

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUME**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Sabervel 75 mg filmovertrukne tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukket tablet indeholder 75 mg irbesartan.

Hjælpestof med kendt virkning:

20 mg lactosemonohydrat per filmovertrukne tablet

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukne tabletter.

Hvide, konkave, runde, filmovertrukne tabletter med 7 mm diameter

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Sabervel er indiceret til voksne til behandling af essentiel hypertension.

Det er også indiceret til behandling af nyresygdom hos voksne patienter med hypertension og type 2-diabetes mellitus, som del af et antihypertensivt lægemiddelregime (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

### 4.2 Dosering og indgivelsesmåde

#### Dosering

Sædvanlig start- og vedligeholdelsesdosering er 150 mg 1 gang dagligt med eller uden samtidig fødeindtagelse. Ved en dosis på 150 mg 1 gang dagligt giver Sabervel generelt en bedre 24-timers blodtrykskontrol end 75 mg. Dog bør en initialdosis på 75 mg overvejes, specielt til patienter i hæmodialyse og hos ældre patienter >75 år.

Hos patienter som ikke er tilstrækkeligt kontrolleret på 150 mg, 1 gang daglig, kan dosis af Sabervel øges til 300 mg, eller andre antihypertensiva kan tilføjes (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1). Specielt har tillæg af diuretika som hydrochlorthiazid vist sig at have en additiv virkning med Sabervel (se pkt. 4.5).

Hos hypertensive type-2 diabetikere bør behandling starte ved 150 mg irbesartan 1 gang dagligt, og titreres op til 300 mg 1 gang dagligt, som den foretrukne vedligeholdelsesdosering til behandling af nyresygdom. Dokumentationen for forbedring af nyresygdom ved brug af Sabervel hos hypertensive type 2-diabetikere er baseret på studier, hvor irbesartan blev brugt efter behov med tillæg af andre antihypertensive lægemidler, for at nå det ønskede blodtryk (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

Specielle patientgrupper

Nyrefunktionsnedsættelse: Det er ikke nødvendigt, at dosisjustere patienter med nedsat nyrefunktion. En lavere startdosis (75 mg) bør overvejes hos patienter i hæmodialyse (se pkt. 4.4).

Leverfunktionsnedsættelse: Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let/moderat leverfunktionsnedsættelse. Der foreligger ingen klinisk erfaring med patienter med alvorlig leverfunktionsnedsættelse.

Aldre patienter: Selvom initialdosis på 75 mg bør overvejes til patienter >75 år, er det sædvanligvis ikke nødvendigt at dosisjustere ældre patienter.

Pædiatrisk population: Sabervels sikkerhed og virkning hos børn i alderen 0 til 18 år er ikke fastlagt. De tilgængelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

#### Indgivelsesmåde

Oral anvendelse.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne (se pkt. 6.1). Graviditet i 2. og 3. trimester (se pkt. 4.4 og 4.6).

Samtidig brug af Sabervel og lægemidler indeholdende aliskiren er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (se pkt. 4.5 og 5.1).

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Nedsat intravaskulært volumen: Specielt efter første dosis kan der forekomme symptomatisk hypotension hos patienter med hypovolæmi og/eller hyponatriæmi forårsaget af kraftig diuretisk behandling, nedsat saltindtag gennem kosten, diarré eller opkastning. Sådanne tilstande skal korrigeres før administration af Sabervel.

Renovaskulær hypertension: Der er øget risiko for alvorlig hypotension og nyreinsufficiens, hvis patienter med bilateral nyrearteriestenose eller stenose af arterien til deres eneste fungerende nyre, behandles med lægemidler der påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet. Selvom dette ikke er dokumenteret for Sabervel, kan der forventes en lignende effekt med angiotensin-II-receptorantagonister.

Nyrefunktionsnedsættelse og nyretransplantation: Der anbefales periodisk kontrol af serum-kalium- og serum-kreatinin, hvis Sabervel anvendes til patienter med nedsat nyrefunktion. Der foreligger ingen erfaring vedrørende administration af Sabervel til nyligt nyretransplanterede patienter.

Hypertensive patienter med type-2 diabetes og nefropati: I en undersøgelse med patienter med fremskreden nyresygdom var effekten af irbesartan på nyrer og kardiovaskulære hændelser ikke den samme i alle subgrupper. Specielt hos kvinder og patienter, der ikke var af europæisk afstamning, sås der en mindre effekt (se pkt. 5.1).

#### Dobbelthæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Der er tegn på, at samtidig brug af ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren øger risikoen for hypotension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt). Dobbelthæmning af RAAS ved kombination af ACE-hæmmere med angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren frarådes derfor (se pkt. 4.5 og 5.1).

Hvis dobbelthæmmende behandling anses for absolut nødvendig, bør dette kun ske under supervision af en speciallæge og under tæt monitorering af patientens nyrefunktion, elektrolytter og blodtryk. ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister bør ikke anvendes samtidigt hos patienter med diabetisk nefropati.

Hyperkaliæmi: Som med andre lægemidler, der påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet, kan der opstå hyperkaliæmi under behandling med Sabervel, specielt i tilfælde af nyrefunktionsnedsættelse, klinisk proteinuri på grund af diabetisk nyresygdom og/eller hjertefejl. Der anbefales tæt kontrol af serum-kalium hos patienter, der tilhører en risikogruppe (se pkt. 4.5).

Lithium: Kombination af lithium og Sabervel frarådes (se pkt. 4.5).

Aorta- og mitralklapstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati: Som ved behandling med andre vasodilatorer, skal der udvises ekstra forsigtighed hos patienter, der lider af aorta- eller mitralstenose eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Primær aldosteronisme: Patienter med primær aldosteronisme responderer generelt ikke på antihypertensive lægemidler, der virker gennem hæmning af renin-angiotensinsystemet. Derfor frarådes brug af Sabervel.

Generelt: Hos patienter, hvis vaskulære tonus og nyrefunktion hovedsageligt afhænger af renin-angiotensin-aldosteronsystemets aktivitet, (fx patienter med alvorlig hjerteinsufficiens eller underliggende nyresygdom, inklusive nyrearteriestenose), er behandling med angiotensin-konverterende enzymhæmmere eller angiotensin-II receptorantagonister, der påvirker dette system, blevet forbundet med akut hypotension, azotæmi, oliguri og i sjældne tilfælde med akut nyresvigt. Ved behandling med et antihypertensivt stof kan en voldsom sænkning af blodtrykket hos patienter med iskæmisk kardiopati eller iskæmisk kardiovaskulær sygdom medføre myokardieinfarkt eller slagtilfælde.

Som det også er observeret for angiotensin-konverterende enzymhæmmere er irbesartan og de andre angiotensin antagonist mindre effektive til at nedsætte blodtrykket hos sorte patienter end hos hvide, muligvis fordi reninniveauet ofte er lavere hos den sorte, hypertensive befolkning (se pkt. 5.1).

Graviditet: Behandling med Angiotensin II-Receptor-Antagonister (AIIRAEr) bør ikke påbegyndes under graviditet. Patienter, der planlægger at blive gravide, bør ændre til anden antihypertensiv behandling hvor sikkerhedsprofilen for anvendelse under graviditet er veletableret, medmindre fortsat behandling med AIIRA skønnes nødvendig. Ved konstateret graviditet, bør behandling med AIIRA seponeres øjeblikkeligt, og hvis det skønnes hensigtsmæssigt bør anden behandling iværksættes (se pkt. 4.3 og 4.6).

Lactose: Dette lægemiddel indeholder lactose. Patienter med sjældne, arvelige problemer med galactoseintolerans, Lappisk lactasemangel eller glucose-galactosemalabsorption bør ikke anvende dette lægemiddel.

Pædiatrisk population: Irbesartan er undersøgt i pædiatriske populationer i aldersgruppen 6 til 16 år, men de aktuelle data er ikke tilstrækkelige til at understøtte udvidelse af brug til at omfatte børn, før der foreligger yderligere data (se pkt. 4.8, 5.1 og 5.2).

#### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Diuretika og andre antihypertensive lægemidler: Andre antihypertensive lægemidler kan øge irbesartans hypotensive effekt. På trods af dette er irbesartan uden risiko blevet administreret sammen med andre antihypertensive lægemidler som beta-blokkere, langtidsvirkende calcium-antagonister samt diuretika af thiazidtypen. En forudgående behandling med høje doser diuretika kan medføre hypovolæmi og risiko for hypotension, når behandlingen med Sabervel påbegyndes (se pkt. 4.4).

Data fra kliniske studier har vist, at dobbelthæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) gennem kombinationsbehandling med ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren, er forbundet med en højere hyppighed af bivirkninger som hypotension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt) sammenlignet med brug af et enkelt RAAS-virkende lægemiddel (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Kaliumtilskud og kalium-besparende diuretika: Erfaringer med brug af andre lægemidler, der indvirker på renin-angiotensinsystemet, viser, at samtidig brug af kalium-besparende diuretika, kaliumtilskud, kaliumholdige salterstatninger eller andre lægemidler, som kan øge serumkaliumniveauet (fx heparin), kan medføre øget serumkalium. Derfor frarådes samtidig brug af sådanne lægemidler (se pkt. 4.4).

Lithium: Der er rapporteret reversibel øgning af serum-lithiumkoncentrationer og toksicitet ved samtidig administration af lithium og angiotensin-konverterende enzymhæmmere. Der er hidtil kun sjældent observeret lignende virkninger med irbesartan. Derfor frarådes denne kombination (se pkt. 4.4). Såfremt samtidig administration skønnes nødvendig, anbefales det at kontrollere serum-lithiumværdier omhyggeligt.

Non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler: Når angiotensin II-antagonister administreres samtidig med non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler (fx selektive COX 2-hæmmere, acetylsalicylsyre (> 3 g/dag) og nonselektive NSAID) kan den antihypertensive virkning svækkes. Som det er tilfældet med ACE-hæmmere, kan samtidig anvendelse af angiotensin II-antagonister og NSAID medføre øget risiko for forværring af nyrefunktionen, herunder muligt akut nyresvigt samt øgning af serum-kalium. Det gælder især hos patienter, som i forvejen har dårlig nyrefunktion. Der skal udvises forsigtighed, når denne kombination anvendes, især hos de ældre. Patienterne skal være tilstrækkeligt hydrerede. Det bør overvejes at monitorere nyrefunktionen, eftersamtidig behandling er initieret og periodisk derefter.

Yderligere information om irbesartan interaktioner: Irbesartans farmakokinetik er i kliniske forsøg ikke påvirket af hydrochlorthiazid. Irbesartan metaboliseres hovedsageligt af CYP2C9 og i mindre udstrækning af glucuronidering. Der er ikke observeret signifikante farmakokinetiske eller farmakodynamiske interaktioner ved samtidig administration af irbesartan og warfarin, et lægemiddel som metaboliseres af CYP2C9. Effekten af CYP2C9-induktorer, som fx rifampicin, på irbesartans farmakokinetik er ikke evalueret. Digoxins farmakokinetik blev ikke ændret ved samtidig administration af irbesartan.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

##### Graviditet:

AIIRAer bør ikke anvendes under graviditetens første trimester (se pkt. 4.4). Anvendelsen af AIIRAer er kontraindiceret under graviditetens andet og tredje trimester (se pkt. 4.3 og 4.4).

Epidemiologiske data vedrørende risikoen for teratogenicitet efter anvendelse af ACE-hæmmere under graviditetens første trimester er ikke entydige. Imidlertid kan en lille øget risiko ikke udelukkes. Der findes ingen kontrollerede epidemiologiske data vedrørende risikoen med Angiotensin II-Receptor-Antagonister (AIIRAer), men lignende risici kan findes for denne lægemiddelgruppe. Patienter, der planlægger at blive gravide, bør ændre til anden antihypertensiv behandling hvor sikkerhedsprofilen for anvendelse under graviditet er veletableret, medmindre fortsat behandling med AIIRA skønnes nødvendig. Ved konstateret graviditet, bør behandling med AIIRAer seponeres øjeblikkeligt, og hvis det skønnes hensigtsmæssigt bør anden behandling iværksættes.

Det er kendt, at eksponering for behandling med AIIRA under andet og tredje trimester kan inducere human føtotoksicitet (nedsat nyrefunktion, oligohydramnios, hæmning af kraniets ossifikation) og neonatal toksicitet (nyresvigt, hypotension, hyperkaliæmi) (se pkt. 5.3). Hvis der er givet AIIRAer under graviditetens andet trimester, anbefales ultralydskontrol af nyrefunktionen og kraniet. Spædbørn, hvis mødre har taget AIIRAer, skal observeres omhyggeligt for hypotension (se pkt. 4.3 og 4.4).

##### Amning:

Da der ikke foreligger oplysninger om anvendelse af Sabervel under amning, frarådes brugen af Sabervel, og andre behandlingsregimer med en mere veletableret sikkerhedsprofil for anvendelse under amning bør foretrækkes. Dette gælder især ved amning af nyfødte eller for tidligt fødte børn.

Det er ukendt, om irbesartan eller dets metabolitter udskilles i human mælk. De tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra rotteforsøg viser, at irbesartan eller dets metabolitter udskilles i mælk (se pkt. 5.3 for detaljer).

#### Fertilitet:

Irbesartan påvirkede ikke fertiliteten hos behandlede rotter eller deres afkom i doser op til det niveau, der fremkaldte de første tegn på toksicitet hos forældrene (se pkt. 5.3).

#### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. På baggrund af de farmakodynamiske egenskaber er det dog usandsynligt, at irbesartan vil påvirke denne evne. Ved bilkørsel eller betjening af maskiner skal der tages hensyn til, at der kan opstå svimmelhed og træthed under behandling.

#### **4.8 Bivirkninger**

I placebokontrollerede forsøg med patienter med hypertension afveg den overordnede forekomst af bivirkninger med irbesartan (56,2%) ikke fra placebogruppernes (56,5%). Seponering på grund af kliniske eller laboratoriemæssige bivirkninger var mindre hyppig blandt irbesartanbehandlede patienter (3,3%) end blandt placebobehandlede (4,5%). Forekomst af bivirkninger var ikke relateret til dosis (inden for det anbefalede dosisområde), køn, alder, race eller varighed af behandling.

Hos diabetiske, hypertensive patienter med mikroalbuminuri og normal nyrefunktion indberettes ortostatisk svimmelhed og ortostatisk hypotension blandt 0,5% af patienterne (dvs ikke almindelig), men i større grad end med placebo.

Følgende tabel viser bivirkninger indberettet i placebokontrollerede forsøg, hvor 1965 hypertensive patienter har modtaget irbesartan. Termer mærket med stjerne (\*) henviser til bivirkninger, som yderligere er indberettet hos >2% af diabetiske, hypertensive patienter med kronisk nyreinsufficiens og udtalt proteinuri og i højere grad end med placebo.

Hyppigheden af bivirkninger anført nedenfor defineres i henhold til følgende konventioner: Meget almindelig ( $\geq 1/10$ ); almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); meget sjælden ( $< 1/10.000$ ). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Bivirkninger, der er indberettet efter markedsføring, er også anført. Disse bivirkninger stammer fra spontane rapporter.

#### *Immunsystemet:*

Ikke kendt: Overfølsomhedsreaktioner, fx angioødem, udslæt, urticaria

#### *Metabolisme og ernæring:*

Ikke kendt: Hyperkaliæmi

#### *Nervesystemet:*

Almindelig: Svimmelhed, ortostatisk svimmelhed\*

Ikke kendt: Vertigo, hovedpine

#### *Øre og labyrint:*

Ikke kendt: Tinnitus

#### *Hjerte:*

Ikke almindelig: Takykardi

#### *Vaskulære sygdomme:*

Almindelig: Ortostatisk hypotension\*

Ikke almindelig: Rødme

#### *Luftveje, thorax og mediastinum:*

Ikke almindelig: Hoste

*Mave-tarm-kanalen:*

Almindelig: Kvalme/opkastning  
Ikke almindelig: Diarré, dyspepsi/halsbrand  
Ikke kendt: Dysgeusia

*Lever og galdeveje:*

Ikke almindelig: Gulsot  
Ikke kendt: Hepatitis, abnorm leverfunktion

*Hud og subkutane væv:*

Ikke kendt: Leukocytoklastisk vaskulitis

*Knogler, led, muskler og bindevæv:*

Almindelig: Muskuloskeletale smerter\*  
Ikke kendt: Artralgi, myalgi (i nogle tilfælde forbundet med øgede niveauer af plasma-kreatinkinase), muskelkramper

*Nyrer og urinveje:*

Ikke kendt: Nedsat nyrefunktion, inklusive tilfælde af nyresvigt hos risikopatienter (se pkt. 4.4)

*Det reproduktive system og mammae:*

Ikke almindelig: Seksuel dysfunktion

*Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:*

Almindelig: Voldsom træthed  
Ikke almindelig: Brystmerter

Undersøgelser:

Meget almindelig: Hyperkaliæmi\* forekommer hyppigere blandt diabetiske patienter behandlet med irbesartan end med placebo. Hos diabetiske, hypertensive patienter med mikroalbuminuri og normal nyrefunktion sås hyperkaliæmi ( $\geq 5,5$  mEq/l) hos 29,4% af patienterne i irbesartan 300 mg-gruppen og 22% af patienterne i placebogruppen. Blandt diabetiske, hypertensive patienter med kronisk nyreinsufficiens og udtalt proteinuri sås hyperkaliæmi ( $\geq 5,5$  mEq/l) hos 46,3% af patienterne i irbesartangruppen og 26,3% af patienterne i placebogruppen.

Almindelig: Betydelige stigninger i plasma-creatinin rapporteredes hyppigt (1,7%) blandt irbesartanbehandlede patienter. Ingen af disse stigninger var forbundet med identificerbare kliniske muskelskeletale hændelser. Der er set fald i hæmoglobin, som ikke var klinisk signifikant, hos 1,7% (dvs almindelig) af de hypertensive patienter med fremskreden diabetisk nyresygdom behandlet med irbesartan.

Pædatrisk population:

I et randomiseret forsøg med 318 hypertensive børn og unge i aldersgruppen 6 til 16 år sås følgende bivirkninger i den 3-ugers dobbeltblinde fase: hovedpine (7,9%), hypotension (2,2%), svimmelhed (1,9%), hoste (0,9%). I den 26-ugers åbne periode i forsøget var de hyppigst observerede laboratoriemæssige abnormaliteter stigninger i creatinin (6,5%) og øgede kreatinkinase (CK)-værdier hos 2% af børnene.

