ниската стойност на систоличното кръвно налягане в седнало положение (SeSBP), е било 11,7 mmHg (ниска доза), 9,3 mmHg (средна доза), 13,2 mmHg (висока доза). Не е установена значима разлика между тези дози. Средната промяна спрямо най-ниските стойности на диастоличното кръвно налягане в седнало положение (SeDBP) е както следва: 3,8 mmHg (ниска доза), 3,2 mmHg (средна доза), 5,6 mmHg (висока доза). През следващите две седмици, през които пациентите са рандомизирани отново да приемат или активен лекарствен продукт или плацебо, при пациентите от групата на плацебо е наблюдавано повишение от порядъка на 2,4 и 2,0 mmHg за SeSBP и SeDBP, в сравнение с промяна от +0,1 и -0,3 mmHg, съответно при всички дози ирбесартан (вж. точка 4.2).

Хипертония и диабетна нефропатия при диабет тип 2

Проучването "Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)" показва, че ирбесартан намалява прогресирането на нефропатията при пациентите с хронична бъбречна недостатъчност и значима протеинурия. IDNT е двойно-сляпо, контролирано проучване върху заболяемостта и

смъртността, сравняващо ирбесартан, амлодипин и плацебо. При 1 715 пациенти с хипертония и диабет тип 2, протеинурия ≥ 900 mg/дневно и серумен креатинин 1,0-3,0 mg/dl, е оценен дългосрочният ефект (средно 2,6 години) на ирбесартан върху прогресирането на бъбречното заболяване и всички случаи на смърт. Пациентите са титрирани от 75 mg като начална доза до 300 mg като поддържаща доза ирбесартан, от 2,5 mg до 10 mg амлодипин или плацебо, в зависимост от поносимостта. Пациентите от всички терапевтични групи, са получавали от 2 до 4 антихипертензивни средства (напр., диуретици, бета блокери, алфа блокери) за постигане на желаното кръвно налягане от $\leq 135/85$ mmHg или 10 mmHg понижение на систолното налягане, спрямо изходните стойности > 160 mmHg. При 60% от пациентите от групата на плацебо, тези стойности на кръвното налягане са постигнати, като тези резултати са съответно 76% и 78% при групата на ирбесартан и амлодипин. Ирбесартан значително редуцира относителния риск при първичната комбинирана крайна точка от удвояване на серумния креатинин, крайна степен на бъбречна недостатъчност или обща смъртност. Приблизително 33% от пациентите от групата на ирбесартан, постигат първичната комбинирана крайна точка по отношение на бъбречното заболяване, в сравнение с 39% и 41% при плацебо групата и групата на амлодипин [20% редукция на относителния риск спрямо плацебо ($p = 0,024$) и 23% понижение на относителния риск, спрямо амлодипин ($p = 0,006$)]. При анализ на отделните компоненти на първичната крайна точка, не е наблюдаван ефект върху всички случаи със смъртен изход, за разлика от наблюдаваната редукция на случаите с крайна бъбречна недостатъчност и значителна редукция на случаите с удвояване на серумния креатинин.

Направена е и оценка на ефекта от лечението в отделните подгрупи, групирани според пола, расата, възрастта, продължителността на диабета, изходните стойности на кръвното налягане, серумния креатинин и степента на отделяне на албумин. При подгрупите на жените и пациентите от черната раса, които са представлявали съответно 32% и 26% от общата популация, не е наблюдаван благоприятен ефект върху бъбреците въпреки, че интервала на доверителност не го изключва. По отношение на вторичната крайна точка, включваща фатални и нефатални сърдечно-съдови събития, не е наблюдавана разлика между трите групи на общата популация въпреки, че е наблюдавано повишаване честотата на нефатален инфаркт на миокарда при жените и намаляване честотата на нефатален инфаркт на миокарда при мъжете в групата на ирбесартан, спрямо групата на плацебо. Едно повишаване честотата на нефатален инфаркт на миокарда и инсулт, е наблюдавано при жените от групата на ирбесартан, спрямо тези от групата на амлодипин, докато случаите на хоспитализация в резултат на сърдечна недостатъчност са намалели за цялата популация. Въпреки това, не е намерено точно обяснение на тези резултати при жените.

Проучването "Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus (IRMA 2)" показва, че ирбесартан 300 mg забавя прогресирането на значимата протеинурия при пациенти с микроалбуминурия. IRMA 2 е плацебо-контролирано, двойно сляпо проучване върху заболяемостта при 590 пациента с диабет тип 2, микроалбуминурия (30-300 mg/day) и нормална бъбречна функция (серумен креатинин $\leq 1,5$ mg/dl при мъжете и $< 1,1$ mg/dl при жените). Проучването оценява дългосрочните ефекти на (2 години) на ирбесартан върху прогресията до клинично значима протеинурия (степен на отделяне на албумин в урината (UAER) > 300 mg/дневно и повишение на UAER с най-малко 30% спрямо изходните стойности). Предварително определената цел по отношение на кръвното налягане е $\leq 135/85$ mmHg. Допълнителни антихипертензивни средства (с изключение на ACE инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти и дихидропиридинови калциеви блокери) са добавяни, при необходимост, за подпомагане постигането на предварително определеното желано кръвно налягане. Докато при всички групи пациенти на лечение са постигнати сходни стойности на кръвното налягане, при по-малко пациенти от групата на ирбесартан 300 mg (5,2%), в сравнение с плацебо (14,9%) или групата на ирбесартан 150 mg (9,7%) е постигната крайната точка по отношение на клинично значимата протеинурия, показвайки 70% редукция на относителния риск спрямо плацебо ($p = 0,0004$), при по-високата доза. Съпътстващо подобрене на скоростта на гломерулна филтрация (GFR) не е наблюдавано през първите три месеца от лечението. Забавяне на прогресията до клинично значима протеинурия е наблюдавано най-рано на третия месец и е продължило повече от 2 години. Регресия до

нормоалбуминурия (< 30 mg/дневно) е наблюдавана по-често при групата на ирбесартан 300 mg (34%), с равнение с групата на плацебо (21%).

Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните) – проучват употребата на комбинацията от ACE инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчносъдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи. VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.

Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.

ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

5.2 Фармакокинетични свойства

След перорално приложение, ирбесартан се абсорбира добре: проучванията върху абсолютната бионаличност показват стойности от порядъка на 60-80%. Едновременния прием на храна не променя значително бионаличността на ирбесартан. Свързването с плазмените протеини е около 96%, като свързването с компонентите на кръвните клетки е незначително. Обемът на разпределение е 53 - 93 литра. След перорално или интравенозно приложение на ¹⁴C ирбесартан, 80-85% от плазмената радиоактивност се дължи на непроменения ирбесартан. Ирбесартан се метаболизира в черния дроб чрез конюгиране и окисление. Основният циркулиращ метаболит е ирбесартан глюкуронид (около 6%). *In vitro* проучванията показват, че ирбесартан се окислява основно с помощта на цитохром P450 ензима CYP2C9; изоензима CYP3A4 има пренебрежимо малък ефект.

Ирбесартан показва линейна и пропорционална на дозата фармакокинетика в дозов обхват от 10 до 600 mg. При перорално приложение на доза превишаваща 600 mg (два пъти по-висока от максималната препоръчвана доза) е наблюдавана по-малка от пропорционалната абсорбция; механизма на това не е известен. Пикови плазмени концентрации се достигат 1,5 - 2 часа след приема. Тоталният телесен и ренален клирънс е съответно 157 - 176 и 3 - 3,5 ml/min. Терминалният елиминационен полуживот на ирбесартан е 11 - 15 часа. Стационарни плазмени концентрации се постигат в рамките на 3 дни след започване на лечението при режим на еднократен дневен прием. При многократно приложение на дози, приемани веднъж дневно е наблюдавано ограничено акумулиране на ирбесартан (< 20%). В проучване, са наблюдавани в

известна степен по-високи плазмени концентрации на ирбесартан при жени с хипертония. Въпреки това, не са наблюдавани различия по отношение на елиминационния полуживот и акумулирането на ирбесартан. Не е необходимо адаптиране на дозата при пациентите от женски пол. Стойностите на AUC и C_{max} на ирбесартан, също са по-високи в известна степен при пациентите в напреднала възраст (≥ 65 години), в сравнение с младите индивиди (18 - 40 години). Въпреки това, терминалният елиминационен полуживот не е променен значително. Не е необходимо адаптиране на дозата при пациентите в напреднала възраст. Ирбесартан и неговите метаболити се елиминират както чрез жлъчката, така и чрез бъбреците. След перорално или интравенозно приложение на ^{14}C ирбесартан, около 20% от радиоактивността се установява в урината, а останалата във фекалиите. По-малко от 2% от дозата се отделя в урината като непроменен ирбесартан.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на ирбесартан е оценена при 23 деца с хипертония след еднократно или многократно приложение на ирбесартан (2 mg/kg) до максимална дневна доза 150 mg, за четири седмици. От тези 23 деца, 21 са били годни за сравняване на фармакокинетиката с тази на възрастните (12 деца на възраст над 12 години, девет деца на възраст между 6 и 12 години). Резултатите показват, че C_{max} , AUC и скоростта на отделяне са сравними с тези наблюдавани при възрастни, приемащи 150 mg ирбесартан дневно. Ограничено акумулиране на ирбесартан (18%) в плазмата е наблюдавано при многократно приложение на дози, приемани веднъж дневно.

Бъбречно увреждане: при пациентите с бъбречно увреждане или такива на хемодиализа, фармакокинетичните параметри на ирбесартан не са променени значително. Ирбесартан не се отделя с помощта на хемодиализа.

Чернодробно увреждане: при пациентите с лека до умерена цироза, фармакокинетичните параметри на ирбесартан не са променени значително. Не са провеждани проучвания при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Няма данни за абнормна системна токсичност или токсичност по отношение на таргетните органи, при прием на определените в клиничната практика дози. По време на неклиничните проучвания върху безопасността, приемът на високи дози ирбесартан (≥ 250 mg/kg/дневно при плъхове и ≥ 100 mg/kg/дневно при маймуни от рода макак) е довел до понижаване на параметрите, свързани с червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит). При много високи дози (≥ 500 mg/kg/дневно) дегенеративни промени в бъбреците (като интерстициален нефрит, разширение на тубулите, базофилни тубули, повишаване на плазмените концентрации на уреята и креатинина) са причинени от ирбесартан при плъхове и маймуни от рода макак, като тези промени са определени като вторични, в резултат на хипотензивните ефекти на лекарствения продукт, водещи до понижена бъбречна перфузия. Освен това, ирбесартан води до хиперплазия/хипертрофия на юкстрагломеруларните клетки (при плъхове, при ≥ 90 mg/kg/дневно и при маймуни от рода макак, при ≥ 10 mg/kg/дневно). Всички тези промени, са определени като резултат от фармакологичното действие на ирбесартан. В терапевтични дози, приложението на ирбесартан при хора, изглежда не води до значима хиперплазия/хипертрофия на юкстрагломеруларните клетки.

Няма данни за наличието на мутагенен, кластогенен или карциногенен ефект.

При проучвания при мъжки и женски плъхове, характеристиките на фертилитета и репродуктивността не са били засегнати, дори при перорални дози на ирбесартан, причиняващи значителна токсичност при родителите (от 50 до 650 mg/kg/дневно), включващи смъртност при най-високата доза. Не са наблюдавани значими ефекти върху броя на жълтите тела, имплантатите или живите фетуси. Ирбесартан не засяга преживяемостта, развитието или репродуктивността на потомството. Проучвания при животни показват, че радиоактивно

белязан ирбесартан се открива във фетуси на плъхове и зайци. Ирбесартан се екскретира в млякото на кърмещи плъхове.

Проучванията при животни с ирбесартан, показват преходни токсични ефекти (увеличение на бъбречното легенче, хидроуретер или подкожен оток) при фетуси на плъхове, които преминават след раждането. При зайци, аборт или ранна резорбция са наблюдавани при дози, водещи до значителна токсичност за майката, включително смърт. Не са наблюдавани тератогенни ефекти при плъхове или зайци.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката:
Лактоза монохидрат
Микрокристална целулоза
Кроскармелоза натрий
Силициев диоксид, колоиден безводен
Хипромелоза
Магнезиев стеарат.

Филмово покритие:
Хипромелоза
Титанов диоксид (E171)
Макрогол 400.

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

4 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Картонена опаковка с 28, 56, 90 или 98 филмирани таблетки в PVC/PVDC-алуминий/PVDC блистери.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне или работа

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

Гърция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/765/001

EU/1/12/765/002

EU/1/12/765/007

EU/1/12/765/010

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ /ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо Разрешаване : 13 април 2012 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Sabervel 150 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕНИ И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg ирбесартан (*irbesartan*).

Помощни вещества с известен ефект:

40 mg лактоза монохидрат на филмирана таблетка.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Бяла, вдлъбната, кръгла, филмирана таблетка с диаметър 9 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Sabervel показан за лечение на есенциална хипертония при възрастни. Той също така е показан и за лечение на бъбречно заболяване при възрастни пациенти с хипертония и захарен диабет тип 2, като част от схема за антихипертензивно лечение (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Обичайната препоръчвана начална и поддържаща доза е 150 mg веднъж дневно, с или без храна. Sabervel в доза от 150 mg веднъж дневно, обикновено води до по-добър 24 часов контрол на кравното налягане, в сравнение със 75 mg. Въпреки това, може да се обмисли започване на лечението със 75 mg, особено при пациенти на хемодиализа или възрастни пациенти над 75 годишна възраст.

При пациенти, при които не е постигнат желания контрол с доза от 150 mg веднъж дневно, дозата на Sabervel може да бъде повишена до 300 mg, или да бъде добавено друго антихипертензивно средство (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1). В частност, добавянето на диуретик, като хидрохлоротиазид е показало допълнителен ефект към този на Sabervel (вж. точка 4.5).

При хипертоници с диабет тип 2, лечението трябва да бъде започнато със 150 mg ирбесартан веднъж дневно и титрирано до 300 mg веднъж дневно, като предпочитана поддържаща доза за лечение на бъбречното заболяване.

