

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Sabervel 75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 75 mg ιρβεσαρτάνη.

Έκδοχο με γνωστή επίδραση:

20 mg μονοϋδρικής λακτόζης ανά επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Λευκό, κοίλο, στρογγυλό επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, με διάμετρο 7 mm.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Sabervel ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες για τη θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης. Ενδείκνυται επίσης για τη θεραπεία της νεφροπάθειας σε ενήλικες ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, σαν μέρος της αγωγής με αντιυπερτασικό φαρμακευτικό προϊόν (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4, 4.5 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνήθης συνιστώμενη αρχική δόση και δόση συντήρησης είναι 150 mg μία φορά την ημέρα, με ή χωρίς τροφή. Το Sabervel με δόση 150 mg μία φορά την ημέρα γενικά εξασφαλίζει μία καλύτερη 24 ωρη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης από ότι η δόση των 75 mg. Ωστόσο, έναρξη της θεραπείας με 75 mg θα πρέπει να εξετάζεται, κυρίως σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση και στους ηλικιωμένους πάνω από 75 ετών.

Στους ασθενείς που δεν έχει ικανοποιητικά ρυθμισθεί η αρτηριακή πίεση με δόση 150 mg μία φορά την ημέρα, η δόση του Sabervel μπορεί να αυξηθεί στα 300 mg ή να προστεθούν άλλοι αντιυπερτασικοί παράγοντες (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4, 4.5 και 5.1). Ιδιαίτερος, η προσθήκη ενός διουρητικού όπως η υδροχλωροθειαζίδη έχει αποδειχθεί ότι έχει αθροιστική δράση με το Sabervel (βλέπε παράγραφο 4.5).

Σε υπερτασικούς ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, η θεραπεία πρέπει να αρχίζει με 150 mg ιρβεσαρτάνη μία φορά την ημέρα και να προσαρμόζεται μέχρι 300 mg μία φορά την ημέρα, ως επιθυμητή δόση συντήρησης για την θεραπεία της νεφροπάθειας. Η απόδειξη του οφέλους στους νεφρούς από το Sabervel σε υπερτασικούς με διαβήτη τύπου 2 ασθενείς, στηρίζεται σε μελέτες, όπου η ιρβεσαρτάνη χρησιμοποιήθηκε μαζί με άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες, όπου χρειαζόταν, για να επιτευχθεί η επιθυμητή αρτηριακή πίεση (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4, 4.5 και 5.1).

Ειδικοί πληθυσμοί

Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας: δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Μία χαμηλότερη αρχική δόση (75 mg) θα πρέπει να εξετάζεται για ασθενείς που βρίσκονται σε αιμοκάθαρση (βλέπε παράγραφο 4.4).

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας: δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ελαφρά ως μετρίου βαθμού έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας. Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία για ασθενείς με σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας.

Ηλικιωμένοι ασθενείς: αν και θα πρέπει να εξετάζεται έναρξη της θεραπείας με 75 mg για ασθενείς μεγαλύτερους των 75 χρόνων, ρύθμιση της δοσολογίας δεν είναι συνήθως απαραίτητη για τους ηλικιωμένους ασθενείς.

Παιδιατρικός πληθυσμός: η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Sabervel σε παιδιά ηλικίας 0 έως 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στην παράγραφο 4.8, 5.1 και 5.2 αλλά δε μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στο δραστικό συστατικό ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα (βλέπε παράγραφο 6.1). Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.6).

Η ταυτόχρονη χρήση του Sabervel με προϊόντα που περιέχουν αλίσκιρην αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (βλέπε παραγράφους 4.5 και 5.1).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Μειωμένος ενδοαγγειακός όγκος: συμπτωματική υπόταση, ιδίως μετά την πρώτη δόση, μπορεί να εμφανισθεί σε ασθενείς με μειωμένο όγκο πλάσματος ή/και νατρίου λόγω έντονης θεραπείας με διουρητικά, δίαιτας με περιορισμένο αλάτι, διάρροιας ή εμέτου. Τέτοιου είδους καταστάσεις πρέπει να διορθώνονται πριν από τη χορήγηση του Sabervel.

Νεφραγγειακή υπέρταση: υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για βαρεία υπόταση και νεφρική ανεπάρκεια σε ασθενείς με αμφοτερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας ή με στένωση της αρτηρίας σε ένα νεφρό που λειτουργεί μόνος του, οι οποίοι υποβάλλονται σε θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης. Αν και αυτό δεν έχει αποδειχθεί με το Sabervel, ένα παρόμοιο αποτέλεσμα θα μπορούσε να είναι αναμενόμενο με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II.

Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και μεταμόσχευση νεφρού: όταν το Sabervel χρησιμοποιείται σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, συνιστάται περιοδικός έλεγχος του καλίου και της κρεατινίνης του ορού. Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με την χορήγηση του Sabervel σε ασθενείς που έχουν κάνει πρόσφατα μεταμόσχευση νεφρού.

Υπερτασικοί ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και νεφροπάθεια: οι δράσεις της ιρβεσαρτάνης στους νεφρούς και στα καρδιαγγειακά επεισόδια δεν ήταν ομοιόμορφες σε όλες τις υπο-ομάδες, σε μία ανάλυση που έγινε στη μελέτη με ασθενείς με προχωρημένη νεφροπάθεια. Ιδιαίτερα, εμφανίσθηκαν λιγότερο ευνοϊκές στις γυναίκες και στους έγχρωμους εθελοντές (βλέπε παράγραφο 5.1).

Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης (RASS)
Υπάρχουν αποδείξεις ότι η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλίσκιρηνης αυξάνει τον κίνδυνο υπότασης, υπερκαλιαιμίας και μειωμένης νεφρικής λειτουργίας (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας). Ως εκ τούτου, διπλός

αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RASS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλίσκρινης δεν συνιστάται (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

Εάν η θεραπεία διπλού αποκλεισμού θεωρείται απολύτως απαραίτητη, αυτό θα πρέπει να λάβει χώρα μόνο κάτω από την επίβλεψη ειδικού και με συχνή στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, των ηλεκτρολυτών και της αρτηριακής πίεσης.

Οι αναστολείς ΜΕΑ και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Υπερκαλιαιμία: όπως και με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, υπερκαλιαιμία μπορεί να εμφανισθεί κατά την διάρκεια της θεραπείας με Sabelvel, ειδικά όταν υπάρχει έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, εμφανής πρωτεϊνουρία που οφείλεται σε διαβητική νεφροπάθεια και/ή καρδιακή ανεπάρκεια. Συνιστάται διαρκής έλεγχος του καλίου του ορού για ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο (βλέπε παράγραφο 4.5).

Λίθιο: ο συνδυασμός λιθίου με Sabelvel δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.5).

Στένωση της αορτικής και μιτροειδούς βαλβίδας, αποφρακτική υπερτροφική καρδιομυοπάθεια: όπως και με άλλους αγγειοδιασταλτικούς παράγοντες, συνιστάται ειδική προσοχή για τους ασθενείς που υποφέρουν από στένωση της αορτικής ή μιτροειδούς βαλβίδας ή από αποφρακτική, υπερτροφική καρδιομυοπάθεια.

Πρωτογενής αλδοστερονισμός: ασθενείς με πρωτογενή αλδοστερονισμό γενικά δεν θα ανταποκριθούν σε αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα που δρουν με αναστολή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης. Ως εκ τούτου δεν συνιστάται η χρήση του Sabelvel.

Γενικά: σε ασθενείς των οποίων ο αγγειακός τόνος και η νεφρική λειτουργία εξαρτώνται βασικά από τη δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (π. χ. ασθενείς με σοβαρή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή με υποκείμενη νεφρική νόσο, συμπεριλαμβανομένης και της στένωσης της νεφρικής αρτηρίας), η θεραπεία με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης ή ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II που επηρεάζουν αυτό το σύστημα έχει συσχετιστεί με οξεία υπόταση, αζωθαιμία, ολιγουρία, ή σπανίως με οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Όπως και με κάθε αντιυπερτασικό παράγοντα, υπερβολική μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια ή ισχαιμική καρδιαγγειακή νόσο μπορεί να προκαλέσει έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό αγγειακό επεισόδιο.

Όπως έχει παρατηρηθεί με τους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης, η ιρβεσαρτάνη και οι άλλοι ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης, είναι προφανώς λιγότερο αποτελεσματικοί στη μείωση της αρτηριακής πίεσης στους μαύρους ασθενείς από ότι σε μη μαύρους ασθενείς, πιθανόν λόγω υψηλότερης επίπτωσης καταστάσεων με χαμηλή ρενίνη στον πληθυσμό των μαύρων υπερτασικών (βλέπε παράγραφο 5.1).

Κύηση: Η θεραπεία με Ανταγωνιστές των Υποδοχέων της Αγγειοτασίνης II (ΑΙΡAs) δεν πρέπει να ξεκινά κατά τη διάρκεια της κύησης. Εκτός εάν η συνεχιζόμενη θεραπεία με ΑΙΡΑ θεωρηθεί απαραίτητη, στους ασθενείς που σχεδιάζουν εγκυμοσύνη πρέπει να γίνεται αλλαγή σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες που έχουν καθιερωμένη εικόνα ασφάλειας για χρήση κατά την κύηση. Όταν διαπιστώνεται εγκυμοσύνη, η θεραπεία με ΑΙΡAs πρέπει να διακόπτεται αμέσως, και εάν αρμόζει, πρέπει να ξεκινά εναλλακτική θεραπεία (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.6).

Λακτόζη: αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκεια λακτάσης Lapp ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης, δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Παιδιατρικός πληθυσμός: η ιρβεσαρτάνη έχει μελετηθεί σε παιδιατρικούς πληθυσμούς με ηλικία από 6 έως 16 ετών, αλλά τα μέχρι τώρα δεδομένα είναι ανεπαρκή για να υποστηρίξουν τη χρήση σε παιδιά μέχρι να υπάρξουν επιπλέον δεδομένα (βλέπε παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Διουρητικά και άλλοι αντιπερτασικοί παράγοντες: άλλοι αντιπερτασικοί παράγοντες είναι δυνατόν να αυξήσουν την υποτασική δράση της ιβεσαρτάνης, ωστόσο η ιβεσαρτάνη έχει χορηγηθεί με ασφάλεια με άλλους αντιπερτασικούς παράγοντες, όπως β-αποκλειστές, μακράς διάρκειας δράσεως ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου και θειαζιδικού τύπου διουρητικά. Προηγούμενη θεραπεία με υψηλή δόση διουρητικών μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένο όγκο και να δημιουργήσει κίνδυνο εμφάνισης υπότασης κατά την έναρξη της θεραπείας με Sabelvel (βλέπε παράγραφο 4.4).

Τα δεδομένα από κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλσικιρένης συσχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα ανεπιθυμητών συμβάντων όπως η υπόταση, η υπερκαλαιμία και η μειωμένη νεφρική λειτουργία (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας) σε σύγκριση με τη χρήση ενός μόνου παράγοντα που δρα στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

Συμπληρώματα καλίου και καλιοπροστατευτικά διουρητικά: με βάση την εμπειρία από την χρήση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης, ταυτόχρονη χορήγηση καλιοπροστατευτικών διουρητικών, συμπληρωμάτων καλίου, υποκαταστάτων άλατος που περιέχουν κάλιο ή άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που μπορούν να αυξήσουν τα επίπεδα του καλίου στον ορό (π.χ. ηπαρίνη) μπορεί να οδηγήσει σε αυξήσεις του καλίου στον ορό και ως εκ τούτου, δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4).

Λίθιο: αναστρέψιμες αυξήσεις στις συγκεντρώσεις του λιθίου στον ορό και τοξικότητα έχουν αναφερθεί κατά την διάρκεια ταυτόχρονης χορήγησης λιθίου με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης. Παρόμοιες δράσεις έχουν μέχρι στιγμής πολύ σπάνια αναφερθεί με την ιβεσαρτάνη. Ως εκ τούτου, αυτός ο συνδυασμός δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4). Εάν υπάρχει ανάγκη να χρησιμοποιηθεί ο συνδυασμός, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων του λιθίου στον ορό.

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα: όταν ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II χορηγηθούν ταυτόχρονα με μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (δηλ. εκλεκτικοί αναστολείς COX-2, ακετυλοσαλικυλικό οξύ (> 3 g/ημέρα) και μη-εκλεκτικοί NSAIDs), μπορεί να παρουσιασθεί εξασθένηση της αντιπερτασικής δράσης της ιβεσαρτάνης. Όπως και με τους αναστολείς ΜΕΑ, ταυτόχρονη χρήση ανταγωνιστών της αγγειοτασίνης II και NSAIDs μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας, περιλαμβανομένης πιθανής οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, και αύξηση του καλίου ορού, ιδιαίτερος σε ασθενείς με προϋπάρχουσα πτωχή νεφρική λειτουργία. Ο συνδυασμός θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους. Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν επαρκή ποσότητα υγρών και θα πρέπει να δίδεται προσοχή στην παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας μετά την έναρξη της θεραπείας συνδυασμού, και περιοδικά μετά από αυτή.

Πρόσθετες πληροφορίες για αλληλεπιδράσεις της ιβεσαρτάνης: σε κλινικές μελέτες, η φαρμακοκινητική της ιβεσαρτάνης δεν επηρεάζεται από την υδροχλωροθειαζίδη. Η ιβεσαρτάνη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP2C9 και σε μικρότερη έκταση με γλυκουρονίδωση. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές φαρμακοκινητικές ή φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις όταν η ιβεσαρτάνη συγχωρηγήθηκε με βαρφαρίνη, ένα φαρμακευτικό προϊόν που μεταβολίζεται από το CYP2C9. Οι επιδράσεις των επαγωγέων του CYP2C9 όπως η ριφαμπικίνη στη φαρμακοκινητική της ιβεσαρτάνης δεν έχουν αξιολογηθεί. Η φαρμακοκινητική της διγοξίνης δεν επηρεάστηκε από συγχωρήγηση με ιβεσαρτάνη.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση:

Η χρήση ΑΙΡAs δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης (βλέπε παράγραφο 4.4). Η χρήση ΑΙΡAs αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και του τρίτου τριμήνου της κύησης (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

Οι επιδημιολογικές ενδείξεις σχετικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά από έκθεση σε αναστολείς ΜΕΑ κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης δεν οδήγησαν σε ασφαλή συμπεράσματα. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί μια μικρή αύξηση του κινδύνου. Παρότι δεν υπάρχουν ελεγχόμενα επιδημιολογικά δεδομένα για τον κίνδυνο με τους Ανταγωνιστές των Υποδοχέων της Αγγειοτασίνης II (ΑΙΡAs), τέτοιοι κίνδυνοι μπορεί να υπάρχουν για την κατηγορία αυτή των φαρμάκων. Εκτός εάν η συνεχιζόμενη θεραπεία με ΑΙΡΑ θεωρηθεί απαραίτητη, στους ασθενείς που σχεδιάζουν εγκυμοσύνη πρέπει να γίνεται αλλαγή σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες που έχουν καθιερωμένο προφίλ ασφάλειας για χρήση κατά την κύηση. Όταν διαπιστώνεται εγκυμοσύνη, η θεραπεία με ΑΙΡAs, πρέπει να σταματά αμέσως, και εάν αρμόζει, πρέπει να ξεκινά εναλλακτική θεραπεία.

Είναι γνωστό ότι η έκθεση στη θεραπεία με ΑΙΡΑ κατά τη διάρκεια του δεύτερου και του τρίτου τριμήνου της κύησης, επάγει εμβρυοτοξικότητα στον άνθρωπο (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγούδρανιο, επιβράδυνση της οστεοποίησης του κρανίου) και νεογνική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία). Βλέπε παράγραφο 5.3).

Εάν υπάρξει έκθεση σε ΑΙΡAs από το δεύτερο τρίμηνο της κύησης, συνιστάται υπερηχογραφικός έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου.

Βρέφη των οποίων οι μητέρες έχουν λάβει ΑΙΡAs πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση (βλέπε επίσης τις παραγράφους 4.3 και 4.4).

Θηλασμός:

Δεδομένου ότι δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του Sabervel κατά τη διάρκεια του θηλασμού, το Sabervel δε συνιστάται και προτιμώνται εναλλακτικές θεραπείες με καλύτερα καθιερωμένη εικόνα ασφάλειας κατά τη διάρκεια της γαλουχίας, ιδιαίτερα όταν πρόκειται για το θηλασμό νεογέννητου ή πρόωρου βρέφους.

Δεν είναι γνωστό εάν η ιρβεσαρτάνη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Τα διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα σε αρουραίους έδειξαν απέκκριση της ιρβεσαρτάνης ή των μεταβολιτών της στο γάλα (για λεπτομέρειες βλέπε παράγραφο 5.3).

Γονιμότητα:

Η ιρβεσαρτάνη δεν είχε επίδραση στη γονιμότητα αρουραίων που έλαβαν θεραπεία και στους απογόνους τους μέχρι τα επίπεδα δόσης που προκαλούν τα πρώτα σημάδια της γονικής τοξικότητας (βλέπε παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Με βάση τις φαρμακοδυναμικές της ιδιότητες, η ιρβεσαρτάνη είναι απίθανο να επηρεάζει την ικανότητα αυτή. Όταν οδηγείτε οχήματα ή χειρίζεσθε μηχανές, θα πρέπει να λαμβάνετε υπόψη ότι ζάλη ή εξάντληση μπορεί να εμφανισθούν κατά την διάρκεια της θεραπείας.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες ασθενών με υπέρταση, η συνολική συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβαμάτων δεν διέφερε μεταξύ των ομάδων της ιρβεσαρτάνης (56,2%) και του εικονικού φαρμάκου (56,5%). Διακοπή της θεραπείας λόγω κάποιου κλινικού ή εργαστηριακού ανεπιθύμητου συμβάματος ήταν λιγότερο συχνή στους ασθενείς που έλαβαν ιρβεσαρτάνη (3,3%) από ότι στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (4,5%). Η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβαμάτων δε συσχετίστηκε με την δόση (στο εύρος των συνιστωμένων δόσεων), το γένος, την ηλικία, τη φυλή, ή τη διάρκεια της θεραπείας.

Σε διαβητικούς υπερτασικούς ασθενείς με μικρολευκωματινουρία και φυσιολογική νεφρική λειτουργία, αναφέρθηκε ορθοστατική ζάλη και ορθοστατική υπόταση σε 0,5% των ασθενών (δηλ. όχι συχνά), ωστόσο υψηλότερο απ' ό,τι με εικονικό φάρμακο.

Ο παρακάτω πίνακας παρουσιάζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου που αναφέρθηκαν σε μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, στις οποίες 1.965 υπερτασικοί ασθενείς έλαβαν ιβεσαρτάνη. Οι όροι που έχουν επισημανθεί με αστερίσκο (*) αναφέρονται στις ανεπιθύμητες ενέργειες, που αναφέρθηκαν επιπλέον σε >2% διαβητικών υπερτασικών ασθενών με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και έκδηλη λευκωματινουρία και σε ποσοστό υψηλότερο του εικονικού φαρμάκου.

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρονται παρακάτω, έχει οριστεί χρησιμοποιώντας την ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές ($\geq 1/10$)' συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)' όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)' σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$)' πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Οι επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια της μετά την κυκλοφορία εμπειρίας αναφέρονται παρακάτω επίσης. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες προέρχονται από αυθόρμητες αναφορές.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:

Μη γνωστές: αντιδράσεις υπερευαισθησίας όπως αγγειοοίδημα, εξάνθημα, κνίδωση

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:

Μη γνωστές: υπερκαλιαιμία

Διαταραχές του νευρικού συστήματος:

Συχνές: ζάλη, ορθοστατική ζάλη*

Μη γνωστές: ίλιγγος, κεφαλαλγία

Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου:

Μη γνωστές: εμβοές

Καρδιακές διαταραχές:

Όχι συχνές: ταχυκαρδία

Αγγειακές διαταραχές:

Συχνές: ορθοστατική υπόταση*

Όχι συχνές: έξαψη

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου:

Όχι συχνές: βήχας

Διαταραχές του γαστρεντερικού:

Συχνές: ναυτία/έμετος

Όχι συχνές: διάρροια, δυσπεψία/αίσθημα καύσου

Μη γνωστές: δυσγευσία

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:

Όχι συχνές: ίκτερος

Μη γνωστές: ηπατίτιδα, μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:

Μη γνωστές: λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού:

Συχνές: μυοσκελετικός πόνος*

Μη γνωστές: αρθραλγία, μυαλγία (σε ορισμένες περιπτώσεις σχετιζόμενη με αυξημένα επίπεδα κινάσης της κρεατίνης στο πλάσμα), μυϊκές κράμπες

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:

Μη γνωστές: διαταραχή νεφρικής λειτουργίας περιλαμβανομένων περιπτώσεων νεφρικής ανεπάρκειας σε ασθενείς σε κίνδυνο (βλέπε παράγραφο 4.4)

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού:

Όχι συχνές: σεξουαλική δυσλειτουργία

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:

Συχνές: κόπωση

Όχι συχνές: πόνος στο στήθος

Έρευνες:

Πολύ συχνές: υπερκαλιαιμία* εμφανίστηκε πιο συχνά σε διαβητικούς ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε ιβεσαρτάνη απ' ό,τι σε αυτούς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Σε διαβητικούς υπερτασικούς ασθενείς με μικρολευκωματινουρία και φυσιολογική νεφρική λειτουργία εμφανίστηκε υπερκαλιαιμία ($\geq 5,5$ mEq/L) στο 29,4% των ασθενών στην ομάδα της ιβεσαρτάνης 300 mg και στο 22% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Σε διαβητικούς υπερτασικούς ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και εμφανή πρωτεϊνουρία εμφανίστηκε υπερκαλιαιμία ($\geq 5,5$ mEq/L) στο 46,3% των ασθενών στην ομάδα της ιβεσαρτάνης και στο 26,3% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Συχνές: συχνά (1,7%) παρατηρήθηκαν σημαντικές αυξήσεις της κινάσης της κρεατίνης στο πλάσμα σε ασθενείς που χορηγήθηκε ιβεσαρτάνη. Καμία από τις αυξήσεις αυτές δεν συνδέθηκε με κλινικά ανιχνεύσιμα μυοσκελετικά συμβάματα. Στο 1,7% των υπερτασικών ασθενών με προχωρημένη διαβητική νεφρική ανεπάρκεια στους οποίους χορηγήθηκε ιβεσαρτάνη, παρατηρήθηκε μείωση της αιμοσφαιρίνης*, που δεν ήταν κλινικά σημαντική

Παιδιατρικός πληθυσμός:

Σε μια τυχαίοποιημένη δοκιμή με 318 υπερτασικά παιδιά και εφήβους ηλικίας από 6 έως 16 ετών, παρατηρήθηκαν οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της διπλής-τυφλής φάσης των 3 εβδομάδων: κεφαλαλγία (7,9%), υπόταση (2,2%), ζάλη (1,9%), βήχας (0,9%). Κατά τις 26 εβδομάδες της ανοικτής περιόδου της δοκιμής αυτής, οι πιο συχνά παρατηρηθείσες μη φυσιολογικές εργαστηριακές εξετάσεις ήταν αυξήσεις της κρεατινίνης (6,5%) και αυξημένες τιμές της CK στο 2% των παιδιών που συμμετείχαν.