## 4.9 Overdosering

Erfaringerne med behandling af voksne, med doser op til 900 mg/dag i 8 uger, viste ingen toksicitet. De mest sandsynlige tegn på overdosering forventes at være hypotension og takykardi. Der kan også opstå bradykardi på grund af overdosering. Der foreligger ikke specifikke oplysninger om behandling

af overdosering med Sabervel. Patienten skal monitoreres tæt, og behandlingen skal være symptomatisk og understøttende. Foreslåede tiltag omfatter induktion af opkastning og/eller gastrisk udskylning. Medicinsk kul kan være nyttig til behandling af overdosering. Irbesartan fjernes ikke ved hæmodialyse.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: angiotensin II-antagonister, almindelige.

ATC-kode: C09C A04.

Virkningsmekanisme: Irbesartan er en potent, oral aktiv, selektiv angiotensin-II receptor (type AT<sub>1</sub>) antagonist. Stoffet antages at blokere alle virkninger af angiotensin-II, som bliver medieret af AT<sub>1</sub> receptoren, uafhængigt af angiotensin-II-syntesens kilde eller rute. Den selektive antagonisme mod angiotensin-II (AT<sub>1</sub>) receptorerne resulterer i en forhøjelse af plasma-renin- og angiotensin-II niveauerne og i nedsat aldosteron i plasma. Serum-kalium påvirkes ikke nævneværdigt, når irbesartan administreres alene ved de anbefalede doser. Irbesartan hæmmer ikke ACE (kininase-II), et enzym som producerer angiotensin-II og også nedbryder bradykinin til inaktive metabolitter.

Irbesartan kræver ingen metabolisk aktivering for at blive aktivt.

#### Klinisk effekt:

##### Hypertension

Irbesartan sænker blodtrykket med en minimal ændring af hjerteaktionen. Sænkning af blodtrykket er dosisafhængig ved éngangsdoser med tendens til udjævning ved doser over 300 mg. Doser på 150-300 mg, 1 gang i døgnet, giver en sænkning af det liggende eller siddende blodtryk i minimumpunktet (dvs. 24 timer efter dosering) som i gennemsnit er 8-13/5-8 mm Hg (systolisk/diastolisk) større end ved placebo-behandling.

Spidsreduktion af blodtrykket opnås 3-6 timer efter administration, og den blodtryksænkende effekt holder sig i mindst 24 timer. Efter 24 timer var blodtryksreduktionen 60-70% af den tilsvarende diastoliske og systoliske spidsrespons ved de anbefalede doser. 150 mg, 1 gang dagligt, gav minimums- og gennemsnitlig 24 timers respons svarende til samme døgndosis givet 2 gange dagligt. Irbesartan blodtryksænkende effekt er tydelig i løbet af 1-2 uger, og den maksimale effekt viser sig 4-6 uger efter behandlingsstart. Den antihypertensive virkning opretholdes ved langtidsbehandling. Efter ophør med behandling ændrer blodtrykket sig gradvist til baseline. Der er ikke observeret rebound-hypertension.

Den blodtryksænkende effekt af irbesartan og diuretika af thiazidtypen er additiv. Hos patienter, hvis blodtryk ikke kan kontrolleres tilfredsstillende med irbesartan alene, kan irbesartan suppleres med en lille dosis hydrochlorthiazid (12,5 mg), 1 gang dagligt. Dette resulterer i en yderligere placebo-korrigeret blodtryksreduktion på 7-10/3-6 mm Hg (systolisk/diastolisk) i gennemsnit. Virkningen af irbesartan afhænger ikke af alder eller køn. Ligesom for andre lægemidler, der påvirker renin-angiotensinsystemet, gælder det, at sorte hypertensionspatienter responderer betydeligt dårligere på irbesartanmonoterapi. Når irbesartan administreres samtidig med en lille dosis hydrochlorthiazid (fx 12,5 mg daglig) nærmer det antihypertensive respons hos sorte sig det, der forekommer hos hvide. Der er ingen klinisk vigtig effekt på serum-urinsyre eller urinsyreudskillelse.

##### Pædiatrisk population

Reduktion af blodtryk med 0,5 mg/kg (lav), 1,5 mg/kg (middel) og 4,5 mg/kg (høj) mål-titrerede doser af irbesartan evalueredes, over en periode på 3 uger, hos 318 børn og unge med hypertension eller med risiko for at udvikle hypertension (diabetes, familær disposition for hypertension) i aldersgruppen 6 til 16 år. Efter de 3 uger var den gennemsnitlige reduktion fra baseline i det primære effektvariabel, dalniveau af systolisk blodtryk (SeSBP), 11,7 mmHg (lav dosis), 9,3 mmHg (middel dosis), 13,2 mmHg (høj dosis). Der var ingen åbenlyse forskelle mellem disse doser. Den justerede gennemsnitlige ændring i dalniveau af diastolisk blodtryk i siddende stilling (SeDBP) var som følger: 3,8 mmHg (lav dosis), 3,2 mmHg (middel dosis), 5,6 mmHg (høj dosis). I en efterfølgende 2-ugers

periode, hvor patienterne gen-randomiseredes til aktiv behandling eller placebo, havde de patienter der fik placebo stigninger på 2,4 og 2,0 mmHg i SeSBP og SeDBP sammenlignet med henholdsvis +0,1 og -0,3 mmHg ændringer hos de patienter der modtog behandling med irbesartan uanset dosis (se pkt. 4.2).

#### Hypertensive patienter med type 2-diabetisk nyresygdom

IDNT studiet (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) har vist, at irbesartan nedsætter progression af nyresygdom hos patienter med kronisk nyre insufficiens og klinisk proteinuri. IDNT var et kontrolleret dobbelt-blindt morbiditets- og mortalitetsstudie, som sammenlignede irbesartan, amlodipin og placebo. Hos 1.715 hypertensive patienter med type 2-diabetes, proteinuri  $\geq 900$  mg/dag og serum-kreatininværdier i intervallet 1,0-3,0 mg/dl, evalueredes langtidseffekterne (median 2,6 år) ved irbesartan med henblik på progression af nyresygdom og totalmortalitet. Patienterne blev titreret fra 75 mg til en vedligeholdelsesdosis på 300 mg irbesartan, fra 2,5 mg til 10 mg amlodipin eller placebo i henhold til tolerance. I samtlige af behandlingsgrupperne fik patienterne typisk mellem 2 og 4 antihypertensive lægemidler (f.eks. diuretikum, betablokkere, alfablokkere) for at opnå en foruddefineret blodtryksværdi på  $\leq 135/85$  mmHg eller en 10 mmHg reduktion i systolisk tryk, hvis baseline var  $> 160$  mmHg. Tres procent (60%) af patienterne i placebogruppen nåede denne blodtryksværdi, medens tallet var henholdsvis 76% og 78% for irbesartan og amlodipin. Irbesartan reducerede signifikant den relative risiko i det kombinerede primære endepunkt med fordobling af serum-kreatinin, slutstadium af nyresygdom (ESRD) eller totalmortalitet. Ca. 33% af patienterne i irbesartan gruppen nåede det primære kombinerede nyreendepunkt sammenlignet med henholdsvis 39% og 41% i placebo- og amlodipin-gruppen (20% relativ risikoreduktion versus placebo ( $p=0,024$ ) og 23% relativ risiko reduktion sammenlignet med amlodipin ( $p=0,006$ ). Da de individuelle komponenter af det primære endepunkt blev analyseret, blev der ikke observeret nogen effekt ved total mortalitet, mens der sås en positiv tendens i reduktionen i ESRD og en signifikant reduktion i fordoblingen af serum-kreatinin.

Subgrupper opdelt efter køn, race, alder, varighed af diabetes, baseline-blodtryk, serum-kreatinin, og udskilleleshastighed af albumin blev undersøgt for behandlingseffekt. I subgrupper bestående af kvinder og sorte patienter, henholdsvis 32% og 26% af den samlede forsøgspopulation, sås der ingen evidens for nyrefordel, selvom sikkerhedsintervallerne ikke udelukker det. Der sås forøget hyppighed af ikke-fatal MI hos kvinder og en reduceret hyppighed af ikke-fatal MI hos mænd i irbesartan-gruppen versus det placebo-baserede regime. Alligevel var der ingen forskel blandt de tre grupper i den overordnede population, hvad angår det sekundære endepunkt af fatal og ikke-fatal kardiovaskulær hændelse. Der sås øget hyppighed af ikke-fatal MI og slagtilfælde hos kvinder i det irbesartan-baserede regime versus det amlodipin-baserede regime, mens frekvensen af hospitalindlæggelse på grund af hjertefejl blev reduceret i den samlede population. Der er dog ikke identificeret nogen entydig forklaring for disse fund hos kvinder.

IRMA 2-studiet (Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2-diabetes Mellitus) viste, at irbesartan 300 mg forsinket progression til klinisk proteinuri hos patienter med mikroalbuminuri. IRMA 2 var et placebo-kontrolleret dobbeltblindt morbiditetsstudie med 590 patienter med type 2-diabetes, mikroalbuminuri (30-300 mg/dag) og normal nyrefunktion (serum-kreatinin  $\leq 1,5$  mg/dl hos mænd og  $< 1,1$  mg/dl hos kvinder). Studiet undersøgte langtidsvirkningerne (2 år) af irbesartan med henblik på progression til klinisk proteinuri (urinalbumin udskillelsesrate (UAER)  $> 300$  mg/dag, og en stigning i UAER på mindst 30% i forhold til baseline). Den foruddefinerede blodtryksværdi var  $\leq 135/85$  mmHg. Yderligere antihypertensive præparater (eksklusiv ACE-hæmmere, angiotensin II-receptor antagonist og dihydropyridin-calciumblokkere) blev tilføjet efter behov for at nå blodtryksmålet. De opnåede blodtryk var på samme niveau i alle behandlingsgrupper. Der var dog færre patienter i irbesartan-gruppen der fik 300 mg (5,2%) som nåede endepunktet, klinisk proteinuri, sammenlignet med placebo-gruppen (14,9%) og irbesartan-gruppen der fik 150 mg (9,7%), hvilket viste en relativ risikoreduktion på 70% versus placebo ( $p=0,0004$ ) ved den højere dosis. Der sås ikke efterfølgende forbedringer i den glomerulærefiltrationshastighed (GFR) under behandlingen de første 3 måneder. Forhaling af progression til klinisk proteinuri var tydelig allerede efter 3 måneder og den varede ved gennem hele 2-års perioden. Regression til normo albuminuri ( $< 30$  mg/dag) forekom hyppigere i gruppen, der fik irbesartan 300 mg (34%) end i placebogruppen (21%).

Kombinationen af en ACE-hæmmer og en angiotensin II-receptorantagonist er undersøgt i to store randomiserede, kontrollerede studier (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) og VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).

ONTARGET var et studie med patienter, der havde en anamnese med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sygdom, eller som havde type 2-diabetes mellitus med tegn på organpåvirkning. VA NEPHRON-D var et studie med patienter med type 2-diabetes mellitus og diabetisk nefropati. Disse studier viste ikke signifikant bedre effekt på renal og/eller kardiovaskulære mål og mortalitet sammenlignet med monoterapi, mens en øget risiko for hyperkaliæmi, akut nyrepåvirkning og/eller forhøjet blodtryk observeredes. På baggrund af de fælles farmakodynamiske egenskaber er disse resultater også relevante for andre ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister. ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister bør derfor ikke anvendes samtidigt hos patienter med diabetisk nefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var et studie, der skulle undersøge fordelene ved at tilføje aliskiren til standardbehandling med en ACE-hæmmer eller en angiotensin II-receptorantagonist hos patienter med type 2-diabetes mellitus og kronisk nyresygdom, kardiovaskulær sygdom eller begge. Dette studie blev afsluttet tidligt pga. en øget risiko for bivirkninger. Både kardiovaskulære dødsfald og apopleksi var numerisk hyppigere forekommende i aliskiren-gruppen end i placebogruppen, og bivirkninger og relevante alvorlige bivirkninger (såsom hyperkaliæmi, hypotension og nedsat nyrefunktion) blev rapporteret hyppigere i aliskiren-gruppen end i placebogruppen.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Efter oral administration absorberes irbesartan godt: studier af absolut biotilgængelighed gav værdier på ca. 60-80%. Samtidig fødeindtagelse har ingen nævneværdig indflydelse på irbesartans biotilgængelighed. Plasmaproteinbindingen er ca. 96% med ubetydelig binding til cellulære blodkomponenter. Fordelingsvolumenet er 53-93 liter. Efter oral eller intravenøs administration af  $^{14}\text{C}$  irbesartan, kan 80-85% af den cirkulerende radioaktivitet i plasma tilskrives uomdannet irbesartan. Irbesartan omdannes i leveren ved konjugering som glucuronid og ved oxidation. Den vigtigste cirkulerende metabolit er glucuronidet af irbesartan (ca. 6%). *In vitro*-undersøgelser viser, at irbesartan primært oxideres af cytokrom P450 enzymet CYP2C9. Isoenzym CYP3A4 har kun ubetydelig effekt. Irbesartan udviser lineær og dosisproportional farmakokinetik i dosisinterval på 10-600 mg. Der blev observeret en mindre end proportional øgning af oral absorption ved doser over 600 mg (2 gange den maksimale anbefalede dosis). Årsagen til dette er ukendt. Spidskoncentrationen i plasma opnås 1,5-2 timer efter oral administration. Total body- og nyre-clearance er henholdsvis 157-176 og 3-3,5 ml/min. Den terminale halveringstid for irbesartan er 11-15 timer. Steady-state plasmakoncentrationen nås i løbet af 3 dage efter påbegyndelse af behandling 1 gang dagligt. Der er set en begrænset akkumulering af irbesartan (<20%) i plasma efter gentagne doseringer, en gang dagligt. Der er i en undersøgelse af kvindelige, hypertensive patienter observeret noget højere plasmakoncentrationer af irbesartan. Der var dog ingen forskel på halveringstid og akkumulering. Dosisjustering er ikke nødvendig hos kvindelige patienter. Irbesartan AUC- og  $C_{\text{max}}$ -værdier var også noget større hos ældre patienter ( $\geq 65$  år) end hos yngre patienter (18-40 år). Den terminale halveringstid ændredes dog ikke signifikant. Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter.

Irbesartan og dets metabolitter udskilles gennem både galde og nyrer. Efter enten oral eller intravenøs administration af  $^{14}\text{C}$  irbesartan, genfindes ca. 20% radioaktivitet i urinen og resten i afføringen. Mindre end 2% af dosis udskilles uomdannet i urinen som irbesartan.

### Pædiatrisk population

Farmakokinetik af irbesartan evalueredes hos 23 hypertensive børn efter administration af enkelt-dosis irbesartan og gentagne doser irbesartan (2 mg/kg) i doser på op til maksimalt 150 mg dagligt i 4 uger. Af de 23 børn var 21 evaluérbare med hensyn til farmakokinetisk sammenligning med voksne (12 børn over 12 år, 9 børn mellem 6 og 12 år). Resultaterne viste, at  $C_{\text{max}}$ , AUC og clearance var sammenlignelig med det hos voksne der er blevet behandlet med 150 mg irbesartan daglig. Der sås en begrænset akkumulering af irbesartan (18%) i plasma ved gentagne dosering 1 gang dagligt til børn.

Nedsat nyrefunktion: Irbesartans farmakokinetiske parametre ændres ikke væsentligt hos patienter med nedsat nyrefunktion eller i hæmodialyse. Irbesartan fjernes ikke ved hæmodialyse.

Nedsat leverfunktion: Irbesartans farmakokinetiske parametre ændres ikke væsentligt hos patienter med mild/moderat cirrhose.

Der er ikke foretaget undersøgelser af patienter med alvorligt nedsat leverfunktion.

### **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Der var ikke tegn på abnorm systemisk toksicitet eller målorgan-toksicitet ved klinisk relevante doser. I ikke-kliniske sikkerhedsstudier forårsagede høje doser af irbesartan ( $\geq 250$  mg/kg/dag hos rotter og  $\geq 100$  mg/kg/dag hos marekatte) en reduktion af røde blodlegeme-parametre (erythrocytter, hæmoglobin, hæmatokrit). Ved meget høje doser ( $\geq 500$  mg/kg/dag) inducerede irbesartan degenerative ændringer i nyren hos rotter og marekatte (så som interstitiel nefritis, tubulær udvidelse, basofile tubuli, øget plasmakoncentration af urinstof og kreatinin). Dette betragtes som værende en sekundær effekt af stoffets hypotensive virkning, som medførte nedsat renal perfusion. Herudover inducerede irbesartan hyperplasi/hypertrofi af de juxtaglomerulære celler (hos rotte ved  $\geq 90$  mg/kg/dag, hos marekatte ved  $\geq 10$  mg/kg/dag). Alle disse ændringer betragtedes som forårsaget af irbesartans farmakologiske virkning. Ved terapeutiske doser af irbesartan hos mennesker synes hyperplasi/hypertrofi af de renale juxtaglomerulære celler ikke at have nogen relevans.

Der var ingen tegn på mutagenecitet, clastogenecitet eller karcinogenecitet.

Fertilitet og reproduktionsevne blev ikke påvirket i studier med han- og hunrotter, selv ved orale doser af irbesartan, der fremkaldte nogen toksicitet hos forældrene (fra 50-650 mg/kg/dag), herunder mortalitet ved den højeste dosis. Der blev ikke observeret signifikante forandringer i antallet af corpora lutea, implantater eller levende fostre. Irbesartan påvirkede ikke overlevelse, udvikling eller reproduktion hos afkommet. Dyrestudier indikerer, at radioaktivt mærket irbesartan kan påvises i rotte- og kaninfostre. Irbesartan udskilles i mælken hos diegivende rotter.

I dyrestudier med irbesartan sås forbigående toksisk effekt (øget nyrebækken kavitation, hydroureter eller subkutant ødem) hos rottefostre. Denne toksiske effekt forsvandt efter fødslen. Hos kaniner sås der abort eller tidlig resorption ved doser som forårsagede signifikant maternel toksicitet, inklusive mortalitet. Der blev ikke observeret teratogen effekt hos hverken rotter eller kaniner.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Tabletterne:

Lactosemonohydrat  
Mikrokrystallinsk cellulose  
Croscarmellosematrium  
silica kolloid vandfri  
Hypromellose  
Magnesiumstearat.

Filmovertræk:

Hypromellose  
Titandioxid (E171)  
Macrogol 400

### **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

4 år.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Æsker med 28, 56, 90 eller 98 filmovertrukne tabletter i PVC/PVDC-aluminium/PVDC blistere.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Regler for destruktion**

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE**

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

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første Markedsføringstilladelse : 13 April 2012

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Sabervel 150 mg filmovertrukne tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukket tablet indeholder 150 mg irbesartan.

