

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Sabervel 75 mg potahované tablety.

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje irbesartanum 75 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:

20 mg monohydrátu laktosy v jedné potahované tabletě.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Bílá, konkávní, kulatá, potahovaná tableta o průměru 7 mm.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Sabervel je indikován k léčbě esenciální hypertenze u dospělých.

Také je indikován k léčbě onemocnění ledvin u dospělých pacientů s hypertenzí a diabetes mellitus 2. typu jako součást antihypertenzního léčebného režimu (viz body 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

Obvyklá doporučená úvodní a udržovací dávka je 150 mg jednou denně, spolu s jídlem anebo bez něho. Sabervel v dávce 150 mg jednou denně obvykle zaručí lepší 24hodinovou kontrolu krevního tlaku než v dávce 75 mg. Je však možné uvážit zahájení léčby dávkou 75 mg, zejména u hemodialyzovaných pacientů a u pacientů starších než 75 let.

Pacientům, u nichž nedostačuje dávka 150 mg jednou denně, je možné dávku přípravku Sabervel zvýšit na 300 mg, anebo je možné přidat jiná antihypertenziva (viz body 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1). Ukázalo se, že zejména přidání diuretika jako např. hydrochlorothiazidu má v kombinaci s přípravkem Sabervel aditivní účinek (viz bod 4.5).

U hypertenzních pacientů s diabetem typu 2 by měla být léčba zahájena dávkou 150 mg irbesartanu jednou denně a zvyšována až do 300 mg jednou denně, což je preferovaná udržovací dávka pro léčbu ledvinového onemocnění.

Prospěšnost přípravku Sabervel v léčbě poškození ledvin u hypertenzních pacientů s diabetem 2. typu byla prokázána ve studiích, kde byl irbesartan, dle potřeby, podáván spolu s jinými antihypertenzivy tak, aby bylo dosaženo požadovaných hodnot krevního tlaku (viz body 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

Zvláštní populace

Porucha ledvin: u pacientů s porušenou renální funkcí není úprava dávkování nutná. U pacientů léčených dialýzou je třeba zvážit podávání nižších počátečních dávek (75 mg) (viz bod 4.4).

Porucha jater: u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou jater není třeba úprava dávkování. S podáním přípravku pacientům s těžkou poruchou jater nejsou klinické zkušenosti.

Starší pacienti: u pacientů starších než 75 let je sice vhodné zvážit možnost zahájení terapie dávkou 75 mg, úprava dávkování však obvykle u starších pacientů nebývá nutná.

Pediatriká populace: bezpečnost a účinnost přípravku Sabervel u dětí ve věku do 18 let nebyla stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodě 4.8, 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze doporučit dávkování u dětí.

#### Způsob podání

Perorální podání.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku (viz bod 6.1). Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6).

Současné užívání Sabervel s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo s poruchou funkce ledvin ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (viz body 4.5 a 5.1)

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Hypovolémie: symptomatická hypotenze, zejména po první dávce, se může objevit u pacientů s hypovolémií příp. sodíkovou deplecí po energické terapii diuretiky, po dietě s omezením solí, po průjmech nebo zvracení. Tyto stavy by měly být upraveny před podáváním přípravku Sabervel.

Renovaskulární hypertenze: u pacientů s bilaterální stenózou renálních arterií, anebo se stenózou arterie u jediné funkční ledviny, je zvýšené riziko těžké hypotenze a renální insuficience, jestliže jsou léčeni léčivými přípravky ovlivňujícími renin-angiotensin-aldosteronový systém. U přípravku Sabervel tato situace sice není dokumentována, u antagonistů receptoru pro angiotensin-II je však třeba podobný účinek předpokládat.

Porucha funkce ledvin a transplantace ledvin: při použití přípravku Sabervel u pacientů s poruchou renálních funkcí se doporučuje pravidelně monitorovat hladin draslíku a kreatininu v séru. S podáváním přípravku Sabervel pacientům krátce po transplantaci ledvin nejsou zkušenosti.

Hypertenzní pacienti s diabetem typu 2 a ledvinovým onemocněním: účinky irbesartanu na ledvinové poruchy a kardiovaskulární příhody nebyly u pacientů s pokročilým onemocněním ledvin ve všech skupinách v analýze prováděné během studie jednotné. Zejména se projeví jako méně příznivé u žen a jedinců, kteří nebyli bělošské rasy (viz bod 5.1).

#### Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Bylo prokázáno, že současné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu se proto nedoporučuje (viz body 4.5 a 5.1).

Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií.

Hyperkalémie: jako u jiných léčivých přípravků ovlivňujících renin-angiotensin-aldosteronový systém, se při léčbě přípravkem Sabervel může objevit hyperkalémie, a to zejména při současné poruše funkce ledvin, zjevné proteinurie způsobené diabetickým ledvinovým onemocněním a/nebo selhání srdce. U rizikových pacientů se doporučuje pečlivě monitorovat koncentrace draslíku v séru (viz bod 4.5).

Lithium: kombinace lithia a přípravku Sabrel se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Stenóza aortální a mitrální chlopně, obstrukční hypertrofická kardiomyopatie: u pacientů se stenózou aortální chlopně, dvojcípé chlopně nebo obstrukční hypertrofickou kardiomyopatií je, stejně jako při použití jiných vazodilatačních látek, nutná zvláštní opatrnost.

Primární aldosteronismus: obecně vzato, pacienti s primárním aldosteronismem nereagují na antihypertenziva působící inhibicí renin-angiotensinového systému. Podávání přípravku Sabrel se proto nedoporučuje.

Všeobecně: u pacientů, jejichž cévní tonus a renální funkce závisí převážně na aktivitě renin-angiotensin-aldosteronového systému (např. u pacientů s těžkým městnavým srdečním selháním nebo u pacientů s renálním onemocněním včetně stenózy renální arterie), vedla léčba inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu nebo antagonisty angiotensin-II receptoru k akutní hypotenzii, azotémii, oligurii nebo vzácně k akutnímu selhání ledvin. Tak jako po podání jiných antihypertenziv, by mohlo nadměrné snížení krevního tlaku u pacientů s ischemickou srdeční chorobou nebo ischemickým kardiovaskulárním onemocněním vyústit v infarkt myokardu nebo cévní mozkovou příhodu. Jak bylo pozorováno u inhibitorů angiotensin konvertujícího enzymu, irbesartan a jiní antagonisté angiotensinu jsou zřetelně méně účinní při snižování krevního tlaku u pacientů černé pleti než u ostatní populace patrně z důvodu vyššího výskytu nízkoreninové hypertenze (viz bod 5.1).

Těhotenství: léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II nesmí být během těhotenství zahájena. Pokud není pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotenzinu II považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu hypertenze, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je zjištěno těhotenství, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby (viz body 4.3 a 4.6).

Laktosa: tento léčivý přípravek obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnou dědičnou intolerancí galaktosy, vrozeným deficitem laktasy nebo glukoso- galaktosovou malabsorpcí by tento léčivý přípravek neměli užívat.

Pediatrická populace: irbesartan byl studován u dětské populace ve věku 6 až 16 let, avšak současná data nejsou dostačující na to, aby podpořila rozšíření použití u dětí, dokud nebudou k dispozici další data (viz body 4.8, 5.1 a 5.2).

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Diuretika a jiná antihypertenziva: jiná antihypertenziva mohou zvyšovat hypotenzní účinky irbesartanu; irbesartan však již byl bezpečně podáván spolu s jinými antihypertenzivy, jako např. s beta-blokátory, s dlouhodobě účinnými blokátory kalciových kanálů a s thiazidovými diuretiky. Předchozí léčení vysokými dávkami diuretik může způsobit hypovolémii a riziko hypotenze při zahájení terapie přípravkem Sabrel (viz bod 4.4).

Data z klinických studií ukázala, že duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu je spojena s vyšší frekvencí nežádoucích účinků, jako je hypotenze, hyperkalemie a snížená funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání) ve srovnání s použitím jedné látky ovlivňující RAAS (viz body 4.3, 4.4 a 5.1).

Doplňkové podávání draslíku a diuretika šetřící draslík: na základě zkušeností s podáváním jiných léčivých přípravků ovlivňujících renin-angiotensinový systém by mohlo současné podávání diuretik šetřících kalium, látek doplňujících přívod draslíku, solných náhražek obsahujících draslík anebo jiných léčivých přípravků, které mohou zvýšit hladiny draslíku v séru (např. heparin), vést k vzestupu sérového draslíku, a proto není tato kombinace doporučena (viz bod 4.4).

**Lithium:** případy reverzibilního zvýšení koncentrací lithia v séru i toxicity lithia byly popsány při současném podávání lithia a inhibitorů enzymu konvertujícího angiotensin. Podobné účinky byly zatím velmi vzácně nahlášeny i u irbesartanu. Proto se tato kombinace nedoporučuje (viz bod 4.4). Pokud je prokázáno, že je kombinace nezbytná, je doporučeno pečlivě monitorovat hladiny lithia v séru.

**Nesteroidní protizánětlivé léky:** jsou-li antagonisté angiotensinu II podávány společně s nesteroidními protizánětlivými přípravky (t.j. selektivními COX-2 inhibitory, kyselinou acetylsalicylovou (> 3 g/den) a neselektivními NSAID), antihypertenzní účinek může být oslaben. Stejně jako u ACE inhibitorů, současné podávání antagonistů angiotensinu II a NSAID, může zvyšovat riziko zhoršení renálních funkcí, včetně možného akutního selhání ledvin, a vést ke zvýšení hladiny draslíku v séru, zvláště u pacientů s již preexistující renální poruchou. Opatrnost vyžaduje podání kombinace zvláště u starších osob. Pacienti by měli být přiměřeně hydratováni a mělo by se zvážit sledování renálních funkcí při zahájení souběžné léčby i jeho následná periodicita.

**Další informace o interakcích irbesartanu:** v klinických studiích farmakokinetika irbesartanu není hydrochlorothiazidem ovlivněna. Irbesartan je převážně metabolizován CYP2C9 a v menším rozsahu glukuronidací. Nebyly pozorovány žádné významné farmakokinetické nebo farmakodynamické interakce byl-li irbesartan podáván současně s warfarinem, léčivým přípravkem metabolizovaným CYP2C9. Účinky induktorů CYP2C9, jako je rifampicin, na farmakokinetiku irbesartanu nebyly vyhodnoceny. Farmakokinetika digoxinu nebyla současným podáváním irbesartanu změněna.

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

##### Těhotenství:

Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II se v prvním trimestru těhotenství nedoporučuje (viz bod 4.4). Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II během druhého a třetího trimestru těhotenství je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

Epidemiologické důkazy týkající se rizika teratogenity při podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství nebyly průkazné; malý nárůst rizika však nelze vyloučit. I když neexistují žádné kontrolované epidemiologické údaje, pokud jde o riziko při podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II (AIIRAs), pro tuto třídu léčiv může existovat riziko podobné. Pokud pokračování v léčbě AIIRAs není považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu vysokého krevního tlaku, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je diagnóza těhotenství stanovena, léčba pomocí AIIRAs musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby.

Je známo, že expozice vůči AIIRAs během druhého a třetího trimestru vede u lidí k fetotoxicitě (pokles funkce ledvin, oligohydramnios zpoždění osifikace lebky) a k novorozenecké toxicitě (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalémie) (viz bod 5.3).

Pokud by došlo k expozici vůči antagonistům receptoru angiotenzinu II od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se sonografická kontrola funkce ledvin a lebky.

Děti, jejichž matky užívaly antagonisty receptoru angiotenzinu II, musí být pečlivě sledovány, pokud jde o hypotenzi (viz body 4.3 a 4.4).

##### Kojení:

Protože nejsou k dispozici žádné údaje ohledně užívání přípravku Sabervel během kojení, Sabervel se nedoporučuje, je vhodnější zvolit jinou léčbu s lepším bezpečnostním profilem během kojení, obzvláště během kojení novorozence nebo předčasně narozeného dítěte.

Není známo, zda se irbesartan nebo jeho metabolity u lidí vylučují do mateřského mléka. Dostupná farmakodynamická/toxikologická data u potkanů prokázala sekreci irbesartanu nebo jeho metabolitů do mléka (podrobnější informace viz bod 5.3).

##### Fertilita

Irbesartan neměl žádný vliv na fertilitu léčených potkanů a jejich potomky až do takových dávek, které vyvolávaly první příznaky parentální toxicity (viz bod 5.3).

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Na základě farmakodynamických vlastností látky však není pravděpodobné, že by irbesartan tuto schopnost ovlivnil. Při řízení motorových vozidel a obsluze strojů je třeba vzít v úvahu, že v průběhu terapie se mohou objevit závratě a únava.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

V placebem kontrolovaných studiích u pacientů s hypertenzí se celkový výskyt nežádoucích účinků nelišil ve skupině s irbesartanem (56,2%) a ve skupině s placebem (56,5%). Ukončení léčby v důsledku jakéhokoliv klinického nebo laboratorního nežádoucího účinku bylo méně časté ve skupině pacientů léčených irbesartanem (3,3%) než u pacientů léčených placebem (4,5%). Výskyt nežádoucích účinků nebyl závislý na dávce (v doporučeném dávkovém rozmezí), na pohlaví, věku, rase nebo na trvání léčby.

U diabetických pacientů s hypertenzí s mikroalbuminurií a normálními renálními funkcemi byly ortostatické závratě a ortostatická hypertenze hlášeny u 0,5% těchto pacientů (tj. méně časté), což bylo častěji než v placebové skupině.

Následující tabulka udává nežádoucí účinky, které byly hlášeny v placebem kontrolovaných klinických studiích, v nichž bylo 1 965 pacientů s hypertenzí léčeno irbesartanem. Výrazy označené hvězdičkou (\*) se vztahují k nežádoucím účinkům, které byly navíc hlášeny u > 2% diabetických hypertenzních pacientů s chronickou renální nedostatečností a se zjevnou proteinurií, a hlášených častěji než u placeba.

Frekvence nežádoucích účinků uvedených níže je definována následovně: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ). V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Také jsou zde uvedeny nežádoucí účinky dodatečně hlášené z postmarketingového sledování. Tyto nežádoucí účinky vycházejí ze spontánních hlášení:

##### *Poruchy imunitního systému:*

Není známo: hypersenzitivní reakce jako je vyrážka, kopřivka, angioedém.

##### *Poruchy metabolismu a výživy:*

Není známo: hyperkalémie

##### *Poruchy nervového systému:*

Časté: závrať, ortostatické závratě\*

Není známo: vertigo, bolest hlavy

##### *Poruchy ucha a labyrintu:*

Není známo: tinitus

##### *Srdeční poruchy:*

Méně časté: tachykardie

##### *Cévní poruchy:*

Časté: ortostatická hypotenze\*

Méně časté: návaly horka

##### *Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:*

Méně časté: kašel

*Gastrointestinální poruchy:*

Časté: nausea/zvracení  
Méně časté: průjem, dyspepsie/pyróza  
Není známo: poruchy chuti

*Poruchy jater a žlučových cest:*

Méně časté: žloutenka  
Není známo: hepatitida, abnormální jaterní funkce

*Poruchy kůže a podkožní tkáně:*

Není známo: Leukocytoklastická vaskulitida

*Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně*

Časté: muskuloskeletální bolest\*  
Není známo: bolesti kloubů a svalů (v některých případech spojené se zvýšenými hladinami kreatininy v plazmě), svalové křeče

*Poruchy ledvin a močových cest:*

Není známo: snížená funkce ledvin včetně případů renálního selhání u rizikových pacientů (viz bod 4.4)

*Poruchy reprodukčního systému a prsu:*

Méně časté: sexuální dysfunkce

*Celkové poruchy a lokální reakce v místě aplikace:*

Časté: únava  
Méně časté: bolest na hrudi

Vyšetření

Velmi časté: Hyperkalémie\* se objevila mnohem častěji u diabetických pacientů léčených irbesartanem než u pacientů léčených placebem. U diabetických pacientů s hypertenzí, s mikroalbuminurií a normální funkcí ledvin se hyperkalémie ( $\geq 5,5$  mE/l) objevila u 29,4% pacientů ve skupině s 300 mg irbesartanu a u 22% pacientů ve skupině s placebem. U diabetických pacientů s hypertenzí, s chronickou renální insuficiencí a zjevnou proteinurií, se objevila hyperkalémie ( $\geq 5,5$  mE/l) u 46,3% pacientů ve skupině s irbesartanem a u 26,3% pacientů ve skupině s placebem.

Časté: U subjektů léčených irbesartanem byl často (1,7%) pozorován signifikantní vzestup plazmatické kreatininy. V žádném případě toto zvýšení nebylo spojeno se zjištěnými klinickými muskuloskeletálními příhodami.

Pokles hemoglobinu\*, který nebyl klinicky významný, byl pozorován u 1,7% pacientů s hypertenzí a pokročilým diabetickým ledvinným onemocněním léčených irbesartanem

**Pediatrická populace:**

V randomizované studii s 318 dětmi a dospívajícími s hypertenzí ve věku 6 až 16 let se během 3týdenní dvojité zaslepené fáze vyskytly tyto nežádoucí účinky: bolest hlavy (7,9%), hypotenze (2,2%), závrať (1,9%) a kašel (0,9%). V 26týdenním otevřeném období této studie byly nejčastěji zaznamenané abnormality laboratorních vyšetření vzestup kreatininu (6,5%) a zvýšené hodnoty CK u 2% dětských příjemců.

## 4.9 Předávkování

U dospělých osob, které dostávaly po 8 týdnů irbesartan v dávkách až 900 mg denně, se neobjevily toxické příznaky. Jako nejpravděpodobnější projev předávkování lze očekávat hypotenzi a tachykardii; také by se mohla objevit bradykardie z předávkování. O terapii předávkování přípravkem Sabavel nejsou dostupné specifické informace. Pacienta je třeba pečlivě monitorovat a léčení musí být symptomatické a podpůrné. Navrhovaná opatření jsou vyvolání zvracení a/nebo laváž žaludku. Při léčbě předávkování může být užitečné podání aktivního uhlí. Irbesartan nelze odstranit hemodialýzou.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonisté angiotensinu-II, samotní.  
ATC kód: C09C A04.