4.9 Υπερδοσολογία

Εμπειρία σε ενήλικες που έλαβαν δόσεις έως 900 mg/ημέρα επί 8 εβδομάδες δεν έδειξε τοξικότητα. Οι πιο πιθανές εκδηλώσεις υπερδοσολογίας αναμένεται να είναι η υπόταση και η ταχυκαρδία. Βραδυκαρδία επίσης είναι δυνατόν να εμφανισθεί σε υπερδοσολογία. Δεν υπάρχει ειδική πληροφόρηση για την αντιμετώπιση υπερδοσολογίας με το Sabelvel. Ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται στενά και η αντιμετώπιση πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική. Στα προτεινόμενα μέτρα περιλαμβάνονται πρόκληση εμέτου ή και πλύση στομάχου. Ενεργός άνθρακας ίσως να είναι χρήσιμος για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας. Η ιβεσαρτάνη δεν απομακρύνεται με αιμοκάθαρση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης-II, απλοί.

Κωδικός ATC: C09C A04.

Μηχανισμός δράσης: Η ιβεσαρτάνη είναι ένας ισχυρός, δραστικός μετά την από του στόματος λήψη εκλεκτικός ανταγωνιστής των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II (τύπου AT₁). Αναμένεται να αποκλείει όλες τις δράσεις της αγγειοτασίνης-II στις οποίες μεσολαβεί ο υποδοχέας AT₁, ανεξάρτητα από την πηγή ή την οδό σύνθεσης της αγγειοτασίνης-II. Ο εκλεκτικός ανταγωνισμός των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II (AT₁) οδηγεί σε αυξήσεις των επιπέδων της ρενίνης και της αγγειοτασίνης-II στο πλάσμα και μία μείωση της συγκέντρωσης της αλδοστερόνης στο πλάσμα. Τα επίπεδα του καλίου στον ορό δεν επηρεάζονται σημαντικά από την ιβεσαρτάνη μόνο στις συνιστώμενες δόσεις. Η ιβεσαρτάνη δεν αναστέλλει το ΜΕΑ (κινινάση-II), ένα ένζυμο που συμμετέχει στην παραγωγή της αγγειοτασίνης-II και επίσης διασπά τη βραδυκινίνη σε ανενεργούς μεταβολίτες.

Η ιβεσαρτάνη δεν χρειάζεται μεταβολική ενεργοποίηση για τη δράση της.

Κλινική αποτελεσματικότητα:

Υπέρταση

Η ιβεσαρτάνη ελαττώνει την αρτηριακή πίεση αλλάζοντας ελάχιστα τον καρδιακό ρυθμό. Η μείωση της αρτηριακής πίεσης είναι δόσοεξαρτώμενη για δόσεις μία φορά την ημέρα με τάση προς οριζοντίωση (plateau) με δόσεις μεγαλύτερες των 300 mg. Δόσεις των 150-300 mg μία φορά την ημέρα ελαττώνουν την αρτηριακή πίεση σε ύπτια ή καθήμενη στάση στην κοιλιά (δηλαδή 24 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσεως) κατά μέσο όρο 8-13/5-8 mmHg (συστολική/διαστολική) μεγαλύτερη από αυτές που σχετίζονται με λήψη εικονικού φαρμάκου.

Η μέγιστη μείωση της αρτηριακής πίεσης επιτυγχάνεται 3-6 ώρες μετά τη χορήγηση και το αποτέλεσμα της μείωσης της αρτηριακής πίεσης διατηρείται για τουλάχιστον 24 ώρες. Σε 24 ώρες η αρτηριακή πίεση μειώθηκε κατά 60%-70% της αντίστοιχης μέγιστης τιμής των διαστολικών και συστολικών ανταποκρίσεων στις συνιστώμενες δόσεις. Η χορήγηση μία φορά την ημέρα 150 mg έδωσε κατώτερες και μέσες 24 ώρες ανταποκρίσεις, ανάλογες με χορήγηση δύο φορές την ημέρα με την ίδια ολική δοσολογία.

Η δράση της ιβεσαρτάνης στην ελάττωση της αρτηριακής πίεσης είναι εμφανής μέσα σε 1-2 εβδομάδες με την μέγιστη δράση να εμφανίζεται σε 4-6 εβδομάδες μετά από την έναρξη της θεραπείας. Η αντιυπερτασική δράση διατηρείται κατά τη μακροχρόνια θεραπεία. Μετά την διακοπή της θεραπείας, η αρτηριακή πίεση επανέρχεται σταδιακά στην αρχική τιμή. Με την απότομη διακοπή της θεραπείας, δεν έχει παρατηρηθεί απότομη αύξηση της αρτηριακής πίεσης.

Οι επιδράσεις στην ελάττωση της αρτηριακής πίεσης της ιβεσαρτάνης και των θειαζιδικού τύπου διουρητικών είναι αθροιστικές. Στους ασθενείς που δεν έχει ρυθμισθεί ικανοποιητικά η αρτηριακή τους πίεση και λαμβάνουν μόνο ιβεσαρτάνη, η προσθήκη χαμηλής δόσεως υδροχλωροθειαζίδης (12,5 mg) στην ιβεσαρτάνη μία φορά ημερησίως, έχει αποτέλεσμα περαιτέρω προσαρμοσμένη ως προς το εικονικό φάρμακο ελάττωση της αρτηριακής πίεσης στην κοιλιά κατά 7-10/3-6 mmHg (συστολική/διαστολική).

Η αποτελεσματικότητα της ιβεσαρτάνης δεν επηρεάζεται από την ηλικία ή το φύλο. Όπως στην περίπτωση με τα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που επιδρούν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης, μαύροι υπερτασικοί ασθενείς έχουν αξιολογικά χαμηλότερη ανταπόκριση στη μονοθεραπεία με ιβεσαρτάνη. Όταν η ιβεσαρτάνη χορηγείται ταυτόχρονα με μία μικρή δόση υδροχλωροθειαζίδης (π.χ. 12,5 mg ημερησίως), η αντιυπερτασική ανταπόκριση στους μαύρους ασθενείς πλησιάζει εκείνη των λευκών ασθενών.

Δεν υπάρχει κλινικώς σημαντική δράση στο ουρικό οξύ του ορού ή στην απέκκριση του ουρικού οξέος στα ούρα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μείωση της αρτηριακής πίεσης με 0,5 mg/kg (χαμηλές), 1,5 mg/kg (μέτριες) και 4,5 mg/kg (υψηλές) τιτλοποιημένες δόσεις στόχους της ιβεσαρτάνης αξιολογήθηκαν σε 318 υπερτασικά ή σε κίνδυνο (διαβητικά, με οικογενειακό ιστορικό υπέρτασης) παιδιά και εφήβους ηλικίας από 6 έως 16 ετών για μια περίοδο τριών εβδομάδων. Κατά το πέρας των τριών εβδομάδων η μέση μείωση από την έναρξη της κύριας μεταβλητής αποτελεσματικότητας, η τιμή της αρτηριακής συστολικής πίεσης σε καθιστή θέση στο κατώτατο σημείο (SeSBP) ήταν 11,7 mmHg (χαμηλή δόση), 9,3 mmHg (μέτρια δόση), 13,2

mmHg (υψηλή δόση). Δεν εμφανίσθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των δόσεων αυτών. Προσαρμοσμένη μέση αλλαγή της διαστολικής αρτηριακής πίεσης στο κατώτατο σημείο (SeDBP) ήταν όπως ακολούθει: 3,8 mmHg (χαμηλή δόση), 3,2 mmHg (μέτρια δόση), 5,6 mmHg (υψηλή δόση). Κατά τη διάρκεια περιόδου δύο εβδομάδων, που επακολούθησε, όπου οι ασθενείς επανατυχαιοποιήθηκαν είτε σε δραστικό φαρμακευτικό προϊόν ή σε εικονικό φάρμακο, οι ασθενείς σε εικονικό φάρμακο είχαν αύξηση κατά 2,4 και 2,0 mmHg στην SeSBP και SeDBP σε σύγκριση με +0,1 and -0,3 mmHg μεταβολές αντίστοιχα, ιδιαίτερα σε αυτούς σε όλες τις δόσεις της ιρβεσαρτάνης (βλέπε παράγραφο 4.2).

Υπέρταση και διαβήτη τύπου 2 με νεφροπάθεια

Η Μελέτη Ιρβεσαρτάνη Διαβητική Νεφροπάθεια "Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)" δείχνει ότι η ιρβεσαρτάνη ελαττώνει την εξέλιξη της νεφροπάθειας σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και εμφανή πρωτεϊνουρία. Η IDNT ήταν μία διπλά τυφλή, ελεγχόμενη μελέτη νοσηρότητας και θνησιμότητας, που συνέκρινε την ιρβεσαρτάνη, την αμλοδιπίνη και το εικονικό φάρμακο. Σε 1.715 υπερτασικούς ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, πρωτεϊνουρία ≥ 900 mg/ημερησίως και κρεατινίνη ορού που κυμαίνονταν από 1,0-3,0 mg/dl, εξετάσθηκαν οι δράσεις μακράς διάρκειας (μέση διάρκεια 2,6 έτη) της ιρβεσαρτάνης στην εξέλιξη της νεφροπάθειας και στη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες. Οι ασθενείς τιτλοποιήθηκαν από 75 mg μέχρι μία δόση συντήρησης 300 mg ιρβεσαρτάνη, από 2,5 mg μέχρι 10 mg αμλοδιπίνης, ή εικονικό φάρμακο ανάλογα με την ανοχή των ασθενών. Οι ασθενείς σε όλες τις ομάδες θεραπείας έλαβαν τυπικά μεταξύ 2 και 4 αντιυπερτασικούς παραγόντες (π.χ διουρητικά, βήτα αποκλειστές, άλφα αποκλειστές) για να επιτύχουν μία προκαθορισμένη αρτηριακή πίεση $\leq 135/85$ mmHg ή μία ελάττωση κατά 10 mmHg στη συστολική πίεση, εάν η τιμή κατά την έναρξη της θεραπείας ήταν 160 mmHg. Στην επιθυμητή αυτή αρτηριακή πίεση έφθασε το 60% των ασθενών της ομάδας του εικονικού φαρμάκου, ενώ το ποσοστό αυτό για τις ομάδες της ιρβεσαρτάνης και της αμλοδιπίνης ήταν αντίστοιχως 76% και 78%. Η ιρβεσαρτάνη μείωσε σημαντικά το σχετικό κίνδυνο ως προς το πρωταρχικό συνδυασμένο τελικό σημείο διπλασιασμού της κρεατινίνης του ορού, νεφροπάθεια τελικού σταδίου (end-stage renal disease-ESRD) ή τη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες. Περίπου το 33% των ασθενών στην ομάδα της ιρβεσαρτάνης έφθασε το πρωταρχικό σύνθετο τελικό σημείο νεφρικής λειτουργίας, σε σύγκριση με το 39% και το 41% στις ομάδες του εικονικού φαρμάκου και της αμλοδιπίνης [20% σχετικός κίνδυνος μείωσης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ($p=0,024$) και 23% σχετικός κίνδυνος μείωσης σε σύγκριση με την αμλοδιπίνη ($p=0,006$)]. Όταν οι μεμονωμένοι παράγοντες του πρωταρχικού τελικού σημείου αναλύθηκαν, δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση στη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες, ενώ παρατηρήθηκε μία θετική δράση στη μείωση της ESRD και μία σημαντική μείωση στο διπλασιασμό της κρεατινίνης του ορού.

Υπο-ομάδες ανάλογα με το φύλο, τη φυλή, την ηλικία, την διάρκεια του διαβήτη, την αρτηριακή πίεση κατά την έναρξη της θεραπείας, την κρεατινίνη ορού, το ποσοστό έκκρισης λευκωματίνης, αξιολογήθηκαν για την αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Στις υπο-ομάδες με γυναίκες και μαύρους ασθενείς που αντιπροσώπευαν το 32% και το 26% του ολικού πληθυσμού προς μελέτη αντίστοιχως, μία ευνοϊκή δράση στους νεφρούς δεν ήταν εμφανής, αν και τα όρια αξιοπιστίας δεν την εξαιρούν. Όσον αφορά το δευτερεύον τελικό σημείο θανατηφόρων ή μη θανατηφόρων καρδιαγγειακών επεισοδίων, δεν υπήρξε διαφορά μεταξύ των τριών ομάδων στον ολικό πληθυσμό, αν και μία αυξημένη συχνότητα εμφάνισης μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου παρατηρήθηκε για τις γυναίκες και μία μειωμένη συχνότητα εμφάνισης μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου εμφανίσθηκε στους άνδρες στην ομάδα της ιρβεσαρτάνης σε σύγκριση με το δοσολογικό σχήμα στηριζόμενο στο εικονικό φάρμακο. Μία αυξημένη συχνότητα εμφάνισης μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου παρουσιάσθηκε στις γυναίκες με το δοσολογικό σχήμα με ιρβεσαρτάνη σε σύγκριση με το δοσολογικό σχήμα με αμλοδιπίνη, ενώ η περιθάλψη στο νοσοκομείο λόγω καρδιακής ανεπάρκειας μειώθηκε για όλο το πληθυσμό. Ωστόσο, δεν έχει διατυπωθεί σαφής εξήγηση, για τα ευρήματα αυτά στις γυναίκες.

Η μελέτη "Επιδράσεις της ιρβεσαρτάνης στην Μικρολευκωματουρία σε Υπερτασικούς Ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2" (Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus -IRMA 2) δείχνει ότι 300 mg ιρβεσαρτάνης καθυστερούν την εξέλιξη της εμφανούς πρωτεϊνουρίας σε ασθενείς με μικρολευκωματουρία. Η μελέτη IRMA 2, ήταν μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διπλά τυφλή μελέτη νοσηρότητας, σε 590 ασθενείς με διαβήτη

τύπου 2, μικρολευκωματουρία (30-300 mg/ημερησίως) και φυσιολογική νεφρική λειτουργία (κρεατινίνη ορού $\leq 1,5$ mg/dl στους άνδρες και $< 1,1$ mg/dl στις γυναίκες). Η μελέτη εξέτασε τις επιδράσεις μακράς διάρκειας (2 έτη) της ιβεσαρτάνης στην εξέλιξη της κλινικής (εμφανούς) πρωτεϊνουρίας (ποσοστό έκκρισης λευκοματινής στα ούρα, urinary albumin excretion rate (UAER) > 300 mg/ημερησίως και μία αύξηση στην UAER τουλάχιστον κατά 30% από την αρχική τιμή). Η προκαθορισμένη επιθυμητή τιμή αρτηριακής πίεσης ήταν $\leq 135/85$ mmHg. Συμπληρωματικοί αντιυπερτασικοί παράγοντες (εξαιρουμένων των αναστολέων MEA, των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II και των διϋδροπυριδινικών ανταγωνιστών ασβεστίου), προστέθηκαν, όπου χρειάστηκε, για να επιτευχθεί η επιθυμητή αρτηριακή πίεση. Αν και όμοια αρτηριακή πίεση επιτεύχθηκε σε όλες τις ομάδες θεραπείας, λιγότεροι ασθενείς στην ομάδα των 300 mg ιβεσαρτάνης (5,2%) από ότι στην ομάδα με το εικονικό φάρμακο (14,9%) ή στην ομάδα των 150 mg ιβεσαρτάνης (9,7%) πλησίασε το τελικό σημείο εμφανούς πρωτεϊνουρίας, επιδεικνύοντας μία ελάττωση κατά 70% του σχετικού κινδύνου σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ($p= 0,0004$), για την υψηλότερη δόση. Δεν παρατηρήθηκε μία συνοδός βελτίωση στο ποσοστό της σπειραματικής διήθησης κατά την διάρκεια των τριών πρώτων μηνών θεραπείας. Η επιβράδυνση στην εξέλιξη της κλινικής πρωτεϊνουρίας ήταν εμφανής μετά από τρεις μήνες και συνεχίστηκε για περίοδο 2 ετών. Υποχώρηση της φυσιολογικής λευκωματουρίας (< 30 mg/ημερησίως) ήταν περισσότερο συχνή στην ομάδα των 300 mg ιβεσαρτάνης (34%), σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (21%).

Δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες (η ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) και η VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) έχουν εξετάσει τη χρήση του συνδυασμού ενός αναστολέα MEA με έναν αποκλειστή των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II.

Η ONTARGET ήταν μία μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής ή εγκεφαλικής αγγειακής νόσου ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 συνοδευόμενο από ένδειξη βλάβης τελικού οργάνου.

Η VA NEPHRON D ήταν μία μελέτη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και διαβητική νεφροπάθεια

Αυτές οι μελέτες δεν έχουν δείξει σημαντική ωφέλιμη επίδραση στις νεφρικές και/ή στις καρδιαγγειακές εκβάσεις και τη θνησιμότητα, ενώ παρατηρήθηκε ένας αυξημένος κίνδυνος υπερκαλιαιμίας, οξείας νεφρικής βλάβης και/ή υπότασης σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία. Δεδομένων των παρόμοιων φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων, αυτά τα αποτελέσματα είναι επίσης σχετικά για άλλους αναστολείς MEA και αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II.

Ως εκ τούτου οι αναστολείς MEA και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Η ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) ήταν μία μελέτη σχεδιασμένη να ελέγξει το όφελος της προσθήκης αλισκιρένης σε μία πρότυπη θεραπεία με έναν αναστολέα MEA ή έναν αποκλειστή υποδοχέων αγγειοτενσίνης II σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και χρόνια νεφρική νόσο, καρδιαγγειακή νόσο ή και τα δύο. Η μελέτη διεκόπη πρόωρα λόγω ενός αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων εκβάσεων. Ο καρδιαγγειακός θάνατος και το εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν και τα δύο αριθμητικά συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και τα ανεπιθύμητα συμβάντα και τα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα ενδιαφέροντος (υπερκαλιαιμία, υπόταση και νεφρική δυσλειτουργία) αναφέρθηκαν συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά την από του στόματος χορήγηση, η ιβεσαρτάνη απορροφάται καλά. Μελέτες απολύτου βιοδιαθεσιμότητας έδωσαν τιμές περίπου 60-80%. Η σύγχρονη λήψη τροφής δεν επηρεάζει σημαντικά τη βιοδιαθεσιμότητα της ιβεσαρτάνης. Η δέσμευση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι περίπου 96%, ενώ η δέσμευση από τα κυτταρικά συστατικά του αίματος ασήμαντη. Ο όγκος κατανομής είναι 53-93 λίτρα. Μετά την από του στόματος ή ενδοφλέβια χορήγηση ιβεσαρτάνη με ^{14}C , το 80%-85% της ραδιενέργειας που κυκλοφορεί στο πλάσμα αποδίδεται στην ιβεσαρτάνη που δεν έχει μεταβολισθεί. Η ιβεσαρτάνη μεταβολίζεται από το ήπαρ με γλυκουρονική σύζευξη και οξείδωση. Ο σημαντικότερος μεταβολίτης που κυκλοφορεί είναι το συζευγμένο με τη γλυκουρονική

ιρβεσαρτάνη (περίπου 6%). *In vitro* μελέτες δείχνουν ότι η ιρβεσαρτάνη οξειδώνεται πρωτίστως από το ένζυμο CYP2C9 του κυτοχρώματος P450. Το ισόενζυμο CYP3A4 έχει αμελητέα δράση.

Η ιρβεσαρτάνη εμφανίζει γραμμική και αναλογική με την δόση φαρμακοκινητική στο εύρος δόσεων 10-600 mg. Μία λιγότερο από αναλογική αύξηση στην απορρόφηση, μετά την από του στόματος χορήγηση, με δόσεις μεγαλύτερες από τα 600 mg (δύο φορές την μέγιστη συνιστώμενη δόση) παρατηρήθηκε. Ο μηχανισμός αυτής της δράσεως είναι άγνωστος. Μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα, επιτυγχάνονται σε 1,5-2 ώρες μετά την χορήγηση από το στόμα. Η ολική σωματική και νεφρική κάθαρση είναι 157-176 και 3-3,5 ml/min αντίστοιχα. Η ημιπερίοδος τελικής απομάκρυνσης της ιρβεσαρτάνης είναι 11-15 ώρες. Οι συγκεντρώσεις πλάσματος στη σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνονται μέσα σε 3 ημέρες μετά από την έναρξη της αγωγής με μία δόση την ημέρα. Μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις μία φορά την ημέρα, παρατηρείται περιορισμένη συσσώρευση της ιρβεσαρτάνης στο αίμα (< 20%). Σε μία μελέτη, ελαφρώς υψηλότερες συγκεντρώσεις ιρβεσαρτάνης παρατηρήθηκαν στο πλάσμα σε υπερτασικές γυναίκες. Ωστόσο δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην ημίσεια ζωή και στην συσσώρευση της ιρβεσαρτάνης. Δεν είναι απαραίτητες προσαρμογές της δοσολογίας σε γυναίκες ασθενείς. Οι τιμές AUC και C_{max} για την ιρβεσαρτάνη ήταν ελαφρώς μεγαλύτερες στους ηλικιωμένους ασθενείς (≥ 65 ετών) από εκείνες των νέων ασθενών (18-40 ετών). Ωστόσο η τελική ημίσεια ζωή δεν επηρεάστηκε σημαντικά. Δεν απαιτούνται προσαρμογές της δοσολογίας για ηλικιωμένους ασθενείς.