Благоприятният ефект на Sabervel върху бъбреците при пациенти с хипертония и диабет тип 2 е установен с помощта на проучвания, при които ирбесартан е използван като допълнително лечение към други антихипертензивни средства, при необходимост, за достигане на желаното кръвно налягане (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

Специални популации

Бъбречно увреждане: не е необходима промяна на дозата при пациенти с увредена бъбречна функция. По-ниска начална доза (75 mg) трябва да се има предвид при пациентите, подложени на хемодиализа (вж. точка 4.4).

Чернодробно увреждане: не е необходима промяна на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. Няма клиничен опит при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Пациенти в напреднала възраст: въпреки необходимостта от обмисляне на започване на лечението със 75 mg при пациенти на възраст над 75 години, обикновено не се налага адаптиране на дозата при пациентите в напреднала възраст.

Педиатрична популация: безопасността и ефикасността на Sabervel при деца от 0 до 18-годишна възраст не е установена. Наличната до момента информация е описана в точки 4.8, 5.1 и 5.2, но не могат да бъдат направени препоръки относно дозировката.

Начин на приложение

За перорална употреба.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някои от помощните вещества (вж. точка 6.1).

Втори и трети триместри на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6).

Едновременната употреба на Sabervel с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (вж. точки 4.5 и 5.1).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Намален втресъдов обем: симптоматична хипотония, особено след първата доза може да възникне при пациенти с недостатъчен втресъдов обем и/или недостиг на натрий в резултат на интензивно диуретично лечение, диета с ограничен прием на сол, диария или повръщане. Тези състояния трябва да бъдат коригирани преди приема на Sabervel.

Реноваскуларна хипертония: съществува повишен риск от тежка хипотония и бъбречна недостатъчност, в случай, че пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на единствения функциониращ бъбрек, бъдат лекувани с лекарствени продукти повлияващи ренин-ангиотензин-алдостерон системата. Въпреки, че това не е документирано при Sabervel, подобен ефект трябва да се очаква и при ангиотензин-II рецепторните антагонисти.

Бъбречно увреждане и бъбречна трансплантация: в случай, че Sabervel се прилага при пациенти с нарушена бъбречна функция, се препоръчва периодично проследяване на серумните нива на калий и креатинина. Няма опит с приложението на Sabervel при пациенти със скорошна бъбречна трансплантация.

Хипертонични пациенти с диабет тип 2 и бъбречно заболяване: ефектите на ирбесартан върху бъбречните и сърдечно-съдови събития не са еднородни във всички подгрупи, при направен анализ на проучване при пациенти с напреднало бъбречно заболяване. Освен това, има данни за по-малък благоприятен ефект при жените и индивидите, които не са от бялата раса (вж. точка 5.1).

Двойно блокиране на ренин ангиотензин -алдостероновата система (РААС)

Има данни, че едновременната употреба на ACE инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на ACE инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).

Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да

става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

Хиперкалиемия: както при другите лекарствени продукти повлияващи системата ренин-ангиотензин алдостерон, хиперкалиемия може да възникне и по време на лечението с Sabervel, особено при наличието на бъбречно увреждане, значителна протеинурия поради диабетна нефропатия и/или сърдечна недостатъчност. Препоръчва се редовно проследяване на серумния калий при пациентите с риск (вж. точка 4.5).

Литий: не се препоръчва комбинирането на литий и Sabervel (вж. точка 4.5).

Аортна стеноза и стеноза на митралната клапа, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия: както и при останалите вазодилататори, необходимо е повишено внимание при пациентите страдащи от аортна стеноза или стеноза на митралната клапа или обструктивна хипертрофична кардиомиопатия.

Първичен алдостеронизъм: пациентите с първичен алдостеронизъм обикновено не отговарят на антихипертензивни лекарствени продукти, действащи чрез инхибиране на системата ренин-ангиотензин. Ето защо, не се препоръчва употребата на Sabervel.

Общи: пациентите, чийто съдов тонус и бъбречна функция зависят предимно от активността на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (напр. пациенти с тежка конгестивна сърдечна недостатъчност или подлежащо бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречната артерия), лечението с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим или ангиотензин-II рецепторни антагонисти, повлияващи тази система, са свързани с остра хипотония, азотемия, олигоурия или рядко остра бъбречна недостатъчност. Както при останалите антихипертензивни средства, прекомерното понижаване на кръвното налягане при пациентите с исхемична кардиопатия или исхемично сърдечно-съдово заболяване, може да бъде резултат от инфаркт на миокарда или инсулт.

Подобно на инхибиторите на ангиотензин конвертиращия ензим, ирбесартан и другите ангиотензинови антагонисти изглежда са по-малко ефективни по отношение на понижаването на кръвното налягане при индивидите от черната раса, в сравнение с останалите, вероятно поради по-широко разпространение на ниско ниво на ренин в хипертоничната популация от черната раса (вж. точка 5.1).

Бременност: лечение с ангиотензин II рецепторни антагонисти (АПРАs) не трябва да се започва по време на бременност. Пациентките, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност, освен ако продължително лечение с АПРАs е крайно наложително. Когато се установи бременност, лечението с АПРАs трябва незабавно да се прекрати и ако е подходящо, да се започне алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).

Лактоза: този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки вродени проблеми като галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Педиатрична популация: ирбесартан е проучван при педиатрична популация на възраст от 6 до 16 години, но наличните данни са недостатъчни, за да се разшири употребата и при деца, до получаването на допълнителни данни (вж. точки 4.8, 5.1 и 5.2).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Диуретици и други антихипертензивни средства: другите антихипертензивни средства може да повишат хипотензивните ефекти на ирбесартан; въпреки това, ирбесартан е прилаган безопасно заедно с други антихипертензивни средства, като бета-блокери, дълго-действащи блокери на

калциевите канали и тиазидни диуретици. Предшестващото лечение с висока доза диуретици, може да доведе до появата на хиповолемиа и риск от хипотония, при започване на лечението с Sabetvel (вж. точка 4.4).

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин ангиотензин алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, хиперкалиемиа и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Калиеви добавки и калий-съхраняващи диуретици: въз основа на опита с употребата на други лекарствени продукти, повлияващи ренин-ангиотензиновата система, едновременното приложение с калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта, съдържащи калий или други лекарствени продукти, които може да повишат серумните нива на калия (напр. хепарин), може да доведе до повишаване на серумния калий, поради което не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Литий: докладвано е обратимо повишаване на серумните концентрации на литий и литиева токсичност, при едновременното приложение на литий и инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим. Подобни ефекти при ирбесартан са докладвани много рядко. Ето защо, тази комбинация не се препоръчва (вж. точка 4.4). Ако тази комбинация е доказано необходима, то се препоръчва внимателно проследяване на серумните нива на лития.

Нестероидни противовъзпалителни средства: при едновременната употреба на ангиотензин-II антагонисти и нестероидни противовъзпалителни средства (като селективни COX-2 инхибитори, ацетилсалицилова киселина (> 3 g/дневно) и неселективни НПВС), може да настъпи намаляване на антихипертензивния ефект.

Подобно на АСЕ инхибиторите, едновременното приложение на ангиотензин II антагонисти и нестероидни противовъзпалителни средства може да доведе до повишаване на риска от влошаване на бъбречната функция, включително възможността за поява на остра бъбречна недостатъчност, повишение на серумния калий, особено при пациенти с предшестващо увреждане на бъбречната функция. Комбинирането трябва да става с повишено внимание, особено при пациентите в напреднала възраст. Пациентите трябва да бъдат съответно хидратирани, като е необходимо проследяване на бъбречната функция след започване на комбинираното лечение и периодично след това.

Допълнителна информация относно взаимодействията на ирбесартан: при клинични проучвания, фармакокинетиката на ирбесартан не е повлияна от хидрохлоротиазид. Ирбесартан се метаболизира основно с помощта на CYP2C9 и в по-малка степен чрез глюкурониране. Не са наблюдавани значими фармакокинетични и фармакодинамични взаимодействия при едновременното приложение на ирбесартан с варфарин, лекарственият продукт се метаболизира с помощта на CYP2C9. Ефектите на индукторите на CYP2C9 като, рифампицин върху фармакокинетиката на ирбесартан, не са проучени. Фармакокинетиката на дигоксин не се променя при едновременно приложение с ирбесартан.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност:

Употребата на АПРАs не се препоръчва по време на първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на АПРАs е противопоказана по време на втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни относно риска от тератогенност след експозиция на АСЕ инхибитори по време на първия триместър на бременността не са убедителни. Все пак леко увеличение на риска не може да бъде изключено. Докато няма контролирани епидемиологични

данни относно риска от употреба на ангиотензин II рецепторни антагонисти (АПРАs), подобни рискове могат да съществуват и при този клас лекарства. Ако продължителното лечение с АПРАs не е крайно наложително, пациентките, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност. Когато се установи бременност, лечението с АПРАs трябва незабавно да се прекрати и ако е подходящо, да се започне алтернативно лечение.

Известно е, че експозицията на АПРАs по време на втори и трети триместър индуцира фетотоксичност при хора (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия). (вж. точка 5.3).

В случай, че АПРАs са прилагани през втория триместър на бременността, препоръчва се ехографско изследване на бъбречната функция и черепа.

Новородените, чиито майки са приемали АПРАs, трябва строго да се наблюдават за хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Кърмене:

Тъй като не е налична информация относно употребата на Sabervel по време на кърмене, Sabervel не се препоръчва, а се предпочитат алтернативни терапии с по-добре установен профил на безопасност по време на кърмене, особено при кърмене на новородено или преждевременно родено дете.

Не е известно дали ирбесартан или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при пълхове, показват екскреция на ирбесартан или неговите метаболити в млякото (за подробности вж. точка 5.3).

Фертилитет

Ирбесартан няма ефект върху фертилитета на третирани пълхове и тяхното потомство, до дозови нива причиняващи първите симптоми на токсичност при родителите (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Въз основа на фармакодинамичните свойства, не се очаква ирбесартан да повлияе тези способности. В случай на шофиране или работа с машини, трябва да се има предвид възможността за поява на замаяност или отпадналост, по време на лечението.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

При плацебо-контролирани изпитвания при пациенти с хипертония, общата честота на нежеланите събития не е била различна при групата на ирбесартан (56,2%) и плацебо групата (56,5%). Преустановяване поради появата на клинични или лабораторни нежелани събития е наблюдавано по-рядко при пациенти, лекувани с ирбесартан (3,3%) отколкото при пациенти на плацебо (4,5%). Честотата на нежеланите събития не е била свързана с дозата (в препоръчаната схема на дозиране), пола, възрастта, расата или продължителността на лечението.

При пациенти с диабет и хипертония с микроалбуминурия и нормална бъбречна функция, са докладвани случаи на световъртеж в изправено положение и ортостатична хипотония при 0,5% от пациентите (т.е. нечесто), но по-често в сравнение с плацебо групата.

Следващата таблица представя нежеланите лекарствени реакции, докладвани при плацебо-контролирани изпитвания, при които 1 965 пациенти с хипертония са получавали ирбесартан. Термините, отбелязани със звезда (*) отговарят на нежелани реакции, докладвани

допълнително в > 2% от пациентите с диабет и хипертония с хронична бъбречна недостатъчност и изявена протеинурия, по-често от плацебо групата.

Честотата на представените по-долу нежеланите реакции е определена както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тежестта.

По време на пост-маркетинговия период са наблюдавани описаните по-долу допълнителни нежелани реакции. Те са получени от спонтанни съобщения.

Нарушения на имунната система:

С неизвестна честота: реакции на свръхчувствителност, като ангиоедем, обрив, уртикария.

Нарушения на метаболизма и храненето:

С неизвестна честота: хиперкалиемия

Нарушения на нервната система:

Чести: замаяност, замайване при изправяне*

С неизвестна честота: световъртеж, главоболие

Нарушения на ухото и лабиринта:

С неизвестна честота: шум в ушите

Сърдечни нарушения:

Нечести: тахикардия

Съдови нарушения:

Чести: ортостатична хипотония*

Нечести: зачервяване

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

Нечести: кашлица

Стомашно-чревни нарушения:

Чести: гадене/повръщане

Нечести: диария, диспепсия/киселини

С неизвестна честота: нарушение във вкуса

Хепато-билиарни нарушения:

Нечести: жълтеница

С неизвестна честота: хепатит, нарушена чернодробна функция

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

С неизвестна честота: левкоцитокластен васкулит

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:

Чести: мускулно-скелетна болка*

С неизвестна честота: артралгия, миалгия (в някои случаи съпроводена с повишени плазмени нива на креатин киназата), мускулни крампи

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:

С неизвестна честота: нарушена бъбречна функция, включително случаи на бъбречна недостатъчност при пациентите с риск (вж. точка 4.4)

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:

Нечести: сексуална дисфункция

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Чести: умора

Нечести: болка в областта на гръдния кош

Изследвания:

Много чести: Хиперкалиемия* се наблюдава по-често при пациентите с диабет, лекувани с ирбесартан, в сравнение с плацебо. При пациенти с диабет и хипертония с микроалбуминурия и нормална бъбречна функция, хиперкалиемия ($\geq 5,5$ mEq/L) се наблюдава при 29,4% от пациентите от групата на ирбесартан 300 mg и при 22% от пациентите от групата на плацебо. При пациенти с диабет и хипертония с хронична бъбречна недостатъчност и изявена протеинурия, хиперкалиемия ($\geq 5,5$ mEq/L) се наблюдава при 46,3% от пациентите от групата на ирбесартан и при 26,3% от пациентите от групата на плацебо.

Чести: значително повишение на плазмената креатин киназа е наблюдавано често (1,7%) при лекуваните с ирбесартан пациенти. Нито един от тези случаи не е бил свързан с клинично проявени мускулноскелетни събития. При 1,7% от пациентите с хипертония с напреднала диабетна нефропатия, лекувани с ирбесартан, е наблюдавано понижаване на хемоглобина*, което не е било клинично значимо

Педиатрична популация:

В рандомизирано проучване при 318 деца и юноши с хипертония на възраст от 6 до 16 години, са наблюдавани следните нежелани реакции, по време на 3-седмичната двойно-сляпа фаза: главоболие (7,9%), хипотония (2,2%), замаяност (1,9%), кашлица (0,9%). По време на 26-седмичния отворен период на това проучване, най-често наблюдаваните отклонения в лабораторните показатели са били повишение на креатинина (6,5%) и повишение на стойностите на СК при 2% от децата, приемащи лечението.