Mechanismus působení: Irbesartan je silný, perorálně účinný, selektivní antagonist receptoru pro angiotensin-II (receptor typu AT<sub>1</sub>). Předpokládá se, že blokuje veškeré účinky angiotensinu-II zprostředkované AT<sub>1</sub> receptorem, bez ohledu na zdroj a způsob syntézy angiotensinu-II. Selektivní antagonistické ovlivnění angiotensin-II (AT<sub>1</sub>) receptorů vede ke zvýšení hladin plazmatického reninu a angiotensinu-II a ke snížení koncentrace aldosteronu v plazmě. Hladiny draslíku v séru nejsou samotným irbesartanem v doporučených dávkách významně ovlivněny. Irbesartan neinhibuje ACE (kininázu-II), enzym vytvářející angiotensin-II a také degradující bradykinin na neaktivní metabolity.

Irbesartan, aby byl účinný, nevyžaduje metabolickou aktivaci.

#### Klinická účinnost:

##### Hypertenze

Irbesartan snižuje krevní tlak s minimální změnou srdeční frekvence. Pokles krevního tlaku je závislý na velikosti dávky podávané jednou denně s tendencí vytvořit plató při dávkách nad 300 mg. Dávky 150-300 mg jednou denně snižují krevní tlak vleže nebo vsedě prolongovaně (tj. 24 hodiny po podání) průměrně o 8-13/5-8 mm Hg (systolický/diastolický) více než placebo. Nejvýraznějšího snížení krevního tlaku je dosaženo do 3-6 hodin po podání a hypotenzní účinek se udržuje nejméně 24 hodiny. Ještě za 24 hodin po podání doporučených dávek dosahoval pokles tlaku krve 60-70% maximálního poklesu diastolického a systolického tlaku. Dávka 150 mg podávaná jednou denně vedla k podobným minimálním a průměrným 24hodinovým změnám krevního tlaku jako stejná celková dávka rozdělená do dvou jednotlivých denních dávek.

Hypotenzní účinek irbesartanu je patrný v průběhu 1-2 týdnů, maximální efekt se objevuje 4-6 týdnů po zahájení terapie. Antihypertenzní účinek se udržuje v průběhu dlouhodobé léčby. Po ukončení terapie se krevní tlak postupně vrací k původním hodnotám. Reaktivní hypertenze nebyla pozorována. Hypotenzní účinky irbesartanu a thiazidových diuretik jsou additivní. U pacientů, u nichž irbesartan sám krevní tlak dostatečně nesnižuje, vyvolá přidání malé dávky hydrochlorothiazidu (12,5 mg) jednou denně další snížení krevního tlaku; dosahujícího 7-10/3-6 mmHg (systolický/diastolický) ve srovnání s placebem.

Účinnost irbesartanu není ovlivněna věkem ani pohlavím. Reakce hypertoniků černé pleti na monoterapii irbesartanem je zřetelně slabší, obdobně jako reakce na jiné léčivé přípravky ovlivňující renin-angiotensinový systém. Jestliže se irbesartan podává společně s malou dávkou hydrochlorothiazidu (např. 12,5 mg denně), reakce hypertoniků černé pleti se blíží reakci pacientů pleti bílé. Irbesartan nemá klinicky významný účinek na hladinu kyseliny močové v séru anebo na vylučování kyseliny močové močí.

##### Pediatrická populace

Snížení krevního tlaku s cílovými titrovanými dávkami irbesartanu 0,5 mg/kg (nízká), 1,5 mg/kg (střední) a 4,5 mg/kg (vysoká) bylo hodnoceno u 318 dětí a dospívajících ve věku 6 až 16 let s hypertenzí nebo s rizikem (diabetici, hypertenze v rodinné anamnéze) během 3týdenního období. Po třech týdnech průměrné snížení od výchozích hodnot u primární proměnné účinnosti - hodnoty systolického tlaku vsedě (SeSBP), měřené v nejnižším bodě účinku (na konci dávkovacího intervalu -



*trough*) - bylo 11,7 mmHg (nízká dávka), 9,3 mmHg (střední dávka) a 13,2 mmHg (vysoká dávka). Rozdíl mezi těmito dávkami nebyl signifikantní. Korigované průměrné změny hodnoty diastolického krevního tlaku vsedě (SeDBP), měřené v nejnižším bodě účinku (na konci dávkovacího intervalu - *trough*) byly tyto: 3,8 mmHg (nízká dávka), 3,2 mmHg (střední dávka), 5,6 mmHg (vysoká dávka). V průběhu dalších dvou týdnů, kdy pacienti byli re-randomizováni buď do skupiny s léčivým přípravkem nebo do skupiny s placebem, u pacientů na placebo došlo ke zvýšení SeSBP o 2,4 mmHg a SeDBP o 2,0 mmHg ve srovnání se změnami +0,1, resp. -0,3 mmHg u pacientů na všech dávkách irbesartanu (viz bod 4.2).

#### Hypertenze a diabetes typu 2 s renálním onemocněním

Studie "Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)" ukazuje, že irbesartan zpomaluje progresi renálního onemocnění u pacientů s chronickou renální nedostatečností a manifestní proteinurií. IDNT byla dvojitě slepá, kontrolovaná studie srovnávající morbiditu a mortalitu u nemocných léčených irbesartanem, amlodipinem a placebem. U 1715 pacientů s hypertenzí a diabetem typu 2, proteinurií  $\geq$  900 mg/den a s hladinou kreatininu v séru mezi 1,0-3,0 mg/dl byl hodnocen dlouhodobý účinek (průměrně 2,6 roku) irbesartanu na vývoj renálního onemocnění a na mortalitu ze všech příčin. Pacientům byly podávány dávky od 75 mg až po udržovací dávku 300 mg irbesartanu, od 2,5 mg do 10 mg amlodipinu nebo placebo dle snášenlivosti. Pacienti ve všech léčebných skupinách obvykle dostávali 2 až 4 antihypertenzivní látky (např. diuretika, betablokátory, alfablokátory) k dosažení stanoveného cílového krevního tlaku  $\leq$  135/85 mm Hg nebo snížení systolického tlaku o 10 mmHg, pokud výchozí tlak byl  $>$  160 mm Hg. Šedesát procent (60%) pacientů ve skupině placebo dosáhlo tohoto cílového krevního tlaku, zatímco v irbesartanové skupině to bylo 76% a ve skupině s amlodipinem 78%. Irbesartan významně snížil relativní riziko dosažení základního kombinovaného cílového parametru, kterým bylo dvojnásobné zvýšení hladiny sérového kreatininu, konečná fáze renálního onemocnění (ESRD) nebo úmrtí z jakékoliv příčiny. Přibližně 33% pacientů ve skupině léčené irbesartanem dosáhlo primárního kombinovaného cílového parametru týkajícího se renálních funkcí ve srovnání s 39% pacientů ve skupině s placebem a se 41% pacientů užívajících amlodipin [20% snížení relativního rizika proti placebo ( $p = 0,024$ ) a 23% snížení relativního rizika ve srovnání s amlodipinem ( $p = 0,006$ )]. Při analýze jednotlivých komponentů primárního cílového parametru nebyl pozorován žádný vliv na celkovou mortalitu, zatímco byl zjištěn pozitivní trend ve snížení ESRD a významné snížení dvojnásobně zvýšených sérových koncentrací kreatininu.

Byla provedena analýza účinku v podskupinách vytvořených podle pohlaví, rasy, věku, trvání diabetu, vstupního krevního tlaku, hladiny kreatininu v séru a albuminurie. U žen a černochů, kteří reprezentovali 32%, resp. 26% celkové populace ve studii, nebyl prospěch pro ledviny průkazný, ačkoli interval spolehlivosti to nevylučuje. Pro sekundární cílový parametr fatálních a nefatálních kardiovaskulárních příhod nebyl v rámci celé populace rozdíl mezi dále uvedenými třemi skupinami, ačkoli byl pozorován zvýšený výskyt nefatálního IM u žen a snížený výskyt nefatálního IM u mužů v irbesartanové skupině proti režimu založeném na placebu. Byl pozorován zvýšený výskyt nefatálního IM a CMP u žen v irbesartanovém režimu ve srovnání s režimem založeném na amlodipinu, zatímco hospitalizace kvůli srdečnímu selhání byla snížena v celé sledované populaci. Nicméně, pro tyto nálezy u žen nebylo nalezeno žádné definitivní vysvětlení.

Studie "Účinek irbesartanu na mikroalbuminurii u hypertenzivních pacientů s diabetem typu 2" (IRMA 2) (Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus) ukazuje, že 300 mg irbesartanu zpomaluje vznik zjevné proteinurie u pacientů s mikroalbuminurií. IRMA 2 byla placebem kontrolovaná, dvojitě zaslepená studie morbidity na 590 pacientech s diabetem typu 2, mikroalbuminurií (30-300 mg/den) a normální funkcí ledvin (hladina kreatininu v séru  $\leq$  1,5 mg/dl u mužů a  $<$  1,1 mg/dl u žen). Studie sledovala dlouhodobé účinky (2 roky) irbesartanu na rozvoj klinické (zjevné) proteinurie (rychlost vylučování albuminu močí (UAER)  $>$  300 mg/den a zvýšení v UAER o minimálně 30% ve srovnání s výchozí hodnotou). Stanovený cílový krevní tlak byl  $\leq$  135/85 mm Hg. Aby bylo dosaženo cílového krevního tlaku, byla dle potřeby přidána další antihypertenziva (vyjma ACE inhibitorů, antagonistů receptorů pro angiotensin II a dihydropyridinových vápníkových blokátorů). Zatímco podobného krevního tlaku bylo dosaženo ve všech léčených skupinách, méně subjektů ve skupině s 300 mg irbesartanu (5,2%) než s placebem (14,9%) nebo se 150 mg irbesartanu (9,7%) dosáhlo cílového parametru, kterým byla zjevná proteinurie, čímž bylo prokázáno, že podávání vyšších dávek snižuje relativní riziko o 70%, ve srovnání s placebem ( $p = 0,0004$ ). Doprovodné zlepšení rychlosti glomerulární filtrace (GFR) nebylo během prvních tří měsíců léčby pozorováno. Zpomalení progresu onemocnění ke klinické proteinurii bylo evidentní již za tři měsíce a pokračovalo

celé 2 roky. Regrese k normoalbuminurii (< 30 mg/den) byla častější ve skupině s 300 mg irbesartanu (34%) než ve skupině s placebem (21%).

Ve dvou velkých randomizovaných, kontrolovaných studiích (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) bylo hodnoceno podávání kombinace inhibitoru ACE s blokátorem receptorů pro angiotenzin II.

Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetes mellitus 2. typu se známkami poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatií.

V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a na mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalemie, akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze. Vzhledem k podobnosti farmakodynamických vlastností jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II. Inhibitory ACE i blokátory receptorů pro angiotenzin II. proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat současně.

Studie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) byla navržena tak, aby zhodnotila přínos přidání aliskirenu k standardní terapii inhibitorem ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotenzin II u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocněním, nebo obojím. Studie byla předčasně ukončena z důvodu zvýšení rizika nežádoucích komplikací. Kardiovaskulární úmrtí a cévní mozková příhoda byly numericky častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a zároveň nežádoucí účinky a sledované závažné nežádoucí účinky (hyperkalemie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálním podání se irbesartan dobře absorbuje: při sledování absolutní biologické dostupnosti byly zjištěny hodnoty přibližně 60-80%. Současný příjem potravy biologickou dostupnost irbesartanu významně neovlivňuje. Vazba na plazmatické bílkoviny je přibližně 96%, vazba na buněčné složky krve je zanedbatelná. Distribuční objem je 53-93 litry. Po perorálním nebo intravenózním podání <sup>14</sup>C irbesartanu se 80-85% radioaktivity v cirkulující plazmě dá přisoudit nezměněnému irbesartanu. Irbesartan se metabolizuje v játrech konjugací na glukuronid a oxidací. Hlavní metabolit v krevním oběhu je glukuronid irbesartanu (přibližně 6%). Studie *in vitro* ukazují, že irbesartan se primárně oxiduje cytochromem P450, a to enzymem CYP2C9; izoenzym CYP3A4 má zanedbatelný význam. Irbesartan má lineární farmakokinetiku závislou na dávce, a to v dávkovém rozmezí od 10 do 600 mg. Ukázalo se, že po dávkách vyšších než 600 mg (dvojnásobku nejvyšší doporučené dávky) je zvýšení absorpce po perorálním podání již menší, než by bylo úměrné dávce; mechanismus tohoto jevu není znám. Maximální koncentrace v plazmě je dosaženo za 1,5-2 hodiny po perorálním podání. Celková clearance a renální clearance jsou 157-176 resp. 3-3,5 ml/min. Terminální eliminační poločas irbesartanu je 11-15 hodin. Rovnovážných koncentrací v plazmě je dosaženo do 3 dnů po zahájení terapie při dávkování jednou denně. Při opakovaném podávání jednou denně lze zjistit omezenou kumulaci irbesartanu v plazmě (< 20%). Ve studii byly zjištěny o něco vyšší plazmatické koncentrace irbesartanu u hypertoniček než u hypertoniků. Rozdíly v poločase nebo kumulaci irbesartanu však nalezeny nebyly. Dávkování pro ženy není třeba upravovat. Hodnoty AUC a C<sub>max</sub> irbesartanu byly také o něco vyšší u starších osob (≥ 65 let) než u osob mladších (18-40 let). Terminální eliminační poločas se však signifikantně nelišil. U starších pacientů není třeba dávkování upravovat.

Irbesartan a jeho metabolity se eliminují jednak žlučí, jednak ledvinami. Po perorálním anebo intravenózním podání <sup>14</sup>C irbesartanu lze asi 20% radioaktivity nalézt v moči, zbytek ve stolici. Méně než 2% dávky se vyloučí močí jako nezměněný irbesartan.

### Pediatrická populace

Farmakokinetika irbesartanu byla hodnocena u 23 dětí s hypertenzí po podání jedné a opakovaných denních dávek irbesartanu (2 mg/kg) až do maximální denní dávky 150 mg po dobu 4 týdnů. U 21 z těchto 23 dětí bylo možno srovnat farmakokinetiku s dospělými (dvanáct dětí bylo starších než 12 let,

devět dětí mělo mezi 6 až 12 lety). Výsledky ukázaly, že hodnoty  $C_{max}$  AUC a clearance byly srovnatelné s výsledky pozorovanými u dospělých pacientů, kteří dostávali 150 mg irbesartanu denně. Po opakovaném dávkování jednou denně byla pozorována omezená akumulace irbesartanu v plazmě (18%).

Porucha funkce ledvin: u pacientů s poruchou funkce ledvin anebo u hemodialyzovaných pacientů nejsou farmakokinetické parametry irbesartanu významně změněny. Irbesartan se hemodialýzou neodstraní.

Porucha funkce jater: u pacientů s mírnou až středně těžkou jaterní cirhózou nejsou farmakokinetické parametry irbesartanu významně změněny. U pacientů s těžkou poruchou jater se studie neprováděly.

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nebyly nalezeny známky abnormálního systémového toxického ovlivnění anebo toxického ovlivnění cílových orgánů při použití klinicky relevantních dávek. V neklinických studiích bezpečnosti vyvolaly vysoké dávky irbesartanu ( $\geq 250$  mg/kg denně u potkanů a  $\geq 100$  mg/kg denně u makaků) snížení erytrocytárních parametrů (počtu erytrocytů, množství hemoglobinu, hematokritu). Velmi vysoké dávky ( $\geq 500$  mg/kg denně) vyvolaly degenerativní změny v ledvinách (např. intersticiální nefritidu, distenzi tubulů, bazofilii tubulů, zvýšení koncentrace močoviny a kreatininu v plazmě) u potkanů a makaků; tyto změny byly zhodnoceny jako sekundární projevy hypotenzních účinků léčivého přípravku, které vedly ke snížení renální perfuze. Irbesartan dále vyvolal hyperplazii/hypertrofii juxtaglomerulárních buněk (u potkanů v dávkách  $\geq 90$  mg/kg denně, u makaků v dávkách  $\geq 10$  mg/kg denně). Všechny tyto změny se považují za vyvolané farmakologickým působením irbesartanu. Nezdá se, že by pro terapeutické dávkování irbesartanu u lidí byla hyperplazie/hypertrofie renálních juxtaglomerulárních buněk jakkoliv relevantní.

Nebyla prokázána mutagenita, klastogenita nebo kancerogenita.

Fertilita a reprodukční chování nebyly ve studiích se samci a samicemi potkanů ovlivněny ani po perorálních dávkách irbesartanu vyvolávajících parentální toxicitu (od 50 do 650 mg/kg/den), včetně úmrtí při nejvyšší dávce. Nebyly pozorovány žádné významné účinky na počet žlutých tělísek, usazení oplodněných vajíček nebo živé plody. Irbesartan neovlivňoval přežití, vývoj ani reprodukci potomků. Studie na pokusných zvířatech ukázaly, že radioaktivně značený irbesartan je detekován v plodech potkanů a králíků. Irbesartan je vylučován do mateřského mléka kojících samic potkanů. Studie s irbesartanem na pokusných zvířatech ukázaly přechodné toxické účinky (zvětšení kavity ledvinných pánviček, hydroureter nebo podkožní edémy) u potkaních plodů, které se po porodu upravily. U králíků byly zjištěny aborty anebo časné resorpce po dávkách vyvolávajících zřetelnou maternální toxicitu, včetně úmrtí. Teratogenní účinky u potkanů nebo u králíků zjištěny nebyly.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Monohydrát laktosy

Mikrokrytalická celulóza

Sodná sůl kroskaramelosy

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Hypromelosa

Magnesium-stearát.

Potahová vrstva:

Hypromelosa

Oxid titaničitý (E171)

Makrogol 400

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

4 roky.

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

## **6.5 Druh obalu a velikost balení**

Krabičky obsahující 28, 56, 90 nebo 98 potahovaných tablet v PVC/PVDC-Al/PVDC blistrech .

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Všechn nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

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

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první Registrace: 13.dubna 2012

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropská agentura pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Sabervel 150 mg potahované tablety.

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje irbesartanum 150 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:

40 mg monohydrátu laktosy v jedné potahované tabletě.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Bílá, konkávní, kulatá, potahovaná tableta o průměru 9 mm.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Sabervel je indikován k léčbě esenciální hypertenze u dospělých.

Také je indikován k léčbě onemocnění ledvin u dospělých pacientů s hypertenzí a diabetes mellitus 2. typu jako součást antihypertenzního léčebného režimu (viz body 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

Obvyklá doporučená úvodní a udržovací dávka je 150 mg jednou denně, spolu s jídlem anebo bez něho. Sabervel v dávce 150 mg jednou denně obvykle zaručí lepší 24hodinovou kontrolu krevního tlaku než v dávce 75 mg. Je však možné uvážit zahájení léčby dávkou 75 mg, zejména u hemodialyzovaných pacientů a u pacientů starších než 75 let.