Hjælpestof med kendt virkning:

40 mg lactosemonohydrat per filmovertrukne tablet

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukne tabletter.

Hvide, konkave, runde, filmovertrukne tabletter med 9 mm diameter

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Sabervel er indiceret til voksne til behandling af essentiel hypertension.

Det er også indiceret til behandling af nyresygdom hos voksne patienter med hypertension og type 2-diabetes mellitus, som del af et antihypertensivt lægemiddelregime (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

### 4.2 Dosering og indgivelsesmåde

#### Dosering

Sædvanlig start- og vedligeholdelsesdosering er 150 mg 1 gang dagligt med eller uden samtidig fødeindtagelse. Ved en dosis på 150 mg 1 gang dagligt giver Sabervel generelt en bedre 24-timers blodtrykskontrol end 75 mg. Dog bør en initialdosis på 75 mg overvejes, specielt til patienter i hæmodialyse og hos ældre patienter >75 år.

Hos patienter som ikke er tilstrækkeligt kontrolleret på 150 mg, 1 gang daglig, kan dosis af Sabervel øges til 300 mg, eller andre antihypertensiva kan tilføjes (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1). Specielt har tillæg af diuretika som hydrochlorthiazid vist sig at have en additiv virkning med Sabervel (se pkt. 4.5).

Hos hypertensive type-2 diabetikere bør behandling starte ved 150 mg irbesartan 1 gang dagligt, og titreres op til 300 mg 1 gang dagligt, som den foretrukne vedligeholdelsesdosering til behandling af nyresygdom. Dokumentationen for forbedring af nyresygdom ved brug af Sabervel hos hypertensive type 2-diabetikere er baseret på studier, hvor irbesartan blev brugt efter behov med tillæg af andre antihypertensive lægemidler, for at nå det ønskede blodtryk (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

Specielle patientgrupper

Nyrefunktionsnedsættelse: Det er ikke nødvendigt, at dosisjustere patienter med nedsat nyrefunktion. En lavere startdosis (75 mg) bør overvejes hos patienter i hæmodialyse (se pkt. 4.4).

Leverfunktionsnedsættelse: Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let/moderat leverfunktionsnedsættelse. Der foreligger ingen klinisk erfaring med patienter med alvorlig leverfunktionsnedsættelse.

Aldre patienter: Selvom initialdosis på 75 mg bør overvejes til patienter >75 år, er det sædvanligvis ikke nødvendigt at dosisjustere ældre patienter.

Pædiatrisk population: Sabervel's sikkerhed og virkning hos børn i alderen 0 til 18 år er ikke fastlagt. De tilgængelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

#### Indgivelsesmåde

Oral anvendelse.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne (se pkt. 6.1). Graviditet i 2. og 3. trimester (se pkt. 4.4 og 4.6).

Samtidig brug af Sabervel og lægemidler indeholdende aliskiren er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (se pkt. 4.5 og 5.1).

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Nedsat intravaskulært volumen: Specielt efter første dosis kan der forekomme symptomatisk hypotension hos patienter med hypovolæmi og/eller hyponatriæmi forårsaget af kraftig diuretisk behandling, nedsat saltindtag gennem kosten, diarré eller opkastning. Sådanne tilstande skal korrigeres før administration af Sabervel.

Renovaskulær hypertension: Der er øget risiko for alvorlig hypotension og nyreinsufficiens, hvis patienter med bilateral nyrearteriestenose eller stenose af arterien til deres eneste fungerende nyre, behandles med lægemidler der påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet. Selvom dette ikke er dokumenteret for Sabervel, kan der forventes en lignende effekt med angiotensin-II-receptorantagonister.

Nyrefunktionsnedsættelse og nyretransplantation: Der anbefales periodisk kontrol af serum-kalium- og serum-kreatinin, hvis Sabervel anvendes til patienter med nedsat nyrefunktion. Der foreligger ingen erfaring vedrørende administration af Sabervel til nyligt nyretransplanterede patienter.

Hypertensive patienter med type-2 diabetes og nefropati: I en undersøgelse med patienter med fremskreden nyresygdom var effekten af irbesartan på nyrer og kardiovaskulære hændelser ikke den samme i alle subgrupper. Specielt hos kvinder og patienter, der ikke var af europæisk afstamning, sås der en mindre effekt (se pkt. 5.1).

#### Dobbelthæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Der er tegn på, at samtidig brug af ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren øger risikoen for hypotension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt). Dobbelthæmning af RAAS ved kombination af ACE-hæmmere med angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren frarådes derfor (se pkt. 4.5 og 5.1).

Hvis dobbelthæmmende behandling anses for absolut nødvendig, bør dette kun ske under supervision af en speciallæge og under tæt monitorering af patientens nyrefunktion, elektrolytter og blodtryk. ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister bør ikke anvendes samtidigt hos patienter med diabetisk nefropati.

Hyperkaliæmi: Som med andre lægemidler, der påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet, kan der opstå hyperkaliæmi under behandling med Sabervel, specielt i tilfælde af nyrefunktionsnedsættelse, klinisk proteinuri på grund af diabetisk nyresygdom og/eller hjertefejl. Der anbefales tæt kontrol af serum-kalium hos patienter, der tilhører en risikogruppe (se pkt. 4.5).

Lithium: Kombination af lithium og Sabervel frarådes (se pkt. 4.5).

Aorta- og mitralklapstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati: Som ved behandling med andre vasodilatorer, skal der udvises ekstra forsigtighed hos patienter, der lider af aorta- eller mitralstenose eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Primær aldosteronisme: Patienter med primær aldosteronisme responderer generelt ikke på antihypertensive lægemidler, der virker gennem hæmning af renin-angiotensinsystemet. Derfor frarådes brug af Sabervel.

Generelt: Hos patienter, hvis vaskulære tonus og nyrefunktion hovedsageligt afhænger af renin-angiotensin-aldosteronsystemets aktivitet, (fx patienter med alvorlig hjerteinsufficiens eller underliggende nyresygdom, inklusive nyrearteriestenose), er behandling med angiotensin-konverterende enzymhæmmere eller angiotensin-II receptorantagonister, der påvirker dette system, blevet forbundet med akut hypotension, azotæmi, oliguri og i sjældne tilfælde med akut nyresvigt. Ved behandling med et antihypertensivt stof kan en voldsom sænkning af blodtrykket hos patienter med iskæmisk kardiopati eller iskæmisk kardiovaskulær sygdom medføre myokardieinfarkt eller slagtilfælde.

Som det også er observeret for angiotensin-konverterende enzymhæmmere er irbesartan og de andre angiotensin antagonist mindre effektive til at nedsætte blodtrykket hos sorte patienter end hos hvide, muligvis fordi reninniveauet ofte er lavere hos den sorte, hypertensive befolkning (se pkt. 5.1).

Graviditet: Behandling med Angiotensin II-Receptor-Antagonister (AIIRAEr) bør ikke påbegyndes under graviditet. Patienter, der planlægger at blive gravide, bør ændre til anden antihypertensiv behandling hvor sikkerhedsprofilen for anvendelse under graviditet er veletableret, medmindre fortsat behandling med AIIRA skønnes nødvendig. Ved konstateret graviditet, bør behandling med AIIRA seponeres øjeblikkeligt, og hvis det skønnes hensigtsmæssigt bør anden behandling iværksættes (se pkt. 4.3 og 4.6).

Lactose: Dette lægemiddel indeholder lactose. Patienter med sjældne, arvelige problemer med galactoseintolerans, Lappisk lactasemangel eller glucose-galactosemalabsorption bør ikke anvende dette lægemiddel.

Pædiatrisk population: Irbesartan er undersøgt i pædiatriske populationer i aldersgruppen 6 til 16 år, men de aktuelle data er ikke tilstrækkelige til at understøtte udvidelse af brug til at omfatte børn, før der foreligger yderligere data (se pkt. 4.8, 5.1 og 5.2).

#### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Diuretika og andre antihypertensive lægemidler: Andre antihypertensive lægemidler kan øge irbesartans hypotensive effekt. På trods af dette er irbesartan uden risiko blevet administreret sammen med andre antihypertensive lægemidler som beta-blokkere, langtidsvirkende calcium-antagonister samt diuretika af thiazidtypen. En forudgående behandling med høje doser diuretika kan medføre hypovolæmi og risiko for hypotension, når behandlingen med Sabervel påbegyndes (se pkt. 4.4).

Kaliumtilskud og kalium-besparende diuretika: Erfaringer med brug af andre lægemidler, der indvirker på renin-angiotensinsystemet, viser, at samtidig brug af kalium-besparende diuretika, kaliumtilskud, kaliumholdige salterstatninger eller andre lægemidler, som kan øge serumkaliumniveauet (fx heparin), kan medføre øget serumkalium. Derfor frarådes samtidig brug af sådanne lægemidler (se pkt. 4.4).

Lithium: Der er rapporteret reversibel øgning af serum-lithiumkoncentrationer og toksicitet ved samtidig administration af lithium og angiotensin-konverterende enzymhæmmere. Der er hidtil kun sjældent observeret lignende virkninger med irbesartan. Derfor frarådes denne kombination (se pkt. 4.4). Såfremt samtidig administration skønnes nødvendig, anbefales det at kontrollere serumlithiumværdier omhyggeligt.

Non-steroid anti-inflammatoriske lægemidler: Når angiotensin II-antagonister administreres samtidig med non-steroid anti-inflammatoriske lægemidler (fx selektive COX 2-hæmmere, acetylsalicylsyre (> 3 g/dag) og nonselektive NSAID) kan den antihypertensive virkning svækkes. Som det er tilfældet med ACE-hæmmere, kan samtidig anvendelse af angiotensin II-antagonister og NSAID medføre øget risiko for forværring af nyrefunktionen, herunder muligt akut nyresvigt samt øgning af serum-kalium. Det gælder især hos patienter, som i forvejen har dårlig nyrefunktion. Der skal udvises forsigtighed, når denne kombination anvendes, især hos de ældre. Patienterne skal være tilstrækkeligt hydrerede. Det bør overvejes at monitorere nyrefunktionen, eftersamtidig behandling er initieret og periodisk derefter.

Yderligere information om irbesartan interaktioner: Irbesartans farmakokinetik er i kliniske forsøg ikke påvirket af hydrochlorthiazid. Irbesartan metaboliseres hovedsageligt af CYP2C9 og i mindre udstrækning af glucuronidering. Der er ikke observeret signifikante farmakokinetiske eller farmakodynamiske interaktioner ved samtidig administration af irbesartan og warfarin, et lægemiddel som metaboliseres af CYP2C9. Effekten af CYP2C9-induktorer, som fx rifampicin, på irbesartans farmakokinetik er ikke evalueret. Digoxins farmakokinetik blev ikke ændret ved samtidig administration af irbesartan.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

##### Graviditet:

AIIRAer bør ikke anvendes under graviditetens første trimester (se pkt. 4.4). Anvendelsen af AIIRAer er kontraindiceret under graviditetens andet og tredje trimester (se pkt. 4.3 og 4.4).

Epidemiologiske data vedrørende risikoen for teratogenicitet efter anvendelse af ACE-hæmmere under graviditetens første trimester er ikke entydige. Imidlertid kan en lille øget risiko ikke udelukkes. Der findes ingen kontrollerede epidemiologiske data vedrørende risikoen med Angiotensin II-Receptor-Antagonister (AIIRAer), men lignende risici kan findes for denne lægemiddelgruppe. Patienter, der planlægger at blive gravide, bør ændre til anden antihypertensiv behandling hvor sikkerhedsprofilen for anvendelse under graviditet er veletableret, medmindre fortsat behandling med AIIRA skønnes nødvendig. Ved konstateret graviditet, bør behandling med AIIRA seponeres øjeblikkeligt, og hvis det skønnes hensigtsmæssigt bør anden behandling iværksættes.

Det er kendt, at eksponering for behandling med AIIRA under andet og tredje trimester kan inducere human føtotoksicitet (nedsat nyrefunktion, oligohydramnios, hæmning af kraniets ossifikation) og neonatal toksicitet (nyresvigt, hypotension, hyperkaliæmi) (se pkt. 5.3). Hvis der er givet AIIRAer under graviditetens andet trimester, anbefales ultralydskontrol af nyrefunktionen og kraniet. Spædbørn, hvis mødre har taget AIIRAer, skal observeres omhyggeligt for hypotension (se pkt. 4.3 og 4.4).

##### Amning:

Da der ikke foreligger oplysninger om anvendelse af Sabervel under amning, frarådes brugen af Sabervel, og andre behandlingsregimer med en mere veletableret sikkerhedsprofil for anvendelse under amning bør foretrækkes. Dette gælder især ved amning af nyfødte eller for tidligt fødte børn.

Det er ukendt, om irbesartan eller dets metabolitter udskilles i human mælk. De tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra rotteforsøg viser, at irbesartan eller dets metabolitter udskilles i mælk (se pkt. 5.3 for detaljer).

##### Fertilitet:

Irbesartan påvirkede ikke fertiliteten hos behandlede rotter eller deres afkom i doser op til det niveau, der fremkaldte de første tegn på toksicitet hos forældrene (se pkt. 5.3).

#### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. På baggrund af de farmakodynamiske egenskaber er det dog usandsynligt, at irbesartan vil påvirke denne evne. Ved bilkørsel eller betjening af maskiner skal der tages hensyn til, at der kan opstå svimmelhed og træthed under behandling.

#### 4.8 Bivirkninger

I placebokontrollerede forsøg med patienter med hypertension afveg den overordnede forekomst af bivirkninger med irbesartan (56,2%) ikke fra placebogruppernes (56,5%). Seponering på grund af kliniske eller laboratoriemæssige bivirkninger var mindre hyppig blandt irbesartanbehandlede patienter (3,3%) end blandt placebobehandlede (4,5%). Forekomst af bivirkninger var ikke relateret til dosis (inden for det anbefalede dosisområde), køn, alder, race eller varighed af behandling.

Hos diabetiske, hypertensive patienter med mikroalbuminuri og normal nyrefunktion indberettes ortostatisk svimmelhed og ortostatisk hypotension blandt 0,5% af patienterne (dvs ikke almindelig), men i større grad end med placebo.

Følgende tabel viser bivirkninger indberettet i placebokontrollerede forsøg, hvor 1965 hypertensive patienter har modtaget irbesartan. Termer mærket med stjerne (\*) henviser til bivirkninger, som yderligere er indberettet hos >2% af diabetiske, hypertensive patienter med kronisk nyreinsufficiens og udtalt proteinuri og i højere grad end med placebo.

Hyppigheden af bivirkninger anført nedenfor defineres i henhold til følgende konventioner: Meget almindelig ( $\geq 1/10$ ); almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); meget sjælden ( $< 1/10.000$ ). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Bivirkninger, der er indberettet efter markedsføring, er også anført. Disse bivirkninger stammer fra spontane rapporter.

##### *Immunsystemet:*

Ikke kendt: Overfølsomhedsreaktioner, fx angioødem, udslæt, urticaria

##### *Metabolisme og ernæring:*

Ikke kendt: Hyperkaliæmi

##### *Nervesystemet:*

Almindelig: Svimmelhed, ortostatisk svimmelhed\*

Ikke kendt: Vertigo, hovedpine

##### *Øre og labyrint:*

Ikke kendt: Tinnitus

##### *Hjerte:*

Ikke almindelig: Takykardi

##### *Vaskulære sygdomme:*

Almindelig: Ortostatisk hypotension\*

Ikke almindelig: Rødme

##### *Luftveje, thorax og mediastinum:*

Ikke almindelig: Hoste

##### *Mave-tarm-kanalen:*

Almindelig: Kvalme/opkastning

Ikke almindelig: Diarré, dyspepsi/halsbrand

Ikke kendt: Dysgeusia

#### *Lever og galdeveje:*

Ikke almindelig Gulst  
Ikke kendt: Hepatitis, abnorm leverfunktion

#### *Hud og subkutane væv:*

Ikke kendt: Leukocytoklastisk vaskulitis

#### *Knogler, led, muskler og bindevæv:*

Almindelig: Muskuloskeletale smerter\*  
Ikke kendt: Artralgi, myalgi (i nogle tilfælde forbundet med øgede niveauer af plasma-  
kreatinkinase), muskelkramper

#### *Nyrer og urinveje:*

Ikke kendt: Nedsat nyrefunktion, inklusive tilfælde af nyresvigt hos risikopatienter (se  
pkt. 4.4)

#### *Det reproduktive system og mammae:*

Ikke almindelig: Seksuel dysfunktion

#### *Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:*

Almindelig: Voldsom træthed  
Ikke almindelig: Brystsmerter

#### Undersøgelser:

Meget almindelig Hyperkaliæmi\* forekommer hyppigere blandt diabetiske patienter  
behandlet med irbesartan end med placebo. Hos diabetiske, hypertensive  
patienter med mikroalbuminuri og normal nyrefunktion sås hyperkaliæmi  
( $\geq 5,5$  mEq/l) hos 29,4% af patienterne i irbesartan 300 mg-gruppen og  
22% af patienterne i placebogruppen. Blandt diabetiske, hypertensive  
patienter med kronisk nyreinsufficiens og udtalt proteinuri sås  
hyperkaliæmi ( $\geq 5,5$  mEq/l) hos 46,3% af patienterne i irbesartangruppen  
og 26,3% af patienterne i placebogruppen.

Almindelig: Betydelige stigninger i plasma-creatininase rapporteredes hyppigt (1,7%)  
blandt irbesartanbehandlede patienter. Ingen af disse stigninger var  
forbundet med identificerbare kliniske muskelskeletale hændelser.  
Der er set fald i hæmoglobin, som ikke var klinisk signifikant, hos 1,7%  
(dvs almindelig) af de hypertensive patienter med fremskreden diabetisk  
nyresygdom behandlet med irbesartan.

#### Pædatrisk population:

I et randomiseret forsøg med 318 hypertensive børn og unge i aldersgruppen 6 til 16 år sås følgende  
bivirkninger i den 3-ugers dobbeltblinde fase: hovedpine (7,9%), hypotension (2,2%), svimmelhed  
(1,9%), hoste (0,9%). I den 26-ugers åbne periode i forsøget var de hyppigst observerede  
laboratoriemæssige abnormaliteter stigninger i creatinin (6,5%) og øgede kreatinkinase (CK)-værdier  
hos 2% af børnene.