4.9 Предозиране

Опитът при възрастни, експозирани на дози до 900 mg/дневно за 8 седмици не е показал наличието на токсичност. Най-вероятните прояви при предозиране са очаква да бъдат хипотония и тахикардия; възможна е и появата на брадикардия при предозиране. Няма специфична информация по отношение на лечението при предозиране с Sabervel. Пациентът трябва да бъде внимателно проследяван, като лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо. Препоръчва се предизвикването на повръщане и/или стомашна промивка. Активният въглен може да бъде полезен при лечение на предозирането. Ирбесартан не се отделя чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Ангиотензин-II антагонисти, самостоятелно
АТС код: C09C A04.

Механизъм на действие: Ирбесартан е мощен, перорален, селективен ангиотензин-II рецепторен (тип AT₁) антагонист. Очаква се блокиране на цялостното действие на ангиотензин-II, медирано от AT₁ рецептора, независимо от източника или пътя на синтез на ангиотензин-II. Селективният антагонизъм спрямо ангиотензин-II (AT₁) рецепторите води до повишаване на плазмените нива на ренин и ангиотензин-II и понижаване на плазмената концентрация на алдостерон. Серумните нива на калий не се променят значително, при самостоятелното

приложение на ирбесартан в терапевтични дози. Ирбесартан не инхибира АСЕ (киназа-II), ензим, който генерира ангиотензин и също разгражда брадикинина до неактивни метаболити.

Ирбесартан не изисква метаболитно активиране за проявяване на своето действие.

Клинична ефикасност:

Хипертония

Ирбесартан понижава кръвното налягане при минимална промяна на сърдечната честота. Понижаването на кръвното налягане е доза-зависимо при еднократен дневен прием с тенденция към достигане на плато при дози над 300 mg. Дози от 150-300 mg веднъж дневно, понижават кръвното налягане в легнало или изправено положение (в продължение на 24 часа от приема) със средно 8-13/5-8 mm Hg (систолично/диастолично) повече, в сравнение с плацебо. Максимално понижение на кръвното налягане се достига в рамките на 3-6 часа след приема, като антихипертензивното действие продължава най-малко 24 часа. На 24-ия час понижението на кръвното налягане е 60-70% от съответният максимален отговор по отношение на дисистоличното и систоличното налягане, при употреба в препоръчаната доза. Еднократния дневен прием на 150 mg води до най-ниска стойност и среден 24 часов отговор, подобни на тези при приложение на същата доза, разделена на два отделни приема.

Понижаващият кръвното налягане ефект на ирбесартан се проявява в рамките на 1-2 седмици, като максимален ефект настъпва 4-6 седмици след началото на лечението.

Антихипертензивните ефекти се запазват при продължително лечение. След преустановяване на лечението, кръвното налягане постепенно се връща към предишните си стойности. Не е наблюдавана т.н. „ребаунд“ хипертония.

Понижаващите кръвното налягане ефекти на ирбесартан и тиазидните диуретици са адитивни. При пациенти, при които не е постигнат контрол при самостоятелното приложение на ирбесартан, добавянето на ниска доза хидрохлоротиазид (12,5 mg) към еднократния прием на ирбесартан, води до допълнително понижаване на кръвното налягане от порядъка на 7-10/3-6 mm Hg (систолично/диастолично), спрямо плацебо.

Ефикасността на ирбесартан не се повлиява от възрастта или пола. Подобно на другите лекарствени продукти, повлияващи системата ренин-ангиотензин, хипертоничните пациенти от черната раса се повлияват значително по-слабо при монотерапия с ирбесартан. При приложението на ирбесартан заедно с ниска доза хидрохлоротиазид (напр. 12,5 mg дневно), антихипертензивният отговор при пациентите от черната раса е подобен на този постигнат при пациентите от бялата раса.

Не са наблюдавани клинично значими ефекти върху серумната концентрация на пикочната киселина или отделянето на пикочната киселина с урината.

Педиатрична популация

Понижението на кръвното налягане при доза на ирбесартан 0,5 mg/kg (ниска), 1,5 mg/kg (средна) и 4,5 mg/kg (висока) е проучено при 318 деца и юноши на възраст от 6 до 16 години с хипертония или с риск от хипертония (диабет, фамилен анамнез за хипертония), за период от 3 седмици. В края на 3-седмичния период, средното понижението спрямо изходното при първичната променлива на ефикасността, най-ниската стойност на систоличното кръвно налягане в седнало положение (SeSBP), е било 11,7 mmHg (ниска доза), 9,3 mmHg (средна доза), 13,2 mmHg (висока доза). Не е установена значима разлика между тези дози. Средната промяна спрямо най-ниските стойности на диастоличното кръвно налягане в седнало положение (SeDBP) е както следва: 3,8 mmHg (ниска доза), 3,2 mmHg (средна доза), 5,6 mmHg (висока доза). През следващите две седмици, през които пациентите са рандомизирани отново да приемат или активен лекарствен продукт или плацебо, при пациентите от групата на плацебо е наблюдавано повишение от порядъка на 2,4 и 2,0 mmHg за SeSBP и SeDBP, в сравнение с промяна от +0,1 и -0,3 mmHg, съответно при всички дози ирбесартан (вж. точка 4.2).

Хипертония и диабетна нефропатия при диабет тип 2

Проучването "Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)" показва, че ирбесартан намалява прогресирането на нефропатията при пациентите с хронична бъбречна недостатъчност и значима протеинурия. IDNT е двойно-сляпо, контролирано проучване върху заболяемостта и

смъртността, сравняващо ирбесартан, амлодипин и плацебо. При 1 715 пациенти с хипертония и диабет тип 2, протеинурия ≥ 900 mg/дневно и серумен креатинин 1,0-3,0 mg/dl, е оценен дългосрочният ефект (средно 2,6 години) на ирбесартан върху прогресирането на бъбречното заболяване и всички случаи на смърт. Пациентите са титрирани от 75 mg като начална доза до 300 mg като поддържаща доза ирбесартан, от 2,5 mg до 10 mg амлодипин или плацебо, в зависимост от поносимостта. Пациентите от всички терапевтични групи, са получавали от 2 до 4 антихипертензивни средства (напр., диуретици, бета блокери, алфа блокери) за постигане на желаното кръвно налягане от $\leq 135/85$ mmHg или 10 mmHg понижение на систолното налягане, спрямо изходните стойности > 160 mmHg. При 60% от пациентите от групата на плацебо, тези стойности на кръвното налягане са постигнати, като тези резултати са съответно 76% и 78% при групата на ирбесартан и амлодипин. Ирбесартан значително редуцира относителния риск при първичната комбинирана крайна точка от удвояване на серумния креатинин, крайна степен на бъбречна недостатъчност или обща смъртност. Приблизително 33% от пациентите от групата на ирбесартан, постигат първичната комбинирана крайна точка по отношение на бъбречното заболяване, в сравнение с 39% и 41% при плацебо групата и групата на амлодипин [20% редукция на относителния риск спрямо плацебо ($p = 0,024$) и 23% понижение на относителния риск, спрямо амлодипин ($p = 0,006$)]. При анализ на отделните компоненти на първичната крайна точка, не е наблюдаван ефект върху всички случаи със смъртен изход, за разлика от наблюдаваната редукция на случаите с крайна бъбречна недостатъчност и значителна редукция на случаите с удвояване на серумния креатинин.

Направена е и оценка на ефекта от лечението в отделните подгрупи, групирани според пола, расата, възрастта, продължителността на диабета, изходните стойности на кръвното налягане, серумния креатинин и степента на отделяне на албумин. При подгрупите на жените и пациентите от черната раса, които са представлявали съответно 32% и 26% от общата популация, не е наблюдаван благоприятен ефект върху бъбреците въпреки, че интервала на доверителност не го изключва. По отношение на вторичната крайна точка, включваща фатални и нефатални сърдечно-съдови събития, не е наблюдавана разлика между трите групи на общата популация въпреки, че е наблюдавано повишаване честотата на нефатален инфаркт на миокарда при жените и намаляване честотата на нефатален инфаркт на миокарда при мъжете в групата на ирбесартан, спрямо групата на плацебо. Едно повишаване честотата на нефатален инфаркт на миокарда и инсулт, е наблюдавано при жените от групата на ирбесартан, спрямо тези от групата на амлодипин, докато случаите на хоспитализация в резултат на сърдечна недостатъчност са намалели за цялата популация. Въпреки това, не е намерено точно обяснение на тези резултати при жените.

Проучването "Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus (IRMA 2)" показва, че ирбесартан 300 mg забавя прогресирането на значимата протеинурия при пациенти с микроалбуминурия. IRMA 2 е плацебо-контролирано, двойно сляпо проучване върху заболяемостта при 590 пациента с диабет тип 2, микроалбуминурия (30-300 mg/day) и нормална бъбречна функция (серумен креатинин $\leq 1,5$ mg/dl при мъжете и $< 1,1$ mg/dl при жените). Проучването оценява дългосрочните ефекти на (2 години) на ирбесартан върху прогресията до клинично значима протеинурия (степен на отделяне на албумин в урината (UAER) > 300 mg/дневно и повишение на UAER с най-малко 30% спрямо изходните стойности). Предварително определената цел по отношение на кръвното налягане е $\leq 135/85$ mmHg. Допълнителни антихипертензивни средства (с изключение на ACE инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти и дихидропиридинови калциеви блокери) са добавяни, при необходимост, за подпомагане постигането на предварително определеното желано кръвно налягане. Докато при всички групи пациенти на лечение са постигнати сходни стойности на кръвното налягане, при по-малко пациенти от групата на ирбесартан 300 mg (5,2%), в сравнение с плацебо (14,9%) или групата на ирбесартан 150 mg (9,7%) е постигната крайната точка по отношение на клинично значимата протеинурия, показвайки 70% редукция на относителния риск спрямо плацебо ($p = 0,0004$), при по-високата доза. Съпътстващо подобрене на скоростта на гломерулна филтрация (GFR) не е наблюдавано през първите три месеца от лечението. Забавяне на прогресията до клинично значима протеинурия е наблюдавано най-рано на третия месец и е продължило повече от 2 години. Регресия до

нормоалбинурия (< 30 mg/дневно) е наблюдавана по-често при групата на ирбесартан 300 mg (34%), с равнение с групата на плацебо (21%).

Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните) – проучват употребата на комбинацията от ACE инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчносъдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи. VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.

Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.

ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

5.2 Фармакокинетични свойства

След перорално приложение, ирбесартан се абсорбира добре: проучванията върху абсолютната бионаличност показват стойности от порядъка на 60-80%. Едновременния прием на храна не променя значително бионаличността на ирбесартан. Свързването с плазмените протеини е около 96%, като свързването с компонентите на кръвните клетки е незначително. Обемът на разпределение е 53 - 93 литра. След перорално или интравенозно приложение на ¹⁴C ирбесартан, 80-85% от плазмената радиоактивност се дължи на непроменения ирбесартан. Ирбесартан се метаболизира в черния дроб чрез конюгиране и окисление. Основният циркулиращ метаболит е ирбесартан глюкуроид (около 6%). *In vitro* проучванията показват, че ирбесартан се окислява основно с помощта на цитохром P450 ензима CYP2C9; изоензима CYP3A4 има пренебрежимо малък ефект.

Ирбесартан показва линейна и пропорционална на дозата фармакокинетика в дозов обхват от 10 до 600 mg. При перорално приложение на доза превишаваща 600 mg (два пъти по-висока от максималната препоръчвана доза) е наблюдавана по-малка от пропорционалната абсорбция; механизма на това не е известен. Пикови плазмени концентрации се достигат 1,5 - 2 часа след приема. Тоталният телесен и ренален клирънс е съответно 157 - 176 и 3 - 3,5 ml/min.

Терминалният елиминационен полуживот на ирбесартан е 11 - 15 часа. Стационарни плазмени концентрации се постигат в рамките на 3 дни след започване на лечението при режим на еднократен дневен прием. При многократно приложение на дози, приемани веднъж дневно е наблюдавано ограничено акумулиране на ирбесартан (< 20%). В проучване, са наблюдавани в известна степен по-високи плазмени концентрации на ирбесартан при жени с хипертония. Въпреки това, не са наблюдавани различия по отношение на елиминационния полуживот и акумулирането на ирбесартан. Не е необходимо адаптиране на дозата при пациентите от женски пол. Стойностите на AUC и C_{max} на ирбесартан, също са по-високи в известна степен

при пациентите в напреднала възраст (≥ 65 години), в сравнение с младите индивиди (18 - 40 години). Въпреки това, терминалният елиминационен полуживот не е променен значително. Не е необходимо адаптиране на дозата при пациентите в напреднала възраст.

Ирбесартан и неговите метаболити се елиминират както чрез жлъчката, така и чрез бъбреците. След перорално или интравенозно приложение на ^{14}C ирбесартан, около 20% от радиоактивността се установява в урината, а останалата във фекалиите. По-малко от 2% от дозата се отделя в урината като непроменен ирбесартан.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на ирбесартан е оценена при 23 деца с хипертония след еднократно или многократно приложение на ирбесартан (2 mg/kg) до максимална дневна доза 150 mg, за четири седмици. От тези 23 деца, 21 са били годни за сравняване на фармакокинетиката с тази на възрастните (12 деца на възраст над 12 години, девет деца на възраст между 6 и 12 години). Резултатите показват, че C_{max} , AUC и скоростта на отделяне са сравними с тези наблюдавани при възрастни, приемащи 150 mg ирбесартан дневно. Ограничено акумулиране на ирбесартан (18%) в плазмата е наблюдавано при многократно приложение на дози, приемани веднъж дневно.

Бъбречно увреждане: при пациентите с бъбречно увреждане или такива на хемодиализа, фармакокинетичните параметри на ирбесартан не са променени значително. Ирбесартан не се отделя с помощта на хемодиализа.