Pacientům, u nichž nedostačuje dávka 150 mg jednou denně, je možné dávku přípravku Sabervel zvýšit na 300 mg, anebo je možné přidat jiná antihypertenziva (viz body 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1). Ukázalo se, že zejména přidání diuretika jako např. hydrochlorothiazidu má v kombinaci s přípravkem Sabervel aditivní účinek (viz bod 4.5).

U hypertenzních pacientů s diabetem typu 2 by měla být léčba zahájena dávkou 150 mg irbesartanu jednou denně a zvyšována až do 300 mg jednou denně, což je preferovaná udržovací dávka pro léčbu ledvinového onemocnění.

Prospěšnost přípravku Sabervel v léčbě poškození ledvin u hypertenzních pacientů s diabetem 2. typu byla prokázána ve studiích, kde byl irbesartan, dle potřeby, podáván spolu s jinými antihypertenzivy tak, aby bylo dosaženo požadovaných hodnot krevního tlaku (vizy 4.3, 4.4, 4.5 a bod 5.1).

Zvláštní populace

Porucha ledvin: u pacientů s porušenou renální funkcí není úprava dávkování nutná. U pacientů léčených dialýzou je třeba zvážit podávání nižších počátečních dávek (75 mg) (viz bod 4.4).

Porucha jater: u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou jater není třeba úprava dávkování. S podáním přípravku pacientům s těžkou poruchou jater nejsou klinické zkušenosti.

Starší pacienti: u pacientů starších než 75 let je sice vhodné zvážit možnost zahájení terapie dávkou 75 mg, úprava dávkování však obvykle u starších pacientů nebývá nutná.

Pediatriká populace: bezpečnost a účinnost přípravku Sabervel u dětí ve věku do 18 let nebyla stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodě 4.8, 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze doporučit dávkování u dětí.

#### Způsob podání

Perorální podání.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku (viz bod 6.1). Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6).

Současné užívání Sabervel s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo s poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (viz body 4.5 a 5.1)

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Hypovolémie: symptomatická hypotenze, zejména po první dávce, se může objevit u pacientů s hypovolémií příp. sodíkovou deplecí po energické terapii diuretiky, po dietě s omezením solí, po průjmech nebo zvracení. Tyto stavy by měly být upraveny před podáváním přípravku Sabervel.

Renovaskulární hypertenze: u pacientů s bilaterální stenózou renálních arterií, anebo se stenózou arterie u jediné funkční ledviny, je zvýšené riziko těžké hypotenze a renální insuficience, jestliže jsou léčeni léčivými přípravky ovlivňujícími renin-angiotensin-aldosteronový systém. U přípravku Sabervel tato situace sice není dokumentována, u antagonistů receptoru pro angiotensin-II je však třeba podobný účinek předpokládat.

Porucha funkce ledvin a transplantace ledvin: při použití přípravku Sabervel u pacientů s poruchou renálních funkcí se doporučuje pravidelně monitorovat hladin draslíku a kreatininu v séru. S podáváním přípravku Sabervel pacientům krátce po transplantaci ledvin nejsou zkušenosti.

Hypertenzní pacienti s diabetem typu 2 a ledvinovým onemocněním: účinky irbesartanu na ledvinové poruchy a kardiovaskulární příhody nebyly u pacientů s pokročilým onemocněním ledvin ve všech skupinách v analýze prováděné během studie jednotné. Zejména se projeví jako méně příznivé u žen a jedinců, kteří nebyli bělošské rasy (viz bod 5.1).

**Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)**

Bylo prokázáno, že současné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu se proto nedoporučuje (viz body 4.5 a 5.1).

Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií.

Hyperkalémie: jako u jiných léčivých přípravků ovlivňujících renin-angiotensin-aldosteronový systém, se při léčbě přípravkem Sabervel může objevit hyperkalémie, a to zejména při současné poruše funkce ledvin, zjevné proteinurie způsobené diabetickým ledvinovým onemocněním a/nebo selhání srdce. U rizikových pacientů se doporučuje pečlivě monitorovat koncentrace draslíku v séru (viz bod 4.5).

Lithium: kombinace lithia a přípravku Sabervel se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Stenóza aortální a mitrální chlopně, obstrukční hypertrofická kardiomyopatie: u pacientů se stenózou aortální chlopně, dvojcípé chlopně anebo obstrukční hypertrofickou kardiomyopatií je, stejně jako při použití jiných vazodilatačních látek, nutná zvláštní opatrnost.

Primární aldosteronismus: obecně vzato, pacienti s primárním aldosteronismem nereagují na antihypertenziva působící inhibicí renin-angiotensinového systému. Podávání přípravku Sabervel se proto nedoporučuje.

Všeobecně: u pacientů, jejichž cévní tonus a renální funkce závisí převážně na aktivitě renin-angiotensin-aldosteronového systému (např. u pacientů s těžkým městnavým srdečním selháním nebo u pacientů s renálním onemocněním včetně stenózy renální arterie), vedla léčba inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu nebo antagonisty angiotensin-II receptoru k akutní hypotenzii, azotémii, oligurii anebo vzácně k akutnímu selhání ledvin. Tak jako po podání jiných antihypertenziv, by mohlo nadměrné snížení krevního tlaku u pacientů s ischemickou srdeční chorobou nebo ischemickým kardiovaskulárním onemocněním vyústit v infarkt myokardu nebo cévní mozkovou příhodu. Jak bylo pozorováno u inhibitorů angiotensin konvertujícího enzymu, irbesartan a jiní antagonisté angiotensinu jsou zřetelně méně účinní při snižování krevního tlaku u pacientů černé pleti než u ostatní populace patrně z důvodu vyššího výskytu nízkoreninové hypertenze (viz bod 5.1).

Těhotenství: léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II nesmí být během těhotenství zahájena. Pokud není pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotenzinu II považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu hypertenze, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je zjištěno těhotenství, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby (viz body 4.3 a 4.6).

Laktosa: tento léčivý přípravek obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnou dědičnou intolerancí galaktosy, vrozeným deficitem laktasy nebo glukoso- galaktosovou malabsorpcí by tento léčivý přípravek neměli užívat.

Pediatrická populace: irbesartan byl studován u dětské populace ve věku 6 až 16 let, avšak současná data nejsou dostačující na to, aby podpořila rozšíření použití u dětí, dokud nebudou k dispozici další data (viz body 4.8, 5.1 a 5.2).

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Diuretika a jiná antihypertenziva: jiná antihypertenziva mohou zvyšovat hypotenzní účinky irbesartanu; irbesartan však již byl bezpečně podáván spolu s jinými antihypertenzivy, jako např. s beta-blokátory, s dlouhodobě účinnými blokátory kalciových kanálů a s thiazidovými diuretiky. Předchozí léčení vysokými dávkami diuretik může způsobit hypovolémii a riziko hypotenze při zahájení terapie přípravkem Sabervel (viz bod 4.4).

Data z klinických studií ukázala, že duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotensin II nebo aliskirenu je spojena s vyšší frekvencí nežádoucích účinků, jako je hypotenze, hyperkalemie a snížená funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání) ve srovnání s použitím jedné látky ovlivňující RAAS (viz body 4.3, 4.4 a 5.1).

Doplňkové podávání draslíku a diuretika šetřící draslík: na základě zkušeností s podáváním jiných léčivých přípravků ovlivňujících renin-angiotensinový systém by mohlo současné podávání diuretik šetřících kalium, látek doplňujících přívod draslíku, solných náhražek obsahujících draslík anebo jiných léčivých přípravků, které mohou zvýšit hladiny draslíku v séru (např. heparin), vést k vzestupu sérového draslíku, a proto není tato kombinace doporučena (viz bod 4.4).

Lithium: případy reverzibilního zvýšení koncentrací lithia v séru i toxicity lithia byly popsány při současném podávání lithia a inhibitorů enzymu konvertujícího angiotensin. Podobné účinky byly

zatím velmi vzácně nahlášeny i u irbesartanu. Proto se tato kombinace nedoporučuje (viz bod 4.4). Pokud je prokázáno, že je kombinace nezbytná, je doporučeno pečlivě monitorovat hladiny lithia v séru.

Nesteroidní protizánětlivé léky: jsou-li antagonisté angiotenzinu II podávány společně s nesteroidními protizánětlivými přípravky (t.j. selektivními COX-2 inhibitory, kyselinou acetylsalicylovou (> 3 g/den) a neselektivními NSAID), antihypertenzní účinek může být oslaben. Stejně jako u ACE inhibitorů, současné podávání antagonistů angiotenzinu II a NSAID, může zvyšovat riziko zhoršení renálních funkcí, včetně možného akutního selhání ledvin, a vést ke zvýšení hladiny draslíku v séru, zvláště u pacientů s již preexistující renální poruchou. Opatrnost vyžaduje podání kombinace zvláště u starších osob. Pacienti by měli být přiměřeně hydratováni a mělo by se zvážit sledování renálních funkcí při zahájení souběžné léčby i jeho následná periodicita.

Další informace o interakcích irbesartanu: v klinických studiích farmakokinetika irbesartanu není hydrochlorothiazidem ovlivněna. Irbesartan je převážně metabolizován CYP2C9 a v menším rozsahu glukuronidací. Nebyly pozorovány žádné významné farmakokinetické nebo farmakodynamické interakce byl-li irbesartan podáván současně s warfarinem, léčivým přípravkem metabolizovaným CYP2C9. Účinky induktorů CYP2C9, jako je rifampicin, na farmakokinetiku irbesartanu nebyly vyhodnoceny. Farmakokinetika digoxinu nebyla současným podáváním irbesartanu změněna.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Těhotenství:

Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II se v prvním trimestru těhotenství nedoporučuje (viz bod 4.4). Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II během druhého a třetího trimestru těhotenství je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

Epidemiologické důkazy týkající se rizika teratogenity při podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství nebyly průkazné; malý nárůst rizika však nelze vyloučit. I když neexistují žádné kontrolované epidemiologické údaje, pokud jde o riziko při podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II (AIIRAs), pro tuto třídu léčiv může existovat riziko podobné. Pokud pokračování v léčbě AIIRAs není považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu vysokého krevního tlaku, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je diagnóza těhotenství stanovena, léčba pomocí AIIRAs musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby.

Je známo, že expozice vůči AIIRAs během druhého a třetího trimestru vede u lidí k fetotoxicitě (pokles funkce ledvin, oligohydramnios zpoždění osifikace lebky) a k novorozenecké toxicitě (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalémie) (viz bod 5.3).

Pokud by došlo k expozici vůči antagonistům receptoru angiotenzinu II od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se sonografická kontrola funkce ledvin a lebky.

Děti, jejichž matky užívaly antagonisty receptoru angiotenzinu II, musí být pečlivě sledovány, pokud jde o hypotenzi (viz body 4.3 a 4.4).

##### Kojení:

Protože nejsou k dispozici žádné údaje ohledně užívání přípravku Sabervel během kojení, Sabervel se nedoporučuje, je vhodnější zvolit jinou léčbu s lepším bezpečnostním profilem během kojení, obzvláště během kojení novorozence nebo předčasně narozeného dítěte.

Není známo, zda se irbesartan nebo jeho metabolity u lidí vylučují do mateřského mléka. Dostupná farmakodynamická/toxikologická data u potkanů prokázala sekreci irbesartanu nebo jeho metabolitů do mléka (podrobnější informace viz bod 5.3).

##### Fertilita

Irbesartan neměl žádný vliv na fertilitu léčených potkanů a jejich potomky až do takových dávek, které vyvolávaly první příznaky parentální toxicity (viz bod 5.3).



#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Na základě farmakodynamických vlastností látky však není pravděpodobné, že by irbesartan tuto schopnost ovlivnil. Při řízení motorových vozidel a obsluze strojů je třeba vzít v úvahu, že v průběhu terapie se mohou objevit závratě a únava.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

V placebem kontrolovaných studiích u pacientů s hypertenzí se celkový výskyt nežádoucích účinků nelišil ve skupině s irbesartanem (56,2%) a ve skupině s placebem (56,5%). Ukončení léčby v důsledku jakéhokoliv klinického nebo laboratorního nežádoucího účinku bylo méně časté ve skupině pacientů léčených irbesartanem (3,3%) než u pacientů léčených placebem (4,5%). Výskyt nežádoucích účinků nebyl závislý na dávce (v doporučeném dávkovém rozmezí), na pohlaví, věku, rase nebo na trvání léčby.

U diabetických pacientů s hypertenzí s mikroalbuminurií a normálními renálními funkcemi byly ortostatické závratě a ortostatická hypertenze hlášeny u 0,5% těchto pacientů (tj. méně časté), což bylo častěji než v placebové skupině.

Následující tabulka udává nežádoucí účinky, které byly hlášeny v placebem kontrolovaných klinických studiích, v nichž bylo 1 965 pacientů s hypertenzí léčeno irbesartanem. Výrazy označené hvězdičkou (\*) se vztahují k nežádoucím účinkům, které byly navíc hlášeny u > 2% diabetických hypertenzních pacientů s chronickou renální nedostatečností a se zjevnou proteinurií, a hlášených častěji než u placeba.

Frekvence nežádoucích účinků uvedených níže je definována následovně: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ). V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Také jsou zde uvedeny nežádoucí účinky dodatečně hlášené z postmarketingového sledování. Tyto nežádoucí účinky vycházejí ze spontánních hlášení:

##### *Poruchy imunitního systému:*

Není známo: hypersenzitivní reakce jako je vyrážka, kopřivka, angioedém.

##### *Poruchy metabolismu a výživy:*

Není známo: hyperkalémie

##### *Poruchy nervového systému:*

Časté: závrať, ortostatické závratě\*

Není známo: vertigo, bolest hlavy

##### *Poruchy ucha a labyrintu:*

Není známo: tinitus

##### *Srdeční poruchy:*

Méně časté: tachykardie

##### *Cévní poruchy:*

Časté: ortostatická hypotenze\*

Méně časté: návaly horka

##### *Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:*

Méně časté: kašel

*Gastrointestinální poruchy:*

Časté:               nausea/zvracení  
Méně časté:       průjem, dyspepsie/pyróza  
Není známo:       poruchy chuti

*Poruchy jater a žlučových cest:*

Méně časté:       žloutenka  
Není známo:       hepatitida, abnormální jaterní funkce

*Poruchy kůže a podkožní tkáně:*

Není známo:       Leukocytoklastická vaskulitida

*Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně*

Časté:               muskuloskeletální bolest\*  
Není známo:       bolesti kloubů a svalů (v některých případech spojené se zvýšenými hladinami kreatininy v plazmě), svalové křeče

*Poruchy ledvin a močových cest:*

Není známo:       snížená funkce ledvin včetně případů renálního selhání u rizikových pacientů (viz bod 4.4)

*Poruchy reprodukčního systému a prsu:*

Méně časté:       sexuální dysfunkce

*Celkové poruchy a lokální reakce v místě aplikace:*

Časté:               únava  
Méně časté:       bolest na hrudi

*Vyšetření*

Velmi časté:       Hyperkalémie\* se objevila mnohem častěji u diabetických pacientů léčených irbesartanem než u pacientů léčených placebem. U diabetických pacientů s hypertenzí, s mikroalbuminurií a normální funkcí ledvin se hyperkalémie ( $\geq 5,5$  mE/l) objevila u 29,4% pacientů ve skupině s 300 mg irbesartanu a u 22% pacientů ve skupině s placebem. U diabetických pacientů s hypertenzí, s chronickou renální insuficiencí a zjevnou proteinurií, se objevila hyperkalémie ( $\geq 5,5$  mE/l) u 46,3% pacientů ve skupině s irbesartanem a u 26,3% pacientů ve skupině s placebem.

Časté:               U subjektů léčených irbesartanem byl často (1,7%) pozorován signifikantní vzestup plazmatické kreatininy. V žádném případě toto zvýšení nebylo spojeno se zjiitelnými klinickými muskuloskeletálními příhodami.

                          Pokles hemoglobinu\*, který nebyl klinicky významný, byl pozorován u 1,7% pacientů s hypertenzí a pokročilým diabetickým ledvinným onemocněním léčených irbesartanem

**Pediatrická populace:**

V randomizované studii s 318 dětmi a dospívajícími s hypertenzí ve věku 6 až 16 let se během 3týdenní dvojité zaslepené fáze vyskytly tyto nežádoucí účinky: bolest hlavy (7,9%), hypotenze (2,2%), závrať (1,9%) a kašel (0,9%). V 26týdenním otevřeném období této studie byly nejčastěji zaznamenané abnormality laboratorních vyšetření vzestup kreatininu (6,5%) a zvýšené hodnoty CK u 2% dětských příjemců.

**4.9 Předávkování**

U dospělých osob, které dostávaly po 8 týdnů irbesartan v dávkách až 900 mg denně, se neobjevily toxické příznaky. Jako nejpravděpodobnější projev předávkování lze očekávat hypotenzi a

tachykardii; také by se mohla objevit bradykardie z předávkování. O terapii předávkování přípravkem Sabavel nejsou dostupné specifické informace. Pacienta je třeba pečlivě monitorovat a léčení musí být symptomatické a podpůrné. Navrhovaná opatření jsou vyvolání zvracení a/nebo laváž žaludku. Při léčbě předávkování může být užitečné podání aktivního uhlí. Irbesartan nelze odstranit hemodialýzou.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonisté angiotensinu-II, samotní.  
ATC kód: C09C A04.

Mechanismus působení: Irbesartan je silný, perorálně účinný, selektivní antagonist receptoru pro angiotensin-II (receptor typu AT<sub>1</sub>). Předpokládá se, že blokuje veškeré účinky angiotensinu-II zprostředkované AT<sub>1</sub> receptorem, bez ohledu na zdroj a způsob syntézy angiotensinu-II. Selektivní antagonické ovlivnění angiotensin-II (AT<sub>1</sub>) receptorů vede ke zvýšení hladin plazmatického reninu a angiotensinu-II a ke snížení koncentrace aldosteronu v plazmě. Hladiny draslíku v séru nejsou samotným irbesartanem v doporučených dávkách významně ovlivněny. Irbesartan neinhibuje ACE (kininázu-II), enzym vytvářející angiotensin-II a také degradující bradykinin na neaktivní metabolity. Irbesartan, aby byl účinný, nevyžaduje metabolickou aktivaci.