Η ιρβεσαρτάνη και οι μεταβολίτες της απομακρύνονται τόσο δια της χοληφόρου όσο και δια της νεφρικής οδού. Μετά την από του στόματος ή ενδοφλέβια χορήγηση ιρβεσαρτάνης με ¹⁴C, περίπου το 20% της ραδιενέργειας εμφανίζεται στα ούρα και το υπόλοιπο στα κόπρανα. Λιγότερο από το 2% της δόσης εκκρίνεται στα ούρα ως μη μεταβολισμένη ιρβεσαρτάνη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική της ιρβεσαρτάνης αξιολογήθηκε σε 23 υπερτασικά παιδιά μετά από χορήγηση εφάπαξ ή πολλαπλών ημερησίων δόσεων ιρβεσαρτάνης (2 mg/kg) μέχρι μέγιστη ημερήσια δόση 150 mg για τέσσερις εβδομάδες. Από τα 23 αυτά παιδιά τα 21 ήταν αξιολογήσιμα ως προς τη δυνατότητα σύγκρισης φαρμακοκινητικής με ενήλικες (δώδεκα παιδιά άνω των 12 ετών, εννέα παιδιά μεταξύ 6 και 12 ετών). Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η C_{max}, η AUC και η ταχύτητα κάθαρσης ήταν συγκρίσιμες με αυτές που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες ασθενείς που ελάμβαναν 150 mg ιρβεσαρτάνης ημερησίως. Μια περιορισμένη συσσώρευση ιρβεσαρτάνης (18%) στο πλάσμα παρατηρήθηκε μετά από επαναλαμβανόμενη δοσολογία μια φορά την ημέρα.

Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας: σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας ή σε εκείνους που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της ιρβεσαρτάνης δεν μεταβάλλονται σημαντικά. Η ιρβεσαρτάνη δεν απομακρύνεται με αιμοκάθαρση.

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας: σε ασθενείς με ήπια έως μέτριας βαρύτητας κίρρωση του ήπατος, οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της ιρβεσαρτάνης δεν μεταβάλλονται σημαντικά. Δεν έχουν γίνει μελέτες σε ασθενείς με σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δεν υπάρχουν ενδείξεις παθολογικής συστηματικής τοξικότητας ή τοξικότητας σε όργανα στόχους σε κλινικά σχετικές δόσεις. Σε μη-κλινικές μελέτες ασφαλείας, υψηλές δόσεις ιρβεσαρτάνης (≥ 250 mg/kg/ημερησίως σε αρουραίους και ≥ 100 mg/kg/ημερησίως σε πιθήκους macacus) είχαν σαν αποτέλεσμα μία ελάττωση των παραμέτρων των εμόρφων στοιχείων του αίματος, (ερυθροκύτταρα, αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης). Σε πολύ υψηλές δόσεις (≥ 500 mg/kg/ημερησίως) προκλήθηκαν από την ιρβεσαρτάνη σε αρουραίους και σε πιθήκους macacus εκφυλιστικές αλλαγές στους νεφρούς (όπως διάμεση νεφρίτιδα, σωληναριακή διάταση, βασεόφιλα σωληνάρια, αυξημένες συγκεντρώσεις ουρίας και κρεατινίνης στο πλάσμα) και θεωρούνται δευτερογενείς των υποτασικών αποτελεσμάτων του φαρμακευτικού προϊόντος οι οποίες οδηγούν σε μειωμένη νεφρική αιμάτωση. Επιπλέον, η ιρβεσαρτάνη προκάλεσε υπερπλασία/υπερτροφία των παρασπειραματικών νεφρικών κυττάρων (σε αρουραίους σε ≥ 90 mg/kg/ημερησίως και στους πιθήκους macacus σε ≥ 10 mg/kg/ημερησίως). Όλες αυτές οι αλλαγές θεωρήθηκαν ότι προκαλούνται από την φαρμακολογική δράση της ιρβεσαρτάνης.

Για θεραπευτικές δόσεις irbesartan στους ανθρώπους, η υπερπλασία/υπερτροφία των παραπειραματικών νεφρικών κυττάρων δεν φαίνεται να έχει κάποια σχέση.

Δεν υπάρχουν ενδείξεις για μεταλλαξιογόνο δράση, για αύξηση της διαιρευτότητας ή για καρκινογένεση.

Η γονιμότητα και η αναπαραγωγική ικανότητα δεν επηρεάστηκαν σε μελέτες αρσενικών και θηλυκών αρουραίων ακόμα και σε από του στόματος δόσεις ιρβεσαρτάνης που προκαλούν ορισμένες γονικές τοξικότητες (από 50 έως 650 mg/kg/ημέρα), συμπεριλαμβανομένης της θνησιμότητας στην υψηλότερη δόση. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές επιπτώσεις στον αριθμό των ωχρών σωματίων των ωοθηκών, των εμφυτευμάτων ή των ζωντανών εμβρύων. Η ιρβεσαρτάνη δεν επηρεάζει την επιβίωση, την ανάπτυξη ή την αναπαραγωγή απογόνων. Μελέτες σε ζώα δείχνουν ότι η ραδιοσημασμένη ιρβεσαρτάνη ανιχνεύεται σε έμβρυα αρουραίων και κουνελιών. Η ιρβεσαρτάνη εκκρίνεται στο γάλα των αρουραίων που θηλάζουν.

Μελέτες σε πειραματόζωα με το irbesartan έδειξαν παροδικές τοξικές δράσεις (αυξημένο σχηματισμό κοιλοτήτων στη νεφρική πύελο, ύδρωπα του ουρητήρα ή υποδόρια οίδημα) σε έμβρυα αρουραίων που υποχώρησαν μετά την γέννηση. Σε κουνέλια παρουσιάστηκε αποβολή ή πρόωμη απορρόφηση σε δόσεις που προκαλούν σημαντική τοξικότητα στη μητέρα, συμπεριλαμβανομένου και του θανάτου. Δεν παρουσιάστηκαν τερατογόνες δράσεις σε αρουραίους ή κουνέλια.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας του δισκίου:

Λακτόζη μονοϋδρική

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη

Διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη

Άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο

Υπρομελλόζη

Στεατικό μαγνήσιο.

Επικάλυψη:

Υπρομελλόζη

Διοξειδίο του τιτανίου (E171)

Πολυαιθυλενογλυκόλη 400

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

4 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κουτιά των 28, 56, 90 ή 98 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες PVC/PVDC-Αλουμινίου/PVDC.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης : 13 Απριλίου 2012

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu/>

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Sabervel 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg ιρβεσαρτάνη.

Έκδοχο με γνωστή επίδραση:

40 mg μονοϋδρικής λακτόζης ανά επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Λευκό, κοίλο, στρογγυλό επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, με διάμετρο 9 mm.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Sabervel ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες για τη θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης. Ενδείκνυται επίσης για τη θεραπεία της νεφροπάθειας σε ενήλικες ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, σαν μέρος της αγωγής με αντιυπερτασικό φαρμακευτικό προϊόν (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4, 4.5 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνήθης συνιστώμενη αρχική δόση και δόση συντήρησης είναι 150 mg μία φορά την ημέρα, με ή χωρίς τροφή. Το Sabervel με δόση 150 mg μία φορά την ημέρα γενικά εξασφαλίζει μία καλύτερη 24 ωρη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης από ότι η δόση των 75 mg. Ωστόσο, έναρξη της θεραπείας με 75 mg θα πρέπει να εξετάζεται, κυρίως σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση και στους ηλικιωμένους πάνω από 75 ετών.

Στους ασθενείς που δεν έχει ικανοποιητικά ρυθμισθεί η αρτηριακή πίεση με δόση 150 mg μία φορά την ημέρα, η δόση του Sabervel μπορεί να αυξηθεί στα 300 mg ή να προστεθούν άλλοι αντιυπερτασικοί παράγοντες (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4, 4.5 και 5.1). Ιδιαίτερος, η προσθήκη ενός διουρητικού όπως η υδροχλωροθειαζίδη έχει αποδειχθεί ότι έχει αθροιστική δράση με το Sabervel (βλέπε παράγραφο 4.5).

Σε υπερτασικούς ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, η θεραπεία πρέπει να αρχίζει με 150 mg ιρβεσαρτάνη μία φορά την ημέρα και να προσαρμόζεται μέχρι 300 mg μία φορά την ημέρα, ως επιθυμητή δόση συντήρησης για την θεραπεία της νεφροπάθειας. Η απόδειξη του οφέλους στους νεφρούς από το Sabervel σε υπερτασικούς με διαβήτη τύπου 2 ασθενείς, στηρίζεται σε μελέτες, όπου η ιρβεσαρτάνη χρησιμοποιήθηκε μαζί με άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες, όπου χρειαζόταν, για να επιτευχθεί η επιθυμητή αρτηριακή πίεση (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4, 4.5 και 5.1).

Ειδικοί πληθυσμοί

Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας: δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Μία χαμηλότερη αρχική δόση (75 mg) θα πρέπει να εξετάζεται για ασθενείς που βρίσκονται σε αιμοκάθαρση (βλέπε παράγραφο 4.4).

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας: δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ελαφρά ως μετρίου βαθμού έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας. Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία για ασθενείς με σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας.

Ηλικιωμένοι ασθενείς: αν και θα πρέπει να εξετάζεται έναρξη της θεραπείας με 75 mg για ασθενείς μεγαλύτερους των 75 χρόνων, ρύθμιση της δοσολογίας δεν είναι συνήθως απαραίτητη για τους ηλικιωμένους ασθενείς.

Παιδιατρικός πληθυσμός: η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Sabervel σε παιδιά ηλικίας 0 έως 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στην παράγραφο 4.8, 5.1 και 5.2 αλλά δε μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στο δραστικό συστατικό ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα (βλέπε παράγραφο 6.1). Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.6).

Η ταυτόχρονη χρήση του Sabervel με προϊόντα που περιέχουν αλίσκικρένη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (βλέπε παραγράφους 4.5 και 5.1).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Μειωμένος ενδοαγγειακός όγκος: συμπτωματική υπόταση, ιδίως μετά την πρώτη δόση, μπορεί να εμφανισθεί σε ασθενείς με μειωμένο όγκο πλάσματος ή/και νατρίου λόγω έντονης θεραπείας με διουρητικά, δίαιτας με περιορισμένο αλάτι, διάρροιας ή εμέτου. Τέτοιου είδους καταστάσεις πρέπει να διορθώνονται πριν από τη χορήγηση του Sabervel.

Νεφραγγειακή υπέρταση: υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για βαρεία υπόταση και νεφρική ανεπάρκεια σε ασθενείς με αμφοτερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας ή με στένωση της αρτηρίας σε ένα νεφρό που λειτουργεί μόνος του, οι οποίοι υποβάλλονται σε θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης. Αν και αυτό δεν έχει αποδειχθεί με το Sabervel, ένα παρόμοιο αποτέλεσμα θα μπορούσε να είναι αναμενόμενο με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II.

Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και μεταμόσχευση νεφρού: όταν το Sabervel χρησιμοποιείται σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, συνιστάται περιοδικός έλεγχος του καλίου και της κρεατινίνης του ορού. Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με την χορήγηση του Sabervel σε ασθενείς που έχουν κάνει πρόσφατα μεταμόσχευση νεφρού.

Υπερτασικοί ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και νεφροπάθεια: οι δράσεις της ιρβεσαρτάνης στους νεφρούς και στα καρδιαγγειακά επεισόδια δεν ήταν ομοιόμορφες σε όλες τις υπο-ομάδες, σε μία ανάλυση που έγινε στη μελέτη με ασθενείς με προχωρημένη νεφροπάθεια. Ιδιαίτερα, εμφανίστηκαν λιγότερο ευνοϊκές στις γυναίκες και στους έγχρωμους εθελοντές (βλέπε παράγραφο 5.1).

Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης (RASS)
Υπάρχουν αποδείξεις ότι η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλίσκικρένης αυξάνει τον κίνδυνο υπότασης, υπερκαλιαιμίας και μειωμένης νεφρικής λειτουργίας (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας). Ως εκ τούτου, διπλός

αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RASS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλίσκρινης δεν συνιστάται (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

Εάν η θεραπεία διπλού αποκλεισμού θεωρείται απολύτως απαραίτητη, αυτό θα πρέπει να λάβει χώρα μόνο κάτω από την επίβλεψη ειδικού και με συχνή στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, των ηλεκτρολυτών και της αρτηριακής πίεσης.

Οι αναστολείς ΜΕΑ και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Υπερκαλιαιμία: όπως και με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, υπερκαλιαιμία μπορεί να εμφανισθεί κατά την διάρκεια της θεραπείας με Sabelvel, ειδικά όταν υπάρχει έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, εμφανής πρωτεϊνουρία που οφείλεται σε διαβητική νεφροπάθεια και/ή καρδιακή ανεπάρκεια. Συνιστάται διαρκής έλεγχος του καλίου του ορού για ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο (βλέπε παράγραφο 4.5).

Λίθιο: ο συνδυασμός λιθίου με Sabelvel δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.5).

Στένωση της αορτικής και μιτροειδούς βαλβίδας, αποφρακτική υπερτροφική καρδιομυοπάθεια: όπως και με άλλους αγγειοδιασταλτικούς παράγοντες, συνιστάται ειδική προσοχή για τους ασθενείς που υποφέρουν από στένωση της αορτικής ή μιτροειδούς βαλβίδας ή από αποφρακτική, υπερτροφική καρδιομυοπάθεια.

Πρωτογενής αλδοστερονισμός: ασθενείς με πρωτογενή αλδοστερονισμό γενικά δεν θα ανταποκριθούν σε αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα που δρουν με αναστολή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης. Ως εκ τούτου δεν συνιστάται η χρήση του Sabelvel.

Γενικά: σε ασθενείς των οποίων ο αγγειακός τόνος και η νεφρική λειτουργία εξαρτώνται βασικά από τη δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (π. χ. ασθενείς με σοβαρή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή με υποκείμενη νεφρική νόσο, συμπεριλαμβανομένης και της στένωσης της νεφρικής αρτηρίας), η θεραπεία με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης ή ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II που επηρεάζουν αυτό το σύστημα έχει συσχετιστεί με οξεία υπόταση, αζωθαιμία, ολιγουρία, ή σπανίως με οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Όπως και με κάθε αντιυπερτασικό παράγοντα, υπερβολική μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια ή ισχαιμική καρδιαγγειακή νόσο μπορεί να προκαλέσει έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό αγγειακό επεισόδιο.

Όπως έχει παρατηρηθεί με τους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης, η ιρβεσαρτάνη και οι άλλοι ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης, είναι προφανώς λιγότερο αποτελεσματικοί στη μείωση της αρτηριακής πίεσης στους μαύρους ασθενείς από ότι σε μη μαύρους ασθενείς, πιθανόν λόγω υψηλότερης επίπτωσης καταστάσεων με χαμηλή ρενίνη στον πληθυσμό των μαύρων υπερτασικών (βλέπε παράγραφο 5.1).

Κύηση: Η θεραπεία με Ανταγωνιστές των Υποδοχέων της Αγγειοτασίνης II (ΑΙΡAs) δεν πρέπει να ξεκινά κατά τη διάρκεια της κύησης. Εκτός εάν η συνεχιζόμενη θεραπεία με ΑΙΡΑ θεωρηθεί απαραίτητη, στους ασθενείς που σχεδιάζουν εγκυμοσύνη πρέπει να γίνεται αλλαγή σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες που έχουν καθιερωμένη εικόνα ασφάλειας για χρήση κατά την κύηση. Όταν διαπιστώνεται εγκυμοσύνη, η θεραπεία με ΑΙΡAs πρέπει να διακόπτεται αμέσως, και εάν αρμόζει, πρέπει να ξεκινά εναλλακτική θεραπεία (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.6).

Λακτόζη: αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκεια λακτάσης Lapp ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης, δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Παιδιατρικός πληθυσμός: η ιρβεσαρτάνη έχει μελετηθεί σε παιδιατρικούς πληθυσμούς με ηλικία από 6 έως 16 ετών, αλλά τα μέχρι τώρα δεδομένα είναι ανεπαρκή για να υποστηρίξουν τη χρήση σε παιδιά μέχρι να υπάρξουν επιπλέον δεδομένα (βλέπε παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Διουρητικά και άλλοι αντιυπερτασικοί παράγοντες: άλλοι αντιυπερτασικοί παράγοντες είναι δυνατόν να αυξήσουν την υποτασική δράση της ιβεσαρτάνης, ωστόσο η ιβεσαρτάνη έχει χορηγηθεί με ασφάλεια με άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες, όπως β-αποκλειστές, μακράς διάρκειας δράσεως ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου και θειαζιδικού τύπου διουρητικά. Προηγούμενη θεραπεία με υψηλή δόση διουρητικών μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένο όγκο και να δημιουργήσει κίνδυνο εμφάνισης υπότασης κατά την έναρξη της θεραπείας με Sabelvel (βλέπε παράγραφο 4.4).

Τα δεδομένα από κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλσικιρένης συσχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα ανεπιθυμητών συμβάντων όπως η υπόταση, η υπερκαλαιμία και η μειωμένη νεφρική λειτουργία (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας) σε σύγκριση με τη χρήση ενός μόνου παράγοντα που δρα στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

Συμπληρώματα καλίου και καλιοπροστατευτικά διουρητικά: με βάση την εμπειρία από την χρήση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης, ταυτόχρονη χορήγηση καλιοπροστατευτικών διουρητικών, συμπληρωμάτων καλίου, υποκαταστάτων άλατος που περιέχουν κάλιο ή άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που μπορούν να αυξήσουν τα επίπεδα του καλίου στον ορό (π.χ. ηπαρίνη) μπορεί να οδηγήσει σε αυξήσεις του καλίου στον ορό και ως εκ τούτου, δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4).

Λίθιο: αναστρέψιμες αυξήσεις στις συγκεντρώσεις του λιθίου στον ορό και τοξικότητα έχουν αναφερθεί κατά την διάρκεια ταυτόχρονης χορήγησης λιθίου με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης. Παρόμοιες δράσεις έχουν μέχρι στιγμής πολύ σπάνια αναφερθεί με την ιβεσαρτάνη. Ως εκ τούτου, αυτός ο συνδυασμός δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4). Εάν υπάρχει ανάγκη να χρησιμοποιηθεί ο συνδυασμός, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων του λιθίου στον ορό.

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα: όταν ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II χορηγηθούν ταυτόχρονα με μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (δηλ. εκλεκτικοί αναστολείς COX-2, ακετυλοσαλικυλικό οξύ (> 3 g/ημέρα) και μη-εκλεκτικοί NSAIDs), μπορεί να παρουσιασθεί εξασθένηση της αντιυπερτασικής δράσης της ιβεσαρτάνης. Όπως και με τους αναστολείς ΜΕΑ, ταυτόχρονη χρήση ανταγωνιστών της αγγειοτασίνης II και NSAIDs μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας, περιλαμβανομένης πιθανής οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, και αύξηση του καλίου ορού, ιδιαίτερος σε ασθενείς με προϋπάρχουσα πτωχή νεφρική λειτουργία. Ο συνδυασμός θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους. Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν επαρκή ποσότητα υγρών και θα πρέπει να δίδεται προσοχή στην παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας μετά την έναρξη της θεραπείας συνδυασμού, και περιοδικά μετά από αυτή.

Πρόσθετες πληροφορίες για αλληλεπιδράσεις της ιβεσαρτάνης: σε κλινικές μελέτες, η φαρμακοκινητική της ιβεσαρτάνης δεν επηρεάζεται από την υδροχλωροθειαζίδη. Η ιβεσαρτάνη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP2C9 και σε μικρότερη έκταση με γλυκουρονίδωση. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές φαρμακοκινητικές ή φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις όταν η ιβεσαρτάνη συγχωρήθηκε με βαρφαρίνη, ένα φαρμακευτικό προϊόν που μεταβολίζεται από το CYP2C9. Οι επιδράσεις των επαγωγέων του CYP2C9 όπως η ριφαμπικίνη στη φαρμακοκινητική της ιβεσαρτάνης δεν έχουν αξιολογηθεί. Η φαρμακοκινητική της διγοξίνης δεν επηρεάστηκε από συγχωρήγηση με ιβεσαρτάνη.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση:

Η χρήση ΑΙΡAs δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης (βλέπε παράγραφο 4.4). Η χρήση ΑΙΡAs αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και του τρίτου τριμήνου της κύησης (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

Οι επιδημιολογικές ενδείξεις σχετικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά από έκθεση σε αναστολείς ΜΕΑ κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης δεν οδήγησαν σε ασφαλή συμπεράσματα. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί μια μικρή αύξηση του κινδύνου. Παρότι δεν υπάρχουν ελεγχόμενα επιδημιολογικά δεδομένα για τον κίνδυνο με τους Ανταγωνιστές των Υποδοχέων της Αγγειοτασίνης II (ΑΙΡAs), τέτοιοι κίνδυνοι μπορεί να υπάρχουν για την κατηγορία αυτή των φαρμάκων. Εκτός εάν η συνεχιζόμενη θεραπεία με ΑΙΡΑ θεωρηθεί απαραίτητη, στους ασθενείς που σχεδιάζουν εγκυμοσύνη πρέπει να γίνεται αλλαγή σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες που έχουν καθιερωμένο προφίλ ασφάλειας για χρήση κατά την κύηση. Όταν διαπιστώνεται εγκυμοσύνη, η θεραπεία με ΑΙΡAs, πρέπει να σταματά αμέσως, και εάν αρμόζει, πρέπει να ξεκινά εναλλακτική θεραπεία.

Είναι γνωστό ότι η έκθεση στη θεραπεία με ΑΙΡΑ κατά τη διάρκεια του δεύτερου και του τρίτου τριμήνου της κύησης, επάγει εμβρυοτοξικότητα στον άνθρωπο (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγούδρανιο, επιβράδυνση της οστεοποίησης του κρανίου) και νεογνική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία). Βλέπε παράγραφο 5.3).

Εάν υπάρξει έκθεση σε ΑΙΡAs από το δεύτερο τρίμηνο της κύησης, συνιστάται υπερηχογραφικός έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου.

Βρέφη των οποίων οι μητέρες έχουν λάβει ΑΙΡAs πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση (βλέπε επίσης τις παραγράφους 4.3 και 4.4).