Чернодробно увреждане: при пациентите с лека до умерена цироза, фармакокинетичните параметри на ирбесартан не са променени значително. Не са провеждани проучвания при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Няма данни за абнормна системна токсичност или токсичност по отношение на таргетните органи, при прием на определените в клиничната практика дози. По време на неклиничните проучвания върху безопасността, приемът на високи дози ирбесартан (≥ 250 mg/kg/дневно при плъхове и ≥ 100 mg/kg/дневно при маймуни от рода макак) е довел до понижение на параметрите, свързани с червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит). При много високи дози (≥ 500 mg/kg/дневно) дегенеративни промени в бъбреците (като интерстициален нефрит, разширение на тубулите, базофилни тубули, повишаване на плазмените концентрации на уреята и креатинина) са причинени от ирбесартан при плъхове и маймуни от рода макак, като тези промени са определени като вторични, в резултат на хипотензивните ефекти на лекарствения продукт, водещи до понижена бъбречна перфузия. Освен това, ирбесартан води до хиперплазия/хипертрофия на юкстрагломеруларните клетки (при плъхове, при ≥ 90 mg/kg/дневно и при маймуни от рода макак, при ≥ 10 mg/kg/дневно). Всички тези промени, са определени като резултат от фармакологичното действие на ирбесартан. В терапевтични дози, приложението на ирбесартан при хора, изглежда не води до значима хиперплазия/хипертрофия на юкстрагломеруларните клетки.

Няма данни за наличието на мутагенен, кластогенен или карциногенен ефект.

При проучвания при мъжки и женски плъхове, характеристиките на фертилитета и репродуктивността не са били засегнати, дори при перорални дози на ирбесартан, причиняващи значителна токсичност при родителите (от 50 до 650 mg/kg/дневно), включващи смъртност при най-високата доза. Не са наблюдавани значими ефекти върху броя на жълтите тела, имплантатите или живите фетуси. Ирбесартан не засяга преживяемостта, развитието или репродуктивността на потомството. Проучвания при животни показват, че радиоактивно белязан ирбесартан се открива във фетуси на плъхове и зайци. Ирбесартан се екскретира в млякото на кърмещи плъхове.

Проучванията при животни с ирбесартан, показват преходни токсични ефекти (увеличение на бъбречното легенче, хидроуретер или подкожен оток) при фетуси на плъхове, които

преминават след раждането. При зайци, аборт или ранна резорбция са наблюдавани при дози, водещи до значителна токсичност за майката, включително смърт. Не са наблюдавани тератогенни ефекти при плъхове или зайци.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката:
Лактоза монохидрат
Микрокристална целулоза
Кроскармелоза натрий
Силициев диоксид, колоиден безводен
Хипромелоза
Магнезиев стеарат.

Филмово покритие:
Хипромелоза
Титанов диоксид (E171)
Макрогол 400.

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

4 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Картонена опаковка с 28, 56, 90 или 98 филмирани таблетки в PVC/PVDC-алуминий/PVDC блистери.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне или работа

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ /ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо Разрешаване : 13 април 2012 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Sabervel 300 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕНИ КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 300 mg ирбесартан (*irbesartan*).

Помощни вещества с известен ефект:

80 mg лактоза монохидрат на филмирана таблетка.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Бяла, вдлъбната, кръгла, филмирана таблетка с диаметър 11 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Sabervel показан за лечение на есенциална хипертония при възрастни. Той също така е показан и за лечение на бъбречно заболяване при възрастни пациенти с хипертония и захарен диабет тип 2, като част от схема за антихипертензивно лечение (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Обичайната препоръчвана начална и поддържаща доза е 150 mg веднъж дневно, с или без храна. Sabervel в доза от 150 mg веднъж дневно, обикновено води до по-добър 24 часов контрол на кравното налягане, в сравнение със 75 mg. Въпреки това, може да се обмисли започване на лечението със 75 mg, особено при пациенти на хемодиализа или възрастни пациенти над 75 годишна възраст.

При пациенти, при които не е постигнат желания контрол с доза от 150 mg веднъж дневно, дозата на Sabervel може да бъде повишена до 300 mg, или да бъде добавено друго антихипертензивно средство (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1). В частност, добавянето на диуретик, като хидрохлоротиазид е показало допълнителен ефект към този на Sabervel (вж. точка 4.5).

При хипертоници с диабет тип 2, лечението трябва да бъде започнато със 150 mg ирбесартан веднъж дневно и титрирано до 300 mg веднъж дневно, като предпочитана поддържаща доза за лечение на бъбречното заболяване.

Благоприятният ефект на Sabervel върху бъбреците при пациенти с хипертония и диабет тип 2 е установен с помощта на проучвания, при които ирбесартан е използван като допълнително лечение към други антихипертензивни средства, при необходимост, за достигане на желаното кръвно налягане (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

Специални популации

Бъбречно увреждане: не е необходима промяна на дозата при пациенти с увредена бъбречна функция. По-ниска начална доза (75 mg) трябва да се има предвид при пациентите, подложени на хемодиализа (вж. точка 4.4).

Чернодробно увреждане: не е необходима промяна на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. Няма клиничен опит при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Пациенти в напреднала възраст: въпреки необходимостта от обмисляне на започване на лечението със 75 mg при пациенти на възраст над 75 години, обикновено не се налага адаптиране на дозата при пациентите в напреднала възраст.

Педиатрична популация: безопасността и ефикасността на Sabervel при деца от 0 до 18-годишна възраст не е установена. Наличната до момента информация е описана в точки 4.8, 5.1 и 5.2, но не могат да бъдат направени препоръки относно дозировката.

Начин на приложение

За перорална употреба.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някои от помощните вещества (вж. точка 6.1).

Втори и трети триместри на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6).

Едновременната употреба на Sabervel с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (вж. точки 4.5 и 5.1).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Намален вътресъдов обем: симптоматична хипотония, особено след първата доза може да възникне при пациенти с недостатъчен вътресъдов обем и/или недостиг на натрий в резултат на интензивно диуретично лечение, диета с ограничен прием на сол, диария или повръщане. Тези състояния трябва да бъдат коригирани преди приема на Sabervel.

Реноваскуларна хипертония: съществува повишен риск от тежка хипотония и бъбречна недостатъчност, в случай, че пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на единствения функциониращ бъбрек, бъдат лекувани с лекарствени продукти повлияващи ренин-ангиотензин-алдостерон системата. Въпреки, че това не е документирано при Sabervel, подобен ефект трябва да се очаква и при ангиотензин-II рецепторните антагонисти.

Бъбречно увреждане и бъбречна трансплантация: в случай, че Sabervel се прилага при пациенти с нарушена бъбречна функция, се препоръчва периодично проследяване на серумните нива на калий и креатинина. Няма опит с приложението на Sabervel при пациенти със скорошна бъбречна трансплантация.

Хипертонични пациенти с диабет тип 2 и бъбречно заболяване: ефектите на ирбесартан върху бъбречните и сърдечно-съдови събития не са еднородни във всички подгрупи, при направен анализ на проучване при пациенти с напреднало бъбречно заболяване. Освен това, има данни за по-малък благоприятен ефект при жените и индивидите, които не са от бялата раса (вж. точка 5.1).

Двойно блокиране на ренин ангиотензин -алдостероновата система (РААС)
Има данни, че едновременната употреба на ACE инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се

препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).

Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

Хиперкалиемия: както при другите лекарствени продукти повлияващи системата ренин-ангиотензин алдостерон, хиперкалиемия може да възникне и по време на лечението с Sabervel, особено при наличието на бъбречно увреждане, значителна протеинурия поради диабетна нефропатия и/или сърдечна недостатъчност. Препоръчва се редовно проследяване на серумния калий при пациентите с риск (вж. точка 4.5).

Литий: не се препоръчва комбинирането на литий и Sabervel (вж. точка 4.5).

Аортна стеноза и стеноза на митралната клапа, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия: както и при останалите вазодилататори, необходимо е повишено внимание при пациентите страдащи от аортна стеноза или стеноза на митралната клапа или обструктивна хипертрофична кардиомиопатия.

Първичен алдостеронизъм: пациентите с първичен алдостеронизъм обикновено не отговарят на антихипертензивни лекарствени продукти, действащи чрез инхибиране на системата ренин-ангиотензин. Ето защо, не се препоръчва употребата на Sabervel.

Общи: пациентите, чийто съдов тонус и бъбречна функция зависят предимно от активността на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (напр. пациенти с тежка конгестивна сърдечна недостатъчност или подлежащо бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречната артерия), лечението с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим или ангиотензин-II рецепторни антагонисти, повлияващи тази система, са свързани с остра хипотония, азотемия, олигоурия или рядко остра бъбречна недостатъчност. Както при останалите антихипертензивни средства, прекомерното понижаване на кръвното налягане при пациентите с исхемична кардиопатия или исхемично сърдечно-съдово заболяване, може да бъде резултат от инфаркт на миокарда или инсулт.

Подобно на инхибиторите на ангиотензин конвертиращия ензим, ирбесартан и другите ангиотензинови антагонисти изглежда са по-малко ефективни по отношение на понижаването на кръвното налягане при индивидите от черната раса, в сравнение с останалите, вероятно поради по-широко разпространение на ниско ниво на ренин в хипертоничната популация от черната раса (вж. точка 5.1).

Бременност: лечение с ангиотензин II рецепторни антагонисти (АПРАs) не трябва да се започва по време на бременност. Пациентките, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност, освен ако продължително лечение с АПРАs е крайно наложително. Когато се установи бременност, лечението с АПРАs трябва незабавно да се прекрати и ако е подходящо, да се започне алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).

Лактоза: този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки вродени проблеми като галактозна непоносимост, Ларр лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Педиатрична популация: ирбесартан е проучван при педиатрична популация на възраст от 6 до 16 години, но наличните данни са недостатъчни, за да се разшири употребата и при деца, до получаването на допълнителни данни (вж. точки 4.8, 5.1 и 5.2).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Диуретици и други антихипертензивни средства: другите антихипертензивни средства може да повишат хипотензивните ефекти на ирбесартан; въпреки това, ирбесартан е прилаган безопасно заедно с други антихипертензивни средства, като бета-блокери, дълго-действащи блокери на калциевите канали и тиазидни диуретици. Предшестващото лечение с висока доза диуретици, може да доведе до появата на хиповолемия и риск от хипотония, при започване на лечението с Sabelvel (вж. точка 4.4).

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин ангиотензин алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Калиеви добавки и калий-съхраняващи диуретици: въз основа на опита с употребата на други лекарствени продукти, повлияващи ренин-ангиотензиновата система, едновременното приложение с калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта, съдържащи калий или други лекарствени продукти, които може да повишат серумните нива на калия (напр. хепарин), може да доведе до повишаване на серумния калий, поради което не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Литий: докладвано е обратимо повишаване на серумните концентрации на литий и литиева токсичност, при едновременното приложение на литий и инхибитори на ангиотензин конвертирация ензим. Подобни ефекти при ирбесартан са докладвани много рядко. Ето защо, тази комбинация не се препоръчва (вж. точка 4.4). Ако тази комбинация е доказано необходима, то се препоръчва внимателно проследяване на серумните нива на лития.

Нестероидни противовъзпалителни средства: при едновременната употреба на ангиотензин-II антагонисти и нестероидни противовъзпалителни средства (като селективни COX-2 инхибитори, ацетилсалицилова киселина (> 3 g/дневно) и неселективни НПВС), може да настъпи намаляване на антихипертензивния ефект. Подобно на АСЕ инхибиторите, едновременното приложение на ангиотензин II антагонисти и нестероидни противовъзпалителни средства може да доведе до повишаване на риска от влошаване на бъбречната функция, включително възможността за поява на остра бъбречна недостатъчност, повишение на серумния калий, особено при пациенти с предшестващо увреждане на бъбречната функция. Комбинирането трябва да става с повишено внимание, особено при пациентите в напреднала възраст. Пациентите трябва да бъдат съответно хидратирани, като е необходимо проследяване на бъбречната функция след започване на комбинираното лечение и периодично след това.

Допълнителна информация относно взаимодействията на ирбесартан: при клинични проучвания, фармакокинетиката на ирбесартан не е повлияна от хидрохлоротиазид. Ирбесартан се метаболизира основно с помощта на CYP2C9 и в по-малка степен чрез глюкурониране. Не са наблюдавани значими фармакокинетични и фармакодинамични взаимодействия при едновременното приложение на ирбесартан с варфарин, лекарственият продукт се метаболизира с помощта на CYP2C9. Ефектите на индукторите на CYP2C9 като, рифампицин върху фармакокинетиката на ирбесартан, не са проучени. Фармакокинетиката на дигоксин не се променя при едновременно приложение с ирбесартан.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност:

Употребата на AIIAs не се препоръчва по време на първият триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на AIIAs е противопоказана по време на втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).
--

Епидемиологичните данни относно риска от тератогенност след експозиция на АСЕ инхибитори по време на първия триместър на бременността не са убедителни. Все пак леко увеличение на риска не може да бъде изключено. Докато няма контролирани епидемиологични данни относно риска от употреба на ангиотензин II рецепторни антагонисти (АПРАs), подобни рискове могат да съществуват и при този клас лекарства. Ако продължителното лечение с АПРАs не е крайно наложително, пациентките, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност. Когато се установи бременност, лечението с АПРАs трябва незабавно да се прекрати и ако е подходящо, да се започне алтернативно лечение.

Известно е, че експозицията на АПРАs по време на втори и трети триместър индуцира фетотоксичност при хора (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия). (вж. точка 5.3).

В случай, че АПРАs са прилагани през втория триместър на бременността, препоръчва се ехографско изследване на бъбречната функция и черепа. Новородените, чиито майки са приемали АПРАs, трябва строго да се наблюдават за хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Кърмене:

Тъй като не е налична информация относно употребата на Sabervel по време на кърмене, Sabervel не се препоръчва, а се предпочитат алтернативни терапии с по-добре установен профил на безопасност по време на кърмене, особено при кърмене на новородено или преждевременно родено дете.

Не е известно дали ирбесартан или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при пълхове, показват екскреция на ирбесартан или неговите метаболити в млякото (за подробности вж. точка 5.3).