## **4.9 Overdosering**

Erfaringerne med behandling af voksne, med doser op til 900 mg/dag i 8 uger, viste ingen toksicitet.  
De mest sandsynlige tegn på overdosering forventes at være hypotension og takykardi. Der kan også  
opstå bradykardi på grund af overdosering. Der foreligger ikke specifikke oplysninger om behandling  
af overdosering med Sabervel. Patienten skal monitoreres tæt, og behandlingen skal være  
symptomatisk og understøttende. Foreslåede tiltag omfatter induktion af opkastning og/eller gastrisk  
udskylning. Medicinsk kul kan være nyttigt til behandling af overdosering. Irbesartan fjernes ikke ved  
hæmodialyse.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: angiotensin II-antagonister, almindelige.

ATC-kode: C09C A04.

Virkningsmekanisme: Irbesartan er en potent, oral aktiv, selektiv angiotensin-II receptor (type AT<sub>1</sub>) antagonist. Stoffet antages at blokere alle virkninger af angiotensin-II, som bliver medieret af AT<sub>1</sub> receptoren, uafhængigt af angiotensin-II-syntesens kilde eller rute. Den selektive antagonisme mod angiotensin-II (AT<sub>1</sub>) receptorerne resulterer i en forhøjelse af plasma-renin- og angiotensin-II niveauerne og i nedsat aldosteron i plasma. Serum-kalium påvirkes ikke nævneværdigt, når irbesartan administreres alene ved de anbefalede doser. Irbesartan hæmmer ikke ACE (kininase-II), et enzym som producerer angiotensin-II og også nedbryder bradykinin til inaktive metabolitter.

Irbesartan kræver ingen metabolisk aktivering for at blive aktivt.

#### Klinisk effekt:

##### Hypertension

Irbesartan sænker blodtrykket med en minimal ændring af hjerteaktionen. Sænkning af blodtrykket er dosisafhængig ved éngangsdoser med tendens til udjævning ved doser over 300 mg. Doser på 150-300 mg, 1 gang i døgnet, giver en sænkning af det liggende eller siddende blodtryk i minimumpunktet (dvs. 24 timer efter dosering) som i gennemsnit er 8-13/5-8 mm Hg (systolisk/diastolisk) større end ved placebo-behandling.

Spidsreduktion af blodtrykket opnås 3-6 timer efter administration, og den blodtryksænkende effekt holder sig i mindst 24 timer. Efter 24 timer var blodtryksreduktionen 60-70% af den tilsvarende diastoliske og systoliske spidsrespons ved de anbefalede doser. 150 mg, 1 gang dagligt, gav minimums- og gennemsnitlig 24 timers respons svarende til samme døgndosis givet 2 gange dagligt. Irbesartan blodtryksænkende effekt er tydelig i løbet af 1-2 uger, og den maksimale effekt viser sig 4-6 uger efter behandlingsstart. Den antihypertensive virkning opretholdes ved langtidsbehandling. Efter ophør med behandling ændrer blodtrykket sig gradvist til baseline. Der er ikke observeret rebound- hypertension.

Den blodtryksænkende effekt af irbesartan og diuretika af thiazidtypen er additiv. Hos patienter, hvis blodtryk ikke kan kontrolleres tilfredsstillende med irbesartan alene, kan irbesartan suppleres med en lille dosis hydrochlorthiazid (12,5 mg), 1 gang dagligt. Dette resulterer i en yderligere placebo-korrigeret blodtryksreduktion på 7-10/3-6 mm Hg (systolisk/diastolisk) i gennemsnit. Virkningen af irbesartan afhænger ikke af alder eller køn. Ligesom for andre lægemidler, der påvirker renin-angiotensinsystemet, gælder det, at sorte hypertensionpatienter responderer betydeligt dårligere på irbesartanmonoterapi. Når irbesartan administreres samtidig med en lille dosis hydrochlorthiazid (fx 12,5 mg daglig) nærmer det antihypertensive respons hos sorte sig det, der forekommer hos hvide. Der er ingen klinisk vigtig effekt på serum-urinsyre eller urinsyreudskillelse.

##### Pædiatrisk population

Reduktion af blodtryk med 0,5 mg/kg (lav), 1,5 mg/kg (middel) og 4,5 mg/kg (høj) mål-titrerede doser af irbesartan evalueredes, over en periode på 3 uger, hos 318 børn og unge med hypertension eller med risiko for at udvikle hypertension (diabetes, familiær disposition for hypertension) i aldersgruppen 6 til 16 år. Efter de 3 uger var den gennemsnitlige reduktion fra baseline i det primære effektvariabel, dalniveau af systolisk blodtryk (SeSBP), 11,7 mmHg (lav dosis), 9,3 mmHg (middel dosis), 13,2 mmHg (høj dosis). Der var ingen åbenlyse forskelle mellem disse doser. Den justerede gennemsnitlige ændring i dalniveau af diastolisk blodtryk i siddende stilling (SeDBP) var som følger: 3,8 mmHg (lav dosis), 3,2 mmHg (middel dosis), 5,6 mmHg (høj dosis). I en efterfølgende 2-ugers periode, hvor patienterne gen-randomiseredes til aktiv behandling eller placebo, havde de patienter der fik placebo stigninger på 2,4 og 2,0 mmHg i SeSBP og SeDBP sammenlignet med henholdsvis +0,1 og -0,3 mmHg ændringer hos de patienter der modtog behandling med irbesartan uanset dosis (se pkt. 4.2).

##### Hypertensive patienter med type 2-diabetisk nyresygdom

IDNT studiet (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) har vist, at irbesartan nedsætter progression af nyresygdom hos patienter med kronisk nyre insufficiens og klinisk proteinuri. IDNT var et kontrolleret dobbelt-blindt morbiditets- og mortalitetsstudie, som sammenlignede irbesartan, amlodipin og placebo. Hos 1.715 hypertensive patienter med type 2-diabetes, proteinuri  $\geq 900$  mg/dag og serum-kreatininværdier i intervallet 1,0-3,0 mg/dl, evalueredes langtidseffekterne (median 2,6 år) ved irbesartan med henblik på progression af nyresygdom og totalmortalitet. Patienterne blev titreret fra 75 mg til en vedligeholdelsesdosis på 300 mg irbesartan, fra 2,5 mg til 10 mg amlodipin eller placebo i henhold til tolerance. I samtlige af behandlingsgrupperne fik patienterne typisk mellem 2 og 4 antihypertensive lægemidler (f.eks. diuretikum, betablokkere, alfablokkere) for at opnå en foruddefineret blodtryksværdi på  $\leq 135/85$  mmHg eller en 10 mmHg reduktion i systolisk tryk, hvis baseline var  $> 160$  mmHg. Tres procent (60%) af patienterne i placebogruppen nåede denne blodtryksværdi, medens tallet var henholdsvis 76% og 78% for irbesartan og amlodipin. Irbesartan reducerede signifikant den relative risiko i det kombinerede primære endepunkt med fordobling af serum-kreatinin, slutstadium af nyresygdom (ESRD) eller totalmortalitet. Ca. 33% af patienterne i irbesartan gruppen nåede det primære kombinerede nyreendepunkt sammenlignet med henholdsvis 39% og 41% i placebo- og amlodipin-gruppen (20% relativ risikoreduktion versus placebo ( $p= 0,024$ ) og 23% relativ risiko reduktion sammenlignet med amlodipin ( $p= 0,006$ ). Da de individuelle komponenter af det primære endepunkt blev analyseret, blev der ikke observeret nogen effekt ved total mortalitet, mens der sås en positiv tendens i reduktionen i ESRD og en signifikant reduktion i fordoblingen af serum-kreatinin.

Subgrupperopdelt efter køn, race, alder, varighed af diabetes, baseline-blodtryk, serum-kreatinin, og udskilleleshastighed af albumin blev undersøgt for behandlingseffekt. I subgrupper bestående af kvinder og sorte patienter, henholdsvis 32% og 26% af den samlede forsøgspopulation, sås der ingen evidens for nyrefordel, selvom sikkerhedsintervallerne ikke udelukker det. Der sås forøget hyppighed af ikke-fatal MI hos kvinder og en reduceret hyppighed af ikke-fatal MI hos mænd i irbesartan-gruppen versus det placebo-baserede regime. Alligevel var der ingen forskel blandt de tre grupper i den overordnede population, hvad angår det sekundære endepunkt af fatal og ikke-fatal kardiovaskulær hændelse. Der sås øget hyppighed af ikke fatal MI og slagtilfælde hos kvinder i det irbesartan-baserede regime versus det amlodipin-baserede regime, mens frekvensen af hospitalindlæggelse på grund af hjertefejl blev reduceret i den samlede population. Der er dog ikke identificeret nogen entydig forklaring for disse fund hos kvinder.

IRMA 2-studiet (Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2-diabetes Mellitus) viste, at irbesartan 300 mg forsinket progression til klinisk proteinuri hos patienter med mikroalbuminuri. IRMA 2 var et placebo-kontrolleret dobbeltblindt morbiditetsstudie med 590 patienter med type 2-diabetes, mikroalbuminuri (30-300 mg/dag) og normal nyrefunktion (serum-kreatinin  $\leq 1,5$  mg/dl hos mænd og  $< 1,1$  mg/dl hos kvinder). Studiet undersøgte langtidsvirkningerne (2 år) af irbesartan med henblik på progression til klinisk proteinuri (urinalbumin udskillelsesrate (UAER)  $> 300$  mg/dag, og en stigning i UAER på mindst 30% i forhold til baseline). Den foruddefinerede blodtryksværdi var  $\leq 135/85$  mmHg. Yderligere antihypertensive præparater (eksklusiv ACE-hæmmere, angiotensin II-receptor antagonist og dihydropyridin-calciumblokkere) blev tilføjet efter behov for at nå blodtryksmålet. De opnåede blodtryk var på samme niveau i alle behandlingsgrupper. Der var dog færre patienter i irbesartan-gruppen der fik 300 mg (5,2%) som nåede endepunktet, klinisk proteinuri, sammenlignet med placebo-gruppen (14,9%) og irbesartan-gruppen der fik 150 mg (9,7%), hvilket viste en relativ risikoreduktion på 70% versus placebo ( $p= 0,0004$ ) ved den højere dosis. Der sås ikke efterfølgende forbedringer i den glomerulærfiltrationshastighed (GFR) under behandlingen de første 3 måneder. Forhaling af progression til klinisk proteinuri var tydelig allerede efter 3 måneder og den varede ved gennem hele 2-års perioden. Regression til normo albuminuri ( $< 30$  mg/dag) forekom hyppigere i gruppen, der fik irbesartan 300 mg (34%) end i placebogruppen (21%).

Kombinationen af en ACE-hæmmer og en angiotensin II-receptorantagonist er undersøgt i to store randomiserede, kontrollerede studier (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) og VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).

ONTARGET var et studie med patienter, der havde en anamnese med kardiovaskulær eller

cerebrovaskulær sygdom, eller som havde type 2-diabetes mellitus med tegn på organpåvirkning. VA NEPHRON-D var et studie med patienter med type 2-diabetes mellitus og diabetisk nefropati. Disse studier viste ikke signifikant bedre effekt på renal og/eller kardiovaskulære mål og mortalitet sammenlignet med monoterapi, mens en øget risiko for hyperkaliæmi, akut nyrepåvirkning og/eller forhøjet blodtryk observeredes. På baggrund af de fælles farmakodynamiske egenskaber er disse resultater også relevante for andre ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister. ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister bør derfor ikke anvendes samtidigt hos patienter med diabetisk nefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var et studie, der skulle undersøge fordelene ved at tilføje aliskiren til standardbehandling med en ACE-hæmmer eller en angiotensin II-receptorantagonist hos patienter med type 2-diabetes mellitus og kronisk nyresygdom, kardiovaskulær sygdom eller begge. Dette studie blev afsluttet tidligt pga. en øget risiko for bivirkninger. Både kardiovaskulære dødsfald og apopleksi var numerisk hyppigere forekommende i aliskiren-gruppen end i placebogruppen, og bivirkninger og relevante alvorlige bivirkninger (såsom hyperkaliæmi, hypotension og nedsat nyrefunktion) blev rapporteret hyppigere i aliskiren-gruppen end i placebogruppen.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Efter oral administration absorberes irbesartan godt: studier af absolut biotilgængelighed gav værdier på ca. 60-80%. Samtidig fødeindtagelse har ingen nævneværdig indflydelse på irbesartans biotilgængelighed. Plasmaproteinbindingen er ca. 96% med ubetydelig binding til cellulære blodkomponenter. Fordelingsvolumenet er 53-93 liter. Efter oral eller intravenøs administration af  $^{14}\text{C}$  irbesartan, kan 80-85% af den cirkulerende radioaktivitet i plasma tilskrives uomdannet irbesartan. Irbesartan omdannes i leveren ved konjugering som glucuronid og ved oxidation. Den vigtigste cirkulerende metabolit er glucuronidet af irbesartan (ca. 6%). *In vitro*-undersøgelser viser, at irbesartan primært oxideres af cytokrom P450 enzymet CYP2C9. Isoenzym CYP3A4 har kun ubetydelig effekt. Irbesartan udviser lineær og dosisproportional farmakokinetik i dosisinterval på 10-600 mg. Der blev observeret en mindre end proportional øgning af oral absorption ved doser over 600 mg (2 gange den maksimale anbefalede dosis). Årsagen til dette er ukendt. Spidskoncentrationen i plasma opnås 1,5-2 timer efter oral administration. Total body- og nyre-clearance er henholdsvis 157-176 og 3-3,5 ml/min. Den terminale halveringstid for irbesartan er 11-15 timer. Steady-state plasmakoncentrationen nås i løbet af 3 dage efter påbegyndelse af behandling 1 gang dagligt. Der er set en begrænset akkumulering af irbesartan (< 20%) i plasma efter gentagne doseringer, en gang dagligt. Der er i en undersøgelse af kvindelige, hypertensive patienter observeret noget højere plasmakoncentrationer af irbesartan. Der var dog ingen forskel på halveringstid og akkumulering. Dosisjustering er ikke nødvendig hos kvindelige patienter. Irbesartan AUC- og C<sub>max</sub>-værdier var også noget større hos ældre patienter (≥ 65 år) end hos yngre patienter (18-40 år). Den terminale halveringstid ændredes dog ikke signifikant. Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter.

Irbesartan og dets metabolitter udskilles gennem både galde og nyrer. Efter enten oral eller intravenøs administration af  $^{14}\text{C}$  irbesartan, genfindes ca. 20% radioaktivitet i urinen og resten i afføringen. Mindre end 2% af dosis udskilles uomdannet i urinen som irbesartan.

### Pædiatrisk population

Farmakokinetik af irbesartan evalueredes hos 23 hypertensive børn efter administration af enkeltdosis irbesartan og gentagne doser irbesartan (2 mg/kg) i doser på op til maksimalt 150 mg dagligt i 4 uger. Af de 23 børn var 21 evaluérbare med hensyn til farmakokinetisk sammenligning med voksne (12 børn over 12 år, 9 børn mellem 6 og 12 år). Resultaterne viste, at C<sub>max</sub>, AUC og clearance var sammenlignelig med det hos voksne der er blevet behandlet med 150 mg irbesartan daglig. Der sås en begrænset akkumulering af irbesartan (18%) i plasma ved gentagen dosering 1 gang dagligt til børn.

Nedsat nyrefunktion: Irbesartans farmakokinetiske parametre ændres ikke væsentligt hos patienter med nedsat nyrefunktion eller i hæmodialyse. Irbesartan fjernes ikke ved hæmodialyse.

Nedsat leverfunktion: Irbesartans farmakokinetiske parametre ændres ikke væsentligt hos patienter med mild/moderat cirrhose.

Der er ikke foretaget undersøgelser af patienter med alvorligt nedsat leverfunktion.

### 5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Der var ikke tegn på abnorm systemisk toksicitet eller målorgan-toksicitet ved klinisk relevante doser. I ikke-kliniske sikkerhedsstudier forårsagede høje doser af irbesartan ( $\geq 250$  mg/kg/dag hos rotter og  $\geq 100$  mg/kg/dag hos marekatte) en reduktion af røde blodlegeme-parametre (erythrocytter, hæmoglobin, hæmatokrit). Ved meget høje doser ( $\geq 500$  mg/kg/dag) inducerede irbesartan degenerative ændringer i nyren hos rotter og marekatte (så som interstitiel nefritis, tubulær udvidelse, basofile tubuli, øget plasmakoncentration af urinstof og kreatinin). Dette betragtes som værende en sekundær effekt af stoffets hypotensive virkning, som medførte nedsat renal perfusion. Herudover inducerede irbesartan hyperplasi/hypertrofi af de juxtaglomerulære celler (hos rotte ved  $\geq 90$  mg/kg/dag, hos marekatte ved  $\geq 10$  mg/kg/dag). Alle disse ændringer betragtedes som forårsaget af irbesartans farmakologiske virkning. Ved terapeutiske doser af irbesartan hos mennesker synes hyperplasi/hypertrofi af de renale juxtaglomerulære celler ikke at have nogen relevans.

Der var ingen tegn på mutagenecitet, clastogenecitet eller karcinogenecitet.

Fertilitet og reproduktionsevne blev ikke påvirket i studier med han- og hunrotter, selv ved orale doser af irbesartan, der fremkaldte nogen toksicitet hos forældrene (fra 50-650 mg/kg/dag), herunder mortalitet ved den højeste dosis. Der blev ikke observeret signifikante forandringer i antallet af corpora lutea, implantater eller levende fostre. Irbesartan påvirkede ikke overlevelse, udvikling eller reproduktion hos afkommet. Dyrestudier indikerer, at radioaktivt mærket irbesartan kan påvises i rotte- og kaninfostre. Irbesartan udskilles i mælken hos diegivende rotter.

I dyrestudier med irbesartan sås forbigående toksisk effekt (øget nyrebækken kavitation, hydroureter eller subkutant ødem) hos rottefostre. Denne toksiske effekt forsvandt efter fødslen. Hos kaniner sås der abort eller tidlig resorption ved doser som forårsagede signifikant maternel toksicitet, inklusive mortalitet. Der blev ikke observeret teratogen effekt hos hverken rotter eller kaniner.

## 6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

### 6.1 Hjælpemidler

#### Tabletterne:

Lactosemonohydrat  
Mikrokrystallinsk cellulose  
Croscarmellosenatrium  
silica kolloid vandfri  
Hypromellose  
Magnesiumstearat.

#### Filmovertræk:

Hypromellose  
Titandioxid (E171)  
Macrogol 400

### 6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

### 6.3 Opbevaringstid

4 år.

### 6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

#### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Æsker med 28, 56, 90 eller 98 filmovertrukne tabletter i PVC/PVDC-aluminium/PVDC blistere.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

#### **6.6 Regler for destruktion**

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

### **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

### **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE**

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

### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første Markedsføringstilladelse : 13 April 2012

### **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Sabervel 300 mg filmovertrukne tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukket tablet indeholder 300 mg irbesartan.