Θηλασμός:

Δεδομένου ότι δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του Sabervel κατά τη διάρκεια του θηλασμού, το Sabervel δε συνιστάται και προτιμώνται εναλλακτικές θεραπείες με καλύτερα καθιερωμένη εικόνα ασφάλειας κατά τη διάρκεια της γαλουχίας, ιδιαίτερα όταν πρόκειται για το θηλασμό νεογέννητου ή πρόωρου βρέφους.

Δεν είναι γνωστό εάν η ιρβεσαρτάνη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Τα διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα σε αρουραίους έδειξαν απέκκριση της ιρβεσαρτάνης ή των μεταβολιτών της στο γάλα (για λεπτομέρειες βλέπε παράγραφο 5.3).

Γονιμότητα:

Η ιρβεσαρτάνη δεν είχε επίδραση στη γονιμότητα αρουραίων που έλαβαν θεραπεία και στους απογόνους τους μέχρι τα επίπεδα δόσης που προκαλούν τα πρώτα σημάδια της γονικής τοξικότητας (βλέπε παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Με βάση τις φαρμακοδυναμικές της ιδιότητες, η ιρβεσαρτάνη είναι απίθανο να επηρεάζει την ικανότητα αυτή. Όταν οδηγείτε οχήματα ή χειρίζεστε μηχανές, θα πρέπει να λαμβάνετε υπόψη ότι ζάλη ή εξάντληση μπορεί να εμφανισθούν κατά την διάρκεια της θεραπείας.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες ασθενών με υπέρταση, η συνολική συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβαμάτων δεν διέφερε μεταξύ των ομάδων της ιρβεσαρτάνης (56,2%) και του εικονικού φαρμάκου (56,5%). Διακοπή της θεραπείας λόγω κάποιου κλινικού ή εργαστηριακού ανεπιθύμητου συμβάματος ήταν λιγότερο συχνή στους ασθενείς που έλαβαν ιρβεσαρτάνη (3,3%) από ότι στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (4,5%). Η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβαμάτων δε συσχετίστηκε με την δόση (στο εύρος των συνιστωμένων δόσεων), το γένος, την ηλικία, τη φυλή, ή τη διάρκεια της θεραπείας.

Σε διαβητικούς υπερτασικούς ασθενείς με μικρολευκωματινουρία και φυσιολογική νεφρική λειτουργία, αναφέρθηκε ορθοστατική ζάλη και ορθοστατική υπόταση σε 0,5% των ασθενών (δηλ. όχι συχνά), ωστόσο υψηλότερο απ' ό,τι με εικονικό φάρμακο.

Ο παρακάτω πίνακας παρουσιάζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου που αναφέρθηκαν σε μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, στις οποίες 1.965 υπερτασικοί ασθενείς έλαβαν ιβεσαρτάνη. Οι όροι που έχουν επισημανθεί με αστερίσκο (*) αναφέρονται στις ανεπιθύμητες ενέργειες, που αναφέρθηκαν επιπλέον σε >2% διαβητικών υπερτασικών ασθενών με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και έκδηλη λευκωματινουρία και σε ποσοστό υψηλότερο του εικονικού φαρμάκου.

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρονται παρακάτω, έχει οριστεί χρησιμοποιώντας την ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές ($\geq 1/10$)' συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)' όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)' σπάνιες ($\geq 1/10.000$ - έως $< 1/1.000$)' πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Οι επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια της μετά την κυκλοφορία εμπειρίας αναφέρονται παρακάτω επίσης. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες προέρχονται από αυθόρμητες αναφορές.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:

Μη γνωστές: αντιδράσεις υπερευαισθησίας όπως αγγειοοίδημα, εξάνθημα, κνίδωση

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:

Μη γνωστές: υπερκαλιαιμία

Διαταραχές του νευρικού συστήματος:

Συχνές: ζάλη, ορθοστατική ζάλη*

Μη γνωστές: ίλιγγος, κεφαλαλγία

Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου:

Μη γνωστές: εμβοές

Καρδιακές διαταραχές:

Όχι συχνές: ταχυκαρδία

Αγγειακές διαταραχές:

Συχνές: ορθοστατική υπόταση*

Όχι συχνές: έξαψη

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου:

Όχι συχνές: βήχας

Διαταραχές του γαστρεντερικού:

Συχνές: ναυτία/έμετος

Όχι συχνές: διάρροια, δυσπεψία/αίσθημα καύσου

Μη γνωστές: δυσγευσία

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:

Όχι συχνές: ίκτερος

Μη γνωστές: ηπατίτιδα, μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:

Μη γνωστές: λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού:

Συχνές: μυοσκελετικός πόνος*

Μη γνωστές: αρθραλγία, μυαλγία (σε ορισμένες περιπτώσεις σχετιζόμενη με αυξημένα επίπεδα κινάσης της κρεατίνης στο πλάσμα), μυϊκές κράμπες

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:

Μη γνωστές: διαταραχή νεφρικής λειτουργίας περιλαμβανομένων περιπτώσεων νεφρικής ανεπάρκειας σε ασθενείς σε κίνδυνο (βλέπε παράγραφο 4.4)

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού:

Όχι συχνές: σεξουαλική δυσλειτουργία

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:

Συχνές: κόπωση

Όχι συχνές: πόνος στο στήθος

Έρευνες:

Πολύ συχνές: υπερκαλιαιμία* εμφανίσθηκε πιο συχνά σε διαβητικούς ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε ιβεσαρτάνη απ' ό,τι σε αυτούς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Σε διαβητικούς υπερτασικούς ασθενείς με μικρολευκωματινουρία και φυσιολογική νεφρική λειτουργία εμφανίσθηκε υπερκαλιαιμία ($\geq 5,5$ mEq/L) στο 29,4% των ασθενών στην ομάδα της ιβεσαρτάνης 300 mg και στο 22% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Σε διαβητικούς υπερτασικούς ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και εμφανή πρωτεϊνουρία εμφανίσθηκε υπερκαλιαιμία ($\geq 5,5$ mEq/L) στο 46,3% των ασθενών στην ομάδα της ιβεσαρτάνης και στο 26,3% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Συχνές: συχνά (1,7%) παρατηρήθηκαν σημαντικές αυξήσεις της κινάσης της κρεατίνης στο πλάσμα σε ασθενείς που χορηγήθηκε ιβεσαρτάνη. Καμία από τις αυξήσεις αυτές δεν συνδέθηκε με κλινικά ανιχνεύσιμα μυοσκελετικά συμβάματα. Στο 1,7% των υπερτασικών ασθενών με προχωρημένη διαβητική νεφρική ανεπάρκεια στους οποίους χορηγήθηκε ιβεσαρτάνη, παρατηρήθηκε μείωση της αιμοσφαιρίνης*, που δεν ήταν κλινικά σημαντική

Παιδιατρικός πληθυσμός:

Σε μια τυχαioποιημένη δοκιμή με 318 υπερτασικά παιδιά και εφήβους ηλικίας από 6 έως 16 ετών, παρατηρήθηκαν οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της διπλής-τυφλής φάσης των 3 εβδομάδων: κεφαλαλγία (7,9%), υπόταση (2,2%), ζάλη (1,9%), βήχας (0,9%). Κατά τις 26 εβδομάδες της ανοικτής περιόδου της δοκιμής αυτής, οι πιο συχνά παρατηρηθείσες μη φυσιολογικές εργαστηριακές εξετάσεις ήταν αυξήσεις της κρεατινίνης (6,5%) και αυξημένες τιμές της CK στο 2% των παιδιών που συμμετείχαν.

4.9 Υπερδοσολογία

Εμπειρία σε ενήλικες που έλαβαν δόσεις έως 900 mg/ημέρα επί 8 εβδομάδες δεν έδειξε τοξικότητα. Οι πιο πιθανές εκδηλώσεις υπερδοσολογίας αναμένεται να είναι η υπόταση και η ταχυκαρδία. Βραδυκαρδία επίσης είναι δυνατόν να εμφανισθεί σε υπερδοσολογία. Δεν υπάρχει ειδική πληροφόρηση για την αντιμετώπιση υπερδοσολογίας με το Sabelvel. Ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται στενά και η αντιμετώπιση πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική. Στα προτεινόμενα μέτρα περιλαμβάνονται πρόκληση εμέτου ή και πλύση στομάχου. Ενεργός άνθρακας ίσως να είναι χρήσιμος για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας. Η ιβεσαρτάνη δεν απομακρύνεται με αιμοκάθαρση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης-II, απλοί.

Κωδικός ATC: C09C A04.

Μηχανισμός δράσης: Η ιβεσαρτάνη είναι ένας ισχυρός, δραστικός μετά την από του στόματος λήψη εκλεκτικός ανταγωνιστής των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II (τύπου AT₁). Αναμένεται να αποκλείει όλες τις δράσεις της αγγειοτασίνης-II στις οποίες μεσολαβεί ο υποδοχέας AT₁, ανεξάρτητα από την πηγή ή την οδό σύνθεσης της αγγειοτασίνης-II. Ο εκλεκτικός ανταγωνισμός των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II (AT₁) οδηγεί σε αυξήσεις των επιπέδων της ρενίνης και της αγγειοτασίνης-II στο πλάσμα και μία μείωση της συγκέντρωσης της αλδοστερόνης στο πλάσμα. Τα επίπεδα του καλίου στον ορό δεν επηρεάζονται σημαντικά από την ιβεσαρτάνη μόνο στις συνιστώμενες δόσεις. Η ιβεσαρτάνη δεν αναστέλλει το ΜΕΑ (κινινάση-II), ένα ένζυμο που συμμετέχει στην παραγωγή της αγγειοτασίνης-II και επίσης διασπά τη βραδυκινίνη σε ανενεργούς μεταβολίτες.

Η ιβεσαρτάνη δεν χρειάζεται μεταβολική ενεργοποίηση για τη δράση της.

Κλινική αποτελεσματικότητα:

Υπέρταση

Η ιβεσαρτάνη ελαττώνει την αρτηριακή πίεση αλλάζοντας ελάχιστα τον καρδιακό ρυθμό. Η μείωση της αρτηριακής πίεσης είναι δόσοεξαρτώμενη για δόσεις μία φορά την ημέρα με τάση προς οριζοντίωση (plateau) με δόσεις μεγαλύτερες των 300 mg. Δόσεις των 150-300 mg μία φορά την ημέρα ελαττώνουν την αρτηριακή πίεση σε ύπτια ή καθήμενη στάση στην κοιλιά (δηλαδή 24 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσεως) κατά μέσο όρο 8-13/5-8 mmHg (συστολική/διαστολική) μεγαλύτερη από αυτές που σχετίζονται με λήψη εικονικού φαρμάκου.

Η μέγιστη μείωση της αρτηριακής πίεσης επιτυγχάνεται 3-6 ώρες μετά τη χορήγηση και το αποτέλεσμα της μείωσης της αρτηριακής πίεσης διατηρείται για τουλάχιστον 24 ώρες. Σε 24 ώρες η αρτηριακή πίεση μειώθηκε κατά 60%-70% της αντίστοιχης μέγιστης τιμής των διαστολικών και συστολικών ανταποκρίσεων στις συνιστώμενες δόσεις. Η χορήγηση μία φορά την ημέρα 150 mg έδωσε κατώτερες και μέσες 24 ώρες ανταποκρίσεις, ανάλογες με χορήγηση δύο φορές την ημέρα με την ίδια ολική δοσολογία.

Η δράση της ιβεσαρτάνης στην ελάττωση της αρτηριακής πίεσης είναι εμφανής μέσα σε 1-2 εβδομάδες με την μέγιστη δράση να εμφανίζεται σε 4-6 εβδομάδες μετά από την έναρξη της θεραπείας. Η αντιυπερτασική δράση διατηρείται κατά τη μακροχρόνια θεραπεία. Μετά την διακοπή της θεραπείας, η αρτηριακή πίεση επανέρχεται σταδιακά στην αρχική τιμή. Με την απότομη διακοπή της θεραπείας, δεν έχει παρατηρηθεί απότομη αύξηση της αρτηριακής πίεσης.

Οι επιδράσεις στην ελάττωση της αρτηριακής πίεσης της ιβεσαρτάνης και των θειαζιδικού τύπου διουρητικών είναι αθροιστικές. Στους ασθενείς που δεν έχει ρυθμισθεί ικανοποιητικά η αρτηριακή τους πίεση και λαμβάνουν μόνο ιβεσαρτάνη, η προσθήκη χαμηλής δόσεως υδροχλωροθειαζιδης (12,5 mg) στην ιβεσαρτάνη μία φορά ημερησίως, έχει αποτέλεσμα περαιτέρω προσαρμοσμένη ως προς το εικονικό φάρμακο ελάττωση της αρτηριακής πίεσης στην κοιλιά κατά 7-10/3-6 mmHg (συστολική/διαστολική).

Η αποτελεσματικότητα της ιβεσαρτάνης δεν επηρεάζεται από την ηλικία ή το φύλο. Όπως στην περίπτωση με τα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που επιδρούν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης, μαύροι υπερτασικοί ασθενείς έχουν αξιολογικά χαμηλότερη ανταπόκριση στη μονοθεραπεία με ιβεσαρτάνη. Όταν η ιβεσαρτάνη χορηγείται ταυτόχρονα με μία μικρή δόση υδροχλωροθειαζιδης (π.χ. 12,5 mg ημερησίως), η αντιυπερτασική ανταπόκριση στους μαύρους ασθενείς πλησιάζει εκείνη των λευκών ασθενών.

Δεν υπάρχει κλινικώς σημαντική δράση στο ουρικό οξύ του ορού ή στην απέκκριση του ουρικού οξέος στα ούρα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μείωση της αρτηριακής πίεσης με 0,5 mg/kg (χαμηλές), 1,5 mg/kg (μέτριες) και 4,5 mg/kg (υψηλές) τιτλοποιημένες δόσεις στόχους της ιβεσαρτάνης αξιολογήθηκαν σε 318 υπερτασικά ή σε κίνδυνο (διαβητικά, με οικογενειακό ιστορικό υπέρτασης) παιδιά και εφήβους ηλικίας από 6 έως 16 ετών για μια περίοδο τριών εβδομάδων. Κατά το πέρας των τριών εβδομάδων η μέση μείωση από την έναρξη της κύριας μεταβλητής αποτελεσματικότητας, η τιμή της αρτηριακής συστολικής πίεσης σε καθιστή θέση στο κατώτατο σημείο (SeSBP) ήταν 11,7 mmHg (χαμηλή δόση), 9,3 mmHg (μέτρια δόση), 13,2

mmHg (υψηλή δόση). Δεν εμφανίσθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των δόσεων αυτών. Προσαρμοσμένη μέση αλλαγή της διαστολικής αρτηριακής πίεσης στο κατώτατο σημείο (SeDBP) ήταν όπως ακολούθει: 3,8 mmHg (χαμηλή δόση), 3,2 mmHg (μέτρια δόση), 5,6 mmHg (υψηλή δόση). Κατά τη διάρκεια περιόδου δύο εβδομάδων, που επακολούθησε, όπου οι ασθενείς επανατυχαιοποιήθηκαν είτε σε δραστικό φαρμακευτικό προϊόν ή σε εικονικό φάρμακο, οι ασθενείς σε εικονικό φάρμακο είχαν αύξηση κατά 2,4 και 2,0 mmHg στην SeSBP και SeDBP σε σύγκριση με +0,1 and -0,3 mmHg μεταβολές αντίστοιχα, ιδιαίτερα σε αυτούς σε όλες τις δόσεις της ιρβεσαρτάνης (βλέπε παράγραφο 4.2).

Υπέρταση και διαβήτη τύπου 2 με νεφροπάθεια

Η Μελέτη Ιρβεσαρτάνη Διαβητική Νεφροπάθεια "Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)" δείχνει ότι η ιρβεσαρτάνη ελαττώνει την εξέλιξη της νεφροπάθειας σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και εμφανή πρωτεϊνουρία. Η IDNT ήταν μία διπλά τυφλή, ελεγχόμενη μελέτη νοσηρότητας και θνησιμότητας, που συνέκρινε την ιρβεσαρτάνη, την αμλοδιπίνη και το εικονικό φάρμακο. Σε 1.715 υπερτασικούς ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, πρωτεϊνουρία ≥ 900 mg/ημερησίως και κρεατινίνη ορού που κυμαίνονταν από 1,0-3,0 mg/dl, εξετάστηκαν οι δράσεις μακράς διάρκειας (μέση διάρκεια 2,6 έτη) της ιρβεσαρτάνης στην εξέλιξη της νεφροπάθειας και στη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες. Οι ασθενείς τιτλοποιήθηκαν από 75 mg μέχρι μία δόση συντήρησης 300 mg ιρβεσαρτάνη, από 2,5 mg μέχρι 10 mg αμλοδιπίνης, ή εικονικό φάρμακο ανάλογα με την ανοχή των ασθενών. Οι ασθενείς σε όλες τις ομάδες θεραπείας έλαβαν τυπικά μεταξύ 2 και 4 αντιυπερτασικούς παραγόντες (π.χ διουρητικά, βήτα αποκλειστές, άλφα αποκλειστές) για να επιτύχουν μία προκαθορισμένη αρτηριακή πίεση $\leq 135/85$ mmHg ή μία ελάττωση κατά 10 mmHg στη συστολική πίεση, εάν η τιμή κατά την έναρξη της θεραπείας ήταν 160 mmHg. Στην επιθυμητή αυτή αρτηριακή πίεση έφθασε το 60% των ασθενών της ομάδας του εικονικού φαρμάκου, ενώ το ποσοστό αυτό για τις ομάδες της ιρβεσαρτάνης και της αμλοδιπίνης ήταν αντίστοιχως 76% και 78%. Η ιρβεσαρτάνη μείωσε σημαντικά το σχετικό κίνδυνο ως προς το πρωταρχικό συνδυασμένο τελικό σημείο διπλασιασμού της κρεατινίνης του ορού, νεφροπάθεια τελικού σταδίου (end-stage renal disease-ESRD) ή τη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες. Περίπου το 33% των ασθενών στην ομάδα της ιρβεσαρτάνης έφθασε το πρωταρχικό σύνθετο τελικό σημείο νεφρικής λειτουργίας, σε σύγκριση με το 39% και το 41% στις ομάδες του εικονικού φαρμάκου και της αμλοδιπίνης [20% σχετικός κίνδυνος μείωσης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ($p=0,024$) και 23% σχετικός κίνδυνος μείωσης σε σύγκριση με την αμλοδιπίνη ($p=0,006$)]. Όταν οι μεμονωμένοι παράγοντες του πρωταρχικού τελικού σημείου αναλύθηκαν, δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση στη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες, ενώ παρατηρήθηκε μία θετική δράση στη μείωση της ESRD και μία σημαντική μείωση στο διπλασιασμό της κρεατινίνης του ορού.

Υπο-ομάδες ανάλογα με το φύλο, τη φυλή, την ηλικία, την διάρκεια του διαβήτη, την αρτηριακή πίεση κατά την έναρξη της θεραπείας, την κρεατινίνη ορού, το ποσοστό έκκρισης λευκωματίνης, αξιολογήθηκαν για την αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Στις υπο-ομάδες με γυναίκες και μαύρους ασθενείς που αντιπροσώπευαν το 32% και το 26% του ολικού πληθυσμού προς μελέτη αντίστοιχως, μία ευνοϊκή δράση στους νεφρούς δεν ήταν εμφανής, αν και τα όρια αξιοπιστίας δεν την εξαιρούν. Όσον αφορά το δευτερεύον τελικό σημείο θανατηφόρων ή μη θανατηφόρων καρδιαγγειακών επεισοδίων, δεν υπήρξε διαφορά μεταξύ των τριών ομάδων στον ολικό πληθυσμό, αν και μία αυξημένη συχνότητα εμφάνισης μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου παρατηρήθηκε για τις γυναίκες και μία μειωμένη συχνότητα εμφάνισης μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου εμφανίσθηκε στους άνδρες στην ομάδα της ιρβεσαρτάνης σε σύγκριση με το δοσολογικό σχήμα στηριζόμενο στο εικονικό φάρμακο. Μία αυξημένη συχνότητα εμφάνισης μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου παρουσιάσθηκε στις γυναίκες με το δοσολογικό σχήμα με ιρβεσαρτάνη σε σύγκριση με το δοσολογικό σχήμα με αμλοδιπίνη, ενώ η περιθάλψη στο νοσοκομείο λόγω καρδιακής ανεπάρκειας μειώθηκε για όλο το πληθυσμό. Ωστόσο, δεν έχει διατυπωθεί σαφής εξήγηση, για τα ευρήματα αυτά στις γυναίκες.

Η μελέτη "Επιδράσεις της ιρβεσαρτάνης στην Μικρολευκωματουρία σε Υπερτασικούς Ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2" (Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus -IRMA 2) δείχνει ότι 300 mg ιρβεσαρτάνης καθυστερούν την εξέλιξη της εμφανούς πρωτεϊνουρίας σε ασθενείς με μικρολευκωματουρία. Η μελέτη IRMA 2, ήταν μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διπλά τυφλή μελέτη νοσηρότητας, σε 590 ασθενείς με διαβήτη

τύπου 2, μικρολευκωματουρία (30-300 mg/ημερησίως) και φυσιολογική νεφρική λειτουργία (κρεατινίνη ορού $\leq 1,5$ mg/dl στους άνδρες και $< 1,1$ mg/dl στις γυναίκες). Η μελέτη εξέτασε τις επιδράσεις μακράς διάρκειας (2 έτη) της ιβεσαρτάνης στην εξέλιξη της κλινικής (εμφανούς) πρωτεϊνουρίας (ποσοστό έκκρισης λευκοματινής στα ούρα, urinary albumin excretion rate (UAER) > 300 mg/ημερησίως και μία αύξηση στην UAER τουλάχιστον κατά 30% από την αρχική τιμή). Η προκαθορισμένη επιθυμητή τιμή αρτηριακής πίεσης ήταν $\leq 135/85$ mmHg. Συμπληρωματικοί αντιυπερτασικοί παράγοντες (εξαιρουμένων των αναστολέων MEA, των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II και των διϋδροπυριδινικών ανταγωνιστών ασβεστίου), προστέθηκαν, όπου χρειάστηκε, για να επιτευχθεί η επιθυμητή αρτηριακή πίεση. Αν και όμοια αρτηριακή πίεση επιτεύχθηκε σε όλες τις ομάδες θεραπείας, λιγότεροι ασθενείς στην ομάδα των 300 mg ιβεσαρτάνης (5,2%) από ότι στην ομάδα με το εικονικό φάρμακο (14,9%) ή στην ομάδα των 150 mg ιβεσαρτάνης (9,7%) πλησίασε το τελικό σημείο εμφανούς πρωτεϊνουρίας, επιδεικνύοντας μία ελάττωση κατά 70% του σχετικού κινδύνου σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ($p= 0,0004$), για την υψηλότερη δόση. Δεν παρατηρήθηκε μία συνοδός βελτίωση στο ποσοστό της σπειραματικής διήθησης κατά την διάρκεια των τριών πρώτων μηνών θεραπείας. Η επιβράδυνση στην εξέλιξη της κλινικής πρωτεϊνουρίας ήταν εμφανής μετά από τρεις μήνες και συνεχίστηκε για περίοδο 2 ετών. Υποχώρηση της φυσιολογικής λευκωματουρίας (< 30 mg/ημερησίως) ήταν περισσότερο συχνή στην ομάδα των 300 mg ιβεσαρτάνης (34%), σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (21%).