Фертилитет

Ирбесартан няма ефект върху фертилитета на третирани пълхове и тяхното потомство, до дозови нива причиняващи първите симптоми на токсичност при родителите (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Въз основа на фармакодинамичните свойства, не се очаква ирбесартан да повлияе тези способности. В случай на шофиране или работа с машини, трябва да се има предвид възможността за поява на замаяност или отпадналост, по време на лечението.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

При плацебо-контролирани изпитвания при пациенти с хипертония, общата честота на нежеланите събития не е била различна при групата на ирбесартан (56,2%) и плацебо групата (56,5%). Преустановяване поради появата на клинични или лабораторни нежелани събития е наблюдавано по-рядко при пациенти, лекувани с ирбесартан (3,3%) отколкото при пациенти на плацебо (4,5%). Честотата на нежеланите събития не е била свързана с дозата (в препоръчаната схема на дозиране), пола, възрастта, расата или продължителността на лечението.

При пациенти с диабет и хипертония с микроалбуминурия и нормална бъбречна функция, са докладвани случаи на световъртеж в изправено положение и ортостатична хипотония при 0,5% от пациентите (т.е. нечесто), но по-често в сравнение с плацебо групата.

Следващата таблица представя нежеланите лекарствени реакции, докладвани при плацебо-контролирани изпитвания, при които 1 965 пациенти с хипертония са получавали ирбесартан. Термините, отбелязани със звезда (*) отговарят на нежелани реакции, докладвани допълнително в > 2% от пациентите с диабет и хипертония с хронична бъбречна недостатъчност и изявена протеинурия, по-често от плацебо групата.

Честотата на представените по-долу нежеланите реакции е определена както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тежестта.

По време на пост-маркетинговия период са наблюдавани описаните по-долу допълнителни нежелани реакции. Те са получени от спонтанни съобщения.

Нарушения на имунната система:

С неизвестна честота: реакции на свръхчувствителност, като ангиоедем, обрив, уртикария.

Нарушения на метаболизма и храненето:

С неизвестна честота: хиперкалиемия

Нарушения на нервната система:

Чести: замаяност, замайване при изправяне*

С неизвестна честота: световъртеж, главоболие

Нарушения на ухото и лабиринта:

С неизвестна честота: шум в ушите

Сърдечни нарушения:

Нечести: тахикардия

Съдови нарушения:

Чести: ортостатична хипотония*

Нечести: зачервяване

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

Нечести: кашлица

Стомашно-чревни нарушения:

Чести: гадене/повръщане

Нечести: диария, диспепсия/киселини

С неизвестна честота: нарушение във вкуса

Хепато-билиарни нарушения:

Нечести: жълтеница

С неизвестна честота: хепатит, нарушена чернодробна функция

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

С неизвестна честота: левкоцитокластен васкулит

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:

Чести: мускулно-скелетна болка*

С неизвестна честота: артралгия, миалгия (в някои случаи съпроводена с повишени плазмени нива на креатин киназата), мускулни крампи

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:

С неизвестна честота: нарушена бъбречна функция, включително случаи на бъбречна недостатъчност при пациентите с риск (вж. точка 4.4)

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:

Нечести: сексуална дисфункция

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Чести: умора

Нечести: болка в областта на гръдния кош

Изследвания:

Много чести: Хиперкалиемия* се наблюдава по-често при пациентите с диабет, лекувани с ирбесартан, в сравнение с плацебо. При пациенти с диабет и хипертония с микроалбуминурия и нормална бъбречна функция, хиперкалиемия ($\geq 5,5$ mEq/L) се наблюдава при 29,4% от пациентите от групата на ирбесартан 300 mg и при 22% от пациентите от групата на плацебо. При пациенти с диабет и хипертония с хронична бъбречна недостатъчност и изявена протеинурия, хиперкалиемия ($\geq 5,5$ mEq/L) се наблюдава при 46,3% от пациентите от групата на ирбесартан и при 26,3% от пациентите от групата на плацебо.

Чести: значително повишение на плазмената креатин киназа е наблюдавано често (1,7%) при лекуваните с ирбесартан пациенти. Нито един от тези случаи не е бил свързан с клинично проявени мускулноскелетни събития. При 1,7% от пациентите с хипертония с напреднала диабетна нефропатия, лекувани с ирбесартан, е наблюдавано понижаване на хемоглобина*, което не е било клинично значимо

Педиатрична популация:

В рандомизирано проучване при 318 деца и юноши с хипертония на възраст от 6 до 16 години, са наблюдавани следните нежелани реакции, по време на 3-седмичната двойно-сляпа фаза: главоболие (7,9%), хипотония (2,2%), замаяност (1,9%), кашлица (0,9%). По време на 26-седмичния отворен период на това проучване, най-често наблюдаваните отклонения в лабораторните показатели са били повишение на креатинина (6,5%) и повишение на стойностите на СК при 2% от децата, приемащи лечението.

4.9 Предозиране

Опитът при възрастни, експозирани на дози до 900 mg/дневно за 8 седмици не е показал наличието на токсичност. Най-вероятните прояви при предозиране са очаква да бъдат хипотония и тахикардия; възможна е и появата на брадикардия при предозиране. Няма специфична информация по отношение на лечението при предозиране с Sabervel. Пациентът трябва да бъде внимателно проследяван, като лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо. Препоръчва се предизвикването на повръщане и/или стомашна промивка. Активният въглен може да бъде полезен при лечение на предозирането. Ирбесартан не се отделя чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Ангиотензин-II антагонисти, самостоятелно
АТС код: C09C A04.

Механизъм на действие: Ирбесартан е мощен, перорален, селективен ангиотензин-II рецепторен (тип AT₁) антагонист. Очаква се блокиране на цялостното действие на ангиотензин-II, медирано от AT₁ рецептора, независимо от източника или пътя на синтез на ангиотензин-II.

Селективният антагонизъм спрямо ангиотензин-II (AT_1) рецепторите води до повишаване на плазмените нива на ренин и ангиотензин-II и понижаване на плазмената концентрация на алдостерон. Серумните нива на калий не се променят значително, при самостоятелното приложение на ирбесартан в терапевтични дози. Ирбесартан не инхибира ACE (киназа-II), ензим, който генерира ангиотензин и също разгражда брадикинина до неактивни метаболити.

Ирбесартан не изисква метаболитно активиране за проявяване на своето действие.

Клинична ефикасност:

Хипертония

Ирбесартан понижават кръвното налягане при минимална промяна на сърдечната честота. Понижаването на кръвното налягане е доза-зависимо при еднократен дневен прием с тенденция към достигане на плато при дози над 300 mg. Дози от 150-300 mg веднъж дневно, понижават кръвното налягане в легнало или изправено положение (в продължение на 24 часа от приема) със средно 8-13/5-8 mm Hg (систолично/диастолично) повече, в сравнение с плацебо. Максимално понижаване на кръвното налягане се достига в рамките на 3-6 часа след приема, като антихипертензивното действие продължава най-малко 24 часа. На 24-ия час понижението на кръвното налягане е 60-70% от съответният максимален отговор по отношение на дисистоличното и систоличното налягане, при употреба в препоръчаната доза. Еднократния дневен прием на 150 mg води до най-ниска стойност и среден 24 часов отговор, подобни на тези при приложение на същата доза, разделена на два отделни приема.

Понижаващият кръвното налягане ефект на ирбесартан се проявява в рамките на 1-2 седмици, като максимален ефект настъпва 4-6 седмици след началото на лечението.

Антихипертензивните ефекти се запазват при продължително лечение. След преустановяване на лечението, кръвното налягане постепенно се връща към предишните си стойности. Не е наблюдавана т.н. „ребаунд“ хипертония.

Понижаващите кръвното налягане ефекти на ирбесартан и тиазидните диуретици са адитивни. При пациенти, при които не е постигнат контрол при самостоятелното приложение на ирбесартан, добавянето на ниска доза хидрохлоротиазид (12,5 mg) към еднократния прием на ирбесартан, води до допълнително понижаване на кръвното налягане от порядъка на 7-10/3-6 mm Hg (систолично/диастолично), спрямо плацебо.

Ефикасността на ирбесартан не се повлиява от възрастта или пола. Подобно на другите лекарствени продукти, повлияващи системата ренин-ангиотензин, хипертоничните пациенти от черната раса се повлияват значително по-слабо при монотерапия с ирбесартан. При приложението на ирбесартан заедно с ниска доза хидрохлоротиазид (напр. 12,5 mg дневно), антихипертензивният отговор при пациентите от черната раса е подобен на този постигнат при пациентите от бялата раса.

Не са наблюдавани клинично значими ефекти върху серумната концентрация на пикочната киселина или отделянето на пикочната киселина с урината.

Педиатрична популация

Понижението на кръвното налягане при доза на ирбесартан 0,5 mg/kg (ниска), 1,5 mg/kg (средна) и 4,5 mg/kg (висока) е проучено при 318 деца и юноши на възраст от 6 до 16 години с хипертония или с риск от хипертония (диабет, фамилен анамнез за хипертония), за период от 3 седмици. В края на 3-седмичния период, средното понижаване спрямо изходното при първичната променлива на ефикасността, най-ниската стойност на систоличното кръвно налягане в седнало положение (SeSBP), е било 11,7 mmHg (ниска доза), 9,3 mmHg (средна доза), 13,2 mmHg (висока доза). Не е установена значима разлика между тези дози. Средната промяна спрямо най-ниските стойности на диастоличното кръвно налягане в седнало положение (SeDBP) е както следва: 3,8 mmHg (ниска доза), 3,2 mmHg (средна доза), 5,6 mmHg (висока доза). През следващите две седмици, през които пациентите са рандомизирани отново да приемат или активен лекарствен продукт или плацебо, при пациентите от групата на плацебо е наблюдавано повишение от порядъка на 2,4 и 2,0 mmHg за SeSBP и SeDBP, в сравнение с промяна от +0,1 и -0,3 mmHg, съответно при всички дози ирбесартан (вж. точка 4.2).

Хипертония и диабетна нефропатия при диабет тип 2

Проучването "Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)" показва, че ирбесартан намалява прогресирането на нефропатията при пациентите с хронична бъбречна недостатъчност и значима протеинурия. IDNT е двойно-сляпо, контролирано проучване върху заболяемостта и смъртността, сравняващо ирбесартан, амлодипин и плацебо. При 1 715 пациенти с хипертония и диабет тип 2, протеинурия ≥ 900 mg/дневно и серумен креатинин 1,0-3,0 mg/dl, е оценен дългосрочният ефект (средно 2,6 години) на ирбесартан върху прогресирането на бъбречното заболяване и всички случаи на смърт. Пациентите са титрирани от 75 mg като начална доза до 300 mg като поддържаща доза ирбесартан, от 2,5 mg до 10 mg амлодипин или плацебо, в зависимост от поносимостта. Пациентите от всички терапевтични групи, са получавали от 2 до 4 антихипертензивни средства (напр., диуретици, бета блокери, алфа блокери) за постигане на желаното кръвно налягане от $\leq 135/85$ mmHg или 10 mmHg понижение на систолното налягане, спрямо изходните стойности > 160 mmHg. При 60% от пациентите от групата на плацебо, тези стойности на кръвното налягане са постигнати, като тези резултати са съответно 76% и 78% при групата на ирбесартан и амлодипин. Ирбесартан значително редуцира относителния риск при първичната комбинирана крайна точка от удвояване на серумния креатинин, крайна степен на бъбречна недостатъчност или обща смъртност. Приблизително 33% от пациентите от групата на ирбесартан, постигат първичната комбинирана крайна точка по отношение на бъбречното заболяване, в сравнение с 39% и 41% при плацебо групата и групата на амлодипин [20% редукция на относителния риск спрямо плацебо ($p = 0,024$) и 23% понижение на относителния риск, спрямо амлодипин ($p = 0,006$)]. При анализ на отделните компоненти на първичната крайна точка, не е наблюдаван ефект върху всички случаи със смъртен изход, за разлика от наблюдаваната редукция на случаите с крайна бъбречна недостатъчност и значителна редукция на случаите с удвояване на серумния креатинин.

Направена е и оценка на ефекта от лечението в отделните подгрупи, групирани според пола, расата, възрастта, продължителността на диабета, изходните стойности на кръвното налягане, серумния креатинин и степента на отделяне на албумин. При подгрупите на жените и пациентите от черната раса, които са представлявали съответно 32% и 26% от общата популация, не е наблюдаван благоприятен ефект върху бъбреците въпреки, че интервала на доверителност не го изключва. По отношение на вторичната крайна точка, включваща фатални и нефатални сърдечно-съдови събития, не е наблюдавана разлика между трите групи на общата популация въпреки, че е наблюдавано повишаване честотата на нефатален инфаркт на миокарда при жените и намаляване честотата на нефатален инфаркт на миокарда при мъжете в групата на ирбесартан, спрямо групата на плацебо. Едно повишаване честотата на нефатален инфаркт на миокарда и инсулт, е наблюдавано при жените от групата на ирбесартан, спрямо тези от групата на амлодипин, докато случаите на хоспитализация в резултат на сърдечна недостатъчност са намалели за цялата популация. Въпреки това, не е намерено точно обяснение на тези резултати при жените.

Проучването "Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus (IRMA 2)" показва, че ирбесартан 300 mg забавя прогресирането на значимата протеинурия при пациенти с микроалбуминурия. IRMA 2 е плацебо-контролирано, двойно сляпо проучване върху заболяемостта при 590 пациента с диабет тип 2, микроалбуминурия (30-300 mg/day) и нормална бъбречна функция (серумен креатинин $\leq 1,5$ mg/dl при мъжете и $< 1,1$ mg/dl при жените). Проучването оценява дългосрочните ефекти на (2 години) на ирбесартан върху прогресията до клинично значима протеинурия (степен на отделяне на албумин в урината (UAER) > 300 mg/дневно и повишение на UAER с най-малко 30% спрямо изходните стойности). Предварително определената цел по отношение на кръвното налягане е $\leq 135/85$ mmHg. Допълнителни антихипертензивни средства (с изключение на ACE инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти и дихидропиридинови калциеви блокери) са добавяни, при необходимост, за подпомагане постигането на предварително определеното желано кръвно налягане. Докато при всички групи пациенти на лечение са постигнати сходни стойности на кръвното налягане, при по-малко пациенти от групата на ирбесартан 300 mg (5,2%), в сравнение с плацебо (14,9%) или групата на ирбесартан 150 mg (9,7%) е постигната крайната точка по отношение на клинично значимата протеинурия, показвайки 70% редукция на относителния риск спрямо плацебо ($p = 0,0004$), при по-високата доза. Съпътстващо подобрение на скоростта на гломерулна филтрация (GFR) не е наблюдавано през първите три

месеца от лечението. Забавяне на прогресията до клинично значима протеинурия е наблюдавано най-рано на третия месец и е продължило повече от 2 години. Регресия до нормоалбуминурия (< 30 mg/дневно) е наблюдавана по-често при групата на ирбесартан 300 mg (34%), с равнение с групата на плацебо (21%).

Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните) – проучват употребата на комбинацията от ACE инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчно-съдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи. VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.

Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.

ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

5.2 Фармакокинетични свойства

След перорално приложение, ирбесартан се абсорбира добре: проучванията върху абсолютната бионаличност показват стойности от порядъка на 60-80%. Едновременния прием на храна не променя значително бионаличността на ирбесартан. Свързването с плазмените протеини е около 96%, като свързването с компонентите на кръвните клетки е незначително. Обемът на разпределение е 53 - 93 литра. След перорално или интравенозно приложение на ¹⁴C ирбесартан, 80-85% от плазмената радиоактивност се дължи на непроменения ирбесартан. Ирбесартан се метаболизира в черния дроб чрез конюгиране и окисление. Основният циркулиращ метаболит е ирбесартан глюкуронид (около 6%). *In vitro* проучванията показват, че ирбесартан се окислява основно с помощта на цитохром P450 ензима CYP2C9; изоензима CYP3A4 има пренебрежимо малък ефект.

Ирбесартан показва линейна и пропорционална на дозата фармакокинетика в дозов обхват от 10 до 600 mg. При перорално приложение на доза превишаваща 600 mg (два пъти по-висока от максималната препоръчвана доза) е наблюдавана по-малка от пропорционалната абсорбция; механизма на това не е известен. Пикови плазмени концентрации се достигат 1,5 - 2 часа след приема. Тоталният телесен и ренален клирънс е съответно 157 - 176 и 3 - 3,5 ml/min.

Терминалният елиминационен полуживот на ирбесартан е 11 - 15 часа. Стационарни плазмени концентрации се постигат в рамките на 3 дни след започване на лечението при режим на еднократен дневен прием. При многократно приложение на дози, приемани веднъж дневно е наблюдавано ограничено акумулиране на ирбесартан (< 20%). В проучване, са наблюдавани в известна степен по-високи плазмени концентрации на ирбесартан при жени с хипертония. Въпреки това, не са наблюдавани различия по отношение на елиминационния полуживот и

акумулирането на ирбесартан. Не е необходимо адаптиране на дозата при пациентите от женски пол. Стойностите на AUC и C_{max} на ирбесартан, също са по-високи в известна степен при пациентите в напреднала възраст (≥ 65 години), в сравнение с младите индивиди (18 - 40 години). Въпреки това, терминалният елиминационен полуживот не е променен значително. Не е необходимо адаптиране на дозата при пациентите в напреднала възраст.

Ирбесартан и неговите метаболите се елиминират както чрез жлъчката, така и чрез бъбреците. След перорално или интравенозно приложение на ^{14}C ирбесартан, около 20% от радиоактивността се установява в урината, а останалата във фекалиите. По-малко от 2% от дозата се отделя в урината като непроменен ирбесартан.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на ирбесартан е оценена при 23 деца с хипертония след еднократно или многократно приложение на ирбесартан (2 mg/kg) до максимална дневна доза 150 mg, за четири седмици. От тези 23 деца, 21 са били годни за сравняване на фармакокинетиката с тази на възрастните (12 деца на възраст над 12 години, девет деца на възраст между 6 и 12 години). Резултатите показват, че C_{max} , AUC и скоростта на отделяне са сравними с тези наблюдавани при възрастни, приемащи 150 mg ирбесартан дневно. Ограничено акумулиране на ирбесартан (18%) в плазмата е наблюдавано при многократно приложение на дози, приемани веднъж дневно.

Бъбречно увреждане: при пациентите с бъбречно увреждане или такива на хемодиализа, фармакокинетичните параметри на ирбесартан не са променени значително. Ирбесартан не се отделя с помощта на хемодиализа.

Чернодробно увреждане: при пациентите с лека до умерена цироза, фармакокинетичните параметри на ирбесартан не са променени значително.

Не са провеждани проучвания при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Няма данни за абнормна системна токсичност или токсичност по отношение на таргетните органи, при прием на определените в клиничната практика дози. По време на неклиничните проучвания върху безопасността, приемът на високи дози ирбесартан (≥ 250 mg/kg/дневно при плъхове и ≥ 100 mg/kg/дневно при маймуни от рода макак) е довел до понижаване на параметрите, свързани с червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит). При много високи дози (≥ 500 mg/kg/дневно) дегенеративни промени в бъбреците (като интерстициален нефрит, разширение на тубулите, базофилни тубули, повишаване на плазмените концентрации на уреята и креатинина) са причинени от ирбесартан при плъхове и маймуни от рода макак, като тези промени са определени като вторични, в резултат на хипотензивните ефекти на лекарствения продукт, водещи до понижена бъбречна перфузия. Освен това, ирбесартан води до хиперплазия/хипертрофия на юкстрагломеруларните клетки (при плъхове, при ≥ 90 mg/kg/дневно и при маймуни от рода макак, при ≥ 10 mg/kg/дневно). Всички тези промени, са определени като резултат от фармакологичното действие на ирбесартан. В терапевтични дози, приложението на ирбесартан при хора, изглежда не води до значима хиперплазия/хипертрофия на юкстрагломеруларните клетки.

Няма данни за наличието на мутагенен, кластогенен или карциногенен ефект.

При проучвания при мъжки и женски плъхове, характеристиките на фертилитета и репродуктивността не са били засегнати, дори при перорални дози на ирбесартан, причиняващи значителна токсичност при родителите (от 50 до 650 mg/kg/дневно), включващи смъртност при най-високата доза. Не са наблюдавани значими ефекти върху броя на жълтите тела, имплантатите или живите фетуси. Ирбесартан не засяга преживяемостта, развитието или репродуктивността на потомството. Проучвания при животни показват, че радиоактивно белязан ирбесартан се открива във фетуси на плъхове и зайци. Ирбесартан се екскретира в млякото на кърмещи плъхове.

Проучванията при животни с ирбесарган, показват преходни токсични ефекти (увеличение на бъбречното легенче, хидроуретер или подкожен оток) при фетуси на плъхове, които преминават след раждането. При зайци, аборт или ранна резорбция са наблюдавани при дози, водещи до значителна токсичност за майката, включително смърт. Не са наблюдавани тератогенни ефекти при плъхове или зайци.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката:
Лактоза монохидрат
Микрокристална целулоза
Кроскармелоза натрий
Силициев диоксид, колоиден безводен
Хипромелоза
Магнезиев стеарат.

Филмово покритие:
Хипромелоза
Титанов диоксид (E171)
Макрогол 400.

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

4 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Картонена опаковка с 28, 56, 90 или 98 филмирани таблетки в PVC/PVDC-алуминий/PVDC блистери.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне или работа

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ /ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо Разрешаване : 13 април 2012 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

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

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Система за лекарствена безопасност

ПРУ трябва да гарантира, че системата за лекарствена безопасност, представена в Модул 1.8.1 на Разрешението за употреба е внедрена и функционира преди и докато лекарственият продукт е на пазара.

План за управление на риска (ПУР)

Неприложимо

ПДБ

Графикът на подаване на ПДБ трябва да следва графика на подаване на ПДБ за референтния лекарствен продукт.

• УСЛОВИЯ И ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФИКАСНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Неприложимо

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Sabervel 75 mg филмирани таблетки
ирбесартан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа ирбесартан 75 mg.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: съдържа също лактоза монохидрат.
Вижте листовката за допълнителна информация

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 филмирани таблетки
56 филмирани таблетки
90 филмирани таблетки
98 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение. Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Sabervel 75 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Sabervel 75 mg филмирани таблетки
ирбесартан

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pharmathen S.A.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Sabervel 150 mg филмирани таблетки
ирбесартан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа ирбесартан 150 mg.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: съдържа също лактоза монохидрат.
Вижте листовката за допълнителна информация

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 филмирани таблетки
56 филмирани таблетки
90 филмирани таблетки
98 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение. Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Sabervel 150 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Sabervel 150 mg филмирани таблетки
ирбесартан

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pharmathen S.A.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Sabrelvel 300 mg филмирани таблетки
ирбесартан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа ирбесартан 300 mg.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: съдържа също лактоза монохидрат.
Вижте листовката за допълнителна информация

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 филмирани таблетки
56 филмирани таблетки
90 филмирани таблетки
98 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение. Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Sabervel 300 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Sabervel 300 mg филмирани таблетки
ирбесартан

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pharmathen S.A.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Sabervel 75 mg филмирани таблетки ирбесартан (irbesartan)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Sabervel и за какво се използва
2. Преди да приемете Sabervel
3. Как да приемате Sabervel
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Sabervel
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА SABERVEL И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Sabervel принадлежи към групата лекарствени продукти, известни като антагонисти на ангиотензин-II рецепторите. Ангиотензин-II е вещество, което се образува в организма и се свързва с рецепторите в кръвоносните съдове, като предизвиква тяхното свиване. Това води до повишаване на кръвното налягане. Sabervel предотвратява свързването на ангиотензин-II с тези рецептори, като това води до отпускане на съдовете и понижение на кръвното налягане. Sabervel забавя развитието на нарушение на бъбречната функция при пациенти с високо кръвно налягане и диабет тип 2.

Sabervel се използва при възрастни пациенти

- за лечение на високо кръвно налягане (*есенциална хипертония*)
- за предпазване на бъбреците при пациенти с високо кръвно налягане, диабет тип 2 и лабораторни данни за наличието на нарушение на бъбречната функция.

2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕТЕ SABERVEL

Не приемайте Sabervel

- ако сте **алергични** (свръхчувствителни) към ирбесартан или някоя от останалите съставки на Sabervel
- ако сте **бременна след третия месец**, (по-добре да избягвате Sabervel и по време на ранна бременност - вижте раздела относно бременност)
- ако имате диабет или нарушена бъбречна функция и се лекувате с лекарство за понижаване на кръвното налягане, съдържащо алискирен

Предупреждения и предпазни мерки

Кажете на Вашия лекар ако при Вас е приложимо нещо от следното:

- ако получавате **силно повръщане или диария**
- ако имате **проблеми с бъбреците**
- ако имате **проблеми със сърцето**

- ако приемате Sabervel за **бъбречно заболяване, в резултат на диабет**. В този случай, Вашият лекар може да провежда редовно изследване на кръвта, особено измерване нивата на калий в кръвта в случай на нарушена бъбречна функция
- ако Ви **предстои някаква хирургична операция** или **предстои да Ви се дават анестетици**.
- ако приемате някое от следните лекарства, използвани за лечение на високо кръвно налягане:
 - ACE инхибитор (например еналаприл, лизиноприл, рамиприл), особено ако имате бъбречни проблеми, свързани с диабета.
 - алискирен
- Вашият лекар може периодично да проверява бъбречната Ви функция, кръвното налягане и количеството на електролитите (напр. калий) в кръвта Ви.

Вижте също информацията озаглавена “Не приемайте Sabervel“

Трябва да уведомите Вашия лекар, ако сте (или може да сте) бременна. Sabervel не се препоръчва в ранна бременност и не трябва да се приема, ако сте бременна след третия месец, тъй като може да причини сериозно увреждане на Вашето бебе, ако се прилага през този период (вижте раздел Бременност).

Употреба при деца

Този лекарство не трябва да се използва при деца и юноши (под 18 години), тъй като безопасността и ефикасността не са напълно установени.

Други лекарства и Sabervel

Информирайте Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Може да се наложи Вашият лекар да промени дозата Ви и/или да вземе други предпазни мерки:

Ако приемате ACE инхибитор или алискирен (вижте също информацията озаглавена “Не приемайте Sabervel” и “Предупреждения и предпазни мерки”).

Може да се наложи да Ви се направи изследване на кръвта, ако приемате:

- калиеви добавки
- заместители на готварската сол, съдържащи калий
- калий-съхраняващи лекарства (като някои диуретици)
- литий-съдържащи лекарства

Ако приемате никакви болкоуспокояващи лекарства, наречени нестероидни противовъзпалителни средства, ефектът на ирбесартан може да бъде намален.

Прием на Sabervel с храни и напитки

Sabervel може да се приема с или без храна.

Бременност и кърмене

Бременност

Трябва да уведомите Вашия лекар, ако мислите, че сте (или може да сте) бременна. Вашият лекар по правило ще Ви посъветва да прекратите приема на Sabervel преди да забременеете или веднага, щом разберете, че сте бременна, и ще Ви посъветва да вземете друго лекарство вместо Sabervel. Sabervel не се препоръчва в ранна бременност и не трябва да се приема, ако сте бременна след третия месец, тъй като може да причини сериозно увреждане на Вашето бебе, ако се използва след третия месец на бременността.

Кърмене

Уведомете Вашия лекар, ако кърмите или ако възнамерявате да започнете да кърмите. Sabervel не се препоръчва на майки, които кърмят, и Вашият лекар може да избере друго лечение за Вас, ако желаете да кърмите, особено ако Вашето бебе е новородено или е родено преждевременно.

Шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за влиянието върху способността за шофиране и работа с машини. Sabervel не се очаква да въздейства върху Вашата способност за шофиране или работа с машини. Въпреки това, рядко по време на лечението на високото кръвно налягане, може да възникнат замаяност или отпадналост. Ако почувствате това, говорете с Вашия лекар преди да пристъпите към шофиране или работа с машини.

Важна информация относно някои от съставките на Sabervel

Sabervel съдържа лактоза. Ако Вашият лекар Ви е казал, че страдате от непоносимост към някои захари (т. е. лактоза), потърсете Вашия лекар преди приема на това лекарство.