Hjælpestof med kendt virkning:

80 mg lactosemonohydrat per filmovertrukne tablet

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukne tabletter.

Hvide, konkave, runde, filmovertrukne tabletter med 11 mm diameter

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Sabervel er indiceret til voksne til behandling af essentiel hypertension.

Det er også indiceret til behandling af nyresygdom hos voksne patienter med hypertension og type 2-diabetes mellitus, som del af et antihypertensivt lægemiddelregime (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

### 4.2 Dosering og indgivelsesmåde

#### Dosering

Sædvanlig start- og vedligeholdelsesdosering er 150 mg 1 gang dagligt med eller uden samtidig fødeindtagelse. Ved en dosis på 150 mg 1 gang dagligt giver Sabervel generelt en bedre 24-timers blodtrykskontrol end 75 mg. Dog bør en initialdosis på 75 mg overvejes, specielt til patienter i hæmodialyse og hos ældre patienter >75 år.

Hos patienter som ikke er tilstrækkeligt kontrolleret på 150 mg, 1 gang daglig, kan dosis af Sabervel øges til 300 mg, eller andre antihypertensiva kan tilføjes (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1). Specielt har tillæg af diuretika som hydrochlorthiazid vist sig at have en additiv virkning med Sabervel (se pkt. 4.5).

Hos hypertensive type-2 diabetikere bør behandling starte ved 150 mg irbesartan 1 gang dagligt, og titreres op til 300 mg 1 gang dagligt, som den foretrukne vedligeholdelsesdosering til behandling af nyresygdom. Dokumentationen for forbedring af nyresygdom ved brug af Sabervel hos hypertensive type 2-diabetikere er baseret på studier, hvor irbesartan blev brugt efter behov med tillæg af andre antihypertensive lægemidler, for at nå det ønskede blodtryk (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

Specielle patientgrupper

Nyrefunktionsnedsættelse: Det er ikke nødvendigt, at dosisjustere patienter med nedsat nyrefunktion. En lavere startdosis (75 mg) bør overvejes hos patienter i hæmodialyse (se pkt. 4.4).

Leverfunktionsnedsættelse: Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let/moderat leverfunktionsnedsættelse. Der foreligger ingen klinisk erfaring med patienter med alvorlig leverfunktionsnedsættelse.

Aldre patienter: Selvom initialdosis på 75 mg bør overvejes til patienter >75 år, er det sædvanligvis ikke nødvendigt at dosisjustere ældre patienter.

Pædiatrisk population: Sabervel's sikkerhed og virkning hos børn i alderen 0 til 18 år er ikke fastlagt. De tilgængelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

#### Indgivelsesmåde

Oral anvendelse.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne (se pkt. 6.1). Graviditet i 2. og 3. trimester (se pkt. 4.4 og 4.6).

Samtidig brug af Sabervel og lægemidler indeholdende aliskiren er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (se pkt. 4.5 og 5.1).

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Nedsat intravaskulært volumen: Specielt efter første dosis kan der forekomme symptomatisk hypotension hos patienter med hypovolæmi og/eller hyponatriæmi forårsaget af kraftig diuretisk behandling, nedsat saltindtag gennem kosten, diarré eller opkastning. Sådanne tilstande skal korrigeres før administration af Sabervel.

Renovaskulær hypertension: Der er øget risiko for alvorlig hypotension og nyreinsufficiens, hvis patienter med bilateral nyrearteriestenose eller stenose af arterien til deres eneste fungerende nyre, behandles med lægemidler der påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet. Selvom dette ikke er dokumenteret for Sabervel, kan der forventes en lignende effekt med angiotensin-II-receptorantagonister.

Nyrefunktionsnedsættelse og nyretransplantation: Der anbefales periodisk kontrol af serum-kalium- og serum-kreatinin, hvis Sabervel anvendes til patienter med nedsat nyrefunktion. Der foreligger ingen erfaring vedrørende administration af Sabervel til nyligt nyretransplanterede patienter.

Hypertensive patienter med type-2 diabetes og nefropati: I en undersøgelse med patienter med fremskreden nyresygdom var effekten af irbesartan på nyrer og kardiovaskulære hændelser ikke den samme i alle subgrupper. Specielt hos kvinder og patienter, der ikke var af europæisk afstamning, sås der en mindre effekt (se pkt. 5.1).

#### Dobbelthæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Der er tegn på, at samtidig brug af ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren øger risikoen for hypotension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt). Dobbelthæmning af RAAS ved kombination af ACE-hæmmere med angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren frarådes derfor (se pkt. 4.5 og 5.1).

Hvis dobbelthæmmende behandling anses for absolut nødvendig, bør dette kun ske under supervision af en speciallæge og under tæt monitorering af patientens nyrefunktion, elektrolytter og blodtryk. ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister bør ikke anvendes samtidigt hos patienter med diabetisk nefropati.

Hyperkaliæmi: Som med andre lægemidler, der påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet, kan der opstå hyperkaliæmi under behandling med Sabervel, specielt i tilfælde af nyrefunktionsnedsættelse, klinisk proteinuri på grund af diabetisk nyresygdom og/eller hjertefejl. Der anbefales tæt kontrol af serum-kalium hos patienter, der tilhører en risikogruppe (se pkt. 4.5).

Lithium: Kombination af lithium og Sabervel frarådes (se pkt. 4.5).

Aorta- og mitralklapstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati: Som ved behandling med andre vasodilatorer, skal der udvises ekstra forsigtighed hos patienter, der lider af aorta- eller mitralstenose eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Primær aldosteronisme: Patienter med primær aldosteronisme responderer generelt ikke på antihypertensive lægemidler, der virker gennem hæmning af renin-angiotensinsystemet. Derfor frarådes brug af Sabervel.

Generelt: Hos patienter, hvis vaskulære tonus og nyrefunktion hovedsageligt afhænger af renin-angiotensin-aldosteronsystemets aktivitet, (fx patienter med alvorlig hjerteinsufficiens eller underliggende nyresygdom, inklusive nyrearteriestenose), er behandling med angiotensin-konverterende enzymhæmmere eller angiotensin-II receptorantagonister, der påvirker dette system, blevet forbundet med akut hypotension, azotæmi, oliguri og i sjældne tilfælde med akut nyresvigt. Ved behandling med et antihypertensivt stof kan en voldsom sænkning af blodtrykket hos patienter med iskæmisk kardiopati eller iskæmisk kardiovaskulær sygdom medføre myokardieinfarkt eller slagtilfælde.

Som det også er observeret for angiotensin-konverterende enzymhæmmere er irbesartan og de andre angiotensin antagonist mindre effektive til at nedsætte blodtrykket hos sorte patienter end hos hvide, muligvis fordi reninniveauet ofte er lavere hos den sorte, hypertensive befolkning (se pkt. 5.1).

Graviditet: Behandling med Angiotensin II-Receptor-Antagonister (AIIRAEr) bør ikke påbegyndes under graviditet. Patienter, der planlægger at blive gravide, bør ændre til anden antihypertensiv behandling hvor sikkerhedsprofilen for anvendelse under graviditet er veletableret, medmindre fortsat behandling med AIIRA skønnes nødvendig. Ved konstateret graviditet, bør behandling med AIIRA seponeres øjeblikkeligt, og hvis det skønnes hensigtsmæssigt bør anden behandling iværksættes (se pkt. 4.3 og 4.6).

Lactose: Dette lægemiddel indeholder lactose. Patienter med sjældne, arvelige problemer med galactoseintolerans, Lappisk lactasemangel eller glucose-galactosemalabsorption bør ikke anvende dette lægemiddel.

Pædiatrisk population: Irbesartan er undersøgt i pædiatriske populationer i aldersgruppen 6 til 16 år, men de aktuelle data er ikke tilstrækkelige til at understøtte udvidelse af brug til at omfatte børn, før der foreligger yderligere data (se pkt. 4.8, 5.1 og 5.2).

#### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Diuretika og andre antihypertensive lægemidler: Andre antihypertensive lægemidler kan øge irbesartans hypotensive effekt. På trods af dette er irbesartan uden risiko blevet administreret sammen med andre antihypertensive lægemidler som beta-blokkere, langtidsvirkende calcium-antagonister samt diuretika af thiazidtypen. En forudgående behandling med høje doser diuretika kan medføre hypovolæmi og risiko for hypotension, når behandlingen med Sabervel påbegyndes (se pkt. 4.4).

Kaliumtilskud og kalium-besparende diuretika: Erfaringer med brug af andre lægemidler, der indvirker på renin-angiotensinsystemet, viser, at samtidig brug af kalium-besparende diuretika, kaliumtilskud, kaliumholdige salterstatninger eller andre lægemidler, som kan øge serum-kaliumniveauet (fx heparin), kan medføre øget serum-kalium. Derfor frarådes samtidig brug af sådanne lægemidler (se pkt. 4.4).

Lithium: Der er rapporteret reversibel øgning af serum-lithiumkoncentrationer og toksicitet ved samtidig administration af lithium og angiotensin-konverterende enzymhæmmere. Der er hidtil kun sjældent observeret lignende virkninger med irbesartan. Derfor frarådes denne kombination (se pkt. 4.4). Såfremt samtidig administration skønnes nødvendig, anbefales det at kontrollere serum-lithiumværdier omhyggeligt.

Non-steroid anti-inflammatoriske lægemidler: Når angiotensin II-antagonister administreres samtidig med non-steroid anti-inflammatoriske lægemidler (fx selektive COX 2-hæmmere, acetylsalicylsyre (> 3 g/dag) og nonselektive NSAID) kan den antihypertensive virkning svækkes. Som det er tilfældet med ACE-hæmmere, kan samtidig anvendelse af angiotensin II-antagonister og NSAID medføre øget risiko for forværring af nyrefunktionen, herunder muligt akut nyresvigt samt øgning af serum-kalium. Det gælder især hos patienter, som i forvejen har dårlig nyrefunktion. Der skal udvises forsigtighed, når denne kombination anvendes, især hos de ældre. Patienterne skal være tilstrækkeligt hydrerede. Det bør overvejes at monitorere nyrefunktionen, eftersamtidig behandling er initieret og periodisk derefter.

Yderligere information om irbesartan interaktioner: Irbesartans farmakokinetik er i kliniske forsøg ikke påvirket af hydrochlorthiazid. Irbesartan metaboliseres hovedsageligt af CYP2C9 og i mindre udstrækning af glucuronidering. Der er ikke observeret signifikante farmakokinetiske eller farmakodynamiske interaktioner ved samtidig administration af irbesartan og warfarin, et lægemiddel som metaboliseres af CYP2C9. Effekten af CYP2C9-induktorer, som fx rifampicin, på irbesartans farmakokinetik er ikke evalueret. Digoxins farmakokinetik blev ikke ændret ved samtidig administration af irbesartan.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

##### Graviditet:

AIIRAer bør ikke anvendes under graviditetens første trimester (se pkt. 4.4). Anvendelsen af AIIRAer er kontraindiceret under graviditetens andet og tredje trimester (se pkt. 4.3 og 4.4).

Epidemiologiske data vedrørende risikoen for teratogenicitet efter anvendelse af ACE-hæmmere under graviditetens første trimester er ikke entydige. Imidlertid kan en lille øget risiko ikke udelukkes. Der findes ingen kontrollerede epidemiologiske data vedrørende risikoen med Angiotensin II-Receptor-Antagonister (AIIRAer), men lignende risici kan findes for denne lægemiddelgruppe. Patienter, der planlægger at blive gravide, bør ændre til anden antihypertensiv behandling hvor sikkerhedsprofilen for anvendelse under graviditet er veletableret, medmindre fortsat behandling med AIIRA skønnes nødvendig. Ved konstateret graviditet, bør behandling med AIIRA seponeres øjeblikkeligt, og hvis det skønnes hensigtsmæssigt bør anden behandling iværksættes.

Det er kendt, at eksponering for behandling med AIIRA under andet og tredje trimester kan inducere human føtotoksicitet (nedsat nyrefunktion, oligohydramnios, hæmning af kraniets ossifikation) og neonatal toksicitet (nyresvigt, hypotension, hyperkaliæmi) (se pkt. 5.3). Hvis der er givet AIIRAer under graviditetens andet trimester, anbefales ultralydskontrol af nyrefunktionen og kraniet. Spædbørn, hvis mødre har taget AIIRAer, skal observeres omhyggeligt for hypotension (se pkt. 4.3 og 4.4).

##### Amning:

Da der ikke foreligger oplysninger om anvendelse af Sabervel under amning, frarådes brugen af Sabervel, og andre behandlingsregimer med en mere veletableret sikkerhedsprofil for anvendelse under amning bør foretrækkes. Dette gælder især ved amning af nyfødte eller for tidligt fødte børn.

Det er ukendt, om irbesartan eller dets metabolitter udskilles i human mælk. De tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra rotteforsøg viser, at irbesartan eller dets metabolitter udskilles i mælk (se pkt. 5.3 for detaljer).

##### Fertilitet:

Irbesartan påvirkede ikke fertiliteten hos behandlede rotter eller deres afkom i doser op til det niveau, der fremkaldte de første tegn på toksicitet hos forældrene (se pkt. 5.3).

#### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. På baggrund af de farmakodynamiske egenskaber er det dog usandsynligt, at irbesartan vil påvirke denne evne. Ved bilkørsel eller betjening af maskiner skal der tages hensyn til, at der kan opstå svimmelhed og træthed under behandling.

#### 4.8 Bivirkninger

I placebokontrollerede forsøg med patienter med hypertension afveg den overordnede forekomst af bivirkninger med irbesartan (56,2%) ikke fra placebogruppernes (56,5%). Seponering på grund af kliniske eller laboratoriemæssige bivirkninger var mindre hyppig blandt irbesartanbehandlede patienter (3,3%) end blandt placebobehandlede (4,5%). Forekomst af bivirkninger var ikke relateret til dosis (inden for det anbefalede dosisområde), køn, alder, race eller varighed af behandling.

Hos diabetiske, hypertensive patienter med mikroalbuminuri og normal nyrefunktion indberettes ortostatisk svimmelhed og ortostatisk hypotension blandt 0,5% af patienterne (dvs ikke almindelig), men i større grad end med placebo.

Følgende tabel viser bivirkninger indberettet i placebokontrollerede forsøg, hvor 1965 hypertensive patienter har modtaget irbesartan. Termer mærket med stjerne (\*) henviser til bivirkninger, som yderligere er indberettet hos >2% af diabetiske, hypertensive patienter med kronisk nyreinsufficiens og udtalt proteinuri og i højere grad end med placebo.

Hyppigheden af bivirkninger anført nedenfor defineres i henhold til følgende konventioner: Meget almindelig ( $\geq 1/10$ ); almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); meget sjælden ( $< 1/10.000$ ). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Bivirkninger, der er indberettet efter markedsføring, er også anført. Disse bivirkninger stammer fra spontane rapporter.

##### *Immunsystemet:*

Ikke kendt: Overfølsomhedsreaktioner, fx angioødem, udslæt, urticaria

##### *Metabolisme og ernæring:*

Ikke kendt: Hyperkaliæmi

##### *Nervesystemet:*

Almindelig: Svimmelhed, ortostatisk svimmelhed\*

Ikke kendt: Vertigo, hovedpine

##### *Øre og labyrint:*

Ikke kendt: Tinnitus

##### *Hjerte:*

Ikke almindelig: Takykardi

##### *Vaskulære sygdomme:*

Almindelig: Ortostatisk hypotension\*

Ikke almindelig: Rødme

##### *Luftveje, thorax og mediastinum:*

Ikke almindelig: Hoste

##### *Mave-tarm-kanalen:*

Almindelig: Kvalme/opkastning

Ikke almindelig: Diarré, dyspepsi/halsbrand

Ikke kendt: Dysgeusia

#### *Lever og galdeveje:*

Ikke almindelig Gulst  
Ikke kendt: Hepatitis, abnorm leverfunktion

#### *Hud og subkutane væv:*

Ikke kendt: Leukocytoklastisk vaskulitis

#### *Knogler, led, muskler og bindevæv:*

Almindelig: Muskuloskeletale smerter\*  
Ikke kendt: Artralgi, myalgi (i nogle tilfælde forbundet med øgede niveauer af plasma-  
kreatinkinase), muskelkramper

#### *Nyrer og urinveje:*

Ikke kendt: Nedsat nyrefunktion, inklusive tilfælde af nyresvigt hos risikopatienter (se  
pkt. 4.4)

#### *Det reproduktive system og mammae:*

Ikke almindelig: Seksuel dysfunktion

#### *Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:*

Almindelig: Voldsom træthed  
Ikke almindelig: Brystsmerter

#### Undersøgelser:

Meget almindelig Hyperkaliæmi\* forekommer hyppigere blandt diabetiske patienter  
behandlet med irbesartan end med placebo. Hos diabetiske, hypertensive  
patienter med mikroalbuminuri og normal nyrefunktion sås hyperkaliæmi  
( $\geq 5,5$  mEq/l) hos 29,4% af patienterne i irbesartan 300 mg-gruppen og  
22% af patienterne i placebogruppen. Blandt diabetiske, hypertensive  
patienter med kronisk nyreinsufficiens og udtalt proteinuri sås  
hyperkaliæmi ( $\geq 5,5$  mEq/l) hos 46,3% af patienterne i irbesartangruppen  
og 26,3% af patienterne i placebogruppen.

Almindelig: Betydelige stigninger i plasma-creatininkinase rapporteredes hyppigt (1,7%)  
blandt irbesartanbehandlede patienter. Ingen af disse stigninger var  
forbundet med identificerbare kliniske muskelskeletale hændelser.  
Der er set fald i hæmoglobin, som ikke var klinisk signifikant, hos 1,7%  
(dvs almindelig) af de hypertensive patienter med fremskreden diabetisk  
nyresygdom behandlet med irbesartan.

#### Pædatrisk population:

I et randomiseret forsøg med 318 hypertensive børn og unge i aldersgruppen 6 til 16 år sås følgende  
bivirkninger i den 3-ugers dobbeltblinde fase: hovedpine (7,9%), hypotension (2,2%), svimmelhed  
(1,9%), hoste (0,9%). I den 26-ugers åbne periode i forsøget var de hyppigst observerede  
laboratoriemæssige abnormaliteter stigninger i creatinin (6,5%) og øgede kreatinkinase (CK)-værdier  
hos 2% af børnene.