Δύο μεγάλες τυχαίοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες (η ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) και η VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) έχουν εξετάσει τη χρήση του συνδυασμού ενός αναστολέα MEA με έναν αποκλειστή των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II.

Η ONTARGET ήταν μία μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής ή εγκεφαλικής αγγειακής νόσου ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 συνοδευόμενο από ένδειξη βλάβης τελικού οργάνου.

Η VA NEPHRON D ήταν μία μελέτη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και διαβητική νεφροπάθεια

Αυτές οι μελέτες δεν έχουν δείξει σημαντική ωφέλιμη επίδραση στις νεφρικές και/ή στις καρδιαγγειακές εκβάσεις και τη θνησιμότητα, ενώ παρατηρήθηκε ένας αυξημένος κίνδυνος υπερκαλιαιμίας, οξείας νεφρικής βλάβης και/ή υπότασης σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία. Δεδομένων των παρόμοιων φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων, αυτά τα αποτελέσματα είναι επίσης σχετικά για άλλους αναστολείς MEA και αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II.

Ως εκ τούτου οι αναστολείς MEA και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Η ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) ήταν μία μελέτη σχεδιασμένη να ελέγξει το όφελος της προσθήκης αλισκιρένης σε μία πρότυπη θεραπεία με έναν αναστολέα MEA ή έναν αποκλειστή υποδοχέων αγγειοτενσίνης II σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και χρόνια νεφρική νόσο, καρδιαγγειακή νόσο ή και τα δύο. Η μελέτη διεκόπη πρόωρα λόγω ενός αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων εκβάσεων. Ο καρδιαγγειακός θάνατος και το εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν και τα δύο αριθμητικά συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και τα ανεπιθύμητα συμβάντα και τα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα ενδιαφέροντος (υπερκαλιαιμία, υπόταση και νεφρική δυσλειτουργία) αναφέρθηκαν συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά την από του στόματος χορήγηση, η ιβεσαρτάνη απορροφάται καλά. Μελέτες απολύτου βιοδιαθεσιμότητας έδωσαν τιμές περίπου 60-80%. Η σύγχρονη λήψη τροφής δεν επηρεάζει σημαντικά τη βιοδιαθεσιμότητα της ιβεσαρτάνης. Η δέσμευση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι περίπου 96%, ενώ η δέσμευση από τα κυτταρικά συστατικά του αίματος ασήμαντη. Ο όγκος κατανομής είναι 53-93 λίτρα. Μετά την από του στόματος ή ενδοφλέβια χορήγηση ιβεσαρτάνη με ^{14}C , το 80%-85% της ραδιενέργειας που κυκλοφορεί στο πλάσμα αποδίδεται στην ιβεσαρτάνη που δεν έχει μεταβολισθεί. Η ιβεσαρτάνη μεταβολίζεται από το ήπαρ με γλυκουρονική σύζευξη και οξείδωση. Ο σημαντικότερος μεταβολίτης που κυκλοφορεί είναι το συζευγμένο με τη γλυκουρονική

ιρβεσαρτάνη (περίπου 6%). *In vitro* μελέτες δείχνουν ότι η ιρβεσαρτάνη οξειδώνεται πρωτίστως από το ένζυμο CYP2C9 του κυτοχρώματος P450. Το ισόενζυμο CYP3A4 έχει αμελητέα δράση.

Η ιρβεσαρτάνη εμφανίζει γραμμική και αναλογική με την δόση φαρμακοκινητική στο εύρος δόσεων 10-600 mg. Μία λιγότερο από αναλογική αύξηση στην απορρόφηση, μετά την από του στόματος χορήγηση, με δόσεις μεγαλύτερες από τα 600 mg (δύο φορές την μέγιστη συνιστώμενη δόση) παρατηρήθηκε. Ο μηχανισμός αυτής της δράσεως είναι άγνωστος. Μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα, επιτυγχάνονται σε 1,5-2 ώρες μετά την χορήγηση από το στόμα. Η ολική σωματική και νεφρική κάθαρση είναι 157-176 και 3-3,5 ml/min αντίστοιχα. Η ημιπερίοδος τελικής απομάκρυνσης της ιρβεσαρτάνης είναι 11-15 ώρες. Οι συγκεντρώσεις πλάσματος στη σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνονται μέσα σε 3 ημέρες μετά από την έναρξη της αγωγής με μία δόση την ημέρα. Μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις μία φορά την ημέρα, παρατηρείται περιορισμένη συσσώρευση της ιρβεσαρτάνης στο αίμα (< 20%). Σε μία μελέτη, ελαφρώς υψηλότερες συγκεντρώσεις ιρβεσαρτάνης παρατηρήθηκαν στο πλάσμα σε υπερτασικές γυναίκες. Ωστόσο δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην ημίσεια ζωή και στην συσσώρευση της ιρβεσαρτάνης. Δεν είναι απαραίτητες προσαρμογές της δοσολογίας σε γυναίκες ασθενείς. Οι τιμές AUC και C_{max} για την ιρβεσαρτάνη ήταν ελαφρώς μεγαλύτερες στους ηλικιωμένους ασθενείς (≥ 65 ετών) από εκείνες των νέων ασθενών (18-40 ετών). Ωστόσο η τελική ημίσεια ζωή δεν επηρεάστηκε σημαντικά. Δεν απαιτούνται προσαρμογές της δοσολογίας για ηλικιωμένους ασθενείς.

Η ιρβεσαρτάνη και οι μεταβολίτες της απομακρύνονται τόσο δια της χοληφόρου όσο και δια της νεφρικής οδού. Μετά την από του στόματος ή ενδοφλέβια χορήγηση ιρβεσαρτάνης με ¹⁴C, περίπου το 20% της ραδιενέργειας εμφανίζεται στα ούρα και το υπόλοιπο στα κόπρανα. Λιγότερο από το 2% της δόσης εκκρίνεται στα ούρα ως μη μεταβολισμένη ιρβεσαρτάνη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική της ιρβεσαρτάνης αξιολογήθηκε σε 23 υπερτασικά παιδιά μετά από χορήγηση εφάπαξ ή πολλαπλών ημερησίων δόσεων ιρβεσαρτάνης (2 mg/kg) μέχρι μέγιστη ημερήσια δόση 150 mg για τέσσερις εβδομάδες. Από τα 23 αυτά παιδιά τα 21 ήταν αξιολογήσιμα ως προς τη δυνατότητα σύγκρισης φαρμακοκινητικής με ενήλικες (δώδεκα παιδιά άνω των 12 ετών, εννέα παιδιά μεταξύ 6 και 12 ετών). Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η C_{max}, η AUC και η ταχύτητα κάθαρσης ήταν συγκρίσιμες με αυτές που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες ασθενείς που ελάμβαναν 150 mg ιρβεσαρτάνης ημερησίως. Μια περιορισμένη συσσώρευση ιρβεσαρτάνης (18%) στο πλάσμα παρατηρήθηκε μετά από επαναλαμβανόμενη δοσολογία μια φορά την ημέρα.

Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας: σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας ή σε εκείνους που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της ιρβεσαρτάνης δεν μεταβάλλονται σημαντικά. Η ιρβεσαρτάνη δεν απομακρύνεται με αιμοκάθαρση.

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας: σε ασθενείς με ήπια έως μέτριας βαρύτητας κίρρωση του ήπατος, οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της ιρβεσαρτάνης δεν μεταβάλλονται σημαντικά. Δεν έχουν γίνει μελέτες σε ασθενείς με σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δεν υπάρχουν ενδείξεις παθολογικής συστηματικής τοξικότητας ή τοξικότητας σε όργανα στόχους σε κλινικά σχετικές δόσεις. Σε μη-κλινικές μελέτες ασφαλείας, υψηλές δόσεις ιρβεσαρτάνης (≥ 250 mg/kg/ημερησίως σε αρουραίους και ≥ 100 mg/kg/ημερησίως σε πιθήκους macacus) είχαν σαν αποτέλεσμα μία ελάττωση των παραμέτρων των εμμόρφων στοιχείων του αίματος, (ερυθροκύτταρα, αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης). Σε πολύ υψηλές δόσεις (≥ 500 mg/kg/ημερησίως) προκλήθηκαν από την ιρβεσαρτάνη σε αρουραίους και σε πιθήκους macacus εκφυλιστικές αλλαγές στους νεφρούς (όπως διάμεση νεφρίτιδα, σωληναριακή διάταση, βασεόφιλα σωληνάρια, αυξημένες συγκεντρώσεις ουρίας και κρεατινίνης στο πλάσμα) και θεωρούνται δευτερογενείς των υποτασικών αποτελεσμάτων του φαρμακευτικού προϊόντος οι οποίες οδηγούν σε μειωμένη νεφρική αιμάτωση. Επιπλέον, η ιρβεσαρτάνη προκάλεσε υπερπλασία/υπερτροφία των παρασπειραματικών νεφρικών κυττάρων (σε αρουραίους σε ≥ 90 mg/kg/ημερησίως και στους πιθήκους macacus σε ≥ 10 mg/kg/ημερησίως). Όλες αυτές οι αλλαγές θεωρήθηκαν ότι προκαλούνται από την φαρμακολογική δράση της ιρβεσαρτάνης.

Για θεραπευτικές δόσεις irbesartan στους ανθρώπους, η υπερπλασία/υπερτροφία των παραπειραματικών νεφρικών κυττάρων δεν φαίνεται να έχει κάποια σχέση.

Δεν υπάρχουν ενδείξεις για μεταλλαξιογόνο δράση, για αύξηση της διαιρετότητας ή για καρκινογένεση.

Η γονιμότητα και η αναπαραγωγική ικανότητα δεν επηρεάστηκαν σε μελέτες αρσενικών και θηλυκών αρουραίων ακόμα και σε από του στόματος δόσεις ιρβεσαρτάνης που προκαλούν ορισμένες γονικές τοξικότητες (από 50 έως 650 mg/kg/ημέρα), συμπεριλαμβανομένης της θνησιμότητας στην υψηλότερη δόση. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές επιπτώσεις στον αριθμό των ωχρών σωματίων των ωοθηκών, των εμφυτευμάτων ή των ζωντανών εμβρύων. Η ιρβεσαρτάνη δεν επηρεάζει την επιβίωση, την ανάπτυξη ή την αναπαραγωγή απογόνων. Μελέτες σε ζώα δείχνουν ότι η ραδιοσημασμένη ιρβεσαρτάνη ανιχνεύεται σε έμβρυα αρουραίων και κουνελιών. Η ιρβεσαρτάνη εκκρίνεται στο γάλα των αρουραίων που θηλάζουν.

Μελέτες σε πειραματόζωα με το irbesartan έδειξαν παροδικές τοξικές δράσεις (αυξημένο σχηματισμό κοιλοτήτων στη νεφρική πύελο, ύδρωπα του ουρητήρα ή υποδόρια οίδημα) σε έμβρυα αρουραίων που υποχώρησαν μετά την γέννηση. Σε κουνέλια παρουσιάστηκε αποβολή ή πρόωμη απορρόφηση σε δόσεις που προκαλούν σημαντική τοξικότητα στη μητέρα, συμπεριλαμβανομένου και του θανάτου. Δεν παρουσιάστηκαν τερατογόνες δράσεις σε αρουραίους ή κουνέλια.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας του δισκίου:

Λακτόζη μονοϋδρική
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη
Άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο
Υπρομελλόζη
Στεατικό μαγνήσιο.

Επικάλυψη:

Υπρομελλόζη
Διοξειδίο του τιτανίου (E171)
Πολυαιθυλενογλυκόλη 400

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

4 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κουτιά των 28, 56, 90 ή 98 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες PVC/PVDC-Αλουμινίου/PVDC.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης : 13 Απριλίου 2012

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu/>

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Sabervel 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 300 mg ιρβεσαρτάνη.

Έκδοχο με γνωστή επίδραση:

80 mg μονοϋδρικής λακτόζης ανά επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Λευκό, κοίλο, στρογγυλό επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, με διάμετρο 11 mm.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Sabervel ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες για τη θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης. Ενδείκνυται επίσης για τη θεραπεία της νεφροπάθειας σε ενήλικες ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, σαν μέρος της αγωγής με αντιυπερτασικό φαρμακευτικό προϊόν (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4, 4.5 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνήθης συνιστώμενη αρχική δόση και δόση συντήρησης είναι 150 mg μία φορά την ημέρα, με ή χωρίς τροφή. Το Sabervel με δόση 150 mg μία φορά την ημέρα γενικά εξασφαλίζει μία καλύτερη 24 ωρη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης από ότι η δόση των 75 mg. Ωστόσο, έναρξη της θεραπείας με 75 mg θα πρέπει να εξετάζεται, κυρίως σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση και στους ηλικιωμένους πάνω από 75 ετών.

Στους ασθενείς που δεν έχει ικανοποιητικά ρυθμισθεί η αρτηριακή πίεση με δόση 150 mg μία φορά την ημέρα, η δόση του Sabervel μπορεί να αυξηθεί στα 300 mg ή να προστεθούν άλλοι αντιυπερτασικοί παράγοντες (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4, 4.5 και 5.1). Ιδιαίτερος, η προσθήκη ενός διουρητικού όπως η υδροχλωροθειαζίδη έχει αποδειχθεί ότι έχει αθροιστική δράση με το Sabervel (βλέπε παράγραφο 4.5).

Σε υπερτασικούς ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, η θεραπεία πρέπει να αρχίζει με 150 mg ιρβεσαρτάνη μία φορά την ημέρα και να προσαρμόζεται μέχρι 300 mg μία φορά την ημέρα, ως επιθυμητή δόση συντήρησης για την θεραπεία της νεφροπάθειας. Η απόδειξη του οφέλους στους νεφρούς από το Sabervel σε υπερτασικούς με διαβήτη τύπου 2 ασθενείς, στηρίζεται σε μελέτες, όπου η ιρβεσαρτάνη χρησιμοποιήθηκε μαζί με άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες, όπου χρειαζόταν, για να επιτευχθεί η επιθυμητή αρτηριακή πίεση (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4, 4.5 και 5.1).

Ειδικοί πληθυσμοί

Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας: δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Μία χαμηλότερη αρχική δόση (75 mg) θα πρέπει να εξετάζεται για ασθενείς που βρίσκονται σε αιμοκάθαρση (βλέπε παράγραφο 4.4).

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας: δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ελαφρά ως μετρίου βαθμού έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας. Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία για ασθενείς με σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας.

Ηλικιωμένοι ασθενείς: αν και θα πρέπει να εξετάζεται έναρξη της θεραπείας με 75 mg για ασθενείς μεγαλύτερους των 75 χρόνων, ρύθμιση της δοσολογίας δεν είναι συνήθως απαραίτητη για τους ηλικιωμένους ασθενείς.

Παιδιατρικός πληθυσμός: η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Sabervel σε παιδιά ηλικίας 0 έως 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στην παράγραφο 4.8, 5.1 και 5.2 αλλά δε μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στο δραστικό συστατικό ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα (βλέπε παράγραφο 6.1). Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.6).

Η ταυτόχρονη χρήση του Sabervel με προϊόντα που περιέχουν αλίσκιρην αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (βλέπε παραγράφους 4.5 και 5.1).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Μειωμένος ενδοαγγειακός όγκος: συμπτωματική υπόταση, ιδίως μετά την πρώτη δόση, μπορεί να εμφανισθεί σε ασθενείς με μειωμένο όγκο πλάσματος ή/και νατρίου λόγω έντονης θεραπείας με διουρητικά, δίαιτας με περιορισμένο αλάτι, διάρροιας ή εμέτου. Τέτοιου είδους καταστάσεις πρέπει να διορθώνονται πριν από τη χορήγηση του Sabervel.

Νεφραγγειακή υπέρταση: υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για βαρεία υπόταση και νεφρική ανεπάρκεια σε ασθενείς με αμφοτερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας ή με στένωση της αρτηρίας σε ένα νεφρό που λειτουργεί μόνος του, οι οποίοι υποβάλλονται σε θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης. Αν και αυτό δεν έχει αποδειχθεί με το Sabervel, ένα παρόμοιο αποτέλεσμα θα μπορούσε να είναι αναμενόμενο με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II.

Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και μεταμόσχευση νεφρού: όταν το Sabervel χρησιμοποιείται σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, συνιστάται περιοδικός έλεγχος του καλίου και της κρεατινίνης του ορού. Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με την χορήγηση του Sabervel σε ασθενείς που έχουν κάνει πρόσφατα μεταμόσχευση νεφρού.

Υπερτασικοί ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και νεφροπάθεια: οι δράσεις της ιρβεσαρτάνης στους νεφρούς και στα καρδιαγγειακά επεισόδια δεν ήταν ομοιόμορφες σε όλες τις υπο-ομάδες, σε μία ανάλυση που έγινε στη μελέτη με ασθενείς με προχωρημένη νεφροπάθεια. Ιδιαίτερα, εμφανίσθηκαν λιγότερο ευνοϊκές στις γυναίκες και στους έγχρωμους εθελοντές (βλέπε παράγραφο 5.1).

Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης (RASS)
Υπάρχουν αποδείξεις ότι η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων MEA, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλίσκιρηνης αυξάνει τον κίνδυνο υπότασης, υπερκαλιαιμίας και μειωμένης νεφρικής λειτουργίας (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας). Ως εκ τούτου, διπλός

αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RASS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλισκιρένης δεν συνιστάται (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

Εάν η θεραπεία διπλού αποκλεισμού θεωρείται απολύτως απαραίτητη, αυτό θα πρέπει να λάβει χώρα μόνο κάτω από την επίβλεψη ειδικού και με συχνή στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, των ηλεκτρολυτών και της αρτηριακής πίεσης.

Οι αναστολείς ΜΕΑ και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Υπερκαλιαιμία: όπως και με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, υπερκαλιαιμία μπορεί να εμφανισθεί κατά την διάρκεια της θεραπείας με Sabelvel, ειδικά όταν υπάρχει έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, εμφανής πρωτεϊνουρία που οφείλεται σε διαβητική νεφροπάθεια και/ή καρδιακή ανεπάρκεια. Συνιστάται διαρκής έλεγχος του καλίου του ορού για ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο (βλέπε παράγραφο 4.5).

Λίθιο: ο συνδυασμός λιθίου με Sabelvel δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.5).

Στένωση της αορτικής και μιτροειδούς βαλβίδας, αποφρακτική υπερτροφική καρδιομυοπάθεια: όπως και με άλλους αγγειοδιασταλτικούς παράγοντες, συνιστάται ειδική προσοχή για τους ασθενείς που υποφέρουν από στένωση της αορτικής ή μιτροειδούς βαλβίδας ή από αποφρακτική, υπερτροφική καρδιομυοπάθεια.

Πρωτογενής αλδοστερονισμός: ασθενείς με πρωτογενή αλδοστερονισμό γενικά δεν θα ανταποκριθούν σε αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα που δρουν με αναστολή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης. Ως εκ τούτου δεν συνιστάται η χρήση του Sabelvel.

Γενικά: σε ασθενείς των οποίων ο αγγειακός τόνος και η νεφρική λειτουργία εξαρτώνται βασικά από τη δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (π. χ. ασθενείς με σοβαρή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή με υποκείμενη νεφρική νόσο, συμπεριλαμβανομένης και της στένωσης της νεφρικής αρτηρίας), η θεραπεία με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης ή ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II που επηρεάζουν αυτό το σύστημα έχει συσχετιστεί με οξεία υπόταση, αζωθαιμία, ολιγουρία, ή σπανίως με οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Όπως και με κάθε αντιυπερτασικό παράγοντα, υπερβολική μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια ή ισχαιμική καρδιαγγειακή νόσο μπορεί να προκαλέσει έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό αγγειακό επεισόδιο.

Όπως έχει παρατηρηθεί με τους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης, η ιρβεσαρτάνη και οι άλλοι ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης, είναι προφανώς λιγότερο αποτελεσματικοί στη μείωση της αρτηριακής πίεσης στους μαύρους ασθενείς από ότι σε μη μαύρους ασθενείς, πιθανόν λόγω υψηλότερης επίπτωσης καταστάσεων με χαμηλή ρενίνη στον πληθυσμό των μαύρων υπερτασικών (βλέπε παράγραφο 5.1).

Κύηση: Η θεραπεία με Ανταγωνιστές των Υποδοχέων της Αγγειοτασίνης II (ΑΙΡAs) δεν πρέπει να ξεκινά κατά τη διάρκεια της κύησης. Εκτός εάν η συνεχιζόμενη θεραπεία με ΑΙΡΑ θεωρηθεί απαραίτητη, στους ασθενείς που σχεδιάζουν εγκυμοσύνη πρέπει να γίνεται αλλαγή σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες που έχουν καθιερωμένη εικόνα ασφάλειας για χρήση κατά την κύηση. Όταν διαπιστώνεται εγκυμοσύνη, η θεραπεία με ΑΙΡAs πρέπει να διακόπτεται αμέσως, και εάν αρμόζει, πρέπει να ξεκινά εναλλακτική θεραπεία (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.6).