Klinická účinnost:

#### Hypertenze

Irbesartan snižuje krevní tlak s minimální změnou srdeční frekvence. Pokles krevního tlaku je závislý na velikosti dávky podávané jednou denně s tendencí vytvořit plató při dávkách nad 300 mg. Dávky 150-300 mg jednou denně snižují krevní tlak vleže nebo vsedě prolongovaně (tj. 24 hodiny po podání) průměrně o 8-13/5-8 mm Hg (systolický/diastolický) více než placebo. Nejvýraznějšího snížení krevního tlaku je dosaženo do 3-6 hodin po podání a hypotenzní účinek se udržuje nejméně 24 hodiny. Ještě za 24 hodin po podání doporučených dávek dosahoval pokles tlaku krve 60-70% maximálního poklesu diastolického a systolického tlaku. Dávka 150 mg podávaná jednou denně vedla k podobným minimálním a průměrným 24hodinovým změnám krevního tlaku jako stejná celková dávka rozdělená do dvou jednotlivých denních dávek.

Hypotenzní účinek irbesartanu je patrný v průběhu 1-2 týdnů, maximální efekt se objevuje 4-6 týdnů po zahájení terapie. Antihypertenzní účinek se udržuje v průběhu dlouhodobé léčby. Po ukončení terapie se krevní tlak postupně vrací k původním hodnotám. Reaktivní hypertenze nebyla pozorována. Hypotenzní účinky irbesartanu a thiazidových diuretik jsou additivní. U pacientů, u nichž irbesartan sám krevní tlak dostatečně nesnižuje, vyvolá přidání malé dávky hydrochlorothiazidu (12,5 mg) jednou denně další snížení krevního tlaku; dosahujícího 7-10/3-6 mmHg (systolický/diastolický) ve srovnání s placebem.

Účinnost irbesartanu není ovlivněna věkem ani pohlavím. Reakce hypertoniků černé pleti na monoterapii irbesartanem je zřetelně slabší, obdobně jako reakce na jiné léčivé přípravky ovlivňující renin-angiotensinový systém. Jestliže se irbesartan podává společně s malou dávkou hydrochlorothiazidu (např. 12,5 mg denně), reakce hypertoniků černé pleti se blíží reakci pacientů pleti bílé. Irbesartan nemá klinicky významný účinek na hladinu kyseliny močové v séru anebo na vylučování kyseliny močové močí.

#### Pediatrická populace

Snížení krevního tlaku s cílovými titrovanými dávkami irbesartanu 0,5 mg/kg (nízká), 1,5 mg/kg (střední) a 4,5 mg/kg (vysoká) bylo hodnoceno u 318 dětí a dospívajících ve věku 6 až 16 let s hypertenzí nebo s rizikem (diabetici, hypertenze v rodinné anamnéze) během 3týdenního období. Po třech týdnech průměrné snížení od výchozích hodnot u primární proměnné účinnosti - hodnoty systolického tlaku vsedě (SeSBP), měřené v nejnižším bodě účinku (na konci dávkovacího intervalu - *trough*) - bylo 11,7 mmHg (nízká dávka), 9,3 mmHg (střední dávka) a 13,2 mmHg (vysoká dávka). Rozdíl mezi těmito dávkami nebyl signifikantní. Korigované průměrné změny hodnoty diastolického krevního tlaku vsedě (SeDBP), měřené v nejnižším bodě účinku (na konci dávkovacího intervalu -

*trough*) byly tyto: 3,8 mmHg (nízká dávka), 3,2 mmHg (střední dávka), 5,6 mmHg (vysoká dávka). V průběhu dalších dvou týdnů, kdy pacienti byli re-randomizováni buď do skupiny s léčivým přípravkem nebo do skupiny s placebem, u pacientů na placebo došlo ke zvýšení SeSBP o 2,4 mmHg a SeDBP o 2,0 mmHg ve srovnání se změnami +0,1, resp. -0,3 mmHg u pacientů na všech dávkách irbesartanu (viz bod 4.2).

#### Hypertenze a diabetes typu 2 s renálním onemocněním

Studie "Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)" ukazuje, že irbesartan zpomaluje progresi renálního onemocnění u pacientů s chronickou renální nedostatečností a manifestní proteinurií. IDNT byla dvojité slepá, kontrolovaná studie srovnávající morbiditu a mortalitu u nemocných léčených irbesartanem, amlodipinem a placebem. U 1715 pacientů s hypertenzí a diabetem typu 2, proteinurií  $\geq$  900 mg/den a s hladinou kreatininu v séru mezi 1,0-3,0 mg/dl byl hodnocen dlouhodobý účinek (průměrně 2,6 roku) irbesartanem na vývoj renálního onemocnění a na mortalitu ze všech příčin. Pacientům byly podávány dávky od 75 mg až po udržovací dávku 300 mg irbesartanem, od 2,5 mg do 10 mg amlodipinu nebo placebo dle snášenlivosti. Pacienti ve všech léčebných skupinách obvykle dostávali 2 až 4 antihypertenzivní látky (např. diuretika, betablokátory, alfablokátory) k dosažení stanoveného cílového krevního tlaku  $\leq$  135/85 mm Hg nebo snížení systolického tlaku o 10 mmHg, pokud výchozí tlak byl  $>$  160 mm Hg. Šedesát procent (60%) pacientů ve skupině placebo dosáhlo tohoto cílového krevního tlaku, zatímco v irbesartanové skupině to bylo 76% a ve skupině s amlodipinem 78%. Irbesartan významně snížil relativní riziko dosažení základního kombinovaného cílového parametru, kterým bylo dvojnásobné zvýšení hladiny sérového kreatininu, konečná fáze renálního onemocnění (ESRD) nebo úmrtí z jakékoliv příčiny. Přibližně 33% pacientů ve skupině léčené irbesartanem dosáhlo primárního kombinovaného cílového parametru týkajícího se renálních funkcí ve srovnání s 39% pacientů ve skupině s placebem a se 41% pacientů užívajících amlodipin [20% snížení relativního rizika proti placebo ( $p = 0,024$ ) a 23% snížení relativního rizika ve srovnání s amlodipinem ( $p = 0,006$ )]. Při analýze jednotlivých komponentů primárního cílového parametru nebyl pozorován žádný vliv na celkovou mortalitu, zatímco byl zjištěn pozitivní trend ve snížení ESRD a významné snížení dvojnásobně zvýšených sérových koncentrací kreatininu.

Byla provedena analýza účinku v podskupinách vytvořených podle pohlaví, rasy, věku, trvání diabetu, vstupního krevního tlaku, hladiny kreatininu v séru a albuminurie. U žen a černochů, kteří reprezentovali 32%, resp. 26% celkové populace ve studii, nebyl prospěch pro ledviny průkazný, ačkoli interval spolehlivosti to nevylučuje. Pro sekundární cílový parametr fatálních a nefatálních kardiovaskulárních příhod nebyl v rámci celé populace rozdíl mezi dále uvedenými třemi skupinami, ačkoli byl pozorován zvýšený výskyt nefatálního IM u žen a snížený výskyt nefatálního IM u mužů v irbesartanové skupině proti režimu založeném na placebo. Byl pozorován zvýšený výskyt nefatálního IM a CMP u žen v irbesartanovém režimu ve srovnání s režimem založeném na amlodipinu, zatímco hospitalizace kvůli srdečnímu selhání byla snížena v celé sledované populaci. Nicméně, pro tyto nálezy u žen nebylo nalezeno žádné definitivní vysvětlení.

Studie "Účinek irbesartanu na mikroalbuminurii u hypertenzivních pacientů s diabetem typu 2" (IRMA 2) (Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus) ukazuje, že 300 mg irbesartanu zpomaluje vznik zjevné proteinurie u pacientů s mikroalbuminurií. IRMA 2 byla placebem kontrolovaná, dvojitě zaslepená studie morbidity na 590 pacientech s diabetem typu 2, mikroalbuminurií (30-300 mg/den) a normální funkcí ledvin (hladina kreatininu v séru  $\leq$  1,5 mg/dl u mužů a  $<$  1,1 mg/dl u žen). Studie sledovala dlouhodobé účinky (2 roky) irbesartanu na rozvoj klinické (zjevné) proteinurie (rychlost vylučování albuminu močí (UAER)  $>$  300 mg/den a zvýšení v UAER o minimálně 30% ve srovnání s výchozí hodnotou). Stanovený cílový krevní tlak byl  $\leq$  135/85 mm Hg. Aby bylo dosaženo cílového krevního tlaku, byla dle potřeby přidána další antihypertenziva (vyjma ACE inhibitorů, antagonistů receptorů pro angiotensin II a dihydropyridinových vápníkových blokátorů). Zatímco podobného krevního tlaku bylo dosaženo ve všech léčených skupinách, méně subjektů ve skupině s 300 mg irbesartanu (5,2%) než s placebem (14,9%) nebo se 150 mg irbesartanu (9,7%) dosáhlo cílového parametru, kterým byla zjevná proteinurie, čímž bylo prokázáno, že podávání vyšších dávek snižuje relativní riziko o 70%, ve srovnání s placebem ( $p = 0,0004$ ). Doprovodné zlepšení rychlosti glomerulární filtrace (GFR) nebylo během prvních tří měsíců léčby pozorováno. Zpomalení progresse onemocnění ke klinické proteinurii bylo evidentní již za tři měsíce a pokračovalo celé 2 roky. Regrese k normoalbuminurii ( $<$  30 mg/den) byla častější ve skupině s 300 mg irbesartanu (34%) než ve skupině s placebem (21%).

Ve dvou velkých randomizovaných, kontrolovaných studiích (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) bylo hodnoceno podávání kombinace inhibitoru ACE s blokátorem receptorů pro angiotenzin II.

Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetes mellitus 2. typu se známkami poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatií.

V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a na mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalemie, akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze. Vzhledem k podobnosti farmakodynamických vlastností jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II. Inhibitory ACE i blokátory receptorů pro angiotenzin II. proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat současně.

Studie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) byla navržena tak, aby zhodnotila přínos přidání aliskirenu k standardní terapii inhibitory ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotenzin II u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocněním, nebo obojím. Studie byla předčasně ukončena z důvodu zvýšení rizika nežádoucích komplikací. Kardiovaskulární úmrtí a cévní mozková příhoda byly numericky častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a zároveň nežádoucí účinky a sledované závažné nežádoucí účinky (hyperkalemie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálním podání se irbesartan dobře absorbuje: při sledování absolutní biologické dostupnosti byly zjištěny hodnoty přibližně 60-80%. Současný příjem potravy biologickou dostupnost irbesartanu významně neovlivňuje. Vazba na plazmatické bílkoviny je přibližně 96%, vazba na buněčné složky krve je zanedbatelná. Distribuční objem je 53-93 litry. Po perorálním nebo intravenózním podání  $^{14}\text{C}$  irbesartanu se 80-85% radioaktivity v cirkulující plazmě dá přisoudit nezměněnému irbesartanu. Irbesartan se metabolizuje v játrech konjugací na glukuronid a oxidací. Hlavní metabolit v krevním oběhu je glukuronid irbesartanu (přibližně 6%). Studie *in vitro* ukazují, že irbesartan se primárně oxiduje cytochromem P450, a to enzymem CYP2C9; izoenzym CYP3A4 má zanedbatelný význam. Irbesartan má lineární farmakokinetiku závislou na dávce, a to v dávkovém rozmezí od 10 do 600 mg. Ukázalo se, že po dávkách vyšších než 600 mg (dvojnásobku nejvyšší doporučené dávky) je zvýšení absorpce po perorálním podání již menší, než by bylo úměrné dávce; mechanismus tohoto jevu není znám. Maximální koncentrace v plazmě je dosaženo za 1,5-2 hodiny po perorálním podání. Celková clearance a renální clearance jsou 157-176 resp. 3-3,5 ml/min. Terminální eliminační poločas irbesartanu je 11-15 hodin. Rovnovážných koncentrací v plazmě je dosaženo do 3 dnů po zahájení terapie při dávkování jednou denně. Při opakovaném podávání jednou denně lze zjistit omezenou kumulaci irbesartanu v plazmě (< 20%). Ve studii byly zjištěny o něco vyšší plazmatické koncentrace irbesartanu u hypertoniček než u hypertoniků. Rozdíly v poločase nebo kumulaci irbesartanu však nalezeny nebyly. Dávkování pro ženy není třeba upravovat. Hodnoty AUC a  $C_{\max}$  irbesartanu byly také o něco vyšší u starších osob ( $\geq 65$  let) než u osob mladších (18-40 let). Terminální eliminační poločas se však významně neliší. U starších pacientů není třeba dávkování upravovat.

Irbesartan a jeho metabolity se eliminují jednak žlučí, jednak ledvinami. Po perorálním anebo intravenózním podání  $^{14}\text{C}$  irbesartanu lze asi 20% radioaktivity nalézt v moči, zbytek ve stolici. Méně než 2% dávky se vyloučí močí jako nezměněný irbesartan.

### Pediatriká populace

Farmakokinetika irbesartanu byla hodnocena u 23 dětí s hypertenzí po podání jedné a opakovaných denních dávek irbesartanu (2 mg/kg) až do maximální denní dávky 150 mg po dobu 4 týdnů. U 21 z těchto 23 dětí bylo možno srovnat farmakokinetiku s dospělými (dvanáct dětí bylo starších než 12 let, devět dětí mělo mezi 6 až 12 lety). Výsledky ukázaly, že hodnoty  $C_{\max}$  AUC a clearance byly srovnatelné s výsledky pozorovanými u dospělých pacientů, kteří dostávali 150 mg irbesartanu denně.

Po opakovaném dávkování jednou denně byla pozorována omezená akumulace irbesartanu v plazmě (18%).

Porucha funkce ledvin: u pacientů s poruchou funkce ledvin anebo u hemodialyzovaných pacientů nejsou farmakokinetické parametry irbesartanu významně změněny. Irbesartan se hemodialýzou neodstraní.

Porucha funkce jater: u pacientů s mírnou až středně těžkou jaterní cirhózou nejsou farmakokinetické parametry irbesartanu významně změněny.

U pacientů s těžkou poruchou jater se studie neprováděly.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Nebyly nalezeny známky abnormálního systémového toxického ovlivnění anebo toxického ovlivnění cílových orgánů při použití klinicky relevantních dávek. V neklinických studiích bezpečnosti vyvolaly vysoké dávky irbesartanu ( $\geq 250$  mg/kg denně u potkanů a  $\geq 100$  mg/kg denně u makaků) snížení erytrocytárních parametrů (počtu erytrocytů, množství hemoglobinu, hematokritu). Velmi vysoké dávky ( $\geq 500$  mg/kg denně) vyvolaly degenerativní změny v ledvinách (např. intersticiální nefritidu, distenzi tubulů, bazofilii tubulů, zvýšení koncentrace močoviny a kreatininu v plazmě) u potkanů a makaků; tyto změny byly zhodnoceny jako sekundární projevy hypotenzních účinků léčivého přípravku, které vedly ke snížení renální perfuze. Irbesartan dále vyvolal hyperplazii/hypertrofii juxtaglomerulárních buněk (u potkanů v dávkách  $\geq 90$  mg/kg denně, u makaků v dávkách  $\geq 10$  mg/kg denně). Všechny tyto změny se považují za vyvolané farmakologickým působením irbesartanu. Nezdá se, že by pro terapeutické dávkování irbesartanu u lidí byla hyperplazie/hypertrofie renálních juxtaglomerulárních buněk jakkoliv relevantní.

Nebyla prokázána mutagenita, klastogenita nebo kancerogenita.

Fertilita a reprodukční chování nebyly ve studiích se samci a samicemi potkanů ovlivněny ani po perorálních dávkách irbesartanu vyvolávajících parentální toxicitu (od 50 do 650 mg/kg/den), včetně úmrtí při nejvyšší dávce. Nebyly pozorovány žádné významné účinky na počet žlutých tělísek, usazení oplodněných vajíček nebo živé plody. Irbesartan neovlivňoval přežití, vývoj ani reprodukci potomků. Studie na pokusných zvířatech ukázaly, že radioaktivně značený irbesartan je detekován v plodech potkanů a králíků. Irbesartan je vylučován do mateřského mléka kojících samic potkanů. Studie s irbesartanem na pokusných zvířatech ukázaly přechodné toxické účinky (zvětšení kavity ledvinných pánviček, hydroureter nebo podkožní edémy) u potkaních plodů, které se po porodu upravily. U králíků byly zjištěny aborty anebo časné resorpce po dávkách vyvolávajících zřetelnou maternální toxicitu, včetně úmrtí. Teratogenní účinky u potkanů nebo u králíků zjištěny nebyly.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Jádro tablety:

Monohydrát laktosy

Mikrokrystalická celulóza

Sodná sůl kroskarmelosy

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Hypromelosa

Magnesium-stearát.

Potahová vrstva:

Hypromelosa

Oxid titaničitý (E171)

Makrogol 400

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

4 roky.

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

## **6.5 Druh obalu a velikost balení**

Krabičky obsahující 28, 56, 90 nebo 98 potahovaných tablet v PVC/PVDC-Al/PVDC blistrech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Všechn nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

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

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první Registrace: 13.dubna 2012

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropská agentura pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Sabervel 300 mg potahované tablety.

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje irbesartanum 300 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:

80 mg monohydrátu laktosy v jedné potahované tabletě.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Bílá, konkávní, kulatá, potahovaná tableta o průměru 11 mm.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Sabervel je indikován k léčbě esenciální hypertenze u dospělých.

Také je indikován k léčbě onemocnění ledvin u dospělých pacientů s hypertenzí a diabetes mellitus 2. typu jako součást antihypertenzního léčebného režimu (viz body 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

Obvyklá doporučená úvodní a udržovací dávka je 150 mg jednou denně, spolu s jídlem anebo bez něho. Sabervel v dávce 150 mg jednou denně obvykle zaručí lepší 24hodinovou kontrolu krevního tlaku než v dávce 75 mg. Je však možné uvážit zahájení léčby dávkou 75 mg, zejména u hemodialyzovaných pacientů a u pacientů starších než 75 let.

Pacientům, u nichž nedostačuje dávka 150 mg jednou denně, je možné dávku přípravku Sabervel zvýšit na 300 mg, anebo je možné přidat jiná antihypertenziva (viz body 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1). Ukázalo se, že zejména přidání diuretika jako např. hydrochlorothiazidu má v kombinaci s přípravkem Sabervel aditivní účinek (viz bod 4.5).