## **4.9 Overdosering**

Erfaringerne med behandling af voksne, med doser op til 900 mg/dag i 8 uger, viste ingen toksicitet.  
De mest sandsynlige tegn på overdosering forventes at være hypotension og takykardi. Der kan også  
opstå bradykardi på grund af overdosering. Der foreligger ikke specifikke oplysninger om behandling  
af overdosering med Sabervel. Patienten skal monitoreres tæt, og behandlingen skal være  
symptomatisk og understøttende. Foreslåede tiltag omfatter induktion af opkastning og/eller gastrisk  
udskylning. Medicinsk kul kan være nyttigt til behandling af overdosering. Irbesartan fjernes ikke ved  
hæmodialyse.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: angiotensin II-antagonister, almindelige.

ATC-kode: C09C A04.

Virkningsmekanisme: Irbesartan er en potent, oral aktiv, selektiv angiotensin-II receptor (type AT<sub>1</sub>) antagonist. Stoffet antages at blokere alle virkninger af angiotensin-II, som bliver medieret af AT<sub>1</sub> receptoren, uafhængigt af angiotensin-II-syntesens kilde eller rute. Den selektive antagonisme mod angiotensin-II (AT<sub>1</sub>) receptorerne resulterer i en forhøjelse af plasma-renin- og angiotensin-II niveauerne og i nedsat aldosteron i plasma. Serum-kalium påvirkes ikke nævneværdigt, når irbesartan administreres alene ved de anbefalede doser. Irbesartan hæmmer ikke ACE (kininase-II), et enzym som producerer angiotensin-II og også nedbryder bradykinin til inaktive metabolitter.

Irbesartan kræver ingen metabolisk aktivering for at blive aktivt.

#### Klinisk effekt:

##### Hypertension

Irbesartan sænker blodtrykket med en minimal ændring af hjerteaktionen. Sænkning af blodtrykket er dosisafhængig ved éngangsdoser med tendens til udjævning ved doser over 300 mg. Doser på 150-300 mg, 1 gang i døgnet, giver en sænkning af det liggende eller siddende blodtryk i minimumpunktet (dvs. 24 timer efter dosering) som i gennemsnit er 8-13/5-8 mm Hg (systolisk/diastolisk) større end ved placebo-behandling.

Spidsreduktion af blodtrykket opnås 3-6 timer efter administration, og den blodtryksænkende effekt holder sig i mindst 24 timer. Efter 24 timer var blodtryksreduktionen 60-70% af den tilsvarende diastoliske og systoliske spidsrespons ved de anbefalede doser. 150 mg, 1 gang dagligt, gav minimums- og gennemsnitlig 24 timers respons svarende til samme døgndosis givet 2 gange dagligt. Irbesartan blodtryksænkende effekt er tydelig i løbet af 1-2 uger, og den maksimale effekt viser sig 4-6 uger efter behandlingsstart. Den antihypertensive virkning opretholdes ved langtidsbehandling. Efter ophør med behandling ændrer blodtrykket sig gradvist til baseline. Der er ikke observeret rebound-hypertension.

Den blodtryksænkende effekt af irbesartan og diuretika af thiazidtypen er additiv. Hos patienter, hvis blodtryk ikke kan kontrolleres tilfredsstillende med irbesartan alene, kan irbesartan suppleres med en lille dosis hydrochlorthiazid (12,5 mg), 1 gang dagligt. Dette resulterer i en yderligere placebo-korrigeret blodtryksreduktion på 7-10/3-6 mm Hg (systolisk/diastolisk) i gennemsnit. Virkningen af irbesartan afhænger ikke af alder eller køn. Ligesom for andre lægemidler, der påvirker renin-angiotensinsystemet, gælder det, at sorte hypertentionpatienter responderer betydeligt dårligere på irbesartanmonoterapi. Når irbesartan administreres samtidig med en lille dosis hydrochlorthiazid (fx 12,5 mg daglig) nærmer det antihypertensive respons hos sorte sig det, der forekommer hos hvide. Der er ingen klinisk vigtig effekt på serum-urinsyre eller urinsyreudskillelse.

##### Pædiatrisk population

Reduktion af blodtryk med 0,5 mg/kg (lav), 1,5 mg/kg (middel) og 4,5 mg/kg (høj) mål-titrerede doser af irbesartan evalueredes, over en periode på 3 uger, hos 318 børn og unge med hypertension eller med risiko for at udvikle hypertension (diabetes, familiær disposition for hypertension) i aldersgruppen 6 til 16 år. Efter de 3 uger var den gennemsnitlige reduktion fra baseline i det primære effektvariabel, dalniveau af systolisk blodtryk (SeSBP), 11,7 mmHg (lav dosis), 9,3 mmHg (middel dosis), 13,2 mmHg (høj dosis). Der var ingen åbenlyse forskelle mellem disse doser. Den justerede gennemsnitlige ændring i dalniveau af diastolisk blodtryk i siddende stilling (SeDBP) var som følger: 3,8 mmHg (lav dosis), 3,2 mmHg (middel dosis), 5,6 mmHg (høj dosis). I en efterfølgende 2-ugers periode, hvor patienterne gen-randomiseredes til aktiv behandling eller placebo, havde de patienter der fik placebo stigninger på 2,4 og 2,0 mmHg i SeSBP og SeDBP sammenlignet med henholdsvis +0,1 og -0,3 mmHg ændringer hos de patienter der modtog behandling med irbesartan uanset dosis (se pkt. 4.2).

##### Hypertensive patienter med type 2-diabetisk nyresygdom

IDNT studiet (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) har vist, at irbesartan nedsætter progression af nyresygdom hos patienter med kronisk nyre insufficiens og klinisk proteinuri. IDNT var et kontrolleret dobbelt-blindt morbiditets- og mortalitetsstudie, som sammenlignede irbesartan, amlodipin og placebo. Hos 1.715 hypertensive patienter med type 2-diabetes, proteinuri  $\geq 900$  mg/dag og serum-kreatininværdier i intervallet 1,0-3,0 mg/dl, evalueredes langtidseffekterne (median 2,6 år) ved irbesartan med henblik på progression af nyresygdom og totalmortalitet. Patienterne blev titreret fra 75 mg til en vedligeholdelsesdosis på 300 mg irbesartan, fra 2,5 mg til 10 mg amlodipin eller placebo i henhold til tolerance. I samtlige af behandlingsgrupperne fik patienterne typisk mellem 2 og 4 antihypertensive lægemidler (f.eks. diuretikum, betablokkere, alfablokkere) for at opnå en foruddefineret blodtryksværdi på  $\leq 135/85$  mmHg eller en 10 mmHg reduktion i systolisk tryk, hvis baseline var  $> 160$  mmHg. Tres procent (60%) af patienterne i placebogruppen nåede denne blodtryksværdi, medens tallet var henholdsvis 76% og 78% for irbesartan og amlodipin. Irbesartan reducerede signifikant den relative risiko i det kombinerede primære endepunkt med fordobling af serum-kreatinin, slutstadium af nyresygdom (ESRD) eller totalmortalitet. Ca. 33% af patienterne i irbesartan gruppen nåede det primære kombinerede nyreendepunkt sammenlignet med henholdsvis 39% og 41% i placebo- og amlodipin-gruppen (20% relativ risikoreduktion versus placebo ( $p= 0,024$ ) og 23% relativ risiko reduktion sammenlignet med amlodipin ( $p= 0,006$ ). Da de individuelle komponenter af det primære endepunkt blev analyseret, blev der ikke observeret nogen effekt ved total mortalitet, mens der sås en positiv tendens i reduktionen i ESRD og en signifikant reduktion i fordoblingen af serum-kreatinin.

Subgrupperopdelt efter køn, race, alder, varighed af diabetes, baseline-blodtryk, serum-kreatinin, og udskilleleshastighed af albumin blev undersøgt for behandlingseffekt. I subgrupper bestående af kvinder og sorte patienter, henholdsvis 32% og 26% af den samlede forsøgspopulation, sås der ingen evidens for nyrefordel, selvom sikkerhedsintervallerne ikke udelukker det. Der sås forøget hyppighed af ikke-fatal MI hos kvinder og en reduceret hyppighed af ikke-fatal MI hos mænd i irbesartan-gruppen versus det placebo-baserede regime. Alligevel var der ingen forskel blandt de tre grupper i den overordnede population, hvad angår det sekundære endepunkt af fatal og ikke-fatal kardiovaskulær hændelse. Der sås øget hyppighed af ikke fatal MI og slagtilfælde hos kvinder i det irbesartan-baserede regime versus det amlodipin-baserede regime, mens frekvensen af hospitalindlæggelse på grund af hjertefejl blev reduceret i den samlede population. Der er dog ikke identificeret nogen entydig forklaring for disse fund hos kvinder.

IRMA 2-studiet (Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2-diabetes Mellitus) viste, at irbesartan 300 mg forsinket progression til klinisk proteinuri hos patienter med mikroalbuminuri. IRMA 2 var et placebo-kontrolleret dobbeltblindt morbiditetsstudie med 590 patienter med type 2-diabetes, mikroalbuminuri (30-300 mg/dag) og normal nyrefunktion (serum-kreatinin  $\leq 1,5$  mg/dl hos mænd og  $< 1,1$  mg/dl hos kvinder). Studiet undersøgte langtidsvirkningerne (2 år) af irbesartan med henblik på progression til klinisk proteinuri (urinalbumin udskillelsesrate (UAER)  $> 300$  mg/dag, og en stigning i UAER på mindst 30% i forhold til baseline). Den foruddefinerede blodtryksværdi var  $\leq 135/85$  mmHg. Yderligere antihypertensive præparater (eksklusiv ACE-hæmmere, angiotensin II-receptor antagonist og dihydropyridin-calciumblokkere) blev tilføjet efter behov for at nå blodtryksmålet. De opnåede blodtryk var på samme niveau i alle behandlingsgrupper. Der var dog færre patienter i irbesartan-gruppen der fik 300 mg (5,2%) som nåede endepunktet, klinisk proteinuri, sammenlignet med placebo-gruppen (14,9%) og irbesartan-gruppen der fik 150 mg (9,7%), hvilket viste en relativ risikoreduktion på 70% versus placebo ( $p= 0,0004$ ) ved den højere dosis. Der sås ikke efterfølgende forbedringer i den glomerulærfiltrationshastighed (GFR) under behandlingen de første 3 måneder. Forhaling af progression til klinisk proteinuri var tydelig allerede efter 3 måneder og den varede ved gennem hele 2-års perioden. Regression til normo albuminuri ( $< 30$  mg/dag) forekom hyppigere i gruppen, der fik irbesartan 300 mg (34%) end i placebogruppen (21%).

Kombinationen af en ACE-hæmmer og en angiotensin II-receptorantagonist er undersøgt i to store randomiserede, kontrollerede studier (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) og VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).

ONTARGET var et studie med patienter, der havde en anamnese med kardiovaskulær eller

cerebrovaskulær sygdom, eller som havde type 2-diabetes mellitus med tegn på organpåvirkning. VA NEPHRON-D var et studie med patienter med type 2-diabetes mellitus og diabetisk nefropati. Disse studier viste ikke signifikant bedre effekt på renal og/eller kardiovaskulære mål og mortalitet sammenlignet med monoterapi, mens en øget risiko for hyperkaliæmi, akut nyrepåvirkning og/eller forhøjet blodtryk observeredes. På baggrund af de fælles farmakodynamiske egenskaber er disse resultater også relevante for andre ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister. ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister bør derfor ikke anvendes samtidigt hos patienter med diabetisk nefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var et studie, der skulle undersøge fordelene ved at tilføje aliskiren til standardbehandling med en ACE-hæmmer eller en angiotensin II-receptorantagonist hos patienter med type 2-diabetes mellitus og kronisk nyresygdom, kardiovaskulær sygdom eller begge. Dette studie blev afsluttet tidligt pga. en øget risiko for bivirkninger. Både kardiovaskulære dødsfald og apopleksi var numerisk hyppigere forekommende i aliskiren-gruppen end i placebogruppen, og bivirkninger og relevante alvorlige bivirkninger (såsom hyperkaliæmi, hypotension og nedsat nyrefunktion) blev rapporteret hyppigere i aliskiren-gruppen end i placebogruppen.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Efter oral administration absorberes irbesartan godt: studier af absolut biotilgængelighed gav værdier på ca. 60-80%. Samtidig fødeindtagelse har ingen nævneværdig indflydelse på irbesartans biotilgængelighed. Plasmaproteinbindingen er ca. 96% med ubetydelig binding til cellulære blodkomponenter. Fordelingsvolumenet er 53-93 liter. Efter oral eller intravenøs administration af  $^{14}\text{C}$  irbesartan, kan 80-85% af den cirkulerende radioaktivitet i plasma tilskrives uomdannet irbesartan. Irbesartan omdannes i leveren ved konjugering som glucuronid og ved oxidation. Den vigtigste cirkulerende metabolit er glucuronidet af irbesartan (ca. 6%). *In vitro*-undersøgelser viser, at irbesartan primært oxideres af cytokrom P450 enzymet CYP2C9. Isoenzym CYP3A4 har kun ubetydelig effekt. Irbesartan udviser lineær og dosisproportional farmakokinetik i dosisinterval på 10-600 mg. Der blev observeret en mindre end proportional øgning af oral absorption ved doser over 600 mg (2 gange den maksimale anbefalede dosis). Årsagen til dette er ukendt. Spidskoncentrationen i plasma opnås 1,5-2 timer efter oral administration. Total body- og nyre-clearance er henholdsvis 157-176 og 3-3,5 ml/min. Den terminale halveringstid for irbesartan er 11-15 timer. Steady-state plasmakoncentrationen nås i løbet af 3 dage efter påbegyndelse af behandling 1 gang dagligt. Der er set en begrænset akkumulering af irbesartan (< 20%) i plasma efter gentagne doseringer, en gang dagligt. Der er i en undersøgelse af kvindelige, hypertensive patienter observeret noget højere plasmakoncentrationer af irbesartan. Der var dog ingen forskel på halveringstid og akkumulering. Dosisjustering er ikke nødvendig hos kvindelige patienter. Irbesartan AUC- og C<sub>max</sub>-værdier var også noget større hos ældre patienter (≥ 65 år) end hos yngre patienter (18-40 år). Den terminale halveringstid ændredes dog ikke signifikant. Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter.

Irbesartan og dets metabolitter udskilles gennem både galde og nyrer. Efter enten oral eller intravenøs administration af  $^{14}\text{C}$  irbesartan, genfindes ca. 20% radioaktivitet i urinen og resten i afføringen. Mindre end 2% af dosis udskilles uomdannet i urinen som irbesartan.

### Pædiatrisk population

Farmakokinetik af irbesartan evalueredes hos 23 hypertensive børn efter administration af enkeltdosis irbesartan og gentagne doser irbesartan (2 mg/kg) i doser på op til maksimalt 150 mg dagligt i 4 uger. Af de 23 børn var 21 evaluérbare med hensyn til farmakokinetisk sammenligning med voksne (12 børn over 12 år, 9 børn mellem 6 og 12 år). Resultaterne viste, at C<sub>max</sub>, AUC og clearance var sammenlignelig med det hos voksne der er blevet behandlet med 150 mg irbesartan daglig. Der sås en begrænset akkumulering af irbesartan (18%) i plasma ved gentagen dosering 1 gang dagligt til børn.

Nedsat nyrefunktion: Irbesartans farmakokinetiske parametre ændres ikke væsentligt hos patienter med nedsat nyrefunktion eller i hæmodialyse. Irbesartan fjernes ikke ved hæmodialyse.

Nedsat leverfunktion: Irbesartans farmakokinetiske parametre ændres ikke væsentligt hos patienter med mild/moderat cirrhose.

Der er ikke foretaget undersøgelser af patienter med alvorligt nedsat leverfunktion.

### **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Der var ikke tegn på abnorm systemisk toksicitet eller målorgan-toksicitet ved klinisk relevante doser. I ikke-kliniske sikkerhedsstudier forårsagede høje doser af irbesartan ( $\geq 250$  mg/kg/dag hos rotter og  $\geq 100$  mg/kg/dag hos marekatte) en reduktion af røde blodlegeme-parametre (erythrocytter, hæmoglobin, hæmatokrit). Ved meget høje doser ( $\geq 500$  mg/kg/dag) inducerede irbesartan degenerative ændringer i nyren hos rotter og marekatte (så som interstitiel nefritis, tubulær udvidelse, basofile tubuli, øget plasmakoncentration af urinstof og kreatinin). Dette betragtes som værende en sekundær effekt af stoffets hypotensive virkning, som medførte nedsat renal perfusion. Herudover inducerede irbesartan hyperplasi/hypertrofi af de juxtaglomerulære celler (hos rotte ved  $\geq 90$  mg/kg/dag, hos marekatte ved  $\geq 10$  mg/kg/dag). Alle disse ændringer betragtedes som forårsaget af irbesartans farmakologiske virkning. Ved terapeutiske doser af irbesartan hos mennesker synes hyperplasi/hypertrofi af de renale juxtaglomerulære celler ikke at have nogen relevans.

Der var ingen tegn på mutagenecitet, clastogenecitet eller karcinogenecitet. Fertilitet og reproduktionsevne blev ikke påvirket i studier med han- og hunrotter, selv ved orale doser af irbesartan, der fremkaldte nogen toksicitet hos forældrene (fra 50-650 mg/kg/dag), herunder mortalitet ved den højeste dosis. Der blev ikke observeret signifikante forandringer i antallet af corpora lutea, implantater eller levende fostre. Irbesartan påvirkede ikke overlevelse, udvikling eller reproduktion hos afkommet. Dyrestudier indikerer, at radioaktivt mærket irbesartan kan påvises i rotte- og kaninfostre. Irbesartan udskilles i mælken hos diegivende rotter.

I dyrestudier med irbesartan sås forbigående toksisk effekt (øget nyrebækken kavitation, hydroureter eller subkutant ødem) hos rottefostre. Denne toksiske effekt forsvandt efter fødslen. Hos kaniner sås der abort eller tidlig resorption ved doser som forårsagede signifikant maternel toksicitet, inklusive mortalitet. Der blev ikke observeret teratogen effekt hos hverken rotter eller kaniner.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### Tabletterne:

Lactosemonohydrat  
Mikrokrystallinsk cellulose  
Croscarmellosenatrium  
silica kolloid vandfri  
Hypromellose  
Magnesiumstearat.

#### Filmovertræk:

Hypromellose  
Titandioxid (E171)  
Macrogol 400

### **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

4 år.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

#### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Æsker med 28, 56, 90 eller 98 filmovertrukne tabletter i PVC/PVDC-aluminium/PVDC blistere.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

#### **6.6 Regler for destruktion**

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

### **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

### **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE**

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

### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første Markedsføringstilladelse : 13 April 2012

### **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

## **A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**

### Navn og adresse på fremstillerne ansvarlige for batchfrigivelse

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

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

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet er receptpligtigt

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

### Lægemiddelovervågningssystem

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at det lægemiddelovervågningssystem, som er beskrevet i modul 1.8.1 i markedsføringstilladelsen, er på plads og fungerer før og under markedsføringen af lægemidlet.