Λακτόζη: αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκεια λακτάσης Lapp ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης, δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Παιδιατρικός πληθυσμός: η ιρβεσαρτάνη έχει μελετηθεί σε παιδιατρικούς πληθυσμούς με ηλικία από 6 έως 16 ετών, αλλά τα μέχρι τώρα δεδομένα είναι ανεπαρκή για να υποστηρίξουν τη χρήση σε παιδιά μέχρι να υπάρξουν επιπλέον δεδομένα (βλέπε παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Διουρητικά και άλλοι αντιυπερτασικοί παράγοντες: άλλοι αντιυπερτασικοί παράγοντες είναι δυνατόν να αυξήσουν την υποτασική δράση της ιβεσαρτάνης, ωστόσο η ιβεσαρτάνη έχει χορηγηθεί με ασφάλεια με άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες, όπως β-αποκλειστές, μακράς διάρκειας δράσεως ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου και θειαζιδικού τύπου διουρητικά. Προηγούμενη θεραπεία με υψηλή δόση διουρητικών μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένο όγκο και να δημιουργήσει κίνδυνο εμφάνισης υπότασης κατά την έναρξη της θεραπείας με Sabelvel (βλέπε παράγραφο 4.4).

Τα δεδομένα από κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλσικιρένης συσχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα ανεπιθυμητών συμβάντων όπως η υπόταση, η υπερκαλιαιμία και η μειωμένη νεφρική λειτουργία (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας) σε σύγκριση με τη χρήση ενός μόνου παράγοντα που δρα στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

Συμπληρώματα καλίου και καλιοπροστατευτικά διουρητικά: με βάση την εμπειρία από την χρήση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης, ταυτόχρονη χορήγηση καλιοπροστατευτικών διουρητικών, συμπληρωμάτων καλίου, υποκαταστάτων άλατος που περιέχουν κάλιο ή άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που μπορούν να αυξήσουν τα επίπεδα του καλίου στον ορό (π.χ. ηπαρίνη) μπορεί να οδηγήσει σε αυξήσεις του καλίου στον ορό και ως εκ τούτου, δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4).

Λίθιο: αναστρέψιμες αυξήσεις στις συγκεντρώσεις του λιθίου στον ορό και τοξικότητα έχουν αναφερθεί κατά την διάρκεια ταυτόχρονης χορήγησης λιθίου με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης. Παρόμοιες δράσεις έχουν μέχρι στιγμής πολύ σπάνια αναφερθεί με την ιβεσαρτάνη. Ως εκ τούτου, αυτός ο συνδυασμός δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4). Εάν υπάρχει ανάγκη να χρησιμοποιηθεί ο συνδυασμός, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων του λιθίου στον ορό.

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα: όταν ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II χορηγηθούν ταυτόχρονα με μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (δηλ. εκλεκτικοί αναστολείς COX-2, ακετυλοσαλικυλικό οξύ (> 3 g/ημέρα) και μη-εκλεκτικοί NSAIDs), μπορεί να παρουσιασθεί εξασθένηση της αντιυπερτασικής δράσης της ιβεσαρτάνης. Όπως και με τους αναστολείς ΜΕΑ, ταυτόχρονη χρήση ανταγωνιστών της αγγειοτασίνης II και NSAIDs μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας, περιλαμβανομένης πιθανής οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, και αύξηση του καλίου ορού, ιδιαίτερος σε ασθενείς με προϋπάρχουσα πτωχή νεφρική λειτουργία. Ο συνδυασμός θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους. Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν επαρκή ποσότητα υγρών και θα πρέπει να δίδεται προσοχή στην παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας μετά την έναρξη της θεραπείας συνδυασμού, και περιοδικά μετά από αυτή.

Πρόσθετες πληροφορίες για αλληλεπιδράσεις της ιβεσαρτάνης: σε κλινικές μελέτες, η φαρμακοκινητική της ιβεσαρτάνης δεν επηρεάζεται από την υδροχλωροθειαζίδη. Η ιβεσαρτάνη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP2C9 και σε μικρότερη έκταση με γλυκουρονίδωση. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές φαρμακοκινητικές ή φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις όταν η ιβεσαρτάνη συγχρηγήθηκε με βαρφαρίνη, ένα φαρμακευτικό προϊόν που μεταβολίζεται από το CYP2C9. Οι επιδράσεις των επαγωγέων του CYP2C9 όπως η ριφαμπικίνη στη φαρμακοκινητική της ιβεσαρτάνης δεν έχουν αξιολογηθεί. Η φαρμακοκινητική της διγοξίνης δεν επηρεάστηκε από συγχρηγήση με ιβεσαρτάνη.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση:

Η χρήση ΑΙΡAs δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης (βλέπε παράγραφο 4.4). Η χρήση ΑΙΡAs αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και του τρίτου τριμήνου της κύησης (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

Οι επιδημιολογικές ενδείξεις σχετικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά από έκθεση σε αναστολείς ΜΕΑ κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης δεν οδήγησαν σε ασφαλή συμπεράσματα. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί μια μικρή αύξηση του κινδύνου. Παρότι δεν υπάρχουν ελεγχόμενα επιδημιολογικά δεδομένα για τον κίνδυνο με τους Ανταγωνιστές των Υποδοχέων της Αγγειοτασίνης II (ΑΙΡAs), τέτοιοι κίνδυνοι μπορεί να υπάρχουν για την κατηγορία αυτή των φαρμάκων. Εκτός εάν η συνεχιζόμενη θεραπεία με ΑΙΡΑ θεωρηθεί απαραίτητη, στους ασθενείς που σχεδιάζουν εγκυμοσύνη πρέπει να γίνεται αλλαγή σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες που έχουν καθιερωμένο προφίλ ασφάλειας για χρήση κατά την κύηση. Όταν διαπιστώνεται εγκυμοσύνη, η θεραπεία με ΑΙΡAs, πρέπει να σταματά αμέσως, και εάν αρμόζει, πρέπει να ξεκινά εναλλακτική θεραπεία.

Είναι γνωστό ότι η έκθεση στη θεραπεία με ΑΙΡΑ κατά τη διάρκεια του δεύτερου και του τρίτου τριμήνου της κύησης, επάγει εμβρυοτοξικότητα στον άνθρωπο (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγούδρανιο, επιβράδυνση της οστεοποίησης του κρανίου) και νεογνική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία). Βλέπε παράγραφο 5.3).

Εάν υπάρξει έκθεση σε ΑΙΡAs από το δεύτερο τρίμηνο της κύησης, συνιστάται υπερηχογραφικός έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου.

Βρέφη των οποίων οι μητέρες έχουν λάβει ΑΙΡAs πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση (βλέπε επίσης τις παραγράφους 4.3 και 4.4).

Θηλασμός:

Δεδομένου ότι δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του Sabervel κατά τη διάρκεια του θηλασμού, το Sabervel δε συνιστάται και προτιμώνται εναλλακτικές θεραπείες με καλύτερα καθιερωμένη εικόνα ασφάλειας κατά τη διάρκεια της γαλουχίας, ιδιαίτερα όταν πρόκειται για το θηλασμό νεογέννητου ή πρόωρου βρέφους.

Δεν είναι γνωστό εάν η ιρβεσαρτάνη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Τα διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα σε αρουραίους έδειξαν απέκκριση της ιρβεσαρτάνης ή των μεταβολιτών της στο γάλα (για λεπτομέρειες βλέπε παράγραφο 5.3).

Γονιμότητα:

Η ιρβεσαρτάνη δεν είχε επίδραση στη γονιμότητα αρουραίων που έλαβαν θεραπεία και στους απογόνους τους μέχρι τα επίπεδα δόσης που προκαλούν τα πρώτα σημάδια της γονικής τοξικότητας (βλέπε παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Με βάση τις φαρμακοδυναμικές της ιδιότητες, η ιρβεσαρτάνη είναι απίθανο να επηρεάζει την ικανότητα αυτή. Όταν οδηγείτε οχήματα ή χειρίζεστε μηχανές, θα πρέπει να λαμβάνετε υπόψη ότι ζάλη ή εξάντληση μπορεί να εμφανισθούν κατά την διάρκεια της θεραπείας.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες ασθενών με υπέρταση, η συνολική συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβαμάτων δεν διέφερε μεταξύ των ομάδων της ιρβεσαρτάνης (56,2%) και του εικονικού φαρμάκου (56,5%). Διακοπή της θεραπείας λόγω κάποιου κλινικού ή εργαστηριακού ανεπιθύμητου συμβάματος ήταν λιγότερο συχνή στους ασθενείς που έλαβαν ιρβεσαρτάνη (3,3%) από ότι στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (4,5%). Η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβαμάτων δε συσχετίστηκε με την δόση (στο εύρος των συνιστωμένων δόσεων), το γένος, την ηλικία, τη φυλή, ή τη διάρκεια της θεραπείας.

Σε διαβητικούς υπερτασικούς ασθενείς με μικρολευκωματινουρία και φυσιολογική νεφρική λειτουργία, αναφέρθηκε ορθοστατική ζάλη και ορθοστατική υπόταση σε 0,5% των ασθενών (δηλ. όχι συχνά), ωστόσο υψηλότερο απ' ό,τι με εικονικό φάρμακο.

Ο παρακάτω πίνακας παρουσιάζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου που αναφέρθηκαν σε μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, στις οποίες 1.965 υπερτασικοί ασθενείς έλαβαν ιρβεσαρτάνη. Οι όροι που έχουν επισημανθεί με αστερίσκο (*) αναφέρονται στις ανεπιθύμητες ενέργειες, που αναφέρθηκαν επιπλέον σε >2% διαβητικών υπερτασικών ασθενών με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και έκδηλη λευκωματινουρία και σε ποσοστό υψηλότερο του εικονικού φαρμάκου.

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρονται παρακάτω, έχει οριστεί χρησιμοποιώντας την ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές ($\geq 1/10$)' συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)' όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)' σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$)' πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Οι επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια της μετά την κυκλοφορία εμπειρίας αναφέρονται παρακάτω επίσης. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες προέρχονται από αυθόρμητες αναφορές.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:

Μη γνωστές: αντιδράσεις υπερευαισθησίας όπως αγγειοοίδημα, εξάνθημα, κνίδωση

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:

Μη γνωστές: υπερκαλιαιμία

Διαταραχές του νευρικού συστήματος:

Συχνές: ζάλη, ορθοστατική ζάλη*

Μη γνωστές: ίλιγγος, κεφαλαλγία

Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου:

Μη γνωστές: εμβοές

Καρδιακές διαταραχές:

Όχι συχνές: ταχυκαρδία

Αγγειακές διαταραχές:

Συχνές: ορθοστατική υπόταση*

Όχι συχνές: έξαψη

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου:

Όχι συχνές: βήχας

Διαταραχές του γαστρεντερικού:

Συχνές: ναυτία/έμετος

Όχι συχνές: διάρροια, δυσπεψία/αίσθημα καύσου

Μη γνωστές: δυσγευσία

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:

Όχι συχνές: ίκτερος

Μη γνωστές: ηπατίτιδα, μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:

Μη γνωστές: λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού:

Συχνές: μυοσκελετικός πόνος*

Μη γνωστές: αρθραλγία, μυαλγία (σε ορισμένες περιπτώσεις σχετιζόμενη με αυξημένα επίπεδα κινάσης της κρεατίνης στο πλάσμα), μυϊκές κράμπες

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:

Μη γνωστές: διαταραχή νεφρικής λειτουργίας περιλαμβανομένων περιπτώσεων νεφρικής ανεπάρκειας σε ασθενείς σε κίνδυνο (βλέπε παράγραφο 4.4)

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού:

Όχι συχνές: σεξουαλική δυσλειτουργία

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:

Συχνές: κόπωση

Όχι συχνές: πόνος στο στήθος

Έρευνες:

Πολύ συχνές: υπερκαλιαιμία* εμφανίστηκε πιο συχνά σε διαβητικούς ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε ιβεσαρτάνη απ' ό,τι σε αυτούς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Σε διαβητικούς υπερτασικούς ασθενείς με μικρολευκωματινουρία και φυσιολογική νεφρική λειτουργία εμφανίστηκε υπερκαλιαιμία ($\geq 5,5$ mEq/L) στο 29,4% των ασθενών στην ομάδα της ιβεσαρτάνης 300 mg και στο 22% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Σε διαβητικούς υπερτασικούς ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και εμφανή πρωτεϊνουρία εμφανίστηκε υπερκαλιαιμία ($\geq 5,5$ mEq/L) στο 46,3% των ασθενών στην ομάδα της ιβεσαρτάνης και στο 26,3% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Συχνές: συχνά (1,7%) παρατηρήθηκαν σημαντικές αυξήσεις της κινάσης της κρεατίνης στο πλάσμα σε ασθενείς που χορηγήθηκε ιβεσαρτάνη. Καμία από τις αυξήσεις αυτές δεν συνδέθηκε με κλινικά ανιχνεύσιμα μυοσκελετικά συμβάματα. Στο 1,7% των υπερτασικών ασθενών με προχωρημένη διαβητική νεφρική ανεπάρκεια στους οποίους χορηγήθηκε ιβεσαρτάνη, παρατηρήθηκε μείωση της αιμοσφαιρίνης*, που δεν ήταν κλινικά σημαντική

Παιδιατρικός πληθυσμός:

Σε μια τυχαίοποιημένη δοκιμή με 318 υπερτασικά παιδιά και εφήβους ηλικίας από 6 έως 16 ετών, παρατηρήθηκαν οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της διπλής-τυφλής φάσης των 3 εβδομάδων: κεφαλαλγία (7,9%), υπόταση (2,2%), ζάλη (1,9%), βήχας (0,9%). Κατά τις 26 εβδομάδες της ανοικτής περιόδου της δοκιμής αυτής, οι πιο συχνά παρατηρηθείσες μη φυσιολογικές εργαστηριακές εξετάσεις ήταν αυξήσεις της κρεατινίνης (6,5%) και αυξημένες τιμές της CK στο 2% των παιδιών που συμμετείχαν.

4.9 Υπερδοσολογία

Εμπειρία σε ενήλικες που έλαβαν δόσεις έως 900 mg/ημέρα επί 8 εβδομάδες δεν έδειξε τοξικότητα. Οι πιο πιθανές εκδηλώσεις υπερδοσολογίας αναμένεται να είναι η υπόταση και η ταχυκαρδία. Βραδυκαρδία επίσης είναι δυνατόν να εμφανισθεί σε υπερδοσολογία. Δεν υπάρχει ειδική πληροφόρηση για την αντιμετώπιση υπερδοσολογίας με το Sabelvel. Ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται στενά και η αντιμετώπιση πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική. Στα προτεινόμενα μέτρα περιλαμβάνονται πρόκληση εμέτου ή και πλύση στομάχου. Ενεργός άνθρακας ίσως να είναι χρήσιμος για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας. Η ιβεσαρτάνη δεν απομακρύνεται με αιμοκάθαρση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης-II, απλοί.

Κωδικός ATC: C09C A04.

Μηχανισμός δράσης: Η ιβεσαρτάνη είναι ένας ισχυρός, δραστικός μετά την από του στόματος λήψη εκλεκτικός ανταγωνιστής των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II (τύπου AT₁). Αναμένεται να αποκλείει όλες τις δράσεις της αγγειοτασίνης-II στις οποίες μεσολαβεί ο υποδοχέας AT₁, ανεξάρτητα από την πηγή ή την οδό σύνθεσης της αγγειοτασίνης-II. Ο εκλεκτικός ανταγωνισμός των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II (AT₁) οδηγεί σε αυξήσεις των επιπέδων της ρενίνης και της αγγειοτασίνης-II στο πλάσμα και μία μείωση της συγκέντρωσης της αλδοστερόνης στο πλάσμα. Τα επίπεδα του καλίου στον ορό δεν επηρεάζονται σημαντικά από την ιβεσαρτάνη μόνο στις συνιστώμενες δόσεις. Η ιβεσαρτάνη δεν αναστέλλει το ΜΕΑ (κινινάση-II), ένα ένζυμο που συμμετέχει στην παραγωγή της αγγειοτασίνης-II και επίσης διασπά τη βραδυκινίνη σε ανενεργούς μεταβολίτες.

Η ιβεσαρτάνη δεν χρειάζεται μεταβολική ενεργοποίηση για τη δράση της .

Κλινική αποτελεσματικότητα:

Υπέρταση

Η ιβεσαρτάνη ελαττώνει την αρτηριακή πίεση αλλάζοντας ελάχιστα τον καρδιακό ρυθμό. Η μείωση της αρτηριακής πίεσης είναι δόσοεξαρτώμενη για δόσεις μία φορά την ημέρα με τάση προς οριζοντίωση (plateau) με δόσεις μεγαλύτερες των 300 mg. Δόσεις των 150-300 mg μία φορά την ημέρα ελαττώνουν την αρτηριακή πίεση σε ύπτια ή καθήμενη στάση στην κοιλιά (δηλαδή 24 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσεως) κατά μέσο όρο 8-13/5-8 mmHg (συστολική/διαστολική) μεγαλύτερη από αυτές που σχετίζονται με λήψη εικονικού φαρμάκου.

Η μέγιστη μείωση της αρτηριακής πίεσης επιτυγχάνεται 3-6 ώρες μετά τη χορήγηση και το αποτέλεσμα της μείωσης της αρτηριακής πίεσης διατηρείται για τουλάχιστον 24 ώρες. Σε 24 ώρες η αρτηριακή πίεση μειώθηκε κατά 60%-70% της αντίστοιχης μέγιστης τιμής των διαστολικών και συστολικών ανταποκρίσεων στις συνιστώμενες δόσεις. Η χορήγηση μία φορά την ημέρα 150 mg έδωσε κατώτερες και μέσες 24 ώρες ανταποκρίσεις, ανάλογες με χορήγηση δύο φορές την ημέρα με την ίδια ολική δοσολογία.

Η δράση της ιβεσαρτάνης στην ελάττωση της αρτηριακής πίεσης είναι εμφανής μέσα σε 1-2 εβδομάδες με την μέγιστη δράση να εμφανίζεται σε 4-6 εβδομάδες μετά από την έναρξη της θεραπείας. Η αντιυπερτασική δράση διατηρείται κατά τη μακροχρόνια θεραπεία. Μετά την διακοπή της θεραπείας, η αρτηριακή πίεση επανέρχεται σταδιακά στην αρχική τιμή. Με την απότομη διακοπή της θεραπείας, δεν έχει παρατηρηθεί απότομη αύξηση της αρτηριακής πίεσης.

Οι επιδράσεις στην ελάττωση της αρτηριακής πίεσης της ιβεσαρτάνης και των θειαζιδικού τύπου διουρητικών είναι αθροιστικές. Στους ασθενείς που δεν έχει ρυθμισθεί ικανοποιητικά η αρτηριακή τους πίεση και λαμβάνουν μόνο ιβεσαρτάνη, η προσθήκη χαμηλής δόσεως υδροχλωροθειαζιδης (12,5 mg) στην ιβεσαρτάνη μία φορά ημερησίως, έχει αποτέλεσμα περαιτέρω προσαρμοσμένη ως προς το εικονικό φάρμακο ελάττωση της αρτηριακής πίεσης στην κοιλιά κατά 7-10/3-6 mmHg (συστολική/διαστολική).

Η αποτελεσματικότητα της ιβεσαρτάνης δεν επηρεάζεται από την ηλικία ή το φύλο. Όπως στην περίπτωση με τα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που επιδρούν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης, μαύροι υπερτασικοί ασθενείς έχουν αξιολογικά χαμηλότερη ανταπόκριση στη μονοθεραπεία με ιβεσαρτάνη. Όταν η ιβεσαρτάνη χορηγείται ταυτόχρονα με μία μικρή δόση υδροχλωροθειαζιδης (π.χ. 12,5 mg ημερησίως), η αντιυπερτασική ανταπόκριση στους μαύρους ασθενείς πλησιάζει εκείνη των λευκών ασθενών.

Δεν υπάρχει κλινικώς σημαντική δράση στο ουρικό οξύ του ορού ή στην απέκκριση του ουρικού οξέος στα ούρα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μείωση της αρτηριακής πίεσης με 0,5 mg/kg (χαμηλές), 1,5 mg/kg (μέτριες) και 4,5 mg/kg (υψηλές) τιτλοποιημένες δόσεις στόχους της ιβεσαρτάνης αξιολογήθηκαν σε 318 υπερτασικά ή σε κίνδυνο (διαβητικά, με οικογενειακό ιστορικό υπέρτασης) παιδιά και εφήβους ηλικίας από 6 έως 16 ετών για μια περίοδο τριών εβδομάδων. Κατά το πέρας των τριών εβδομάδων η μέση μείωση από την έναρξη της κύριας μεταβλητής αποτελεσματικότητας, η τιμή της αρτηριακής συστολικής πίεσης σε καθιστή θέση στο κατώτατο σημείο (SeSBP) ήταν 11,7 mmHg (χαμηλή δόση), 9,3 mmHg (μέτρια δόση), 13,2

mmHg (υψηλή δόση). Δεν εμφανίστηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των δόσεων αυτών. Προσαρμοσμένη μέση αλλαγή της διαστολικής αρτηριακής πίεσης στο κατώτατο σημείο (SeDBP) ήταν όπως ακολούθει: 3,8 mmHg (χαμηλή δόση), 3,2 mmHg (μέτρια δόση), 5,6 mmHg (υψηλή δόση). Κατά τη διάρκεια περιόδου δύο εβδομάδων, που επακολούθησε, όπου οι ασθενείς επανατυχαιοποιήθηκαν είτε σε δραστικό φαρμακευτικό προϊόν ή σε εικονικό φάρμακο, οι ασθενείς σε εικονικό φάρμακο είχαν αύξηση κατά 2,4 και 2,0 mmHg στην SeSBP και SeDBP σε σύγκριση με +0,1 and -0,3 mmHg μεταβολές αντίστοιχα, ιδιαίτερα σε αυτούς σε όλες τις δόσεις της ιρβεσαρτάνης (βλέπε παράγραφο 4.2).