U hypertenzních pacientů s diabetem typu 2 by měla být léčba zahájena dávkou 150 mg irbesartanu jednou denně a zvyšována až do 300 mg jednou denně, což je preferovaná udržovací dávka pro léčbu ledvinového onemocnění.

Prospěšnost přípravku Sabervel v léčbě poškození ledvin u hypertenzních pacientů s diabetem 2. typu byla prokázána ve studiích, kde byl irbesartan, dle potřeby, podáván spolu s jinými antihypertenzivy tak, aby bylo dosaženo požadovaných hodnot krevního tlaku (viz body 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

Zvláštní populace

Porucha ledvin: u pacientů s porušenou renální funkcí není úprava dávkování nutná. U pacientů léčených dialýzou je třeba zvážit podávání nižších počátečních dávek (75 mg) (viz bod 4.4).

Porucha jater: u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou jater není třeba úprava dávkování. S podáním přípravku pacientům s těžkou poruchou jater nejsou klinické zkušenosti.



Starší pacienti: u pacientů starších než 75 let je sice vhodné zvážit možnost zahájení terapie dávkou 75 mg, úprava dávkování však obvykle u starších pacientů nebývá nutná.

Pediatriká populace: bezpečnost a účinnost přípravku Sabervel u dětí ve věku do 18 let nebyla stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodě 4.8, 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze doporučit dávkování u dětí.

#### Způsob podání

Perorální podání.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku (viz bod 6.1). Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6).

Současné užívání Sabervel s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo s poruchou funkce ledvin ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (viz body 4.5 a 5.1)

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Hypovolémie: symptomatická hypotenze, zejména po první dávce, se může objevit u pacientů s hypovolémií příp. sodíkovou deplecí po energické terapii diuretiky, po dietě s omezením solí, po průjmech nebo zvracení. Tyto stavy by měly být upraveny před podáváním přípravku Sabervel.

Renovaskulární hypertenze: u pacientů s bilaterální stenózou renálních arterií, anebo se stenózou arterie u jediné funkční ledviny, je zvýšené riziko těžké hypotenze a renální insuficience, jestliže jsou léčeni léčivými přípravky ovlivňujícími renin-angiotensin-aldosteronový systém. U přípravku Sabervel tato situace sice není dokumentována, u antagonistů receptoru pro angiotensin-II je však třeba podobný účinek předpokládat.

Porucha funkce ledvin a transplantace ledvin: při použití přípravku Sabervel u pacientů s poruchou renálních funkcí se doporučuje pravidelně monitorovat hladin draslíku a kreatininu v séru. S podáváním přípravku Sabervel pacientům krátce po transplantaci ledvin nejsou zkušenosti.

Hypertenzní pacienti s diabetem typu 2 a ledvinovým onemocněním: účinky irbesartanu na ledvinové poruchy a kardiovaskulární příhody nebyly u pacientů s pokročilým onemocněním ledvin ve všech skupinách v analýze prováděné během studie jednotné. Zejména se projeví jako méně příznivé u žen a jedinců, kteří nebyli bělošské rasy (viz bod 5.1).

#### Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Bylo prokázáno, že současné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu se proto nedoporučuje (viz body 4.5 a 5.1).

Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií.

Hyperkalémie: jako u jiných léčivých přípravků ovlivňujících renin-angiotensin-aldosteronový systém, se při léčbě přípravkem Sabervel může objevit hyperkalémie, a to zejména při současné poruše funkce ledvin, zjevné proteinurie způsobené diabetickým ledvinovým onemocněním a/nebo selhání srdce. U rizikových pacientů se doporučuje pečlivě monitorovat koncentrace draslíku v séru (viz bod 4.5).

Lithium: kombinace lithia a přípravku Sabrel se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Stenóza aortální a mitrální chlopně, obstrukční hypertrofická kardiomyopatie: u pacientů se stenózou aortální chlopně, dvojcípé chlopně anebo obstrukční hypertrofickou kardiomyopatií je, stejně jako při použití jiných vazodilatačních látek, nutná zvláštní opatrnost.

Primární aldosteronismus: obecně vzato, pacienti s primárním aldosteronismem nereagují na antihypertenziva působící inhibicí renin-angiotensinového systému. Podávání přípravku Sabrel se proto nedoporučuje.

Všeobecně: u pacientů, jejichž cévní tonus a renální funkce závisí převážně na aktivitě renin-angiotensin-aldosteronového systému (např. u pacientů s těžkým městnavým srdečním selháním nebo u pacientů s renálním onemocněním včetně stenózy renální arterie), vedle léčby inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu nebo antagonisty angiotensin-II receptoru k akutní hypotenzii, azotémii, oligurii anebo vzácně k akutnímu selhání ledvin. Tak jako po podání jiných antihypertenziv, by mohlo nadměrné snížení krevního tlaku u pacientů s ischemickou srdeční chorobou nebo ischemickým kardiovaskulárním onemocněním vyústit v infarkt myokardu nebo cévní mozkovou příhodu. Jak bylo pozorováno u inhibitorů angiotensin konvertujícího enzymu, irbesartan a jiní antagonisté angiotensinu jsou zřetelně méně účinní při snižování krevního tlaku u pacientů černé pleti než u ostatní populace patrně z důvodu vyššího výskytu nízkoreninové hypertenze (viz bod 5.1).

Těhotenství: léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II nesmí být během těhotenství zahájena. Pokud není pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotenzinu II považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu hypertenze, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je zjištěno těhotenství, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby (viz body 4.3 a 4.6).

Laktosa: tento léčivý přípravek obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnou dědičnou intolerancí galaktosy, vrozeným deficitem laktasy nebo glukoso- galaktosovou malabsorpcí by tento léčivý přípravek neměli užívat.

Pediatriká populace: irbesartan byl studován u dětské populace ve věku 6 až 16 let, avšak současná data nejsou dostačující na to, aby podpořila rozšíření použití u dětí, dokud nebudou k dispozici další data (viz body 4.8, 5.1 a 5.2).

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Diuretika a jiná antihypertenziva: jiná antihypertenziva mohou zvyšovat hypotenzní účinky irbesartanu; irbesartan však již byl bezpečně podáván spolu s jinými antihypertenzivy, jako např. s beta-blokátory, s dlouhodobě účinnými blokátory kalciových kanálů a s thiazidovými diuretiky. Předchozí léčení vysokými dávkami diuretik může způsobit hypovolémii a riziko hypotenze při zahájení terapie přípravkem Sabrel (viz bod 4.4).

Data z klinických studií ukázala, že duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu je spojena s vyšší frekvencí nežádoucích účinků, jako je hypotenze, hyperkalemie a snížená funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání) ve srovnání s použitím jedné látky ovlivňující RAAS (viz body 4.3, 4.4 a 5.1).

Doplňkové podávání draslíku a diuretika šetřící draslík: na základě zkušeností s podáváním jiných léčivých přípravků ovlivňujících renin-angiotensinový systém by mohlo současné podávání diuretik šetřících kalium, látek doplňujících přívod draslíku, solných náhražek obsahujících draslík anebo jiných léčivých přípravků, které mohou zvýšit hladiny draslíku v séru (např. heparin), vést k vzestupu sérového draslíku, a proto není tato kombinace doporučena (viz bod 4.4).

**Lithium:** případy reverzibilního zvýšení koncentrací lithia v séru i toxicity lithia byly popsány při současném podávání lithia a inhibitorů enzymu konvertujícího angiotensin. Podobné účinky byly zatím velmi vzácně nahlášeny i u irbesartanu. Proto se tato kombinace nedoporučuje (viz bod 4.4). Pokud je prokázáno, že je kombinace nezbytná, je doporučeno pečlivě monitorovat hladiny lithia v séru.

**Nesteroidní protizánětlivé léky:** jsou-li antagonisté angiotensinu II podávány společně s nesteroidními protizánětlivými přípravky (t.j. selektivními COX-2 inhibitory, kyselinou acetylsalicylovou (> 3 g/den) a neselektivními NSAID), antihypertenzní účinek může být oslaben. Stejně jako u ACE inhibitorů, současné podávání antagonistů angiotensinu II a NSAID, může zvyšovat riziko zhoršení renálních funkcí, včetně možného akutního selhání ledvin, a vést ke zvýšení hladiny draslíku v séru, zvláště u pacientů s již preexistující renální poruchou. Opatrnost vyžaduje podání kombinace zvláště u starších osob. Pacienti by měli být přiměřeně hydratováni a mělo by se zvážit sledování renálních funkcí při zahájení souběžné léčby i jeho následná periodicita.

**Další informace o interakcích irbesartanu:** v klinických studiích farmakokinetika irbesartanu není hydrochlorothiazidem ovlivněna. Irbesartan je převážně metabolizován CYP2C9 a v menším rozsahu glukuronidací. Nebyly pozorovány žádné významné farmakokinetické nebo farmakodynamické interakce byl-li irbesartan podáván současně s warfarinem, léčivým přípravkem metabolizovaným CYP2C9. Účinky induktorů CYP2C9, jako je rifampicin, na farmakokinetiku irbesartanu nebyly vyhodnoceny. Farmakokinetika digoxinu nebyla současným podáváním irbesartanu změněna.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Těhotenství:

Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II se v prvním trimestru těhotenství nedoporučuje (viz bod 4.4). Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II během druhého a třetího trimestru těhotenství je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

Epidemiologické důkazy týkající se rizika teratogenity při podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství nebyly průkazné; malý nárůst rizika však nelze vyloučit. I když neexistují žádné kontrolované epidemiologické údaje, pokud jde o riziko při podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II (AIIRAs), pro tuto třídu léčiv může existovat riziko podobné. Pokud pokračování v léčbě AIIRAs není považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu vysokého krevního tlaku, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je diagnóza těhotenství stanovena, léčba pomocí AIIRAs musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby.

Je známo, že expozice vůči AIIRAs během druhého a třetího trimestru vede u lidí k fetotoxicitě (pokles funkce ledvin, oligohydramnios zpoždění osifikace lebky) a k novorozenecké toxicitě (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalémie) (viz bod 5.3).

Pokud by došlo k expozici vůči antagonistům receptoru angiotenzinu II od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se sonografická kontrola funkce ledvin a lebky.

Děti, jejichž matky užívaly antagonisty receptoru angiotenzinu II, musí být pečlivě sledovány, pokud jde o hypotenzi (viz body 4.3 a 4.4).

##### Kojení:

Protože nejsou k dispozici žádné údaje ohledně užívání přípravku Sabervel během kojení, Sabervel se nedoporučuje, je vhodnější zvolit jinou léčbu s lepším bezpečnostním profilem během kojení, obzvláště během kojení novorozence nebo předčasně narozeného dítěte.

Není známo, zda se irbesartan nebo jeho metabolity u lidí vylučují do mateřského mléka. Dostupná farmakodynamická/toxikologická data u potkanů prokázala sekreci irbesartanu nebo jeho metabolitů do mléka (podrobnější informace viz bod 5.3).

##### Fertilita

Irbesartan neměl žádný vliv na fertilitu léčených potkanů a jejich potomky až do takových dávek, které vyvolávaly první příznaky parentální toxicity (viz bod 5.3).

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Na základě farmakodynamických vlastností látky však není pravděpodobné, že by irbesartan tuto schopnost ovlivnil. Při řízení motorových vozidel a obsluze strojů je třeba vzít v úvahu, že v průběhu terapie se mohou objevit závratě a únava.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

V placebem kontrolovaných studiích u pacientů s hypertenzí se celkový výskyt nežádoucích účinků nelišil ve skupině s irbesartanem (56,2%) a ve skupině s placebem (56,5%). Ukončení léčby v důsledku jakéhokoliv klinického nebo laboratorního nežádoucího účinku bylo méně časté ve skupině pacientů léčených irbesartanem (3,3%) než u pacientů léčených placebem (4,5%). Výskyt nežádoucích účinků nebyl závislý na dávce (v doporučeném dávkovém rozmezí), na pohlaví, věku, rase nebo na trvání léčby.

U diabetických pacientů s hypertenzí s mikroalbuminurií a normálními renálními funkcemi byly ortostatické závratě a ortostatická hypertenze hlášeny u 0,5% těchto pacientů (tj. méně časté), což bylo častěji než v placebové skupině.

Následující tabulka udává nežádoucí účinky, které byly hlášeny v placebem kontrolovaných klinických studiích, v nichž bylo 1 965 pacientů s hypertenzí léčeno irbesartanem. Výrazy označené hvězdičkou (\*) se vztahují k nežádoucím účinkům, které byly navíc hlášeny u > 2% diabetických hypertenzních pacientů s chronickou renální nedostatečností a se zjevnou proteinurií, a hlášených častěji než u placeba.

Frekvence nežádoucích účinků uvedených níže je definována následovně: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ). V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Také jsou zde uvedeny nežádoucí účinky dodatečně hlášené z postmarketingového sledování. Tyto nežádoucí účinky vycházejí ze spontánních hlášení:

##### *Poruchy imunitního systému:*

Není známo: hypersenzitivní reakce jako je vyrážka, kopřivka, angioedém.

##### *Poruchy metabolismu a výživy:*

Není známo: hyperkalémie

##### *Poruchy nervového systému:*

Časté: závrať, ortostatické závratě\*

Není známo: vertigo, bolest hlavy

##### *Poruchy ucha a labyrintu:*

Není známo: tinitus

##### *Srdeční poruchy:*

Méně časté: tachykardie

##### *Cévní poruchy:*

Časté: ortostatická hypotenze\*

Méně časté: návaly horka

##### *Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:*

Méně časté: kašel

*Gastrointestinální poruchy:*

Časté: nausea/zvracení  
Méně časté: průjem, dyspepsie/pyróza  
Není známo: poruchy chuti

*Poruchy jater a žlučových cest:*

Méně časté: žloutenka  
Není známo: hepatitida, abnormální jaterní funkce

*Poruchy kůže a podkožní tkáně:*

Není známo: Leukocytoklastická vaskulitida

*Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně*

Časté: muskuloskeletální bolest\*  
Není známo: bolesti kloubů a svalů (v některých případech spojené se zvýšenými hladinami kreatininy v plazmě), svalové křeče

*Poruchy ledvin a močových cest:*

Není známo: snížená funkce ledvin včetně případů renálního selhání u rizikových pacientů (viz bod 4.4)

*Poruchy reprodukčního systému a prsu:*

Méně časté: sexuální dysfunkce

*Celkové poruchy a lokální reakce v místě aplikace:*

Časté: únava  
Méně časté: bolest na hrudi

Vyšetření

Velmi časté: Hyperkalémie\* se objevila mnohem častěji u diabetických pacientů léčených irbesartanem než u pacientů léčených placebem. U diabetických pacientů s hypertenzí, s mikroalbuminurií a normální funkcí ledvin se hyperkalémie ( $\geq 5,5$  mE/l) objevila u 29,4% pacientů ve skupině s 300 mg irbesartanu a u 22% pacientů ve skupině s placebem. U diabetických pacientů s hypertenzí, s chronickou renální insuficiencí a zjevnou proteinurií, se objevila hyperkalémie ( $\geq 5,5$  mE/l) u 46,3% pacientů ve skupině s irbesartanem a u 26,3% pacientů ve skupině s placebem.

Časté: U subjektů léčených irbesartanem byl často (1,7%) pozorován signifikantní vzestup plazmatické kreatininy. V žádném případě toto zvýšení nebylo spojeno se zjištěnými klinickými muskuloskeletálními příhodami.

Pokles hemoglobinu\*, který nebyl klinicky významný, byl pozorován u 1,7% pacientů s hypertenzí a pokročilým diabetickým ledvinným onemocněním léčených irbesartanem

**Pediatrická populace:**

V randomizované studii s 318 dětmi a dospívajícími s hypertenzí ve věku 6 až 16 let se během 3týdenní dvojité zaslepené fáze vyskytly tyto nežádoucí účinky: bolest hlavy (7,9%), hypotenze (2,2%), závrať (1,9%) a kašel (0,9%). V 26týdenním otevřeném období této studie byly nejčastěji zaznamenané abnormality laboratorních vyšetření vzestup kreatininu (6,5%) a zvýšené hodnoty CK u 2% dětských příjemců.

**4.9 Předávkování**

U dospělých osob, které dostávaly po 8 týdnů irbesartan v dávkách až 900 mg denně, se neobjevily toxické příznaky. Jako nejpravděpodobnější projev předávkování lze očekávat hypotenzi a tachykardii; také by se mohla objevit bradykardie z předávkování. O terapii předávkování přípravkem Sabavel nejsou dostupné specifické informace. Pacienta je třeba pečlivě monitorovat a léčení musí být symptomatické a podpůrné. Navrhovaná opatření jsou vyvolání zvracení a/nebo laváž žaludku. Při léčbě předávkování může být užitečné podání aktivního uhlí. Irbesartan nelze odstranit hemodialýzou.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonisté angiotensinu-II, samotní.  
ATC kód: C09C A04.

Mechanismus působení: Irbesartan je silný, perorálně účinný, selektivní antagonist receptoru pro angiotensin-II (receptor typu AT<sub>1</sub>). Předpokládá se, že blokuje veškeré účinky angiotensinu-II zprostředkované AT<sub>1</sub> receptorem, bez ohledu na zdroj a způsob syntézy angiotensinu-II. Selektivní antagonické ovlivnění angiotensin-II (AT<sub>1</sub>) receptorů vede ke zvýšení hladin plazmatického reninu a angiotensinu-II a ke snížení koncentrace aldosteronu v plazmě. Hladiny draslíku v séru nejsou samotným irbesartanem v doporučených dávkách významně ovlivněny. Irbesartan neinhibuje ACE (kininázu-II), enzym vytvářející angiotensin-II a také degradující bradykinin na neaktivní metabolity.

Irbesartan, aby byl účinný, nevyžaduje metabolickou aktivaci.