### Risikostyringsprogram (RMP)

Ikke relevant.

### PSUR'er

Tidsplanen for indsendelse af PSUR skal følge tidsplanen for referencelægemidlets indsendelse af PSUR.

- **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

Ikke relevant.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE EMBALLAGE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Sabervel 75 mg filmovertrukne tabletter  
irbesartan

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 75 mg irbesartan

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indholdsstoffer: indeholder også lactosemonohydrat.  
Se indlægsseddel for yderligere information

**4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)**

28 filmovertrukne tabletter  
56 filmovertrukne tabletter  
90 filmovertrukne tabletter  
98 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse. Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP:

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Sabervel 75 mg

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Sabervel 75 mg filmovertrukne tabletter  
irbesartan

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pharmathen S.A.

**3. UDLØBSDATO**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE EMBALLAGE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Sabervel 150 mg filmovertrukne tabletter  
irbesartan

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 150 mg irbesartan

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indholdsstoffer: indeholder også lactosemonohydrat.  
Se indlægsseddel for yderligere information

**4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)**

28 filmovertrukne tabletter  
56 filmovertrukne tabletter  
90 filmovertrukne tabletter  
98 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse. Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP:

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Sabervel 150 mg

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Sabervel 150 mg fillovertrukne tabletter  
irbesartan

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pharmathen S.A.

**3. UDLØBSDATO**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE EMBALLAGE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Sabervel 300 mg filmovertrukne tabletter  
irbesartan

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 300 mg irbesartan

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indholdsstoffer: indeholder også lactosemonohydrat.  
Se indlægsseddel for yderligere information

**4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)**

28 filmovertrukne tabletter  
56 filmovertrukne tabletter  
90 filmovertrukne tabletter  
98 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse. Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP:

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Sabervel 300 mg

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Sabervel 300 mg fillovertrukne tabletter  
irbesartan

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pharmathen S.A.

**3. UDLØBSDATO**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

**INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN**  
**Sabervel 75 mg filmovertrukne tabletter**  
Irbesartan

**Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at tage medicinen.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Sabervel til dig personligt. Lad derfor være med at give Sabervel til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

**Oversigt over indlægssedlen:**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Sabervel
3. Sådan skal du tage Sabervel
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Yderligere oplysninger

**1. VIRKNING OG ANVENDELSE**

Sabervel tilhører en medicingruppe, der kaldes angiotensin II-receptorantagonister. Angiotensin-II er et stof, der produceres i kroppen, og som binder sig til receptorer i blodårerne og får dem til at trække sig sammen. Dette medfører, at blodtrykket øges. Sabervel forebygger at angiotensin-II binder sig til disse receptorer. Derved afslappes blodårerne, og blodtrykket falder.

Sabervel mindsker faldende nyrefunktionen hos patienter med forhøjet blodtryk og type 2-diabetes. Sabervel anvendes til voksne patienter

- til at behandle forhøjet blodtryk (*hypertension*)
- til at beskytte nyrerne hos patienter med for højt blodtryk, type 2-diabetes og blodprøver, der viser nedsat nyrefunktion.

**2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT TAGE SABERVEL**

**Tag ikke Sabervel:**

- hvis du er **overfølsom** (allergisk) over for irbesartan eller et af de øvrige indholdsstoffer i Sabervel.
- hvis du er **længere end 3 måneder henne i din graviditet**. (Det er også bedre at lade være med at tage Sabervel i begyndelsen af graviditeten - se afsnittet om graviditet)
- hvis du har sukkersyge eller nedsat nyrefunktion, og du også tager et blodtryksænkende lægemiddel, der indeholder aliskiren

**Advarsler og forsigtighedsregler**

**Kontakt lægen før du tager Sabervel:**

- hvis du får **hyppig opkastning eller diarré**
- hvis du lider af **nyreproblemer**
- hvis du lider af **hjerterproblemer**
- hvis du får Sabervel for **diabetisk nyresygdom**. I dette tilfælde kan lægen tage regelmæssige blodprøver med særlig henblik på at måle kaliumniveauet i blodet, hvis nyrefunktionen er nedsat.
- hvis du skal **opereres** eller **bedøves**.
- hvis du samtidig tager et af følgende lægemidler til behandling af for højt blodtryk:
  - en ACE-hæmmer (f.eks. enalapril, lisinopril, ramipril), især hvis du har nyreproblemer i forbindelse med sukkersyge
  - aliskiren

Din læge vil eventuelt måle din nyrefunktion, dit blodtryk og elektrolytter (f.eks. kalium) i dit blod med jævne mellemrum.

Se også information under overskriften ”**Tag ikke Sabervel:**”

Du skal fortælle det til din læge, hvis du tror du er gravid eller planlægger at blive gravid. Sabervel bør ikke bruges tidligt i graviditeten, og du må ikke tage Sabervel, hvis du er længere end 3 måneder henne i din graviditet, da det kan skade dit barn alvorligt, hvis det bruges i den periode (se afsnittet om graviditet).

### **Brug til børn**

Dette lægemiddel bør ikke anvendes til børn og unge (under 18 år), da sikkerhed og virkning ikke er blevet fuldstændig klarlagt.

### **Brug af anden medicin sammen med Sabervel**

Fortæl altid det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

Det er muligt, at lægen er nødt til at ændre din dosis og/eller tage andre forholdsregler:

Hvis du samtidig tager en ACE-hæmmer eller aliskiren (se også information under overskrifterne ”Tag ikke Sabervel” og ”Advarsler og forsigtighedsregler”).

### **Det kan være nødvendigt at tage blodprøver, hvis du tager:**

- kaliumtilskud
- salterstatninger, der indeholder kalium
- kaliumsparende medicin (som visse vanddrivende lægemidler)
- medicin, der indeholder lithium

Hvis du tager en bestemt slags smertestillende medicin, der kaldes non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler, kan virkningen af irbesartan nedsættes.

### **Brug af Sabervel sammen med mad og drikke**

Sabervel kan tages med og uden mad.

### **Graviditet og amning**

#### **Graviditet**

Spørg din læge eller apotek til råds, før du bruger nogen form for medicin. Du skal fortælle det til din læge, hvis du tror du er gravid eller planlægger at blive gravid; din læge vil normalt anbefale, at du stopper med at tage Sabervel, inden du bliver gravid, eller så snart du ved, at du er gravid og vil anbefale, at du tager anden medicin i stedet for Sabervel. Du bør ikke tage Sabervel i begyndelsen af graviditeten, og du må ikke tage det, hvis du er længere end 3 måneder henne i din graviditet, da det kan skade dit barn alvorligt, hvis du tager det efter tredje måned af graviditeten.

#### **Amning**

Fortæl det til lægen, hvis du ammer eller skal til at amme. Sabervel anbefales ikke til ammende mødre, og lægen vil sædvanligvis vælge en anden behandling til dig, hvis du ønsker at amme dit barn, især hvis dit barn er nyfødt eller født for tidligt.

#### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Det er ikke undersøgt om Sabervel påvirker evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Sabervel påvirker sandsynligvis ikke din evne til at køre bil eller betjene maskiner. Men man kan opleve svimmelhed eller træthed, når man behandles for forhøjet blodtryk. Hvis du oplever svimmelhed eller træthed, bør du kontakte lægen, inden du kører bil eller betjener maskiner.

### **Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i Sabervel**

**Sabervel indeholder lactose.** Kontakt lægen, før du tager denne medicin, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

### 3. SÅDAN SKAL DU TAGE SABERVEL

Tag altid Sabervel nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apoteket.

#### **Sådan tages tabletterne**

Sabervel skal tages **gennem munden**. Tabletterne skal synkes med en tilstrækkelig mængde væske (for eksempel 1 glas vand). Du kan tage Sabervel med eller uden mad. Prøv at tage medicinen på ca. samme tidspunkt hver dag. Det er vigtigt, at du fortsætter med at tage Sabervel, indtil lægen siger du kan stoppe.

- **Patienter med højt blodtryk**  
Den sædvanlige dosis er 150 mg 1 gang dagligt. Dosis kan senere øges til 300 mg 1 gang dagligt afhængig af blodtryksmålingerne.
- **Patienter med højt blodtryk og type 2-diabetes med nyresygdom**  
Hos patienter med højt blodtryk og type 2 diabetes er 300 mg 1 gang dagligt den foretrukne vedligeholdelsesdosis til behandling af ledsagende nyresygdom.

Lægen kan anbefale en lavere dosis, specielt til patienter, som bliver behandlet med **hæmodialyse** eller til ældre patienter **over 75 år**.

Den maksimale blodtryksnedsættende virkning skal være nået 4-6 uger efter behandlingsstart.

#### **Hvis du har taget for meget Sabervel**

Hvis du ved et uheld har taget for mange tabletter, skal du omgående kontakte lægen.

#### **Børn må ikke tage Sabervel**

Sabervel må ikke gives til børn under 18 år. Du skal straks kontakte lægen, hvis et barn får indtaget én eller flere tabletter.

#### **Hvis du har glemt at tage Sabervel**

Hvis du har glemt at tage en dosis, skal du blot tage den næste til sædvanlig tid. Tag ikke dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Spørg lægen eller apoteket hvis der er noget, du er i tvivl om eller følger dig usikker på.

### 4. BIVIRKNINGER

Sabervel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Nogle af disse bivirkninger kan være alvorlige og kan kræve medicinsk behandling.

Som ved anden medicin af samme type, er der hos patienter, der har modtaget behandling med irbesartan, rapporteret sjældne tilfælde af allergiske hudreaktioner (udslæt, nældefeber) samt opsvulmet ansigt, læber og/eller tunge. Hvis du får et eller flere af disse symptomer eller får åndenød, **skal du holde op med at tage Sabervel og straks søge lægehjælp.**

Nedenstående bivirkningers hyppighed angives på følgende måde:

Meget almindelig: 1 ud af 10 patienter eller flere

Almindelig: mindst 1 ud af 100 og færre end 1 ud af 10 patienter

Ikke almindelig: mindst 1 ud af 1000 og færre end 1 ud af 100 patienter

Følgende bivirkninger blev indberettet i kliniske forsøg med patienter, der fik irbesartan:

- Meget almindeligt: hvis du har højt blodtryk og type 2 diabetes med nyresygdom, kan blodprøver vise, at du har for meget kalium i blodet.

- Almindeligt: svimmelhed, kvalme/opkastning, træthed og blodprøver, der viser en forhøjet mængde af et enzym, der måler muskel- og hjertefunktionen (kreatinin-kinase-enzym). Der er hos patienter med forhøjet blodtryk og type 2-diabetes med nyresygdom også indberettet svimmelhed, når man rejser sig op fra liggende eller siddende stilling, lavt blodtryk når man rejser sig op fra liggende eller siddende stilling, led- og muskelsmerter og en nedsat mængde protein i de røde blodlegemer (hæmoglobin).
- Ikke almindeligt: hurtig hjerterytme, rødme, hoste, diarré, fordøjelsesbesvær/halsbrand, seksuelle problemer, brystsmarter.

Der er indberettet bivirkninger efter markedsføring af irbesartan. Bivirkninger, hvor hyppigheden ikke er kendt, er: følelse af, at omgivelserne kører rundt, hovedpine, smagsforstyrrelser, ringen for ørerne, muskelkramper, led- og muskelsmerter, unormal leverfunktion, gulsot (hvor huden og/eller det hvide i øjnene bliver gulfarvet), forhøjet mængde af kalium i blodet, nedsat nyrefunktion samt betændelseslignende tilstand i de små blodkar, der primært påvirker huden (en tilstand der kaldes leukocytoklastisk vaskulitis). Der er i sjældne tilfælde også indberettet gulsot (gulfarvning af huden og/eller det hvide i øjnene).

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

## 5. OPBEVARING

Opbevares utilgængeligt for børn.

Tag ikke Sabervel efter den udløbsdato, der står på pakningen. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg på apoteket hvordan du skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## 6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

### Sabervel indeholder:

- Aktivt stof: irbesartan. Hver filmovertrukken Sabervel-tablet 75 mg indeholder 75 mg irbesartan
- Øvrige indholdsstoffer:  
Tabletterne: lactosemonohydrat, mikrokrySTALLINSK cellulose, croscarmellosenatrium, silica kolloid vandfri, hypromellose, magnesiumstearat,  
Filmovertræk: hypromellose, titandioxid (E171), macrogol 400.

### Udseende og pakningstørrelser

Sabervel 75 mg filmovertrukne tabletter er hvide, konkave, runde, filmovertrukne tabletter med 7 mm diameter

Sabervel 75 mg filmovertrukne tabletter leveres i blisterpakninger à 28, 56, 90 eller 98 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### Indehaveren af markedsføringstilladelsen:

Pharmathen S.A,  
6 Dervenakion Str.,  
15351 Pallini, Attiki, Grækenland

### Fremstiller:

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

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

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

Hvis du vil have yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

Portfarma ehf.  
Tel: +354 534 4030

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

Portfarma ehf.  
Tel: +354 534 4030

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

Portfarma ehf.  
Tlf: +354 534 4030

**Malta**

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

**Deutschland**

Glenmark Arzneimittel GmbH  
Tel: +49 8142 44392 0

**Nederland**

Glenmark Generics B.V.  
Tel: 0031 20 5226030

**Eesti (Estonia)**

Portfarma ehf.  
Tel: +354 534 4030

**Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

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

**Ireland**

Aspire Pharma Limited

**Slovenija**

Pharmathen S.A.

Tel: +44(0)1730 234527

**Ísland**

Portfarma ehf.

Tel: +354 534 4030

**Italia**

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 65 067

**Κύπρος**

C.V. MEDILINE LTD

Τηλ: +357 25761699

**Latvija**

Portfarma ehf.

Tel: +354 534 4030

Tel: +30 210 66 65 067

**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

**Denne indlægsseddel blev senest godkendt den**

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>

**INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN**  
**Sabervel 150 mg filmovertrukne tabletter**  
Irbesartan

**Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at tage medicinen.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Sabervel til dig personligt. Lad derfor være med at give Sabervel til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

**Oversigt over indlægssedlen:**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Sabervel
3. Sådan skal du tage Sabervel
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Yderligere oplysninger

## **1. VIRKNING OG ANVENDELSE**

Sabervel tilhører en medicingruppe, der kaldes angiotensin II-receptorantagonister. Angiotensin-II er et stof, der produceres i kroppen, og som binder sig til receptorer i blodårerne og får dem til at trække sig sammen. Dette medfører, at blodtrykket øges. Sabervel forebygger at angiotensin-II binder sig til disse receptorer. Derved afslappes blodårerne, og blodtrykket falder.

Sabervel mindsker faldende nyrefunktionen hos patienter med forhøjet blodtryk og type 2-diabetes. Sabervel anvendes til voksne patienter

- til at behandle forhøjet blodtryk (*hypertension*)
- til at beskytte nyrerne hos patienter med for højt blodtryk, type 2-diabetes og blodprøver, der viser nedsat nyrefunktion.

## **2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT TAGE SABERVEL**

**Tag ikke Sabervel:**

- hvis du er **overfølsom** (allergisk) over for irbesartan eller et af de øvrige indholdsstoffer i Sabervel.
- hvis du er **længere end 3 måneder henne i din graviditet**. (Det er også bedre at lade være med at tage Sabervel i begyndelsen af graviditeten - se afsnittet om graviditet)
- hvis du har sukkersyge eller nedsat nyrefunktion, og du også tager et blodtryksænkende lægemiddel, der indeholder aliskiren

### **Advarsler og forsigtighedsregler**

**Kontakt lægen før du tager Sabervel:**

- hvis du får **hyppig opkastning eller diarré**
- hvis du lider af **nyreproblemer**
- hvis du lider af **hjerterproblemer**
- hvis du får Sabervel for **diabetisk nyresygdom**. I dette tilfælde kan lægen tage regelmæssige blodprøver med særlig henblik på at måle kaliumniveauet i blodet, hvis nyrefunktionen er nedsat.
- hvis du skal **opereres** eller **bedøves**.
- hvis du samtidig tager et af følgende lægemidler til behandling af for højt blodtryk:
  - en ACE-hæmmer (f.eks. enalapril, lisinopril, ramipril), især hvis du har nyreproblemer i forbindelse med sukkersyge
  - aliskiren

Din læge vil eventuelt måle din nyrefunktion, dit blodtryk og elektrolytter (f.eks. kalium) i dit blod med jævne mellemrum.

Se også information under overskriften ”**Tag ikke Sabervel:**”

Du skal fortælle det til din læge, hvis du tror du er gravid eller planlægger at blive gravid. Sabervel bør ikke bruges tidligt i graviditeten, og du må ikke tage Sabervel, hvis du er længere end 3 måneder henne i din graviditet, da det kan skade dit barn alvorligt, hvis det bruges i den periode (se afsnittet om graviditet).

### **Brug til børn**

Dette lægemiddel bør ikke anvendes til børn og unge (under 18 år), da sikkerhed og virkning ikke er blevet fuldstændig klarlagt.

### **Brug af anden medicin sammen med Sabervel**

Fortæl altid det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

Det er muligt, at lægen er nødt til at ændre din dosis og/eller tage andre forholdsregler:

Hvis du samtidig tager en ACE-hæmmer eller aliskiren (se også information under overskrifterne ”Tag ikke Sabervel” og ”Advarsler og forsigtighedsregler”).

### **Det kan være nødvendigt at tage blodprøver, hvis du tager:**

- kaliumtilskud
- salterstatninger, der indeholder kalium
- kaliumsparende medicin (som visse vanddrivende lægemidler)
- medicin, der indeholder lithium

Hvis du tager en bestemt slags smertestillende medicin, der kaldes non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler, kan virkningen af irbesartan nedsættes.

### **Brug af Sabervel sammen med mad og drikke**

Sabervel kan tages med og uden mad.

### **Graviditet og amning**

#### **Graviditet**

Spørg din læge eller apotek til råds, før du bruger nogen form for medicin. Du skal fortælle det til din læge, hvis du tror du er gravid eller planlægger at blive gravid; din læge vil normalt anbefale, at du stopper med at tage Sabervel, inden du bliver gravid, eller så snart du ved, at du er gravid og vil anbefale, at du tager anden medicin i stedet for Sabervel. Du bør ikke tage Sabervel i begyndelsen af graviditeten, og du må ikke tage det, hvis du er længere end 3 måneder henne i din graviditet, da det kan skade dit barn alvorligt, hvis du tager det efter tredje måned af graviditeten.