Υπέρταση και διαβήτη τύπου 2 με νεφροπάθεια

Η Μελέτη Ιρβεσαρτάνη Διαβητική Νεφροπάθεια "Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)" δείχνει ότι η ιρβεσαρτάνη ελαττώνει την εξέλιξη της νεφροπάθειας σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και εμφανή πρωτεϊνουρία. Η IDNT ήταν μία διπλά τυφλή, ελεγχόμενη μελέτη νοσηρότητας και θνησιμότητας, που συνέκρινε την ιρβεσαρτάνη, την αμλοδιπίνη και το εικονικό φάρμακο. Σε 1.715 υπερτασικούς ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, πρωτεϊνουρία ≥ 900 mg/ημερησίως και κρεατινίνη ορού που κυμαίνονταν από 1,0-3,0 mg/dl, εξετάστηκαν οι δράσεις μακράς διάρκειας (μέση διάρκεια 2,6 έτη) της ιρβεσαρτάνης στην εξέλιξη της νεφροπάθειας και στη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες. Οι ασθενείς τιτλοποιήθηκαν από 75 mg μέχρι μία δόση συντήρησης 300 mg ιρβεσαρτάνη, από 2,5 mg μέχρι 10 mg αμλοδιπίνης, ή εικονικό φάρμακο ανάλογα με την ανοχή των ασθενών. Οι ασθενείς σε όλες τις ομάδες θεραπείας έλαβαν τυπικά μεταξύ 2 και 4 αντιυπερτασικούς παραγόντες (π.χ διουρητικά, βήτα αποκλειστές, άλφα αποκλειστές) για να επιτύχουν μία προκαθορισμένη αρτηριακή πίεση $\leq 135/85$ mmHg ή μία ελάττωση κατά 10 mmHg στη συστολική πίεση, εάν η τιμή κατά την έναρξη της θεραπείας ήταν 160 mmHg. Στην επιθυμητή αυτή αρτηριακή πίεση έφθασε το 60% των ασθενών της ομάδας του εικονικού φαρμάκου, ενώ το ποσοστό αυτό για τις ομάδες της ιρβεσαρτάνης και της αμλοδιπίνης ήταν αντίστοιχως 76% και 78%. Η ιρβεσαρτάνη μείωσε σημαντικά το σχετικό κίνδυνο ως προς το πρωταρχικό συνδυασμένο τελικό σημείο διπλασιασμού της κρεατινίνης του ορού, νεφροπάθεια τελικού σταδίου (end-stage renal disease-ESRD) ή τη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες. Περίπου το 33% των ασθενών στην ομάδα της ιρβεσαρτάνης έφθασε το πρωταρχικό σύνθετο τελικό σημείο νεφρικής λειτουργίας, σε σύγκριση με το 39% και το 41% στις ομάδες του εικονικού φαρμάκου και της αμλοδιπίνης [20% σχετικός κίνδυνος μείωσης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ($p=0,024$) και 23% σχετικός κίνδυνος μείωσης σε σύγκριση με την αμλοδιπίνη ($p=0,006$)]. Όταν οι μεμονωμένοι παράγοντες του πρωταρχικού τελικού σημείου αναλύθηκαν, δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση στη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες, ενώ παρατηρήθηκε μία θετική δράση στη μείωση της ESRD και μία σημαντική μείωση στο διπλασιασμό της κρεατινίνης του ορού.

Υπο-ομάδες ανάλογα με το φύλο, τη φυλή, την ηλικία, την διάρκεια του διαβήτη, την αρτηριακή πίεση κατά την έναρξη της θεραπείας, την κρεατινίνη ορού, το ποσοστό έκκρισης λευκωματίνης, αξιολογήθηκαν για την αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Στις υπο-ομάδες με γυναίκες και μαύρους ασθενείς που αντιπροσώπευαν το 32% και το 26% του ολικού πληθυσμού προς μελέτη αντίστοιχως, μία ευνοϊκή δράση στους νεφρούς δεν ήταν εμφανής, αν και τα όρια αξιοπιστίας δεν την εξαιρούν. Όσον αφορά το δευτερεύον τελικό σημείο θανατηφόρων ή μη θανατηφόρων καρδιαγγειακών επεισοδίων, δεν υπήρξε διαφορά μεταξύ των τριών ομάδων στον ολικό πληθυσμό, αν και μία αυξημένη συχνότητα εμφάνισης μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου παρατηρήθηκε για τις γυναίκες και μία μειωμένη συχνότητα εμφάνισης μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου εμφανίστηκε στους άνδρες στην ομάδα της ιρβεσαρτάνης σε σύγκριση με το δοσολογικό σχήμα στηριζόμενο στο εικονικό φάρμακο. Μία αυξημένη συχνότητα εμφάνισης μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου παρουσιάστηκε στις γυναίκες με το δοσολογικό σχήμα με ιρβεσαρτάνη σε σύγκριση με το δοσολογικό σχήμα με αμλοδιπίνη, ενώ η περιθάλψη στο νοσοκομείο λόγω καρδιακής ανεπάρκειας μειώθηκε για όλο το πληθυσμό. Ωστόσο, δεν έχει διατυπωθεί σαφής εξήγηση, για τα ευρήματα αυτά στις γυναίκες.

Η μελέτη "Επιδράσεις της ιρβεσαρτάνης στην Μικρολευκωματουρία σε Υπερτασικούς Ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2" (Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus -IRMA 2) δείχνει ότι 300 mg ιρβεσαρτάνης καθυστερούν την εξέλιξη της εμφανούς πρωτεϊνουρίας σε ασθενείς με μικρολευκωματουρία. Η μελέτη IRMA 2, ήταν μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διπλά τυφλή μελέτη νοσηρότητας, σε 590 ασθενείς με διαβήτη

τύπου 2, μικρολευκωματουρία (30-300 mg/ημερησίως) και φυσιολογική νεφρική λειτουργία (κρεατινίνη ορού $\leq 1,5$ mg/dl στους άνδρες και $< 1,1$ mg/dl στις γυναίκες). Η μελέτη εξέτασε τις επιδράσεις μακράς διάρκειας (2 έτη) της ιβεσαρτάνης στην εξέλιξη της κλινικής (εμφανούς) πρωτεϊνουρίας (ποσοστό έκκρισης λευκοματινής στα ούρα, urinary albumin excretion rate (UAER) > 300 mg/ημερησίως και μία αύξηση στην UAER τουλάχιστον κατά 30% από την αρχική τιμή). Η προκαθορισμένη επιθυμητή τιμή αρτηριακής πίεσης ήταν $\leq 135/85$ mmHg. Συμπληρωματικοί αντιυπερτασικοί παράγοντες (εξαιρουμένων των αναστολέων MEA, των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II και των διϋδροπυριδινικών ανταγωνιστών ασβεστίου), προστέθηκαν, όπου χρειάστηκε, για να επιτευχθεί η επιθυμητή αρτηριακή πίεση. Αν και όμοια αρτηριακή πίεση επιτεύχθηκε σε όλες τις ομάδες θεραπείας, λιγότεροι ασθενείς στην ομάδα των 300 mg ιβεσαρτάνης (5,2%) από ότι στην ομάδα με το εικονικό φάρμακο (14,9%) ή στην ομάδα των 150 mg ιβεσαρτάνης (9,7%) πλησίασε το τελικό σημείο εμφανούς πρωτεϊνουρίας, επιδεικνύοντας μία ελάττωση κατά 70% του σχετικού κινδύνου σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ($p= 0,0004$), για την υψηλότερη δόση. Δεν παρατηρήθηκε μία συνοδός βελτίωση στο ποσοστό της σπειραματικής διήθησης κατά την διάρκεια των τριών πρώτων μηνών θεραπείας. Η επιβράδυνση στην εξέλιξη της κλινικής πρωτεϊνουρίας ήταν εμφανής μετά από τρεις μήνες και συνεχίστηκε για περίοδο 2 ετών. Υποχώρηση της φυσιολογικής λευκωματουρίας (< 30 mg/ημερησίως) ήταν περισσότερο συχνή στην ομάδα των 300 mg ιβεσαρτάνης (34%), σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (21%).

Δύο μεγάλες τυχαίοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες (η ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) και η VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) έχουν εξετάσει τη χρήση του συνδυασμού ενός αναστολέα MEA με έναν αποκλειστή των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II.

Η ONTARGET ήταν μία μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής ή εγκεφαλικής αγγειακής νόσου ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 συνοδευόμενο από ένδειξη βλάβης τελικού οργάνου.

Η VA NEPHRON D ήταν μία μελέτη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και διαβητική νεφροπάθεια

Αυτές οι μελέτες δεν έχουν δείξει σημαντική ωφέλιμη επίδραση στις νεφρικές και/ή στις καρδιαγγειακές εκβάσεις και τη θνησιμότητα, ενώ παρατηρήθηκε ένας αυξημένος κίνδυνος υπερκαλιαιμίας, οξείας νεφρικής βλάβης και/ή υπότασης σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία. Δεδομένων των παρόμοιων φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων, αυτά τα αποτελέσματα είναι επίσης σχετικά για άλλους αναστολείς MEA και αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II.

Ως εκ τούτου οι αναστολείς MEA και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Η ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) ήταν μία μελέτη σχεδιασμένη να ελέγξει το όφελος της προσθήκης αλισκιρένης σε μία πρότυπη θεραπεία με έναν αναστολέα MEA ή έναν αποκλειστή υποδοχέων αγγειοτενσίνης II σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και χρόνια νεφρική νόσο, καρδιαγγειακή νόσο ή και τα δύο. Η μελέτη διεκόπη πρόωρα λόγω ενός αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων εκβάσεων. Ο καρδιαγγειακός θάνατος και το εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν και τα δύο αριθμητικά συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και τα ανεπιθύμητα συμβάντα και τα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα ενδιαφέροντος (υπερκαλιαιμία, υπόταση και νεφρική δυσλειτουργία) αναφέρθηκαν συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά την από του στόματος χορήγηση, η ιβεσαρτάνη απορροφάται καλά. Μελέτες απολύτου βιοδιαθεσιμότητας έδωσαν τιμές περίπου 60-80%. Η σύγχρονη λήψη τροφής δεν επηρεάζει σημαντικά τη βιοδιαθεσιμότητα της ιβεσαρτάνης. Η δέσμευση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι περίπου 96%, ενώ η δέσμευση από τα κυτταρικά συστατικά του αίματος ασήμαντη. Ο όγκος κατανομής είναι 53-93 λίτρα. Μετά την από του στόματος ή ενδοφλέβια χορήγηση ιβεσαρτάνη με ^{14}C , το 80%-85% της ραδιενέργειας που κυκλοφορεί στο πλάσμα αποδίδεται στην ιβεσαρτάνη που δεν έχει μεταβολισθεί. Η ιβεσαρτάνη μεταβολίζεται από το ήπαρ με γλυκουρονική σύζευξη και οξείδωση. Ο σημαντικότερος μεταβολίτης που κυκλοφορεί είναι το συζευγμένο με τη γλυκουρονική

ιρβεσαρτάνη (περίπου 6%). *In vitro* μελέτες δείχνουν ότι η ιρβεσαρτάνη οξειδώνεται πρωτίστως από το ένζυμο CYP2C9 του κυτοχρώματος P450. Το ισόενζυμο CYP3A4 έχει αμελητέα δράση.

Η ιρβεσαρτάνη εμφανίζει γραμμική και αναλογική με την δόση φαρμακοκινητική στο εύρος δόσεων 10-600 mg. Μία λιγότερο από αναλογική αύξηση στην απορρόφηση, μετά την από του στόματος χορήγηση, με δόσεις μεγαλύτερες από τα 600 mg (δύο φορές την μέγιστη συνιστώμενη δόση) παρατηρήθηκε. Ο μηχανισμός αυτής της δράσεως είναι άγνωστος. Μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα, επιτυγχάνονται σε 1,5-2 ώρες μετά την χορήγηση από το στόμα. Η ολική σωματική και νεφρική κάθαρση είναι 157-176 και 3-3,5 ml/min αντίστοιχα. Η ημιπερίοδος τελικής απομάκρυνσης της ιρβεσαρτάνης είναι 11-15 ώρες. Οι συγκεντρώσεις πλάσματος στη σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνονται μέσα σε 3 ημέρες μετά από την έναρξη της αγωγής με μία δόση την ημέρα. Μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις μία φορά την ημέρα, παρατηρείται περιορισμένη συσσώρευση της ιρβεσαρτάνης στο αίμα (< 20%). Σε μία μελέτη, ελαφρώς υψηλότερες συγκεντρώσεις ιρβεσαρτάνης παρατηρήθηκαν στο πλάσμα σε υπερτασικές γυναίκες. Ωστόσο δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην ημίσεια ζωή και στην συσσώρευση της ιρβεσαρτάνης. Δεν είναι απαραίτητες προσαρμογές της δοσολογίας σε γυναίκες ασθενείς. Οι τιμές AUC και C_{max} για την ιρβεσαρτάνη ήταν ελαφρώς μεγαλύτερες στους ηλικιωμένους ασθενείς (≥ 65 ετών) από εκείνες των νέων ασθενών (18-40 ετών). Ωστόσο η τελική ημίσεια ζωή δεν επηρεάστηκε σημαντικά. Δεν απαιτούνται προσαρμογές της δοσολογίας για ηλικιωμένους ασθενείς.

Η ιρβεσαρτάνη και οι μεταβολίτες της απομακρύνονται τόσο δια της χοληφόρου όσο και δια της νεφρικής οδού. Μετά την από του στόματος ή ενδοφλέβια χορήγηση ιρβεσαρτάνης με ¹⁴C, περίπου το 20% της ραδιενέργειας εμφανίζεται στα ούρα και το υπόλοιπο στα κόπρανα. Λιγότερο από το 2% της δόσης εκκρίνεται στα ούρα ως μη μεταβολισμένη ιρβεσαρτάνη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική της ιρβεσαρτάνης αξιολογήθηκε σε 23 υπερτασικά παιδιά μετά από χορήγηση εφάπαξ ή πολλαπλών ημερησίων δόσεων ιρβεσαρτάνης (2 mg/kg) μέχρι μέγιστη ημερήσια δόση 150 mg για τέσσερις εβδομάδες. Από τα 23 αυτά παιδιά τα 21 ήταν αξιολογήσιμα ως προς τη δυνατότητα σύγκρισης φαρμακοκινητικής με ενήλικες (δώδεκα παιδιά άνω των 12 ετών, εννέα παιδιά μεταξύ 6 και 12 ετών). Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η C_{max}, η AUC και η ταχύτητα κάθαρσης ήταν συγκρίσιμες με αυτές που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες ασθενείς που ελάμβαναν 150 mg ιρβεσαρτάνης ημερησίως. Μια περιορισμένη συσσώρευση ιρβεσαρτάνης (18%) στο πλάσμα παρατηρήθηκε μετά από επαναλαμβανόμενη δοσολογία μια φορά την ημέρα.

Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας: σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας ή σε εκείνους που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της ιρβεσαρτάνης δεν μεταβάλλονται σημαντικά. Η ιρβεσαρτάνη δεν απομακρύνεται με αιμοκάθαρση.

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας: σε ασθενείς με ήπια έως μέτριας βαρύτητας κίρρωση του ήπατος, οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της ιρβεσαρτάνης δεν μεταβάλλονται σημαντικά. Δεν έχουν γίνει μελέτες σε ασθενείς με σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δεν υπάρχουν ενδείξεις παθολογικής συστηματικής τοξικότητας ή τοξικότητας σε όργανα στόχους σε κλινικά σχετικές δόσεις. Σε μη-κλινικές μελέτες ασφαλείας, υψηλές δόσεις ιρβεσαρτάνης (≥ 250 mg/kg/ημερησίως σε αρουραίους και ≥ 100 mg/kg/ημερησίως σε πιθήκους macacus) είχαν σαν αποτέλεσμα μία ελάττωση των παραμέτρων των εμμόρφων στοιχείων του αίματος, (ερυθροκύτταρα, αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης). Σε πολύ υψηλές δόσεις (≥ 500 mg/kg/ημερησίως) προκλήθηκαν από την ιρβεσαρτάνη σε αρουραίους και σε πιθήκους macacus εκφυλιστικές αλλαγές στους νεφρούς (όπως διάμεση νεφρίτιδα, σωληναριακή διάταση, βασεόφιλα σωληνάρια, αυξημένες συγκεντρώσεις ουρίας και κρεατινίνης στο πλάσμα) και θεωρούνται δευτερογενείς των υποτασικών αποτελεσμάτων του φαρμακευτικού προϊόντος οι οποίες οδηγούν σε μειωμένη νεφρική αιμάτωση. Επιπλέον, η ιρβεσαρτάνη προκάλεσε υπερπλασία/υπερτροφία των παρασπειραματικών νεφρικών κυττάρων (σε αρουραίους σε ≥ 90 mg/kg/ημερησίως και στους πιθήκους macacus σε ≥ 10 mg/kg/ημερησίως). Όλες αυτές οι αλλαγές θεωρήθηκαν ότι προκαλούνται από την φαρμακολογική δράση της ιρβεσαρτάνης.

Για θεραπευτικές δόσεις irbesartan στους ανθρώπους, η υπερπλασία/υπερτροφία των παραπειραματικών νεφρικών κυττάρων δεν φαίνεται να έχει κάποια σχέση.

Δεν υπάρχουν ενδείξεις για μεταλλαξιογόνο δράση, για αύξηση της διαιρετότητας ή για καρκινογένεση.

Η γονιμότητα και η αναπαραγωγική ικανότητα δεν επηρεάστηκαν σε μελέτες αρσενικών και θηλυκών αρουραίων ακόμα και σε από του στόματος δόσεις ιρβεσαρτάνης που προκαλούν ορισμένες γονικές τοξικότητες (από 50 έως 650 mg/kg/ημέρα), συμπεριλαμβανομένης της θνησιμότητας στην υψηλότερη δόση. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές επιπτώσεις στον αριθμό των ωχρών σωματίων των ωοθηκών, των εμφυτευμάτων ή των ζωντανών εμβρύων. Η ιρβεσαρτάνη δεν επηρεάζει την επιβίωση, την ανάπτυξη ή την αναπαραγωγή απογόνων. Μελέτες σε ζώα δείχνουν ότι η ραδιοσημασμένη ιρβεσαρτάνη ανιχνεύεται σε έμβρυα αρουραίων και κουνελιών. Η ιρβεσαρτάνη εκκρίνεται στο γάλα των αρουραίων που θηλάζουν.

Μελέτες σε πειραματόζωα με το irbesartan έδειξαν παροδικές τοξικές δράσεις (αυξημένο σχηματισμό κοιλοτήτων στη νεφρική πύελο, ύδρωπα του ουρητήρα ή υποδόρια οίδημα) σε έμβρυα αρουραίων που υποχώρησαν μετά την γέννηση. Σε κουνέλια παρουσιάστηκε αποβολή ή πρόωμη απορρόφηση σε δόσεις που προκαλούν σημαντική τοξικότητα στη μητέρα, συμπεριλαμβανομένου και του θανάτου. Δεν παρουσιάστηκαν τερατογόνες δράσεις σε αρουραίους ή κουνέλια.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας του δισκίου:

Λακτόζη μονοϋδρική

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη

Διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη

Άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο

Υπρομελλόζη

Στεατικό μαγνήσιο.

Επικάλυψη:

Υπρομελλόζη

Διοξειδίο του τιτανίου (E171)

Πολυαιθυλενογλυκόλη 400

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

4 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κουτιά των 28, 56, 90 ή 98 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες PVC/PVDC-Αλουμινίου/PVDC.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης : 13 Απριλίου 2012

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu/>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΙ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Η ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΙ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση των παραγωγών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

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

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Η ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Σύστημα Φαρμακοεπαγρύπνησης

Ο Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας πρέπει να διασφαλίσει ότι το σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.1 της άδειας κυκλοφορίας έχει εγκατασταθεί και λειτουργεί πριν και κατά τη διάρκεια κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος στην αγορά.

Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

Δεν εφαρμόζεται

ΕΠΠΑ

Το πρόγραμμα υποβολής των ΕΠΠΑ θα πρέπει να ακολουθεί το πρόγραμμα υποβολής των ΕΠΠΑ για το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς

- **ΟΡΟΙ Η ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Δεν εφαρμόζεται

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Sabrelvel 75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
irbesartan

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 75 mg ιρβεσαρτάνη

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: επίσης περιέχει μονοϋδρική λακτόζη.
Για περισσότερες πληροφορίες βλέπε φύλλο οδηγιών.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση. Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

ΠΑΡΤΙΔΑ

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Sabervel 75 mg

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Sabrel 75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
irbesartan

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pharmathen S.A.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

ΠΑΡΤΙΔΑ

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Sabrelvel 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
irbesartan

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 150 mg ιρβεσαρτάνη

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: επίσης περιέχει μονοϋδρική λακτόζη.
Για περισσότερες πληροφορίες βλέπε φύλλο οδηγιών.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση. Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

ΠΑΡΤΙΔΑ

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Sabervel 150 mg

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Sabervel 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
irbesartan

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pharmathen S.A.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

ΠΑΡΤΙΔΑ

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Sabrelvel 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
irbesartan

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 300 mg ιρβεσαρτάνη

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: επίσης περιέχει μονοϋδρική λακτόζη.
Για περισσότερες πληροφορίες βλέπε φύλλο οδηγιών.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση. Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

ΠΑΡΤΙΔΑ

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Sabervel 300 mg

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Sabervel 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
irbesartan

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pharmathen S.A.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

ΠΑΡΤΙΔΑ

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Β. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ
Sabervel 75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ιρβεσαρτάνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Το παρόν φύλλο οδηγιών περιέχει:

1. Τι είναι το Sabervel και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Sabervel
3. Πως να πάρετε το Sabervel
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πως να φυλάσσεται το Sabervel
6. Λοιπές πληροφορίες

1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ SABERVEL ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ

Το Sabervel ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που είναι γνωστά ως ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II. Η αγγειοτασίνη-II είναι μια ουσία που παράγεται στον οργανισμό και δεσμεύεται στους υποδοχείς των αιμοφόρων αγγείων προκαλώντας συστολή. Αυτό καταλήγει σε αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Το Sabervel εμποδίζει τη δέσμευση της αγγειοτασίνης-II σε αυτούς τους υποδοχείς κάνοντας τα αιμοφόρα αγγεία να χαλαρώσουν και την αρτηριακή πίεση να μειωθεί. Το Sabervel επιβραδύνει την έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας στους ασθενείς με υψηλή αρτηριακή πίεση και διαβήτη τύπου 2.

Το Sabervel χρησιμοποιείται σε ενήλικες ασθενείς

- για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης (*ιδιοπαθούς υπέρτασης*)
- για την προστασία των νεφρών σε ασθενείς με υψηλή αρτηριακή πίεση, διαβήτη τύπου 2 και εργαστηριακά επιβεβαιωμένη έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας.