3. КАК ДА ПРИЕМАТЕ SABERVEL

Винаги приемайте Sabervel точно, както Ви е казал Вашия лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Начин на приложение

Sabervel е предназначен за **перорално приложение**. Таблетките трябва да се приемат с достатъчно количество течност (т. е. една чаша вода). Можете да приемате Sabervel с или без храна. Трябва да се опитате да приемате дневната доза по едно и също време, всеки ден. Важно е да продължите приема на Sabervel дотогава, до когато Вашият лекар не Ви каже нещо друго.

- **Пациенти с високо кръвно налягане**
Обичайната доза е 150 mg веднъж дневно. По-късно, в зависимост от повлияването на Вашето кръвно налягане, дозата може да бъде повишена до 300 mg веднъж дневно.
- **Пациенти с високо кръвно налягане и диабет тип 2 с бъбречно заболяване**
При пациенти с високо кръвно налягане и диабет тип 2, се препоръчва приема на поддържаща доза от 300 mg веднъж дневно, за лечение на свързаното бъбречно заболяване.

Лекарят може да Ви препоръча и по-ниска доза, особено в началото на лечението, при някои пациенти, като такива на **хемодиализа** или **на възраст над 75 години**.

Максималният ефект за понижаване на кръвното налягане трябва да се постигне 4-6 седмици след началото на лечението.

Ако сте приели повече от необходимата доза Sabervel

Ако случайно приемете твърде много таблетки, незабавно потърсете Вашия лекар.

Деца не трябва да приемат Sabervel

Sabervel не трябва да се дава на деца под 18 години. Ако дете приеме от таблетките, незабавно потърсете Вашия лекар.

Ако сте пропуснали да приемете Sabervel:

Ако случайно сте пропуснали дневната доза, просто приемете следващата доза както обикновено. Не приемайте двойно доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси относно употребата на този продукт, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Sabervel може да доведе до появата на нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Някои от тези реакции може да бъдат сериозни и може да изискват лекарска помощ.

Както при останалите лекарства от тази група, при пациентите приемащи ирбесартан, са докладвани редки случаи на алергични кожни реакции (обрив, уртикария), както и локализиран оток на лицето, устните и/или езика. Ако получите някои от тези симптоми или имате затруднено дишане, **спрете приема на Sabervel и незабавно потърсете Вашия лекар.**

Честотата на нежеланите реакции, описани по-долу е различна като се използва следната класификация:

Много чести: най-малко 1 от 10 пациенти или повече

Чести: най-малко 1 от 100 и по-малко от 1 на 10 пациенти

Нечести: най-малко 1 от 1000 и по-малко от 1 на 100 пациенти

По време на клиничните проучвания при пациенти лекувани с ирбесартан са наблюдавани следните нежелани реакции:

- Много чести: ако страдате от високо кръвно налягане и диабет тип 2 с бъбречно заболяване, изследванията на кръвта могат да покажат повишаване на калия.
- Чести: замаяност, гадене/повръщане, умора и изследванията на кръвта могат да покажат повишаване на ензимната активност при измерване на мускулната и сърдечна функция (ензима креатин киназа). При пациенти с високо кръвно налягане и диабет тип 2 с бъбречно заболяване, замаяност при изправяне от легнало или седнало положение, ниско кръвно налягане при изправяне от легнало или седнало положение, болка в ставите или мускулите и понижаване нивата на белтъците в червените кръвни клетки (хемоглобин) бяха също докладвани.
- Нечести: учестена сърдечна дейност, зачервяване, кашлица, диария, нарушено храносмилане/киселини в стомаха, сексуални дисфункция (проблеми със сексуалната дейност), болка в областта на гръдния кош.

От пускането на ирбесартан на пазара, са докладвани някои нежелани реакции. Нежелани реакции с неизвестна честота са: чувство на замаяност, главоболие, нарушение на вкуса, шум в ушите, мускулни крампи, болки в ставите и мускулите, абнормна чернодробна функция, повишение на нивата на калий в кръвта, нарушение на бъбречната функция и възпаление на малките кръвоносни съдове, засягащо главно кожата (състояние известно като левкоцитокластен васкулит). Нечести случаи на жълтеница (пожълтяване на кожата и/или бялото на очите) също са били докладвани.

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ SABERVEL

Съхранявайте на място, недостъпно за деца.

Не използвайте Sabervel след изтичане срока на годност, отбелязан върху катронената кутия и върху блистера след „Годен до:". Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите, вече ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Sabervel

- Активното вещество е ирбесартан. Всяка таблетка Sabervel 75 mg съдържа 75 mg ирбесартан.
- Другите съставки са:
Ядро на таблетката: лактоза монохидрат, микрокристална целулоза, кроскармелоза натрий, силициев диоксид, колоиден безводен хипромелоза, магнезиев стеарат.
Филмово покритие: хипромелоза, титанов диоксид (E171), макрогол 400.

Как изглежда Sabervel и какво съдържа опаковката

Sabervel 75 mg филмирани таблетки са бели, вдлъбнати, кръгли, филмирани таблетки с диаметър 7 mm.

Sabervel 75 mg таблетки се предлагат в блистери, като всяка опаковка съдържа 28, 56, 90 или 98 филмирани таблетки

Не всички опаковки може да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба:

Pharmathen S.A.

6 Dervenakion str.

15351 Pallini, Attiki, Гърция

Производител:

J. Uriach y Compañía, S.A.

Av. Camí Reial, 51-57

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

Pharmathen S.A.

6 Dervenakion str., 15351 Pallini, Attiki, Гърция

Pharmathen International S.A.

Industrial Park Sapes,

Rodopi Prefecture, Block No 5, Rodopi 69300, Гърция

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

Malta

Portfarma ehf.
Tlf: +354 534 4030

Deutschland

Glenmark Arzneimittel GmbH
Tel: +49 8142 44392 0

Eesti (Estonia)

Portfarma ehf.
Tel: +354 534 4030

Ελλάδα

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

España

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

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

Nederland

Glenmark Generics B.V.
Tel: 0031 20 5226030

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

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

Дата на последно одобрение на листовката

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu/>

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Sabervel 150 mg филмирани таблетки ирбесартан (irbesartan)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Sabervel и за какво се използва
2. Преди да приемете Sabervel
3. Как да приемате Sabervel
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Sabervel
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА SABERVEL И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Sabervel принадлежи към групата лекарствени продукти, известни като антагонисти на ангиотензин-II рецепторите. Ангиотензин-II е вещество, което се образува в организма и се свързва с рецепторите в кръвоносните съдове, като предизвиква тяхното свиване. Това води до повишаване на кръвното налягане. Sabervel предотвратява свързването на ангиотензин-II с тези рецептори, като това води до отпускане на съдовете и понижение на кръвното налягане. Sabervel забавя развитието на нарушение на бъбречната функция при пациенти с високо кръвно налягане и диабет тип 2.

Sabervel се използва при възрастни пациенти

- за лечение на високо кръвно налягане (*есенциална хипертония*)
- за предпазване на бъбреците при пациенти с високо кръвно налягане, диабет тип 2 и лабораторни данни за наличието на нарушение на бъбречната функция.

2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕТЕ SABERVEL

Не приемайте Sabervel

- ако сте **алергични** (свръхчувствителни) към ирбесартан или някоя от останалите съставки на Sabervel
- ако сте **бременна след третия месец**, (по-добре да избягвате Sabervel и по време на ранна бременност - вижте раздела относно бременност)
- ако имате диабет или нарушена бъбречна функция и се лекувате с лекарство за понижаване на кръвното налягане, съдържащо алискирен

Предупреждения и предпазни мерки

Кажете на Вашия лекар ако при Вас е приложимо нещо от следното:

- ако получавате **силно повръщане или диария**
- ако имате **проблеми с бъбреците**
- ако имате **проблеми със сърцето**

- ако приемате Sabervel за **бъбречно заболяване, в резултат на диабет**. В този случай, Вашият лекар може да провежда редовно изследване на кръвта, особено измерване нивата на калий в кръвта в случай на нарушена бъбречна функция
- ако Ви **предстои някаква хирургична операция** или **предстои да Ви се дават анестетици**.
- ако приемате някое от следните лекарства, използвани за лечение на високо кръвно налягане:
 - ACE инхибитор (например еналаприл, лизиноприл, рамиприл), особено ако имате бъбречни проблеми, свързани с диабета.
 - алискирен

Вашият лекар може периодично да проверява бъбречната Ви функция, кръвното налягане и количеството на електролитите (напр. калий) в кръвта Ви.

Вижте също информацията озаглавена “Не приемайте Sabervel“

Трябва да уведомите Вашия лекар, ако сте (или може да сте) бременна. Sabervel не се препоръчва в ранна бременност и не трябва да се приема, ако сте бременна след третия месец, тъй като може да причини сериозно увреждане на Вашето бебе, ако се прилага през този период (вижте раздел Бременност).

Употреба при деца

Този лекарство не трябва да се използва при деца и юноши (под 18 години), тъй като безопасността и ефикасността не са напълно установени.

Други лекарства и Sabervel

Информирайте Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Може да се наложи Вашият лекар да промени дозата Ви и/или да вземе други предпазни мерки:

Ако приемате ACE инхибитор или алискирен (вижте също информацията озаглавена “Не приемайте Sabervel” и “Предупреждения и предпазни мерки”).

Може да се наложи да Ви се направи изследване на кръвта, ако приемате:

- калиеви добавки
- заместители на готварската сол, съдържащи калий
- калий-съхраняващи лекарства (като някои диуретици)
- литий-съдържащи лекарства

Ако приемате никакви болкоуспокояващи лекарства, наречени нестероидни противовъзпалителни средства, ефектът на ирбесартан може да бъде намален.

Прием на Sabervel с храни и напитки

Sabervel може да се приема с или без храна.

Бременност и кърмене

Бременност

Трябва да уведомите Вашия лекар, ако мислите, че сте (или може да сте) бременна. Вашият лекар по правило ще Ви посъветва да прекратите приема на Sabervel преди да забременеете или веднага, щом разберете, че сте бременна, и ще Ви посъветва да вземете друго лекарство вместо Sabervel. Sabervel не се препоръчва в ранна бременност и не трябва да се приема, ако сте бременна след третия месец, тъй като може да причини сериозно увреждане на Вашето бебе, ако се използва след третия месец на бременността.

Кърмене

Уведомете Вашия лекар, ако кърмите или ако възнамерявате да започнете да кърмите. Sabervel не се препоръчва на майки, които кърмят, и Вашият лекар може да избере друго лечение за Вас, ако желаете да кърмите, особено ако Вашето бебе е новородено или е родено преждевременно.

Шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за влиянието върху способността за шофиране и работа с машини. Sabervel не се очаква да въздейства върху Вашата способност за шофиране или работа с машини. Въпреки това, рядко по време на лечението на високото кръвно налягане, може да възникнат замаяност или отпадналост. Ако почувствате това, говорете с Вашия лекар преди да пристъпите към шофиране или работа с машини.

Важна информация относно някои от съставките на Sabervel

Sabervel съдържа лактоза. Ако Вашият лекар Ви е казал, че страдате от непоносимост към някои захари (т. е. лактоза), потърсете Вашия лекар преди приема на това лекарство.

3. КАК ДА ПРИЕМАТЕ SABERVEL

Винаги приемайте Sabervel точно, както Ви е казал Вашия лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Начин на приложение

Sabervel е предназначен за **перорално приложение**. Таблетките трябва да се приемат с достатъчно количество течност (т. е. една чаша вода). Можете да приемате Sabervel с или без храна. Трябва да се опитате да приемате дневната доза по едно и също време, всеки ден. Важно е да продължите приема на Sabervel дотогава, до когато Вашият лекар не Ви каже нещо друго.

- **Пациенти с високо кръвно налягане**
Обичайната доза е 150 mg веднъж дневно. По-късно, в зависимост от повлияването на Вашето кръвно налягане, дозата може да бъде повишена до 300 mg веднъж дневно.
- **Пациенти с високо кръвно налягане и диабет тип 2 с бъбречно заболяване**
При пациенти с високо кръвно налягане и диабет тип 2, се препоръчва приема на поддържаща доза от 300 mg веднъж дневно, за лечение на свързаното бъбречно заболяване.

Лекарят може да Ви препоръча и по-ниска доза, особено в началото на лечението, при някои пациенти, като такива на **хемодиализа** или **на възраст над 75 години**.

Максималният ефект за понижаване на кръвното налягане трябва да се постигне 4-6 седмици след началото на лечението.

Ако сте приели повече от необходимата доза Sabervel

Ако случайно приемете твърде много таблетки, незабавно потърсете Вашия лекар.

Деца не трябва да приемат Sabervel

Sabervel не трябва да се дава на деца под 18 години. Ако дете приеме от таблетките, незабавно потърсете Вашия лекар.

Ако сте пропуснали да приемете Sabervel:

Ако случайно сте пропуснали дневната доза, просто приемете следващата доза както обикновено. Не приемайте двойно доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси относно употребата на този продукт, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Sabervel може да доведе до появата на нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Някои от тези реакции може да бъдат сериозни и може да изискват лекарска помощ.

Както при останалите лекарства от тази група, при пациентите приемащи ирбесартан, са докладвани редки случаи на алергични кожни реакции (обрив, уртикария), както и локализиран оток на лицето, устните и/или езика. Ако получите някои от тези симптоми или имате затруднено дишане, **спрете приема на Sabervel и незабавно потърсете Вашия лекар.**

Честотата на нежеланите реакции, описани по-долу е различна като се използва следната класификация:

Много чести: най-малко 1 от 10 пациенти или повече

Чести: най-малко 1 от 100 и по-малко от 1 на 10 пациенти

Нечести: най-малко 1 от 1000 и по-малко от 1 на 100 пациенти

По време на клиничните проучвания при пациенти лекувани с ирбесартан са наблюдавани следните нежелани реакции:

- Много чести: ако страдате от високо кръвно налягане и диабет тип 2 с бъбречно заболяване, изследванията на кръвта могат да покажат повишаване на калия.
- Чести: замаяност, гадене/повръщане, умора и изследванията на кръвта могат да покажат повишаване на ензимната активност при измерване на мускулната и сърдечна функция (ензима креатин киназа). При пациенти с високо кръвно налягане и диабет тип 2 с бъбречно заболяване, замаяност при изправяне от легнало или седнало положение, ниско кръвно налягане при изправяне от легнало или седнало положение, болка в ставите или мускулите и понижаване нивата на белтъците в червените кръвни клетки (хемоглобин) бяха също докладвани.
- Нечести: учестена сърдечна дейност, зачервяване, кашлица, диария, нарушено храносмилане/киселини в стомаха, сексуални дисфункция (проблеми със сексуалната дейност), болка в областта на гръдния кош.