#### Klinická účinnost:

##### Hypertenze

Irbesartan snižuje krevní tlak s minimální změnou srdeční frekvence. Pokles krevního tlaku je závislý na velikosti dávky podávané jednou denně s tendencí vytvořit plató při dávkách nad 300 mg. Dávky 150-300 mg jednou denně snižují krevní tlak vleže nebo vsedě prolongovaně (tj. 24 hodiny po podání) průměrně o 8-13/5-8 mm Hg (systolický/diastolický) více než placebo. Nejvýraznějšího snížení krevního tlaku je dosaženo do 3-6 hodin po podání a hypotenzní účinek se udržuje nejméně 24 hodiny. Ještě za 24 hodin po podání doporučených dávek dosahoval pokles tlaku krve 60-70% maximálního poklesu diastolického a systolického tlaku. Dávka 150 mg podávaná jednou denně vedla k podobným minimálním a průměrným 24hodinovým změnám krevního tlaku jako stejná celková dávka rozdělená do dvou jednotlivých denních dávek.

Hypotenzní účinek irbesartanu je patrný v průběhu 1-2 týdnů, maximální efekt se objevuje 4-6 týdnů po zahájení terapie. Antihypertenzní účinek se udržuje v průběhu dlouhodobé léčby. Po ukončení terapie se krevní tlak postupně vrací k původním hodnotám. Reaktivní hypertenze nebyla pozorována. Hypotenzní účinky irbesartanu a thiazidových diuretik jsou additivní. U pacientů, u nichž irbesartan sám krevní tlak dostatečně nesnižuje, vyvolá přidání malé dávky hydrochlorothiazidu (12,5 mg) jednou denně další snížení krevního tlaku; dosahujícího 7-10/3-6 mmHg (systolický/diastolický) ve srovnání s placebem.

Účinnost irbesartanu není ovlivněna věkem ani pohlavím. Reakce hypertoniků černé pleti na monoterapii irbesartanem je zřetelně slabší, obdobně jako reakce na jiné léčivé přípravky ovlivňující renin-angiotensinový systém. Jestliže se irbesartan podává společně s malou dávkou hydrochlorothiazidu (např. 12,5 mg denně), reakce hypertoniků černé pleti se blíží reakci pacientů pleti bílé. Irbesartan nemá klinicky významný účinek na hladinu kyseliny močové v séru anebo na vylučování kyseliny močové močí.

##### Pediatrická populace

Snížení krevního tlaku s cílovými titrovanými dávkami irbesartanu 0,5 mg/kg (nízká), 1,5 mg/kg (střední) a 4,5 mg/kg (vysoká) bylo hodnoceno u 318 dětí a dospívajících ve věku 6 až 16 let s hypertenzí nebo s rizikem (diabetici, hypertenze v rodinné anamnéze) během 3týdenního období. Po třech týdnech průměrné snížení od výchozích hodnot u primární proměnné účinnosti - hodnoty systolického tlaku vsedě (SeSBP), měřené v nejnižším bodě účinku (na konci dávkovacího intervalu -

*trough*) - bylo 11,7 mmHg (nízká dávka), 9,3 mmHg (střední dávka) a 13,2 mmHg (vysoká dávka). Rozdíl mezi těmito dávkami nebyl signifikantní. Korigované průměrné změny hodnoty diastolického krevního tlaku vsedě (SeDBP), měřené v nejnižším bodě účinku (na konci dávkovacího intervalu - *trough*) byly tyto: 3,8 mmHg (nízká dávka), 3,2 mmHg (střední dávka), 5,6 mmHg (vysoká dávka). V průběhu dalších dvou týdnů, kdy pacienti byli re-randomizováni buď do skupiny s léčivým přípravkem nebo do skupiny s placebem, u pacientů na placebo došlo ke zvýšení SeSBP o 2,4 mmHg a SeDBP o 2,0 mmHg ve srovnání se změnami +0,1, resp. -0,3 mmHg u pacientů na všech dávkách irbesartanu (viz bod 4.2).

#### Hypertenze a diabetes typu 2 s renálním onemocněním

Studie "Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)" ukazuje, že irbesartan zpomaluje progresi renálního onemocnění u pacientů s chronickou renální nedostatečností a manifestní proteinurií. IDNT byla dvojitě slepá, kontrolovaná studie srovnávající morbiditu a mortalitu u nemocných léčených irbesartanem, amlodipinem a placebem. U 1715 pacientů s hypertenzí a diabetem typu 2, proteinurií  $\geq$  900 mg/den a s hladinou kreatininu v séru mezi 1,0-3,0 mg/dl byl hodnocen dlouhodobý účinek (průměrně 2,6 roku) irbesartanu na vývoj renálního onemocnění a na mortalitu ze všech příčin. Pacientům byly podávány dávky od 75 mg až po udržovací dávku 300 mg irbesartanu, od 2,5 mg do 10 mg amlodipinu nebo placebo dle snášenlivosti. Pacienti ve všech léčebných skupinách obvykle dostávali 2 až 4 antihypertenzivní látky (např. diuretika, betablokátory, alfablokátory) k dosažení stanoveného cílového krevního tlaku  $\leq$  135/85 mm Hg nebo snížení systolického tlaku o 10 mmHg, pokud výchozí tlak byl  $>$  160 mm Hg. Šedesát procent (60%) pacientů ve skupině placebo dosáhlo tohoto cílového krevního tlaku, zatímco v irbesartanové skupině to bylo 76% a ve skupině s amlodipinem 78%. Irbesartan významně snížil relativní riziko dosažení základního kombinovaného cílového parametru, kterým bylo dvojnásobné zvýšení hladiny sérového kreatininu, konečná fáze renálního onemocnění (ESRD) nebo úmrtí z jakékoliv příčiny. Přibližně 33% pacientů ve skupině léčené irbesartanem dosáhlo primárního kombinovaného cílového parametru týkajícího se renálních funkcí ve srovnání s 39% pacientů ve skupině s placebem a se 41% pacientů užívajících amlodipin [20% snížení relativního rizika proti placebo ( $p = 0,024$ ) a 23% snížení relativního rizika ve srovnání s amlodipinem ( $p = 0,006$ )]. Při analýze jednotlivých komponentů primárního cílového parametru nebyl pozorován žádný vliv na celkovou mortalitu, zatímco byl zjištěn pozitivní trend ve snížení ESRD a významné snížení dvojnásobně zvýšených sérových koncentrací kreatininu.

Byla provedena analýza účinku v podskupinách vytvořených podle pohlaví, rasy, věku, trvání diabetu, vstupního krevního tlaku, hladiny kreatininu v séru a albuminurie. U žen a černochů, kteří reprezentovali 32%, resp. 26% celkové populace ve studii, nebyl prospěch pro ledviny průkazný, ačkoli interval spolehlivosti to nevylučuje. Pro sekundární cílový parametr fatálních a nefatálních kardiovaskulárních příhod nebyl v rámci celé populace rozdíl mezi dále uvedenými třemi skupinami, ačkoli byl pozorován zvýšený výskyt nefatálního IM u žen a snížený výskyt nefatálního IM u mužů v irbesartanové skupině proti režimu založeném na placebu. Byl pozorován zvýšený výskyt nefatálního IM a CMP u žen v irbesartanovém režimu ve srovnání s režimem založeném na amlodipinu, zatímco hospitalizace kvůli srdečnímu selhání byla snížena v celé sledované populaci. Nicméně, pro tyto nálezy u žen nebylo nalezeno žádné definitivní vysvětlení.

Studie "Účinek irbesartanu na mikroalbuminurii u hypertenzivních pacientů s diabetem typu 2" (IRMA 2) (Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus) ukazuje, že 300 mg irbesartanu zpomaluje vznik zjevné proteinurie u pacientů s mikroalbuminurií. IRMA 2 byla placebem kontrolovaná, dvojitě zaslepená studie morbidity na 590 pacientech s diabetem typu 2, mikroalbuminurií (30-300 mg/den) a normální funkcí ledvin (hladina kreatininu v séru  $\leq$  1,5 mg/dl u mužů a  $<$  1,1 mg/dl u žen). Studie sledovala dlouhodobé účinky (2 roky) irbesartanu na rozvoj klinické (zjevné) proteinurie (rychlost vylučování albuminu močí (UAER)  $>$  300 mg/den a zvýšení v UAER o minimálně 30% ve srovnání s výchozí hodnotou). Stanovený cílový krevní tlak byl  $\leq$  135/85 mm Hg. Aby bylo dosaženo cílového krevního tlaku, byla dle potřeby přidána další antihypertenziva (vyjma ACE inhibitorů, antagonistů receptorů pro angiotensin II a dihydropyridinových vápníkových blokátorů). Zatímco podobného krevního tlaku bylo dosaženo ve všech léčených skupinách, méně subjektů ve skupině s 300 mg irbesartanu (5,2%) než s placebem (14,9%) nebo se 150 mg irbesartanu (9,7%) dosáhlo cílového parametru, kterým byla zjevná proteinurie, čímž bylo prokázáno, že podávání vyšších dávek snižuje relativní riziko o 70%, ve srovnání s placebem ( $p = 0,0004$ ). Doprovodné zlepšení rychlosti glomerulární filtrace (GFR) nebylo během prvních tří měsíců léčby pozorováno. Zpomalení progresu onemocnění ke klinické proteinurii bylo evidentní již za tři měsíce a pokračovalo

celé 2 roky. Regrese k normoalbuminurii (< 30 mg/den) byla častější ve skupině s 300 mg irbesartanu (34%) než ve skupině s placebem (21%).

Ve dvou velkých randomizovaných, kontrolovaných studiích (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) bylo hodnoceno podávání kombinace inhibitoru ACE s blokátorem receptorů pro angiotenzin II.

Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetes mellitus 2. typu se známkami poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatií.

V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a na mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalemie, akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze. Vzhledem k podobnosti farmakodynamických vlastností jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II. proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat současně.

Studie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) byla navržena tak, aby zhodnotila přínos přidání aliskirenu k standardní terapii inhibitorem ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotenzin II u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocněním, nebo obojím. Studie byla předčasně ukončena z důvodu zvýšení rizika nežádoucích komplikací. Kardiovaskulární úmrtí a cévní mozková příhoda byly numericky častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a zároveň nežádoucí účinky a sledované závažné nežádoucí účinky (hyperkalemie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálním podání se irbesartan dobře absorbuje: při sledování absolutní biologické dostupnosti byly zjištěny hodnoty přibližně 60-80%. Současný příjem potravy biologickou dostupnost irbesartanu významně neovlivňuje. Vazba na plazmatické bílkoviny je přibližně 96%, vazba na buněčné složky krve je zanedbatelná. Distribuční objem je 53-93 litry. Po perorálním nebo intravenózním podání <sup>14</sup>C irbesartanu se 80-85% radioaktivity v cirkulující plazmě dá přisoudit nezměněnému irbesartanu. Irbesartan se metabolizuje v játrech konjugací na glukuronid a oxidací. Hlavní metabolit v krevním oběhu je glukuronid irbesartanu (přibližně 6%). Studie *in vitro* ukazují, že irbesartan se primárně oxiduje cytochromem P450, a to enzymem CYP2C9; izoenzym CYP3A4 má zanedbatelný význam. Irbesartan má lineární farmakokinetiku závislou na dávce, a to v dávkovém rozmezí od 10 do 600 mg. Ukázalo se, že po dávkách vyšších než 600 mg (dvojnásobku nejvyšší doporučené dávky) je zvýšení absorpce po perorálním podání již menší, než by bylo úměrné dávce; mechanismus tohoto jevu není znám. Maximální koncentrace v plazmě je dosaženo za 1,5-2 hodiny po perorálním podání. Celková clearance a renální clearance jsou 157-176 resp. 3-3,5 ml/min. Terminální eliminační poločas irbesartanu je 11-15 hodin. Rovnovážných koncentrací v plazmě je dosaženo do 3 dnů po zahájení terapie při dávkování jednou denně. Při opakovaném podávání jednou denně lze zjistit omezenou kumulaci irbesartanu v plazmě (< 20%). Ve studii byly zjištěny o něco vyšší plazmatické koncentrace irbesartanu u hypertoniček než u hypertoniků. Rozdíly v poločase nebo kumulaci irbesartanu však nalezeny nebyly. Dávkování pro ženy není třeba upravovat. Hodnoty AUC a C<sub>max</sub> irbesartanu byly také o něco vyšší u starších osob (≥ 65 let) než u osob mladších (18-40 let). Terminální eliminační poločas se však signifikantně nelišil. U starších pacientů není třeba dávkování upravovat.

Irbesartan a jeho metabolity se eliminují jednak žlučí, jednak ledvinami. Po perorálním anebo intravenózním podání <sup>14</sup>C irbesartanu lze asi 20% radioaktivity nalézt v moči, zbytek ve stolici. Méně než 2% dávky se vyloučí močí jako nezměněný irbesartan.

### Pediatrická populace

Farmakokinetika irbesartanu byla hodnocena u 23 dětí s hypertenzí po podání jedné a opakovaných denních dávek irbesartanu (2 mg/kg) až do maximální denní dávky 150 mg po dobu 4 týdnů. U 21 z těchto 23 dětí bylo možno srovnat farmakokinetiku s dospělými (dvanáct dětí bylo starších než 12 let,



devět dětí mělo mezi 6 až 12 lety). Výsledky ukázaly, že hodnoty  $C_{max}$  AUC a clearance byly srovnatelné s výsledky pozorovanými u dospělých pacientů, kteří dostávali 150 mg irbesartanu denně. Po opakovaném dávkování jednou denně byla pozorována omezená akumulace irbesartanu v plazmě (18%).

Porucha funkce ledvin: u pacientů s poruchou funkce ledvin anebo u hemodialyzovaných pacientů nejsou farmakokinetické parametry irbesartanu významně změněny. Irbesartan se hemodialýzou neodstraní.

Porucha funkce jater: u pacientů s mírnou až středně těžkou jaterní cirhózou nejsou farmakokinetické parametry irbesartanu významně změněny. U pacientů s těžkou poruchou jater se studie neprováděly.

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nebyly nalezeny známky abnormálního systémového toxického ovlivnění anebo toxického ovlivnění cílových orgánů při použití klinicky relevantních dávek. V neklinických studiích bezpečnosti vyvolaly vysoké dávky irbesartanu ( $\geq 250$  mg/kg denně u potkanů a  $\geq 100$  mg/kg denně u makaků) snížení erytrocytárních parametrů (počtu erytrocytů, množství hemoglobinu, hematokritu). Velmi vysoké dávky ( $\geq 500$  mg/kg denně) vyvolaly degenerativní změny v ledvinách (např. intersticiální nefritidu, distenzi tubulů, bazofilii tubulů, zvýšení koncentrace močoviny a kreatininu v plazmě) u potkanů a makaků; tyto změny byly zhodnoceny jako sekundární projevy hypotenzních účinků léčivého přípravku, které vedly ke snížení renální perfuze. Irbesartan dále vyvolal hyperplazii/hypertrofii juxtaglomerulárních buněk (u potkanů v dávkách  $\geq 90$  mg/kg denně, u makaků v dávkách  $\geq 10$  mg/kg denně). Všechny tyto změny se považují za vyvolané farmakologickým působením irbesartanu. Nezdá se, že by pro terapeutické dávkování irbesartanu u lidí byla hyperplazie/hypertrofie renálních juxtaglomerulárních buněk jakkoliv relevantní.

Nebyla prokázána mutagenita, klastogenita nebo kancerogenita.

Fertilita a reprodukční chování nebyly ve studiích se samci a samicemi potkanů ovlivněny ani po perorálních dávkách irbesartanu vyvolávajících parentální toxicitu (od 50 do 650 mg/kg/den), včetně úmrtí při nejvyšší dávce. Nebyly pozorovány žádné významné účinky na počet žlutých tělísek, usazení oplodněných vajíček nebo živé plody. Irbesartan neovlivňoval přežití, vývoj ani reprodukci potomků. Studie na pokusných zvířatech ukázaly, že radioaktivně značený irbesartan je detekován v plodech potkanů a králíků. Irbesartan je vylučován do mateřského mléka kojících samic potkanů. Studie s irbesartanem na pokusných zvířatech ukázaly přechodné toxické účinky (zvětšení kavity ledvinných pánviček, hydroureter nebo podkožní edémy) u potkaních plodů, které se po porodu upravily. U králíků byly zjištěny aborty anebo časné resorpce po dávkách vyvolávajících zřetelnou maternální toxicitu, včetně úmrtí. Teratogenní účinky u potkanů nebo u králíků zjištěny nebyly.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Monohydrát laktosy

Mikrokrytalická celulóza

Sodná sůl kroskaramelosy

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Hypromelosa

Magnesium-stearát.

Potahová vrstva:

Hypromelosa

Oxid titaničitý (E171)

Makrogol 400

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

4 roky.

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

## **6.5 Druh obalu a velikost balení**

Krabičky obsahující 28, 56, 90 nebo 98 potahovaných tablet v PVC/PVDC-Al/PVDC blistrech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Všechn nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

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

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první Registrace: 13.dubna 2012

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropská agentura pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

## **A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

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

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

### System farmakovigilance

Držitel rozhodnutí o registraci musí zajistit, aby byl zaveden funkční systém farmakovigilance uvedený v modulu 1.8.1 schválené registrace předtím, než bude léčivý přípravek uveden na trh, a dále po celou dobu, kdy bude léčivý přípravek na trhu.

### Plán řízení rizik (RMP)

Neuplatňuje se.

### PSUR

Harmonogram předkládání zpráv PSUR má odpovídat harmonogramu předkládání PSUR pro referenční léčivý přípravek.

- **PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ TOHOTO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Neuplatňuje se.

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### VNĚJŠÍ OBAL

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Sabervel 75 mg potahované tablety  
Irbesartanum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 potahovaná tableta obsahuje 75 mg irbesartanum

#### 3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: obsahuje také monohydrát laktosy.  
Další informace viz příbalová informace

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

28 potahovaných tablet  
56 potahovaných tablet  
90 potahovaných tablet  
98 potahovaných tablet

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání. Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

#### 10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Sabervel 75 mg



**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Sabervel 75 mg potahované tablety  
Irbesartanum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pharmathen S.A.

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### VNĚJŠÍ OBAL

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Sabervel 150 mg potahované tablety  
Irbesartanum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 potahovaná tableta obsahuje 150 mg irbesartanum

#### 3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: obsahuje také monohydrát laktosy.  
Další informace viz příbalová informace

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

28 potahovaných tablet  
56 potahovaných tablet 90 potahovaných tablet  
98 potahovaných tablet

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání. Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

#### 10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Sabervel 150 mg

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Sabervel 150 mg potahované tablety  
Irbesartanum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pharmathen S.A.