#### **Amning**

Fortæl det til lægen, hvis du ammer eller skal til at amme. Sabervel anbefales ikke til ammende mødre, og lægen vil sædvanligvis vælge en anden behandling til dig, hvis du ønsker at amme dit barn, især hvis dit barn er nyfødt eller født for tidligt.

#### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Det er ikke undersøgt om Sabervel påvirker evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Sabervel påvirker sandsynligvis ikke din evne til at køre bil eller betjene maskiner. Men man kan opleve svimmelhed eller træthed, når man behandles for forhøjet blodtryk. Hvis du oplever svimmelhed eller træthed, bør du kontakte lægen, inden du kører bil eller betjener maskiner.

### **Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i Sabervel**

**Sabervel indeholder lactose.** Kontakt lægen, før du tager denne medicin, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

### 3. SÅDAN SKAL DU TAGE SABERVEL

Tag altid Sabervel nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apoteket.

#### **Sådan tages tabletterne**

Sabervel skal tages **gennem munden**. Tabletterne skal synkes med en tilstrækkelig mængde væske (for eksempel 1 glas vand). Du kan tage Sabervel med eller uden mad. Prøv at tage medicinen på ca. samme tidspunkt hver dag. Det er vigtigt, at du fortsætter med at tage Sabervel, indtil lægen siger du kan stoppe.

- **Patienter med højt blodtryk**  
Den sædvanlige dosis er 150 mg 1 gang dagligt. Dosis kan senere øges til 300 mg 1 gang dagligt afhængig af blodtryksmålingerne.
- **Patienter med højt blodtryk og type 2-diabetes med nyresygdom**  
Hos patienter med højt blodtryk og type 2 diabetes er 300 mg 1 gang dagligt den foretrukne vedligeholdelsesdosis til behandling af ledsagende nyresygdom.

Lægen kan anbefale en lavere dosis, specielt til patienter, som bliver behandlet med **hæmodialyse** eller til ældre patienter **over 75 år**.

Den maksimale blodtryksnedsættende virkning skal være nået 4-6 uger efter behandlingsstart.

#### **Hvis du har taget for meget Sabervel**

Hvis du ved et uheld har taget for mange tabletter, skal du omgående kontakte lægen.

#### **Børn må ikke tage Sabervel**

Sabervel må ikke gives til børn under 18 år. Du skal straks kontakte lægen, hvis et barn får indtaget én eller flere tabletter.

#### **Hvis du har glemt at tage Sabervel**

Hvis du har glemt at tage en dosis, skal du blot tage den næste til sædvanlig tid. Tag ikke dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Spørg lægen eller apoteket hvis der er noget, du er i tvivl om eller følger dig usikker på.

### 4. BIVIRKNINGER

Sabervel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Nogle af disse bivirkninger kan være alvorlige og kan kræve medicinsk behandling.

Som ved anden medicin af samme type, er der hos patienter, der har modtaget behandling med irbesartan, rapporteret sjældne tilfælde af allergiske hudreaktioner (udslæt, nældefeber) samt opsvulmet ansigt, læber og/eller tunge. Hvis du får et eller flere af disse symptomer eller får åndenød, **skal du holde op med at tage Sabervel og straks søge lægehjælp.**

Nedenstående bivirkningers hyppighed angives på følgende måde:

Meget almindelig: 1 ud af 10 patienter eller flere

Almindelig: mindst 1 ud af 100 og færre end 1 ud af 10 patienter

Ikke almindelig: mindst 1 ud af 1000 og færre end 1 ud af 100 patienter

Følgende bivirkninger blev indberettet i kliniske forsøg med patienter, der fik irbesartan:

- Meget almindeligt: hvis du har højt blodtryk og type 2 diabetes med nyresygdom, kan blodprøver vise, at du har for meget kalium i blodet.

- Almindeligt: svimmelhed, kvalme/opkastning, træthed og blodprøver, der viser en forhøjet mængde af et enzym, der måler muskel- og hjertefunktionen (kreatinin-kinase-enzym). Der er hos patienter med forhøjet blodtryk og type 2-diabetes med nyresygdom også indberettet svimmelhed, når man rejser sig op fra liggende eller siddende stilling, lavt blodtryk når man rejser sig op fra liggende eller siddende stilling, led- og muskelsmerter og en nedsat mængde protein i de røde blodlegemer (hæmoglobin).
- Ikke almindeligt: hurtig hjerterytme, rødme, hoste, diarré, fordøjelsesbesvær/halsbrand, seksuelle problemer, brystsmarter.

Der er indberettet bivirkninger efter markedsføring af irbesartan. Bivirkninger, hvor hyppigheden ikke er kendt, er: følelse af, at omgivelserne kører rundt, hovedpine, smagsforstyrrelser, ringen for ørerne, muskelkramper, led- og muskelsmerter, unormal leverfunktion, gulsot (hvor huden og/eller det hvide i øjnene bliver gulfarvet), forhøjet mængde af kalium i blodet, nedsat nyrefunktion samt betændelseslignende tilstand i de små blodkar, der primært påvirker huden (en tilstand der kaldes leukocytoklastisk vaskulitis). Der er i sjældne tilfælde også indberettet gulsot (gulfarvning af huden og/eller det hvide i øjnene).

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

## 5. OPBEVARING

Opbevares utilgængeligt for børn.

Tag ikke Sabervel efter den udløbsdato, der står på pakningen. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg på apoteket hvordan du skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## 6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

### Sabervel indeholder:

- Aktivt stof: irbesartan. Hver filmovertrukken Sabervel-tablet 150 mg indeholder 150 mg irbesartan
- Øvrige indholdsstoffer:  
Tabletterne: lactosemonohydrat, mikrokrySTALLinsk cellulose, croscarmellosenatrium, silica kolloid vandfri, hypromellose, magnesiumstearat,  
Filmovertræk: hypromellose, titandioxid (E171), macrogol 400.

### Udseende og pakningstørrelser

Sabervel 150 mg filmovertrukne tabletter er hvide, konkave, runde, filmovertrukne tabletter med 9 mm diameter

Sabervel 150 mg filmovertrukne tabletter leveres i blisterpakninger à 28, 56, 90 eller 98 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### Indehaveren af markedsføringstilladelsen:

Pharmathen S.A,  
6 Dervenakion Str.,  
15351 Pallini, Attiki, Grækenland

**Fremstiller:**

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

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

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

Hvis du vil have yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

Portfarma ehf.  
Tel: +354 534 4030

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

Portfarma ehf.  
Tel: +354 534 4030

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

Portfarma ehf.  
Tlf: +354 534 4030

**Malta**

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

**Deutschland**

Glenmark Arzneimittel GmbH  
Tel: +49 8142 44392 0

**Nederland**

Glenmark Generics B.V.  
Tel: 0031 20 5226030

**Eesti (Estonia)**

Portfarma ehf.  
Tel: +354 534 4030

**Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

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

**Ireland****Slovenija**

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

**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

**Denne indlægsseddel blev senest godkendt den**

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>

**INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN**  
**Sabervel 300 mg filmovertrukne tabletter**  
Irbesartan

**Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at tage medicinen.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Sabervel til dig personligt. Lad derfor være med at give Sabervel til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

**Oversigt over indlægssedlen:**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Sabervel
3. Sådan skal du tage Sabervel
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Yderligere oplysninger

## **1. VIRKNING OG ANVENDELSE**

Sabervel tilhører en medicingruppe, der kaldes angiotensin II-receptorantagonister. Angiotensin-II er et stof, der produceres i kroppen, og som binder sig til receptorer i blodårerne og får dem til at trække sig sammen. Dette medfører, at blodtrykket øges. Sabervel forebygger at angiotensin-II binder sig til disse receptorer. Derved afslappes blodårerne, og blodtrykket falder.

Sabervel mindsker faldende nyrefunktionen hos patienter med forhøjet blodtryk og type 2-diabetes. Sabervel anvendes til voksne patienter

- til at behandle forhøjet blodtryk (*hypertension*)
- til at beskytte nyrerne hos patienter med for højt blodtryk, type 2-diabetes og blodprøver, der viser nedsat nyrefunktion.

## **2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT TAGE SABERVEL**

**Tag ikke Sabervel:**

- hvis du er **overfølsom** (allergisk) over for irbesartan eller et af de øvrige indholdsstoffer i Sabervel.
- hvis du er **længere end 3 måneder henne i din graviditet**. (Det er også bedre at lade være med at tage Sabervel i begyndelsen af graviditeten - se afsnittet om graviditet)
- hvis du har sukkersyge eller nedsat nyrefunktion, og du også tager et blodtrykssænkende lægemiddel, der indeholder aliskiren

### **Advarsler og forsigtighedsregler**

**Kontakt lægen før du tager Sabervel:**

- hvis du får **hyppig opkastning eller diarré**
- hvis du lider af **nyreproblemer**
- hvis du lider af **hjerterproblemer**
- hvis du får Sabervel for **diabetisk nyresygdom**. I dette tilfælde kan lægen tage regelmæssige blodprøver med særlig henblik på at måle kaliumniveauet i blodet, hvis nyrefunktionen er nedsat.
- hvis du skal **opereres** eller **bedøves**.
- hvis du samtidig tager et af følgende lægemidler til behandling af for højt blodtryk:
  - en ACE-hæmmer (f.eks. enalapril, lisinopril, ramipril), især hvis du har nyreproblemer i forbindelse med sukkersyge

- aliskiren

Din læge vil eventuelt måle din nyrefunktion, dit blodtryk og elektrolytter (f.eks. kalium) i dit blod med jævne mellemrum.

Se også information under overskriften ”**Tag ikke Sabervel:**”

Du skal fortælle det til din læge, hvis du tror du er gravid eller planlægger at blive gravid. Sabervel bør ikke bruges tidligt i graviditeten, og du må ikke tage Sabervel, hvis du er længere end 3 måneder henne i din graviditet, da det kan skade dit barn alvorligt, hvis det bruges i den periode (se afsnittet om graviditet).

### **Brug til børn**

Dette lægemiddel bør ikke anvendes til børn og unge (under 18 år), da sikkerhed og virkning ikke er blevet fuldstændig klarlagt.

### **Brug af anden medicin sammen med Sabervel**

Fortæl altid det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

Det er muligt, at lægen er nødt til at ændre din dosis og/eller tage andre forholdsregler:

Hvis du samtidig tager en ACE-hæmmer eller aliskiren (se også information under overskrifterne ”Tag ikke Sabervel” og ”Advarsler og forsigtighedsregler”).

### **Det kan være nødvendigt at tage blodprøver, hvis du tager:**

- kaliumtilskud
- salterstatninger, der indeholder kalium
- kaliumsparende medicin (som visse vanddrivende lægemidler)
- medicin, der indeholder lithium

Hvis du tager en bestemt slags smertestillende medicin, der kaldes non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler, kan virkningen af irbesartan nedsættes.

### **Brug af Sabervel sammen med mad og drikke**

Sabervel kan tages med og uden mad.

### **Graviditet og amning**

#### **Graviditet**

Spørg din læge eller apotek til råds, før du bruger nogen form for medicin. Du skal fortælle det til din læge, hvis du tror du er gravid eller planlægger at blive gravid; din læge vil normalt anbefale, at du stopper med at tage Sabervel, inden du bliver gravid, eller så snart du ved, at du er gravid og vil anbefale, at du tager anden medicin i stedet for Sabervel. Du bør ikke tage Sabervel i begyndelsen af graviditeten, og du må ikke tage det, hvis du er længere end 3 måneder henne i din graviditet, da det kan skade dit barn alvorligt, hvis du tager det efter tredje måned af graviditeten.

#### **Amning**

Fortæl det til lægen, hvis du ammer eller skal til at amme. Sabervel anbefales ikke til ammende mødre, og lægen vil sædvanligvis vælge en anden behandling til dig, hvis du ønsker at amme dit barn, især hvis dit barn er nyfødt eller født for tidligt.

#### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Det er ikke undersøgt om Sabervel påvirker evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Sabervel påvirker sandsynligvis ikke din evne til at køre bil eller betjene maskiner. Men man kan opleve svimmelhed eller træthed, når man behandles for forhøjet blodtryk. Hvis du oplever svimmelhed eller træthed, bør du kontakte lægen, inden du kører bil eller betjener maskiner.

### **Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i Sabervel**

**Sabervel indeholder lactose.** Kontakt lægen, før du tager denne medicin, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

### 3. SÅDAN SKAL DU TAGE SABERVEL

Tag altid Sabervel nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apoteket.

#### **Sådan tages tabletterne**

Sabervel skal tages **gennem munden**. Tabletterne skal synkes med en tilstrækkelig mængde væske (for eksempel 1 glas vand). Du kan tage Sabervel med eller uden mad. Prøv at tage medicinen på ca. samme tidspunkt hver dag. Det er vigtigt, at du fortsætter med at tage Sabervel, indtil lægen siger du kan stoppe.

- **Patienter med højt blodtryk**  
Den sædvanlige dosis er 150 mg 1 gang dagligt. Dosis kan senere øges til 300 mg 1 gang dagligt afhængig af blodtryksmålingerne.
- **Patienter med højt blodtryk og type 2-diabetes med nyresygdom**  
Hos patienter med højt blodtryk og type 2 diabetes er 300 mg 1 gang dagligt den foretrukne vedligeholdelsesdosis til behandling af ledsagende nyresygdom.

Lægen kan anbefale en lavere dosis, specielt til patienter, som bliver behandlet med **hæmodialyse** eller til ældre patienter **over 75 år**.

Den maksimale blodtryksnedsættende virkning skal være nået 4-6 uger efter behandlingsstart.

#### **Hvis du har taget for meget Sabervel**

Hvis du ved et uheld har taget for mange tabletter, skal du omgående kontakte lægen.

#### **Børn må ikke tage Sabervel**

Sabervel må ikke gives til børn under 18 år. Du skal straks kontakte lægen, hvis et barn får indtaget én eller flere tabletter.

#### **Hvis du har glemt at tage Sabervel**

Hvis du har glemt at tage en dosis, skal du blot tage den næste til sædvanlig tid. Tag ikke dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Spørg lægen eller apoteket hvis der er noget, du er i tvivl om eller følger dig usikker på.

### 4. BIVIRKNINGER

Sabervel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Nogle af disse bivirkninger kan være alvorlige og kan kræve medicinsk behandling.

Som ved anden medicin af samme type, er der hos patienter, der har modtaget behandling med irbesartan, rapporteret sjældne tilfælde af allergiske hudreaktioner (udslæt, nældefeber) samt opsvulmet ansigt, læber og/eller tunge. Hvis du får et eller flere af disse symptomer eller får åndenød, **skal du holde op med at tage Sabervel og straks søge lægehjælp.**

Nedenstående bivirkningers hyppighed angives på følgende måde:

Meget almindelig: 1 ud af 10 patienter eller flere

Almindelig: mindst 1 ud af 100 og færre end 1 ud af 10 patienter

Ikke almindelig: mindst 1 ud af 1000 og færre end 1 ud af 100 patienter

Følgende bivirkninger blev indberettet i kliniske forsøg med patienter, der fik irbesartan:

- Meget almindeligt: hvis du har højt blodtryk og type 2 diabetes med nyresygdom, kan blodprøver vise, at du har for meget kalium i blodet.

- Almindeligt: svimmelhed, kvalme/opkastning, træthed og blodprøver, der viser en forhøjet mængde af et enzym, der måler muskel- og hjertefunktionen (kreatinin-kinase-enzym). Der er hos patienter med forhøjet blodtryk og type 2-diabetes med nyresygdom også indberettet svimmelhed, når man rejser sig op fra liggende eller siddende stilling, lavt blodtryk når man rejser sig op fra liggende eller siddende stilling, led- og muskelsmerter og en nedsat mængde protein i de røde blodlegemer (hæmoglobin).
- Ikke almindeligt: hurtig hjerterytme, rødme, hoste, diarré, fordøjelsesbesvær/halsbrand, seksuelle problemer, brystsmarter.

Der er indberettet bivirkninger efter markedsføring af irbesartan. Bivirkninger, hvor hyppigheden ikke er kendt, er: følelse af, at omgivelserne kører rundt, hovedpine, smagsforstyrrelser, ringen for ørerne, muskelkramper, led- og muskelsmerter, unormal leverfunktion, gulsot (hvor huden og/eller det hvide i øjnene bliver gulfarvet), forhøjet mængde af kalium i blodet, nedsat nyrefunktion samt betændelseslignende tilstand i de små blodkar, der primært påvirker huden (en tilstand der kaldes leukocytoklastisk vaskulitis). Der er i sjældne tilfælde også indberettet gulsot (gulfarvning af huden og/eller det hvide i øjnene).

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

## 5. OPBEVARING

Opbevares utilgængeligt for børn.

Tag ikke Sabervel efter den udløbsdato, der står på pakningen. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg på apoteket hvordan du skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

## 6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

### Sabervel indeholder:

- Aktivt stof: irbesartan. Hver filmovertrukken Sabervel-tablet 300 mg indeholder 300 mg irbesartan
- Øvrige indholdsstoffer:  
Tabletterne: lactosemonohydrat, mikrokrySTALLINSK cellulose, croscarmellosenatrium, silica kolloid vandfri, hypromellose, magnesiumstearat,  
Filmovertræk: hypromellose, titandioxid (E171), macrogol 400.

### Udseende og pakningstørrelser

Sabervel 300 mg filmovertrukne tabletter er hvide, konkave, runde, filmovertrukne tabletter med 11 mm diameter

Sabervel 300 mg filmovertrukne tabletter leveres i blisterpakninger à 28, 56, 90 eller 98 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### Indehaveren af markedsføringstilladelsen:

Pharmathen S.A,  
6 Dervenakion Str.,  
15351 Pallini, Attiki, Grækenland

**Fremstiller:**

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

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

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

Hvis du vil have yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

Portfarma ehf.  
Tel: +354 534 4030

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

Portfarma ehf.  
Tel: +354 534 4030

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

Portfarma ehf.  
Tlf: +354 534 4030

**Malta**

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

**Deutschland**

Glenmark Arzneimittel GmbH  
Tel: +49 8142 44392 0

**Nederland**

Glenmark Generics B.V.  
Tel: 0031 20 5226030

**Eesti (Estonia)**

Portfarma ehf.  
Tel: +354 534 4030

**Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

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

**Ireland****Slovenija**

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

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

**Ísland**

Portfarma ehf.  
Tel: +354 534 4030

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

C.V. MEDILINE LTD  
Τηλ: +357 25761699

**Sverige**

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

**Latvija**

Portfarma ehf.  
Tel: +354 534 4030

**United Kingdom**

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

**Denne indlægsseddel blev senest godkendt den**

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>