От пускането на ирбесартан на пазара, са докладвани някои нежелани реакции. Нежелани реакции с неизвестна честота са: чувство на замаяност, главоболие, нарушение на вкуса, шум в ушите, мускулни крампи, болки в ставите и мускулите, абнормна чернодробна функция, повишение на нивата на калий в кръвта, нарушение на бъбречната функция и възпаление на малките кръвоносни съдове, засягащо главно кожата (състояние известно като левкоцитокластен васкулит). Нечести случаи на жълтеница (пожълтяване на кожата и/или бялото на очите) също са били докладвани.

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ SABERVEL

Съхранявайте на място, недостъпно за деца.

Не използвайте Sabervel след изтичане срока на годност, отбелязан върху катронената кутия и върху блистера след „Годен до:". Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите, вече ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Sabervel

- Активното вещество е ирбесартан. Всяка таблетка Sabervel 150 mg съдържа 150 mg ирбесартан
- Другите съставки са:
Ядро на таблетката: лактоза монохидрат, микрокристална целулоза, кроскармелоза натрий, силициев диоксид, колоиден безводен, хипромелоза, магнезиев стеарат.
Филмово покритие: хипромелоза, титанов диоксид (E171), макрогол 400.

Как изглежда Sabervel и какво съдържа опаковката

Sabervel 150 mg филмирани таблетки са бели, вдлъбнати, кръгли, филмирани таблетки с диаметър 9 mm.

Sabervel 150 mg таблетки се предлагат в блистери, като всяка опаковка съдържа 28, 56, 90 или 98 филмирани таблетки

Не всички опаковки може да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба:

Pharmathen S.A.

6 Dervenakion str.

15351 Pallini, Attiki, Гърция

Производител:

J. Uriach y Compañía, S.A.

Av. Camí Reial, 51-57

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

Pharmathen S.A.

6 Dervenakion str., 15351 Pallini, Attiki, Гърция

Pharmathen International S.A.

Industrial Park Sapes,

Rodopi Prefecture, Block No 5, Rodopi 69300, Гърция

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

Malta

Portfarma ehf.
Tlf: +354 534 4030

Deutschland

Glenmark Arzneimittel GmbH
Tel: +49 8142 44392 0

Eesti (Estonia)

Portfarma ehf.
Tel: +354 534 4030

Ελλάδα

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

España

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

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

Nederland

Glenmark Generics B.V.
Tel: 0031 20 5226030

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

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

Дата на последно одобрение на листовката

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu/>

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Sabervel 300 mg филмирани таблетки ирбесартан (irbesartan)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Sabervel и за какво се използва
2. Преди да приемете Sabervel
3. Как да приемате Sabervel
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Sabervel
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА SABERVEL И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Sabervel принадлежи към групата лекарствени продукти, известни като антагонисти на ангиотензин-II рецепторите. Ангиотензин-II е вещество, което се образува в организма и се свързва с рецепторите в кръвоносните съдове, като предизвиква тяхното свиване. Това води до повишаване на кръвното налягане. Sabervel предотвратява свързването на ангиотензин-II с тези рецептори, като това води до отпускане на съдовете и понижение на кръвното налягане. Sabervel забавя развитието на нарушение на бъбречната функция при пациенти с високо кръвно налягане и диабет тип 2.

Sabervel се използва при възрастни пациенти

- за лечение на високо кръвно налягане (*есенциална хипертония*)
- за предпазване на бъбреците при пациенти с високо кръвно налягане, диабет тип 2 и лабораторни данни за наличието на нарушение на бъбречната функция.

2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕТЕ SABERVEL

Не приемайте Sabervel

- ако сте **алергични** (свръхчувствителни) към ирбесартан или някоя от останалите съставки на Sabervel
- ако сте **бременна след третия месец**, (по-добре да избягвате Sabervel и по време на ранна бременност - вижте раздела относно бременност)
- ако имате диабет или нарушена бъбречна функция и се лекувате с лекарство за понижаване на кръвното налягане, съдържащо алискирен

Предупреждения и предпазни мерки

Кажете на Вашия лекар ако при Вас е приложимо нещо от следното:

- ако получавате **силно повръщане или диария**
- ако имате **проблеми с бъбреците**
- ако имате **проблеми със сърцето**

- ако приемате Sabervel за **бъбречно заболяване, в резултат на диабет**. В този случай, Вашият лекар може да провежда редовно изследване на кръвта, особено измерване нивата на калий в кръвта в случай на нарушена бъбречна функция
- ако Ви **предстои някаква хирургична операция** или **предстои да Ви се дават анестетици**.
- ако приемате някое от следните лекарства, използвани за лечение на високо кръвно налягане:
 - ACE инхибитор (например еналаприл, лизиноприл, рамиприл), особено ако имате бъбречни проблеми, свързани с диабета.
 - алискирен

Вашият лекар може периодично да проверява бъбречната Ви функция, кръвното налягане и количеството на електролитите (напр. калий) в кръвта Ви.
Вижте също информацията озаглавена “Не приемайте Sabervel“

Трябва да уведомите Вашия лекар, ако сте (или може да сте) бременна. Sabervel не се препоръчва в ранна бременност и не трябва да се приема, ако сте бременна след третия месец, тъй като може да причини сериозно увреждане на Вашето бебе, ако се прилага през този период (вижте раздел Бременност).

Употреба при деца

Този лекарство не трябва да се използва при деца и юноши (под 18 години), тъй като безопасността и ефикасността не са напълно установени.

Други лекарства и Sabervel

Информирайте Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства, .

Може да се наложи Вашият лекар да промени дозата Ви и/или да вземе други предпазни мерки:

Ако приемате ACE инхибитор или алискирен (вижте също информацията озаглавена “Не приемайте Sabervel” и “Предупреждения и предпазни мерки”).

Може да се наложи да Ви се направи изследване на кръвта, ако приемате:

- калиеви добавки
- заместители на готварската сол, съдържащи калий
- калий-съхраняващи лекарства (като някои диуретици)
- литий-съдържащи лекарства

Ако приемате никакви болкоуспокояващи лекарства, наречени нестероидни противовъзпалителни средства, ефектът на ирбесартан може да бъде намален.

Прием на Sabervel с храни и напитки

Sabervel може да се приема с или без храна.

Бременност и кърмене

Бременност

Трябва да уведомите Вашия лекар, ако мислите, че сте (или може да сте) бременна. Вашият лекар по правило ще Ви посъветва да прекратите приема на Sabervel преди да забременеете или веднага, щом разберете, че сте бременна, и ще Ви посъветва да вземате друго лекарство вместо Sabervel. Sabervel не се препоръчва в ранна бременност и не трябва да се приема, ако сте бременна след третия месец, тъй като може да причини сериозно увреждане на Вашето бебе, ако се използва след третия месец на бременността.

Кърмене

Уведомете Вашия лекар, ако кърмите или ако възнамерявате да започнете да кърмите. Sabervel не се препоръчва на майки, които кърмят, и Вашият лекар може да избере друго лечение за Вас, ако желаете да кърмите, особено ако Вашето бебе е новородено или е родено преждевременно.

Шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за влиянието върху способността за шофиране и работа с машини. Sabervel не се очаква да въздейства върху Вашата способност за шофиране или работа с машини. Въпреки това, рядко по време на лечението на високото кръвно налягане, може да възникнат замаяност или отпадналост. Ако почувствате това, говорете с Вашия лекар преди да пристъпите към шофиране или работа с машини.

Важна информация относно някои от съставките на Sabervel

Sabervel съдържа лактоза. Ако Вашият лекар Ви е казал, че страдате от непоносимост към някои захари (т. е. лактоза), потърсете Вашия лекар преди приема на това лекарство.

3. КАК ДА ПРИЕМАТЕ SABERVEL

Винаги приемайте Sabervel точно, както Ви е казал Вашия лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Начин на приложение

Sabervel е предназначен за **перорално приложение**. Таблетките трябва да се приемат с достатъчно количество течност (т. е. една чаша вода). Можете да приемате Sabervel с или без храна. Трябва да се опитате да приемате дневната доза по едно и също време, всеки ден. Важно е да продължите приема на Sabervel дотогава, до когато Вашият лекар не Ви каже нещо друго.

- **Пациенти с високо кръвно налягане**
Обичайната доза е 150 mg веднъж дневно. По-късно, в зависимост от повлияването на Вашето кръвно налягане, дозата може да бъде повишена до 300 mg веднъж дневно.
- **Пациенти с високо кръвно налягане и диабет тип 2 с бъбречно заболяване**
При пациенти с високо кръвно налягане и диабет тип 2, се препоръчва приема на поддържаща доза от 300 mg веднъж дневно, за лечение на свързаното бъбречно заболяване.

Лекарят може да Ви препоръча и по-ниска доза, особено в началото на лечението, при някои пациенти, като такива на **хемодиализа** или **на възраст над 75 години**.

Максималният ефект за понижаване на кръвното налягане трябва да се постигне 4-6 седмици след началото на лечението.

Ако сте приели повече от необходимата доза Sabervel

Ако случайно приемете твърде много таблетки, незабавно потърсете Вашия лекар.

Деца не трябва да приемат Sabervel

Sabervel не трябва да се дава на деца под 18 години. Ако дете приеме от таблетките, незабавно потърсете Вашия лекар.

Ако сте пропуснали да приемете Sabervel:

Ако случайно сте пропуснали дневната доза, просто приемете следващата доза както обикновено. Не приемайте двойно доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси относно употребата на този продукт, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Sabervel може да доведе до появата на нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Някои от тези реакции може да бъдат сериозни и може да изискват лекарска помощ.

Както при останалите лекарства от тази група, при пациентите приемащи ирбесартан, са докладвани редки случаи на алергични кожни реакции (обрив, уртикария), както и локализиран оток на лицето, устните и/или езика. Ако получите някои от тези симптоми или имате затруднено дишане, **спрете приема на Sabervel и незабавно потърсете Вашия лекар.**

Честотата на нежеланите реакции, описани по-долу е различна като се използва следната класификация:

Много чести: най-малко 1 от 10 пациенти или повече

Чести: най-малко 1 от 100 и по-малко от 1 на 10 пациенти

Нечести: най-малко 1 от 1000 и по-малко от 1 на 100 пациенти

По време на клиничните проучвания при пациенти лекувани с ирбесартан са наблюдавани следните нежелани реакции:

- Много чести: ако страдате от високо кръвно налягане и диабет тип 2 с бъбречно заболяване, изследванията на кръвта могат да покажат повишаване на калия.
- Чести: замаяност, гадене/повръщане, умора и изследванията на кръвта могат да покажат повишаване на ензимната активност при измерване на мускулната и сърдечна функция (ензима креатин киназа). При пациенти с високо кръвно налягане и диабет тип 2 с бъбречно заболяване, замаяност при изправяне от легнало или седнало положение, ниско кръвно налягане при изправяне от легнало или седнало положение, болка в ставите или мускулите и понижаване нивата на белтъците в червените кръвни клетки (хемоглобин) бяха също докладвани.
- Нечести: учестена сърдечна дейност, зачервяване, кашлица, диария, нарушено храносмилане/киселини в стомаха, сексуални дисфункция (проблеми със сексуалната дейност), болка в областта на гръдния кош.

От пускането на ирбесартан на пазара, са докладвани някои нежелани реакции. Нежелани реакции с неизвестна честота са: чувство на замаяност, главоболие, нарушение на вкуса, шум в ушите, мускулни крампи, болки в ставите и мускулите, абнормна чернодробна функция, повишение на нивата на калий в кръвта, нарушение на бъбречната функция и възпаление на малките кръвоносни съдове, засягащо главно кожата (състояние известно като левкоцитокластен васкулит). Нечести случаи на жълтеница (пожълтяване на кожата и/или бялото на очите) също са били докладвани.

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ SABERVEL

Съхранявайте на място, недостъпно за деца.

Не използвайте Sabervel след изтичане срока на годност, отбелязан върху катронената кутия и върху блистера след „Годен до:". Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите, вече ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Sabervel

- Активното вещество е ирбесартан. Всяка таблетка Sabervel 300 mg съдържа 300 mg ирбесартан
- Другите съставки са:
Ядро на таблетката: лактоза монохидрат, микрокристална целулоза, кроскармелоза натрий, силициев диоксид, колоиден безводен хипромелоза, магнезиев стеарат.
Филмово покритие: хипромелоза, титанов диоксид (E171), макрогол 400.

Как изглежда Sabervel и какво съдържа опаковката

Sabervel 300 mg филмирани таблетки са бели, вдлъбнати, кръгли, филмирани таблетки с диаметър 11 mm.

Sabervel 300 mg таблетки се предлагат в блистери, като всяка опаковка съдържа 28, 56, 90 или 98 филмирани таблетки

Не всички опаковки може да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба:

Pharmathen S.A.

6 Dervenakion str.

15351 Pallini, Attiki, Гърция

Производител:

J. Uriach y Compañía, S.A.

Av. Camí Reial, 51-57

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

Pharmathen S.A.

6 Dervenakion str., 15351 Pallini, Attiki, Гърция

Pharmathen International S.A.

Industrial Park Sapes,

Rodopi Prefecture, Block No 5, Rodopi 69300, Гърция

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

Malta

Portfarma ehf.
Tlf: +354 534 4030

Deutschland

Glenmark Arzneimittel GmbH
Tel: +49 8142 44392 0

Eesti (Estonia)

Portfarma ehf.
Tel: +354 534 4030

Ελλάδα

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

España

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

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

Nederland

Glenmark Generics B.V.
Tel: 0031 20 5226030

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

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

Дата на последно одобрение на листовката

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu/>