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### VNĚJŠÍ OBAL

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Sabervel 300 mg potahované tablety  
Irbesartanum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 potahovaná tableta obsahuje 300 mg irbesartanum

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: obsahuje také monohydrát laktosy.  
Další informace viz příbalová informace

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

28 potahovaných tablet  
56 potahovaných tablet  
90 potahovaných tablet  
98 potahovaných tablet

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání. Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

#### 10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Sabervel 300 mg

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Sabervel 300 mg potahované tablety  
Irbesartanum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pharmathen S.A.

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**



**PŘÍBALOVÁ INFORMACE - INFORMACE PRO UŽIVATELE**  
**Sabrel 75 mg potahované tablety**  
irbesartanum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

**V příbalové informaci naleznete:**

1. Co je Sabrel a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Sabrel užívat
3. Jak se Sabrel užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Sabrel uchovávat
6. Další informace

## **1. CO JE SABREL A K ČEMU SE POUŽÍVÁ**

Sabrel patří do skupiny léků známých jako antagonisté receptoru pro angiotensin-II. Angiotensin-II je látka vytvářená v těle, která se váže na receptory v krevních cévách a vyvolá zúžení cév. To vede ke zvýšení krevního tlaku. Sabrel zabraňuje vazbě angiotensinu-II na tyto receptory, tím způsobí, že se krevní cévy rozšíří a krevní tlak sníží. Sabrel zpomaluje snížení funkce ledvin u pacientů s vysokým krevním tlakem a cukrovkou (diabetem) typu 2.

Sabrel se užívá u dospělých pacientů

- k léčbě vysokého krevního tlaku (*esenciální hypertenze*)
- k ochraně ledvin u pacientů s vysokým krevním tlakem, s cukrovkou (diabetem) typu 2 a s laboratorními známkami zhoršené funkce ledvin.

## **2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE SABREL UŽÍVAT**

### **Neužívejte přípravek Sabrel**

- jestliže jste **alergický/á** (přecitlivělý/á) na irbesartan nebo kteroukoli další složku přípravku Sabrel
- jestliže jste těhotná déle než 3 měsíce (vyvarujte se raději také užívání přípravku Sabrel v časném těhotenství - viz bod Těhotenství)
- pokud máte cukrovku (diabetes) nebo poruchu funkce ledvin a jste léčen(a) přípravkem ke snížení krevního tlaku obsahujícím aliskiren

### **Upozornění a opatření**

**Informujte svého lékaře, pokud se vás týká některé z následujících upozornění:**

- trpíte-li **nadměrným zvracením nebo průjmy**
- máte-li **problémy s ledvinami**
- máte-li **problémy se srdcem**
- užíváte-li přípravek Sabrel pro **diabetické ledvinové onemocnění**. V tomto případě Váš lékař může provádět pravidelné krevní testy, zejména kvůli měření hladiny draslíku v krvi v případě špatné funkce ledvin
- máte-li podstoupit **jakoukoli operaci** nebo **máte-li dostat anestetika**
- pokud užíváte některý z následujících přípravků používaných k léčbě vysokého krevního tlaku:

- inhibitor ACE (například enalapril, lisinopril, ramipril), a to zejména pokud máte problémy s ledvinami související s diabetem.
- aliskiren

Váš lékař může v pravidelných intervalech kontrolovat funkci ledvin, krevní tlak a množství elektrolytů (např. draslíku) v krvi.

Viz také informace v bodě: "Neužívejte přípravek Sabervel"

Musíte sdělit svému lékaři, pokud se domníváte, že jste (nebo můžete být) těhotná. Podávání přípravku Sabervel se nedoporučuje v časném těhotenství a nesmí být podáván, pokud jste těhotná déle než 3 měsíce, protože v tomto stádiu může způsobit závažná poškození dítěte (viz bod Těhotenství a kojení).

### **Užívání u dětí**

Tento léčivý přípravek se nemá dětem ani dospívajícím podávat (do 18 let), protože bezpečnost a účinnost nebyla ještě stanovena.

### **Další léčivé přípravky a přípravek Sabervel**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Možná bude nutné, aby Váš lékař změnil Vaši dávku a/nebo udělal jiná opatření:

Pokud užíváte inhibitory ACE nebo aliskiren (viz také informace v bodě "Neužívejte přípravek Sabervel " a "Upozornění a opatření").

### **Bude u vás potřeba zkontrolovat krevní testy, užíváte-li:**

- draslíkové doplňky
- náhražky soli obsahující draslík
- draslík šetřící léky (jako jsou určitá diuretika)
- léky obsahující lithium.

Účinek irbesartanu může být snížen, jestliže užíváte určité léky proti bolestem, zvané nesteroidní protizánětlivé léky.

### **Užívání přípravku Sabervel s jídlem a pitím**

Sabervel může být užíván s jídlem nebo bez jídla.

### **Těhotenství a kojení**

#### **Těhotenství**

Musíte sdělit svému lékaři, pokud se domníváte, že jste (nebo můžete být) těhotná. Lékař Vám obvykle poradí, abyste přestala užívat Sabervel dříve, než otěhotníte, nebo jakmile si budete jistá, že jste těhotná a poradí Vám užívání jiného léku místo přípravku Sabervel. Podávání přípravku Sabervel se v časném těhotenství nedoporučuje a nesmí být podáván po 3. měsíci těhotenství, protože pokud je užíván po 3. měsíci těhotenství, může způsobit závažné poškození dítěte.

#### **Kojení**

Sdělte svému lékaři, pokud kojíte nebo pokud se chystáte začít kojít. Sabervel se nedoporučuje pro kojící matky a lékař pro Vás může zvolit jiný způsob léčby, pokud si přejete kojít, obzvláště, jestliže Vaše dítě je novorozenec nebo se narodilo předčasně.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Není pravděpodobné, že by Sabervel ovlivňoval schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. V průběhu léčby vysokého krevního tlaku se někdy mohou objevit závratě nebo únava. Pokud tyto projevy pociťujete, promluvte si se svým lékařem dříve, než budete řídit nebo obsluhovat stroje.

### **Důležité informace o některých složkách přípravku Sabervel**

**Přípravek Sabervel obsahuje laktosu.** Řekl-li Vám Váš lékař, že trpíte nesnášenlivostí některých cukrů (např. laktosu), obraťte se na svého lékaře předtím, než začnete tento lék užívat.

### **3. JAK SE SABERVEL UŽÍVÁ**

Vždy užívejte přípravek Sabervel přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

#### **Způsob podání**

Sabervel je určen **k perorálnímu podání**. Polykejte tablety s dostatečným množstvím tekutiny (např. sklenicí vody). Sabervel můžete užívat s jídlem nebo bez jídla. Měl(a) byste se snažit užívat svoji denní

dávku každý den vždy ve stejnou dobu. Je důležité, abyste v užívání přípravku Sabervel pokračoval(a), dokud Váš lékař neurčí jinak.

- **Pacienti s vysokým krevním tlakem**  
Obvyklá dávka přípravku je 150 mg jednou denně. V závislosti na reakci krevního tlaku může být dávka později zvýšena na 300 mg .
- **Pacienti s vysokým krevním tlakem a s cukrovkou (diabetem) typu 2 s onemocněním ledvin**  
U pacientů s vysokým tlakem a cukrovkou (diabetem) typu 2 je k léčbě souvisejícího onemocnění ledvin doporučeno užívat 300 mg jednou denně.

Lékař může doporučit nižší dávku, zvláště při zahájení léčby u pacientů, kteří se podrobují **hemodialýze** nebo u pacientů **starších než 75 let**.

Maximálního účinku na snížení krevního tlaku by mělo být dosaženo 4-6 týdnů od zahájení léčby.

#### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Sabervel, než jste měl(a)**

Pokud jste náhodně užil(a) příliš mnoho tablet, kontaktujte ihned svého lékaře.

#### **Sabervel by neměly užívat děti**

Sabervel by neměl být podáván dětem do 18 let. Pokud dítě spolkně tablety, kontaktujte ihned svého lékaře.

#### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Sabervel**

Vynecháte-li náhodou dávku, vezměte si další dávku jako obvykle. Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

### **4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY**

Podobně jako všechny léky, může mít i Sabervel nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Některé tyto nežádoucí účinky mohou být závažné a mohou vyžadovat lékařskou péči.

Stejně jako u podobných léků, byly u pacientů užívajících irbesartan zaznamenány vzácné případy alergických kožních reakcí (vyrážka, kopřivka) a lokalizované otoky obličeje, rtů a/nebo jazyka. Máte-li podezření, že u Vás dochází k rozvoji takové reakce nebo začnete-li být dušný(á), **přestaňte přípravek Sabervel užívat a ihned vyhledejte lékařskou pomoc.**

Frekvence nežádoucích účinků uvedených níže je definována podle následujících kritérií:

Velmi časté: alespoň 1 z 10 pacientů nebo více

Časté: alespoň 1 ze 100 a méně než 1 z 10 pacientů

Vzácné: alespoň 1 z 1000 a méně než 1 ze 100 pacientů

Nežádoucí účinky hlášené v průběhu klinických studií u pacientů léčených irbesartanem byly:

- Velmi časté: jestliže trpíte na vysoký krevní tlak a máte cukrovku (diabetes) typu 2 s onemocněním ledvin, krevní testy mohou ukázat zvýšené hladiny draslíku.
- Časté: závratě, pocit na zvracení/zvracení, únava a krevní testy mohou ukázat zvýšené hladiny enzymu, který je ukazatelem svalové a srdeční funkce (enzym kreatinkináza). U pacientů s vysokým krevním tlakem a cukrovkou (diabetem) typu 2 s onemocněním ledvin byly také hlášeny závratě při přechodu do vzpřímené polohy z polohy vleže či vsedě, nízký krevní tlak při přechodu do vzpřímené polohy z polohy vleže či vsedě, bolesti kloubů a svalů a snížené hladiny proteinu v červených krvinkách (hemoglobinu).
- Méně časté: zvýšení tepové frekvence, návaly horka/zrudnutí, kašel, průjem, poruchy trávení/pálení žáhy, sexuální dysfunkce (problémy se sexuální výkonností), bolest na prsou.

Některé nežádoucí účinky byly hlášeny od uvedení irbesartanu na trh. Nežádoucí účinky, u nichž četnost výskytu není známa, jsou: pocit točení hlavy, bolest hlavy, poruchy chuti, zvonění v uších, svalové křeče, bolesti kloubů a svalů, abnormální jaterní funkce, zvýšení hladiny draslíku v krvi, zhoršení funkce ledvin a zánět drobných cév postihující převážně kůži (stav známý jako leukocytoklastická vaskulitida). Byly také hlášeny méně časté případy žloutenky (zežloutnutí kůže a/nebo bělma očí).

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

## 5. JAK PŘÍPRAVEK SABERVEL UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

Přípravek Sabervel nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na krabičce a blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. DALŠÍ INFORMACE

### Co přípravek Sabervel obsahuje

- Léčivou látkou je irbesartanum. Jedna tableta přípravku Sabervel 75 mg obsahuje 75 mg irbesartanu.
- Další složky jsou:  
Jádro tablety: monohydrát laktosy, mikrokrystalická celulóza, sodná sůl kroskarmelosy, koloidní bezvodý oxid křemičitý, hypromelosa, magnesium-stearát  
Potahová vrstva: hypromelosa, oxid titaničitý (E171), makrogol 400

### Jak přípravek Sabervel vypadá a co obsahuje balení

Potahované tablety přípravku Sabervel 75 mg jsou bílé, konkávní, kulaté, potahované tablety o průměru 7 mm.

Potahované tablety přípravku Sabervel 75 mg jsou dodávány v blistrech po 28, 56, 90 nebo 98 potahovaných tabletách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **Držitel rozhodnutí o registraci**

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

#### **Výrobce**

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

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

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

Portfarma ehf.  
Tel: +354 534 4030

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Portfarma ehf.  
Tel: +354 534 4030

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

Portfarma ehf.  
Tlf: +354 534 4030

#### **Malta**

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

#### **Deutschland**

Glenmark Arzneimittel GmbH  
Tel: +49 8142 44392 0

#### **Nederland**

Glenmark Generics B.V.  
Tel: 0031 20 5226030

#### **Eesti (Estonia)**

Portfarma ehf.  
Tel: +354 534 4030

#### **Norge**

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

#### **Ελλάδα**

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

#### **Österreich**

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

#### **España**

#### **Polska**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Portfarma ehf.  
Tel: +354 534 4030

**Italia**

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

**Κύπρος**

C.V. MEDILINE LTD  
Τηλ: +357 25761699

**Latvija**

Portfarma ehf.  
Tel: +354 534 4030

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

**Tato příbalová informace byla naposledy schválena**

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropská agentura  
<http://www.ema.europa.eu/>

**PŘÍBALOVÁ INFORMACE - INFORMACE PRO UŽIVATELE**  
**Sabervel 150 mg potahované tablety**  
irbesartanum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

**V příbalové informaci naleznete:**

1. Co je Sabervel a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Sabervel užívat
3. Jak se Sabervel užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Sabervel uchovávat
6. Další informace

## **1. CO JE SABERVEL A K ČEMU SE POUŽÍVÁ**

Sabervel patří do skupiny léků známých jako antagonisté receptoru pro angiotensin-II. Angiotensin-II je látka vytvářená v těle, která se váže na receptory v krevních cévách a vyvolá zúžení cév. To vede ke zvýšení krevního tlaku. Sabervel zabraňuje vazbě angiotensinu-II na tyto receptory, tím způsobí, že se krevní cévy rozšíří a krevní tlak sníží. Sabervel zpomaluje snížení funkce ledvin u pacientů s vysokým krevním tlakem a cukrovkou (diabetem) typu 2.

Sabervel se užívá u dospělých pacientů

- k léčbě vysokého krevního tlaku (*esenciální hypertenze*)
- k ochraně ledvin u pacientů s vysokým krevním tlakem, s cukrovkou (diabetem) typu 2 a s laboratorními známkami zhoršené funkce ledvin.

## **2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE SABERVEL UŽÍVAT**

### **Neužívejte přípravek Sabervel**

- jestliže jste **alergický/á** (přecitlivělý/á) na irbesartan nebo kteroukoli další složku přípravku Sabervel
- jestliže jste těhotná déle než 3 měsíce (vyvarujte se raději také užívání přípravku Sabervel v časném těhotenství - viz bod Těhotenství)
- pokud máte cukrovku (diabetes) nebo poruchu funkce ledvin a jste léčen(a) přípravkem ke snížení krevního tlaku obsahujícím aliskiren

### **Upozornění a opatření**

**Informujte svého lékaře, pokud se vás týká některé z následujících upozornění:**

- trpíte-li **nadměrným zvracením nebo průjmy**
- máte-li **problémy s ledvinami**
- máte-li **problémy se srdcem**
- užíváte-li přípravek Sabervel pro **diabetické ledvinové onemocnění**. V tomto případě Váš lékař může provádět pravidelné krevní testy, zejména kvůli měření hladiny draslíku v krvi v případě špatné funkce ledvin
- máte-li podstoupit **jakoukoli operaci** nebo **máte-li dostat anestetika**
- pokud užíváte některý z následujících přípravků používaných k léčbě vysokého krevního tlaku:

- inhibitor ACE (například enalapril, lisinopril, ramipril), a to zejména pokud máte problémy s ledvinami související s diabetem.
- aliskiren "

Váš lékař může v pravidelných intervalech kontrolovat funkci ledvin, krevní tlak a množství elektrolytů (např. draslíku) v krvi.

Viz také informace v bodě: "Neužívejte přípravek Sabervel "

Musíte sdělit svému lékaři, pokud se domníváte, že jste (nebo můžete být) těhotná. Podávání přípravku Sabervel se nedoporučuje v časném těhotenství a nesmí být podáván, pokud jste těhotná déle než 3 měsíce, protože v tomto stádiu může způsobit závažná poškození dítěte (viz bod Těhotenství a kojení).

### **Užívání u dětí**

Tento léčivý přípravek se nemá dětem ani dospívajícím podávat (do 18 let), protože bezpečnost a účinnost nebyla ještě stanovena.

### **Další léčivé přípravky a přípravek Sabervel**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat,.

Možná bude nutné, aby Váš lékař změnil Vaši dávku a/nebo udělal jiná opatření:

Pokud užíváte inhibitory ACE nebo aliskiren (viz také informace v bodě "Neužívejte přípravek Sabervel" a "Upozornění a opatření").

### **Bude u vás potřeba zkontrolovat krevní testy, užíváte-li:**

- draslíkové doplňky
- náhražky soli obsahující draslík
- draslík šetřící léky (jako jsou určitá diuretika)
- léky obsahující lithium.

Účinek irbesartanu může být snížen, jestliže užíváte určité léky proti bolestem, zvané nesteroidní protizánětlivé léky.

### **Užívání přípravku Sabervel s jídlem a pitím**

Sabervel může být užíván s jídlem nebo bez jídla.

### **Těhotenství a kojení**

#### **Těhotenství**

Musíte sdělit svému lékaři, pokud se domníváte, že jste (nebo můžete být) těhotná. Lékař Vám obvykle poradí, abyste přestala užívat Sabervel dříve, než otěhotníte, nebo jakmile si budete jistá, že jste těhotná a poradí Vám užívání jiného léku místo přípravku Sabervel. Podávání přípravku Sabervel se v časném těhotenství nedoporučuje a nesmí být podáván po 3. měsíci těhotenství, protože pokud je užíván po 3. měsíci těhotenství, může způsobit závažné poškození dítěte.

#### **Kojení**

Sdělte svému lékaři, pokud kojíte nebo pokud se chystáte začít kojít. Sabervel se nedoporučuje pro kojící matky a lékař pro Vás může zvolit jiný způsob léčby, pokud si přejete kojít, obzvláště, jestliže Vaše dítě je novorozenec nebo se narodilo předčasně.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Není pravděpodobné, že by Sabervel ovlivňoval schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. V průběhu léčby vysokého krevního tlaku se někdy mohou objevit závratě nebo únava. Pokud tyto projevy pociťujete, promluvte si se svým lékařem dříve, než budete řídit nebo obsluhovat stroje.



### **Důležité informace o některých složkách přípravku Sabervel**

**Přípravek Sabervel obsahuje laktosu.** Řekl-li Vám Váš lékař, že trpíte nesnášenlivostí některých cukrů (např. laktosu), obraťte se na svého lékaře předtím, než začnete tento lék užívat.

### **3. JAK SE SABERVEL UŽÍVÁ**

Vždy užívejte přípravek Sabervel přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

#### **Způsob podání**

Sabervel je určen **k perorálnímu podání**. Polykejte tablety s dostatečným množstvím tekutiny (např. sklenicí vody). Sabervel můžete užívat s jídlem nebo bez jídla. Měl(a) byste se snažit užívat svoji denní

dávku každý den vždy ve stejnou dobu. Je důležité, abyste v užívání přípravku Sabervel pokračoval(a), dokud Váš lékař neurčí jinak.

- **Pacienti s vysokým krevním tlakem**  
Obvyklá dávka přípravku je 150 mg jednou denně. V závislosti na reakci krevního tlaku může být dávka později zvýšena na 300 mg .
- **Pacienti s vysokým krevním tlakem a s cukrovkou (diabetem) typu 2 s onemocněním ledvin**  
U pacientů s vysokým tlakem a cukrovkou (diabetem) typu 2 je k léčbě souvisejícího onemocnění ledvin doporučeno užívat 300 mg jednou denně.

Lékař může doporučit nižší dávku, zvláště při zahájení léčby u pacientů, kteří se podrobují **hemodialýze** nebo u pacientů **starších než 75 let**.

Maximálního účinku na snížení krevního tlaku by mělo být dosaženo 4-6 týdnů od zahájení léčby.

#### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Sabervel, než jste měl(a)**

Pokud jste náhodně užil(a) příliš mnoho tablet, kontaktujte ihned svého lékaře.

#### **Sabervel by neměly užívat děti**

Sabervel by neměl být podáván dětem do 18 let. Pokud dítě spolkne tablety, kontaktujte ihned svého lékaře.

#### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Sabervel**

Vynecháte-li náhodou dávku, vezměte si další dávku jako obvykle. Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

### **4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY**

Podobně jako všechny léky, může mít i Sabervel nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Některé tyto nežádoucí účinky mohou být závažné a mohou vyžadovat lékařskou péči.

Stejně jako u podobných léků, byly u pacientů užívajících irbesartan zaznamenány vzácné případy alergických kožních reakcí (vyrážka, kopřivka) a lokalizované otoky obličeje, rtů a/nebo jazyka. Máte-li podezření, že u Vás dochází k rozvoji takové reakce nebo začnete-li být dušný(á), **přestaňte přípravek Sabervel užívat a ihned vyhledejte lékařskou pomoc.**

Frekvence nežádoucích účinků uvedených níže je definována podle následujících kritérií:

Velmi časté: alespoň 1 z 10 pacientů nebo více

Časté: alespoň 1 ze 100 a méně než 1 z 10 pacientů

Vzácné: alespoň 1 z 1000 a méně než 1 ze 100 pacientů

Nežádoucí účinky hlášené v průběhu klinických studií u pacientů léčených irbesartanem byly:

- Velmi časté: jestliže trpíte na vysoký krevní tlak a máte cukrovku (diabetes) typu 2 s onemocněním ledvin, krevní testy mohou ukázat zvýšené hladiny draslíku.
- Časté: závratě, pocit na zvracení/zvracení, únava a krevní testy mohou ukázat zvýšené hladiny enzymu, který je ukazatelem svalové a srdeční funkce (enzym kreatinkináza). U pacientů s vysokým krevním tlakem a cukrovkou (diabetem) typu 2 s onemocněním ledvin byly také hlášeny závratě při přechodu do vzpřímené polohy z polohy vleže či vsedě, nízký krevní tlak při přechodu do vzpřímené polohy z polohy vleže či vsedě, bolesti kloubů a svalů a snížené hladiny proteinu v červených krvinkách (hemoglobinu).
- Méně časté: zvýšení tepové frekvence, návaly horka/zrudnutí, kašel, průjem, poruchy trávení/pálení žáhy, sexuální dysfunkce (problémy se sexuální výkonností), bolest na prsou.

Některé nežádoucí účinky byly hlášeny od uvedení irbesartanu na trh. Nežádoucí účinky, u nichž četnost výskytu není známa, jsou: pocit točení hlavy, bolest hlavy, poruchy chuti, zvonění v uších, svalové křeče, bolesti kloubů a svalů, abnormální jaterní funkce, zvýšení hladiny draslíku v krvi, zhoršení funkce ledvin a zánět drobných cév postihující převážně kůži (stav známý jako leukocytoklastická vaskulitida). Byly také hlášeny méně časté případy žloutenky (zežloutnutí kůže a/nebo bělma očí).

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

## 5. JAK PŘÍPRAVEK SABERVEL UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

Přípravek Sabervel nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na krabičce a blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. DALŠÍ INFORMACE

### Co přípravek Sabervel obsahuje

- Léčivou látkou je irbesartanum. Jedna tableta přípravku Sabervel 150 mg obsahuje 150 mg irbesartanu.
- Další složky jsou:  
Jádro tablety: monohydrát laktosy, mikrokrystalická celulóza, sodná sůl kroskarmelosy, koloidní bezvodý oxid křemičitý, hypromelosa, magnesium-stearát  
Potahová vrstva: hypromelosa, oxid titaničitý (E171), makrogol 400

### Jak přípravek Sabervel vypadá a co obsahuje balení

Potahované tablety přípravku Sabervel 150 mg jsou bílé, konkávní, kulaté, potahované tablety o průměru 9 mm.

Potahované tablety přípravku Sabervel 150 mg jsou dodávány v blistrech po 28, 56, 90 nebo 98 potahovaných tabletách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **Držitel rozhodnutí o registraci**

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

#### **Výrobce**

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

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

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

Portfarma ehf.  
Tel: +354 534 4030

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Portfarma ehf.  
Tel: +354 534 4030

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

Portfarma ehf.  
Tlf: +354 534 4030

#### **Malta**

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

#### **Deutschland**

Glenmark Arzneimittel GmbH  
Tel: +49 8142 44392 0

#### **Nederland**

Glenmark Generics B.V.  
Tel: 0031 20 5226030

#### **Eesti (Estonia)**

Portfarma ehf.  
Tel: +354 534 4030

#### **Norge**

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

#### **Ελλάδα**

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

#### **Österreich**

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

#### **España**

#### **Polska**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Portfarma ehf.  
Tel: +354 534 4030

**Italia**

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

**Κύπρος**

C.V. MEDILINE LTD  
Τηλ: +357 25761699

**Latvija**

Portfarma ehf.  
Tel: +354 534 4030

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

**Tato příbalová informace byla naposledy schválena**

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropská agentura  
<http://www.ema.europa.eu/>

**PŘÍBALOVÁ INFORMACE - INFORMACE PRO UŽIVATELE**  
**Sabervel 300 mg potahované tablety**  
irbesartanum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

**V příbalové informaci naleznete:**

1. Co je Sabervel a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Sabervel užívat
3. Jak se Sabervel užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Sabervel uchovávat
6. Další informace

## **1. CO JE SABERVEL A K ČEMU SE POUŽÍVÁ**

Sabervel patří do skupiny léků známých jako antagonisté receptoru pro angiotensin-II. Angiotensin-II je látka vytvářená v těle, která se váže na receptory v krevních cévách a vyvolá zúžení cév. To vede ke zvýšení krevního tlaku. Sabervel zabraňuje vazbě angiotensinu-II na tyto receptory, tím způsobí, že se krevní cévy rozšíří a krevní tlak sníží. Sabervel zpomaluje snížení funkce ledvin u pacientů s vysokým krevním tlakem a cukrovkou (diabetem) typu 2.

Sabervel se užívá u dospělých pacientů

- k léčbě vysokého krevního tlaku (*esenciální hypertenze*)
- k ochraně ledvin u pacientů s vysokým krevním tlakem, s cukrovkou (diabetem) typu 2 a s laboratorními známkami zhoršené funkce ledvin.

## **2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE SABERVEL UŽÍVAT**

### **Neužívejte přípravek Sabervel**

- jestliže jste **alergický/á** (přecitlivělý/á) na irbesartan nebo kteroukoli další složku přípravku Sabervel
- jestliže jste těhotná déle než 3 měsíce (vyvarujte se raději také užívání přípravku Sabervel v časném těhotenství - viz bod Těhotenství)
- pokud máte cukrovku (diabetes) nebo poruchu funkce ledvin a jste léčen(a) přípravkem ke snížení krevního tlaku obsahujícím aliskiren"

### **Upozornění a opatření**

**Informujte svého lékaře, pokud se vás týká některé z následujících upozornění:**

- trpíte-li **nadměrným zvracením nebo průjmy**
- máte-li **problémy s ledvinami**
- máte-li **problémy se srdcem**
- užíváte-li přípravek Sabervel pro **diabetické ledvinové onemocnění**. V tomto případě Váš lékař může provádět pravidelné krevní testy, zejména kvůli měření hladiny draslíku v krvi v případě špatné funkce ledvin
- máte-li podstoupit **jakoukoli operaci** nebo **máte-li dostat anestetika**
- pokud užíváte některý z následujících přípravků používaných k léčbě vysokého krevního tlaku:

- inhibitor ACE (například enalapril, lisinopril, ramipril), a to zejména pokud máte problémy s ledvinami související s diabetem.
- aliskiren

Váš lékař může v pravidelných intervalech kontrolovat funkci ledvin, krevní tlak a množství elektrolytů (např. draslíku) v krvi.

Viz také informace v bodě: "Neužívejte přípravek Sabervel"

Musíte sdělit svému lékaři, pokud se domníváte, že jste (nebo můžete být) těhotná. Podávání přípravku Sabervel se nedoporučuje v časném těhotenství a nesmí být podáván, pokud jste těhotná déle než 3 měsíce, protože v tomto stádiu může způsobit závažná poškození dítěte (viz bod Těhotenství a kojení).

### **Užívání u dětí**

Tento léčivý přípravek se nemá dětem ani dospívajícím podávat (do 18 let), protože bezpečnost a účinnost nebyla ještě stanovena.

### **Další léčivé přípravky a přípravek Sabervel**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Možná bude nutné, aby Váš lékař změnil Vaši dávku a/nebo udělal jiná opatření:

Pokud užíváte inhibitory ACE nebo aliskiren (viz také informace v bodě "Neužívejte přípravek Sabervel" a "Upozornění a opatření").

### **Bude u vás potřeba zkontrolovat krevní testy, užíváte-li:**

- draslíkové doplňky
- náhražky soli obsahující draslík
- draslík šetřící léky (jako jsou určitá diuretika)
- léky obsahující lithium.

Účinek irbesartanu může být snížen, jestliže užíváte určité léky proti bolestem, zvané nesteroidní protizánětlivé léky.

### **Užívání přípravku Sabervel s jídlem a pitím**

Sabervel může být užíván s jídlem nebo bez jídla.

### **Těhotenství a kojení**

#### **Těhotenství**

Musíte sdělit svému lékaři, pokud se domníváte, že jste (nebo můžete být) těhotná. Lékař Vám obvykle poradí, abyste přestala užívat Sabervel dříve, než otěhotníte, nebo jakmile si budete jistá, že jste těhotná a poradí Vám užívání jiného léku místo přípravku Sabervel. Podávání přípravku Sabervel se v časném těhotenství nedoporučuje a nesmí být podáván po 3. měsíci těhotenství, protože pokud je užíván po 3. měsíci těhotenství, může způsobit závažné poškození dítěte.

#### **Kojení**

Sdělte svému lékaři, pokud kojíte nebo pokud se chystáte začít kojit. Sabervel se nedoporučuje pro kojící matky a lékař pro Vás může zvolit jiný způsob léčby, pokud si přejete kojit, obzvláště, jestliže Vaše dítě je novorozenec nebo se narodilo předčasně.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Není pravděpodobné, že by Sabervel ovlivňoval schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. V průběhu léčby vysokého krevního tlaku se někdy mohou objevit závratě nebo únava. Pokud tyto projevy pociťujete, promluvte si se svým lékařem dříve, než budete řídit nebo obsluhovat stroje.

### **Důležité informace o některých složkách přípravku Sabervel**

**Přípravek Sabervel obsahuje laktosu.** Řekl-li Vám Váš lékař, že trpíte nesnášenlivostí některých cukrů (např. laktosu), obraťte se na svého lékaře předtím, než začnete tento lék užívat.

### **3. JAK SE SABERVEL UŽÍVÁ**

Vždy užívejte přípravek Sabervel přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

#### **Způsob podání**

Sabervel je určen **k perorálnímu podání**. Polykejte tablety s dostatečným množstvím tekutiny (např. sklenicí vody). Sabervel můžete užívat s jídlem nebo bez jídla. Měl(a) byste se snažit užívat svoji denní

dávku každý den vždy ve stejnou dobu. Je důležité, abyste v užívání přípravku Sabervel pokračoval(a), dokud Váš lékař neurčí jinak.

- **Pacienti s vysokým krevním tlakem**  
Obvyklá dávka přípravku je 150 mg jednou denně. V závislosti na reakci krevního tlaku může být dávka později zvýšena na 300 mg .
- **Pacienti s vysokým krevním tlakem a s cukrovkou (diabetem) typu 2 s onemocněním ledvin**  
U pacientů s vysokým tlakem a cukrovkou (diabetem) typu 2 je k léčbě souvisejícího onemocnění ledvin doporučeno užívat 300 mg jednou denně.

Lékař může doporučit nižší dávku, zvláště při zahájení léčby u pacientů, kteří se podrobují **hemodialýze** nebo u pacientů **starších než 75 let**.

Maximálního účinku na snížení krevního tlaku by mělo být dosaženo 4-6 týdnů od zahájení léčby.

#### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Sabervel, než jste měl(a)**

Pokud jste náhodně užil(a) příliš mnoho tablet, kontaktujte ihned svého lékaře.

#### **Sabervel by neměly užívat děti**

Sabervel by neměl být podáván dětem do 18 let. Pokud dítě spolkně tablety, kontaktujte ihned svého lékaře.

#### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Sabervel**

Vynecháte-li náhodou dávku, vezměte si další dávku jako obvykle. Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

### **4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY**

Podobně jako všechny léky, může mít i Sabervel nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Některé tyto nežádoucí účinky mohou být závažné a mohou vyžadovat lékařskou péči.

Stejně jako u podobných léků, byly u pacientů užívajících irbesartan zaznamenány vzácné případy alergických kožních reakcí (vyrážka, kopřivka) a lokalizované otoky obličeje, rtů a/nebo jazyka. Máte-li podezření, že u Vás dochází k rozvoji takové reakce nebo začnete-li být dušný(á), **přestaňte přípravek Sabervel užívat a ihned vyhledejte lékařskou pomoc.**

Frekvence nežádoucích účinků uvedených níže je definována podle následujících kritérií:

Velmi časté: alespoň 1 z 10 pacientů nebo více

Časté: alespoň 1 ze 100 a méně než 1 z 10 pacientů

Vzácné: alespoň 1 z 1000 a méně než 1 ze 100 pacientů

Nežádoucí účinky hlášené v průběhu klinických studií u pacientů léčených irbesartanem byly:

- Velmi časté: jestliže trpíte na vysoký krevní tlak a máte cukrovku (diabetes) typu 2 s onemocněním ledvin, krevní testy mohou ukázat zvýšené hladiny draslíku.
- Časté: závratě, pocit na zvracení/zvracení, únava a krevní testy mohou ukázat zvýšené hladiny enzymu, který je ukazatelem svalové a srdeční funkce (enzym kreatinkináza). U pacientů s vysokým krevním tlakem a cukrovkou (diabetem) typu 2 s onemocněním ledvin byly také hlášeny závratě při přechodu do vzpřímené polohy z polohy vleže či vsedě, nízký krevní tlak při přechodu do vzpřímené polohy z polohy vleže či vsedě, bolesti kloubů a svalů a snížené hladiny proteinu v červených krvinkách (hemoglobinu).
- Méně časté: zvýšení tepové frekvence, návaly horka/zrudnutí, kašel, průjem, poruchy trávení/pálení žáhy, sexuální dysfunkce (problémy se sexuální výkonností), bolest na prsou.

Některé nežádoucí účinky byly hlášeny od uvedení irbesartanu na trh. Nežádoucí účinky, u nichž četnost výskytu není známa, jsou: pocit točení hlavy, bolest hlavy, poruchy chuti, zvonění v uších, svalové křeče, bolesti kloubů a svalů, abnormální jaterní funkce, zvýšení hladiny draslíku v krvi, zhoršení funkce ledvin a zánět drobných cév postihující převážně kůži (stav známý jako leukocytoklastická vaskulitida). Byly také hlášeny méně časté případy žloutenky (zežloutnutí kůže a/nebo bělma očí).

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

## 5. JAK PŘÍPRAVEK SABERVEL UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

Přípravek Sabervel nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na krabičce a blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. DALŠÍ INFORMACE

### Co přípravek Sabervel obsahuje

- Léčivou látkou je irbesartanum. Jedna tableta přípravku Sabervel 300 mg obsahuje 300 mg irbesartanu.
- Další složky jsou:  
Jádro tablety: monohydrát laktosy, mikrokrystalická celulóza, sodná sůl kroskarmelosy, koloidní bezvodý oxid křemičitý, hypromelosa, magnesium-stearát  
Potahová vrstva: hypromelosa, oxid titaničitý (E171), makrogol 400

### Jak přípravek Sabervel vypadá a co obsahuje balení



Potahované tablety přípravku Sabervel 300 mg jsou bílé, konkávní, kulaté, potahované tablety o průměru 11 mm.

Potahované tablety přípravku Sabervel 300 mg jsou dodávány v blistrech po 28, 56, 90 nebo 98 potahovaných tabletách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **Držitel rozhodnutí o registraci**

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

#### **Výrobce**

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

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

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

Portfarma ehf.  
Tel: +354 534 4030

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Portfarma ehf.  
Tel: +354 534 4030

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

Portfarma ehf.  
Tlf: +354 534 4030

#### **Malta**

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

#### **Deutschland**

Glenmark Arzneimittel GmbH  
Tel: +49 8142 44392 0

#### **Nederland**

Glenmark Generics B.V.  
Tel: 0031 20 5226030

#### **Eesti (Estonia)**

Portfarma ehf.  
Tel: +354 534 4030

#### **Norge**

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

#### **Ελλάδα**

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

#### **Österreich**

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

#### **España**

#### **Polska**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Portfarma ehf.  
Tel: +354 534 4030

**Italia**

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

**Κύπρος**

C.V. MEDILINE LTD  
Τηλ: +357 25761699

**Latvija**

Portfarma ehf.  
Tel: +354 534 4030

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

**Tato příbalová informace byla naposledy schválena**

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropská agentura  
<http://www.ema.europa.eu/>