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΟΤΟΥ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ SABERVEL

Μην πάρετε το Sabervel

- σε περίπτωση που είσθε **αλλεργικός** (υπερευαίσθητος) στην ιρβεσαρτάνη ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του Sabervel
- σε περίπτωση που είσθε **περισσότερο από 3 μηνών έγκυος**. (Είναι επίσης καλύτερο να αποφεύγεται το Sabervel στην αρχή της εγκυμοσύνης - δείτε την παράγραφο για την κύηση)
- εάν έχετε διαβήτη ή διαταραγμένη νεφρική λειτουργία και λαμβάνετε αγωγή με ένα φάρμακο που μειώνει την αρτηριακή πίεση και περιέχει αλισκιρένη.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Ενημερώστε το γιατρό σας εφόσον σας αφορά οποιοδήποτε από τα ακόλουθα:

- σε περίπτωση που εμφανίσετε **υπερβολικούς εμέτους ή διάρροια**
- σε περίπτωση που υποφέρετε από **προβλήματα στους νεφρούς**
- σε περίπτωση που υποφέρετε από **προβλήματα στην καρδιά**

- σε περίπτωση που λάβετε το Sabervel για **διαβητική νεφροπάθεια**. Σε αυτή την περίπτωση ο γιατρός σας μπορεί να κάνει τακτικές αναλύσεις αίματος, ιδιαίτερα για τη μέτρηση των επιπέδων καλίου στο αίμα σε περίπτωση κακής λειτουργίας των νεφρών
- σε περίπτωση που **πρόκειται να κάνετε επέμβαση (χειρουργική) ή να σας χορηγηθούν αναισθητικά**
- εάν λαμβάνετε, οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης:
 - έναν αναστολέα ΜΕΑ (για παράδειγμα εναλαπρίλη, λισινοπρίλη, ραμιπρίλη), ιδιαίτερα εάν έχετε νεφρικά προβλήματα που σχετίζονται με διαβήτη.
 - αλισκιρένη

Ο γιατρός σας μπορεί να ελέγξει τη νεφρική σας λειτουργία, την αρτηριακή σας πίεση και την ποσότητα των ηλεκτρολυτών (π.χ. κάλιο) στο αίμα σας σε τακτά διαστήματα.

Βλέπε επίσης πληροφορίες στην παράγραφο «Μην πάρετε το Sabervel»

Πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν νομίζετε ότι είσθε (ή ότι μπορεί να μείνετε) έγκυος. Το Sabervel δεν συνιστάται στην αρχή της εγκυμοσύνης και δεν πρέπει να λαμβάνεται εάν είσθε περισσότερο από 3 μηνών έγκυος, διότι μπορεί να προκαλέσει σοβαρή βλάβη στο μωρό σας εφόσον χρησιμοποιηθεί σε αυτό το στάδιο (δείτε την παράγραφο για την κύηση).

Χρήση σε παιδιά

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους (ηλικίας κάτω των 18 ετών) γιατί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά του δεν έχουν ακόμα πλήρως τεκμηριωθεί.

Άλλα φάρμακα και Sabervel

Ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πάρει πρόσφατα ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Ο γιατρός σας μπορεί να χρειασθεί να αλλάξει τη δόση αυτών των άλλων φαρμάκων ή να λάβει άλλες προφυλάξεις:

Εάν παίρνετε έναν αναστολέα ΜΕΑ ή αλισκιρένη (βλέπε επίσης πληροφορίες στην παράγραφο «Μην πάρετε το Sabervel» και «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»)

Μπορεί να χρειασθείτε αιματολογικούς ελέγχους εφόσον λαμβάνετε:

- συμπληρώματα καλίου
- υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο
- καλιοπροστατευτικά φάρμακα (όπως ορισμένα διουρητικά)
- φάρμακα που περιέχουν λίθιο

Όταν λαμβάνετε ορισμένα αναλγητικά που ονομάζονται μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, η δράση της ιβεσαρτάνης μπορεί να είναι μειωμένη.

Λήψη του Sabervel με τροφές και ποτά

Το Sabervel μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

Κύηση και θηλασμός

Κύηση

Πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν νομίζετε ότι είσθε (ή ότι μπορεί να μείνετε) έγκυος. Ο γιατρός σας φυσιολογικά θα σας συμβουλευθεί να σταματήσετε να παίρνετε το Sabervel πριν μείνετε έγκυος ή μόλις μάθετε ότι είσθε έγκυος και θα σας συμβουλευθεί να πάρετε άλλο φάρμακο αντί του Sabervel. Το Sabervel δε συνιστάται στην αρχή της εγκυμοσύνης, και δεν πρέπει να λαμβάνεται όταν είσθε περισσότερο από 3 μηνών έγκυος, διότι μπορεί να προκαλέσει σοβαρή βλάβη στο μωρό σας εφόσον χρησιμοποιηθεί μετά από τον τρίτο μήνα της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν θηλάζετε ή εάν πρόκειται να αρχίσετε να θηλάζετε. Το Sabervel δε συνιστάται για μητέρες που θηλάζουν και ο γιατρός σας μπορεί να επιλέξει άλλη θεραπεία για σας εφόσον επιθυμείτε να θηλάσετε, ιδιαίτερα εάν το μωρό σας είναι νεογέννητο, ή γεννήθηκε πρόωρα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

Το Sabervel είναι απίθανο να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα. Ωστόσο, περιστασιακά μπορεί να εμφανισθεί ζάλη ή αδυναμία κατά τη διάρκεια της θεραπείας της υψηλής αρτηριακής πίεσης. Εάν αισθανθείτε τα συμπτώματα αυτά, μιλήστε στο γιατρό σας πριν επιχειρήσετε να οδηγήσετε ή να χειρισθείτε μηχανές.

Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με ορισμένα συστατικά του Sabervel

Το Sabervel περιέχει λακτόζη. Εάν σας έχει ενημερώσει ο γιατρός σας ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα (π.χ. λακτόζη), ενημερώστε το γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

3. ΠΩΣ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ SABERVEL

Πάντοτε να παίρνετε το Sabervel αυστηρώς σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Τρόπος χορήγησης

Το Sabervel προορίζεται για **από του στόματος χρήση**. Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται με επαρκή ποσότητα υγρού (π.χ. ένα ποτήρι νερό). Μπορείτε να λαμβάνετε το Sabervel με ή χωρίς τροφή. Πρέπει να προσπαθείτε να παίρνετε την ημερήσια δόση σας περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα. Είναι σημαντικό να συνεχίσετε να παίρνετε το Sabervel μέχρις ότου ο γιατρός σας, σας δώσει διαφορετικές οδηγίες.

- **Ασθενείς με υψηλή αρτηριακή πίεση**
Η συνήθης δόση είναι 150 mg μια φορά την ημέρα. Η δόση μπορεί αργότερα να αυξηθεί στα 300 mg μια φορά την ημέρα, ανάλογα με την ανταπόκριση της αρτηριακής πίεσης.
- **Ασθενείς με υψηλή αρτηριακή πίεση και διαβήτη τύπου 2 με νεφρική νόσο**
Σε ασθενείς με υψηλή αρτηριακή πίεση και διαβήτη τύπου 2, η επιθυμητή δόση συντήρησης είναι 300 mg μια φορά την ημέρα για τη θεραπεία της συνοδού νεφροπάθειας.

Ο γιατρός μπορεί να συστήσει μικρότερη δόση, ιδίως κατά την έναρξη της θεραπείας, σε ορισμένες περιπτώσεις ασθενών, όπως για παράδειγμα σε ασθενείς σε **αιμοκάθαρση**, ή σε ασθενείς με **ηλικία μεγαλύτερη των 75 χρόνων**.

Το μέγιστο αποτέλεσμα της μείωσης της πίεσης πρέπει να επιτευχθεί σε 4-6 εβδομάδες μετά από την έναρξη της θεραπείας.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Sabervel από την κανονική:

Εάν κατά λάθος πάρετε πάρα πολλά δισκία, επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας.

Τα παιδιά δεν πρέπει να παίρνουν το Sabervel

Το Sabervel δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών. Εάν ένα παιδί καταπιεί μερικά δισκία, επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Sabervel:

Εάν κατά λάθος παραλείψετε μια ημερήσια δόση, απλά συνεχίστε με την επόμενη ως συνήθως. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε μια δόση που ξεχάσατε.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του προϊόντος, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το Sabervel μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ορισμένες από αυτές τις ενέργειες πιθανόν να είναι σοβαρές και πιθανόν να απαιτούν ιατρική φροντίδα.

Όπως και με παρόμοια φάρμακα, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν ιβεσαρτάνη σπάνιες περιπτώσεις αλλεργικών αντιδράσεων στο δέρμα (εξάνθημα, κνίδωση), καθώς και τοπικό οίδημα του προσώπου, των χειλέων και/ή της γλώσσας. Εάν εμφανίσετε κάποιο από αυτά τα συμπτώματα ή έχετε δυσκολία στην αναπνοή, **σταματήστε να λαμβάνετε Sabervel και επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας.**

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρονται παρακάτω, έχει οριστεί χρησιμοποιώντας την ακόλουθη σύμβαση:

Πολύ συχνές: τουλάχιστον 1 στους 10 ασθενείς ή περισσότεροι

Συχνές: τουλάχιστον 1 στους 100 και λιγότεροι από 1 στους 10 ασθενείς

Όχι συχνές: τουλάχιστον 1 στους 1000 και λιγότεροι από 1 στους 100 ασθενείς

Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες για ασθενείς που έλαβαν ιβεσαρτάνη ήταν:

- Πολύ συχνές: εάν πάσχετε από υψηλή αρτηριακή πίεση και διαβήτη τύπου 2 με νεφρική νόσο, οι αιματολογικές εξετάσεις μπορεί να δείξουν αυξημένο επίπεδο καλίου.
- Συχνές: ζάλη, αίσθηση ασθένειας/εμετός, κόπωση και αιματολογικές εξετάσεις που μπορεί να εμφανίσουν αυξημένα επίπεδα ενός ενζύμου που μετράει τη μυϊκή και καρδιακή λειτουργία (ένζυμο κινάσης της κρεατίνης). Σε ασθενείς με υψηλή αρτηριακή πίεση και διαβήτη τύπου 2 με νεφρική νόσο, έχουν αναφερθεί επίσης ζάλη κατά την έγερση από θέση κατάκλισης ή καθίσματος, χαμηλή αρτηριακή πίεση κατά την έγερση από θέση κατάκλισης ή καθίσματος, πόνος στις αρθρώσεις και τους μύς και μειωμένα επίπεδα μιας πρωτεΐνης στα ερυθροκύτταρα (αιμοσφαιρίνη).
- Όχι συχνές: καρδιακός ρυθμός αυξημένος, έξαψη, βήχας, διάρροια, δυσπεψία/αίσθημα καύσου, σεξουαλική δυσλειτουργία (προβλήματα σεξουαλικής απόδοσης), πόνος στο στήθος.

Έχουν αναφερθεί ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες μετά την κυκλοφορία της ιβεσαρτάνης. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που η συχνότητα τους δεν είναι γνωστή είναι: αίσθηση περιστροφής, κεφαλαλγία, διαταραχές γεύσης, εμβοές, μυϊκές κράμπες, πόνος στις αρθρώσεις και τους μύς, μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία, αυξημένα επίπεδα καλίου στο αίμα, έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και φλεγμονή μικρών αιμοφόρων αγγείων που επηρεάζουν κυρίως το δέρμα (μια κατάσταση γνωστή ως λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα). Όχι συχνές περιπτώσεις ικτέρου (κιτρίνισμα του δέρματος και/ή του λευκού των ματιών), έχουν επίσης αναφερθεί.

Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΤΟ SABERVEL

Να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το φθάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε το Sabervel μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην κυψέλη μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρειάζονται πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Τι περιέχει το Sabervel

- Η δραστική ουσία είναι η ιβεσαρτάνη. Κάθε δισκίο Sabervel 75 mg περιέχει 75 mg ιβεσαρτάνης.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
Πυρήνας δισκίου: μονοϋδρική λακτόζη, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη, άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο, υπρομελλόζη, στεατικό μαγνήσιο
Επικάλυψη: υπρομελλόζη, διοξείδιο του τιτανίου (E171), πολυαιθυλενογλυκόλη 400

Εμφάνιση του Sabervel και περιεχόμενο της συσκευασίας

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Sabervel των 75 mg είναι λευκά, κοίλα, στρογγυλά δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο με διάμετρο 7 mm.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Sabervel των 75 mg διατίθενται σε συσκευασίες κυψελών των 28, 56, 90 ή 98 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας:

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

Παραγωγός

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

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

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας

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

Deutschland
Glenmark Arzneimittel GmbH
Tel: +49 8142 44392 0

Eesti (Estonia)
Portfarma ehf.
Tel: +354 534 4030

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

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

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

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

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

Ísland
Portfarma ehf.
Tel: +354 534 4030

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

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

Latvija
Portfarma ehf.
Tel: +354 534 4030

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

Nederland
Glenmark Generics B.V.
Tel: 0031 20 5226030

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά τον

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu/>

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ
Sabervel 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ιρβεσαρτάνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Το παρόν φύλλο οδηγιών περιέχει:

1. Τι είναι το Sabervel και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Sabervel
3. Πως να πάρετε το Sabervel
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πως να φυλάσσεται το Sabervel
6. Λοιπές πληροφορίες

1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ SABERVEL ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ

Το Sabervel ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που είναι γνωστά ως ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II. Η αγγειοτασίνη-II είναι μια ουσία που παράγεται στον οργανισμό και δεσμεύεται στους υποδοχείς των αιμοφόρων αγγείων προκαλώντας συστολή. Αυτό καταλήγει σε αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Το Sabervel εμποδίζει τη δέσμευση της αγγειοτασίνης-II σε αυτούς τους υποδοχείς κάνοντας τα αιμοφόρα αγγεία να χαλαρώσουν και την αρτηριακή πίεση να μειωθεί. Το Sabervel επιβραδύνει την έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας στους ασθενείς με υψηλή αρτηριακή πίεση και διαβήτη τύπου 2.

Το Sabervel χρησιμοποιείται σε ενήλικες ασθενείς

- για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης (*ιδιοπαθούς υπέρτασης*)
- για την προστασία των νεφρών σε ασθενείς με υψηλή αρτηριακή πίεση, διαβήτη τύπου 2 και εργαστηριακά επιβεβαιωμένη έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας.

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΟΤΟΥ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ SABERVEL

Μην πάρετε το Sabervel

- σε περίπτωση που είσθε **αλλεργικός** (υπερευαίσθητος) στην ιρβεσαρτάνη ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του Sabervel
- σε περίπτωση που είσθε **περισσότερο από 3 μηνών έγκυος**. (Είναι επίσης καλύτερο να αποφεύγεται το Sabervel στην αρχή της εγκυμοσύνης - δείτε την παράγραφο για την κύηση)
- εάν έχετε διαβήτη ή διαταραγμένη νεφρική λειτουργία και λαμβάνετε αγωγή με ένα φάρμακο που μειώνει την αρτηριακή πίεση και περιέχει αλισκιρένη.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Ενημερώστε το γιατρό σας εφόσον σας αφορά οποιοδήποτε από τα ακόλουθα:

- σε περίπτωση που εμφανίσετε **υπερβολικούς εμέτους ή διάρροια**
- σε περίπτωση που υποφέρετε από **προβλήματα στους νεφρούς**
- σε περίπτωση που υποφέρετε από **προβλήματα στην καρδιά**

- σε περίπτωση που λάβετε το Sabervel για **διαβητική νεφροπάθεια**. Σε αυτή την περίπτωση ο γιατρός σας μπορεί να κάνει τακτικές αναλύσεις αίματος, ιδιαίτερα για τη μέτρηση των επιπέδων καλίου στο αίμα σε περίπτωση κακής λειτουργίας των νεφρών
- σε περίπτωση που **πρόκειται να κάνετε επέμβαση (χειρουργική) ή να σας χορηγηθούν αναισθητικά**
- εάν λαμβάνετε, οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης:
 - έναν αναστολέα ΜΕΑ (για παράδειγμα εναλαπρίλη, λισινοπρίλη, ραμιπρίλη), ιδιαίτερα εάν έχετε νεφρικά προβλήματα που σχετίζονται με διαβήτη.
 - αλισκιρένη

Ο γιατρός σας μπορεί να ελέγξει τη νεφρική σας λειτουργία, την αρτηριακή σας πίεση και την ποσότητα των ηλεκτρολυτών (π.χ. κάλιο) στο αίμα σας σε τακτά διαστήματα.

Βλέπε επίσης πληροφορίες στην παράγραφο «Μην πάρετε το Sabervel»

Πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν νομίζετε ότι είσθε (ή ότι μπορεί να μείνετε) έγκυος. Το Sabervel δεν συνιστάται στην αρχή της εγκυμοσύνης και δεν πρέπει να λαμβάνεται εάν είσθε περισσότερο από 3 μηνών έγκυος, διότι μπορεί να προκαλέσει σοβαρή βλάβη στο μωρό σας εφόσον χρησιμοποιηθεί σε αυτό το στάδιο (δείτε την παράγραφο για την κύηση).

Χρήση σε παιδιά

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους (ηλικίας κάτω των 18 ετών) γιατί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά του δεν έχουν ακόμα πλήρως τεκμηριωθεί.

Άλλα φάρμακα και Sabervel

Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πάρει πρόσφατα ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Ο γιατρός σας μπορεί να χρειασθεί να αλλάξει τη δόση αυτών των άλλων φαρμάκων ή να λάβει άλλες προφυλάξεις:

Εάν παίρνετε έναν αναστολέα ΜΕΑ ή αλισκιρένη (βλέπε επίσης πληροφορίες στην παράγραφο «Μην πάρετε το Sabervel» και «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»)

Μπορεί να χρειασθείτε αιματολογικούς ελέγχους εφόσον λαμβάνετε:

- συμπληρώματα καλίου
- υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο
- καλιοπροστατευτικά φάρμακα (όπως ορισμένα διουρητικά)
- φάρμακα που περιέχουν λίθιο

Όταν λαμβάνετε ορισμένα αναλγητικά που ονομάζονται μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, η δράση της ιβεσαρτάνης μπορεί να είναι μειωμένη.

Λήψη του Sabervel με τροφές και ποτά

Το Sabervel μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

Κύηση και θηλασμός

Κύηση

Πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν νομίζετε ότι είσθε (ή ότι μπορεί να μείνετε) έγκυος. Ο γιατρός σας φυσιολογικά θα σας συμβουλευθεί να σταματήσετε να παίρνετε το Sabervel πριν μείνετε έγκυος ή μόλις μάθετε ότι είσθε έγκυος και θα σας συμβουλευθεί να πάρετε άλλο φάρμακο αντί του Sabervel. Το Sabervel δε συνιστάται στην αρχή της εγκυμοσύνης, και δεν πρέπει να λαμβάνεται όταν είσθε περισσότερο από 3 μηνών έγκυος, διότι μπορεί να προκαλέσει σοβαρή βλάβη στο μωρό σας εφόσον χρησιμοποιηθεί μετά από τον τρίτο μήνα της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν θηλάζετε ή εάν πρόκειται να αρχίσετε να θηλάζετε. Το Sabervel δε συνιστάται για μητέρες που θηλάζουν και ο γιατρός σας μπορεί να επιλέξει άλλη θεραπεία για σας εφόσον επιθυμείτε να θηλάσετε, ιδιαίτερα εάν το μωρό σας είναι νεογέννητο, ή γεννήθηκε πρόωρα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

Το Sabervel είναι απίθανο να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα. Ωστόσο, περιστασιακά μπορεί να εμφανισθεί ζάλη ή αδυναμία κατά τη διάρκεια της θεραπείας της υψηλής αρτηριακής πίεσης. Εάν αισθανθείτε τα συμπτώματα αυτά, μιλήστε στο γιατρό σας πριν επιχειρήσετε να οδηγήσετε ή να χειρισθείτε μηχανές.

Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με ορισμένα συστατικά του Sabervel

Το Sabervel περιέχει λακτόζη. Εάν σας έχει ενημερώσει ο γιατρός σας ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα (π.χ. λακτόζη), ενημερώστε το γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

3. ΠΩΣ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ SABERVEL

Πάντοτε να παίρνετε το Sabervel αυστηρώς σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Τρόπος χορήγησης

Το Sabervel προορίζεται για **από του στόματος χρήση**. Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται με επαρκή ποσότητα υγρού (π.χ. ένα ποτήρι νερό). Μπορείτε να λαμβάνετε το Sabervel με ή χωρίς τροφή. Πρέπει να προσπαθείτε να παίρνετε την ημερήσια δόση σας περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα. Είναι σημαντικό να συνεχίσετε να παίρνετε το Sabervel μέχρις ότου ο γιατρός σας, σας δώσει διαφορετικές οδηγίες.

- **Ασθενείς με υψηλή αρτηριακή πίεση**
Η συνήθης δόση είναι 150 mg μια φορά την ημέρα. Η δόση μπορεί αργότερα να αυξηθεί στα 300 mg μια φορά την ημέρα, ανάλογα με την ανταπόκριση της αρτηριακής πίεσης.
- **Ασθενείς με υψηλή αρτηριακή πίεση και διαβήτη τύπου 2 με νεφρική νόσο**
Σε ασθενείς με υψηλή αρτηριακή πίεση και διαβήτη τύπου 2, η επιθυμητή δόση συντήρησης είναι 300 mg μια φορά την ημέρα για τη θεραπεία της συνοδού νεφροπάθειας.

Ο γιατρός μπορεί να συστήσει μικρότερη δόση, ιδίως κατά την έναρξη της θεραπείας, σε ορισμένες περιπτώσεις ασθενών, όπως για παράδειγμα σε ασθενείς σε **αιμοκάθαρση**, ή σε ασθενείς με **ηλικία μεγαλύτερη των 75 χρόνων**.

Το μέγιστο αποτέλεσμα της μείωσης της πίεσης πρέπει να επιτευχθεί σε 4-6 εβδομάδες μετά από την έναρξη της θεραπείας.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Sabervel από την κανονική:

Εάν κατά λάθος πάρετε πάρα πολλά δισκία, επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας.

Τα παιδιά δεν πρέπει να παίρνουν το Sabervel

Το Sabervel δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών. Εάν ένα παιδί καταπιεί μερικά δισκία, επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Sabervel:

Εάν κατά λάθος παραλείψετε μια ημερήσια δόση, απλά συνεχίστε με την επόμενη ως συνήθως. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε μια δόση που ξεχάσατε.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του προϊόντος, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το Sabervel μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ορισμένες από αυτές τις ενέργειες πιθανόν να είναι σοβαρές και πιθανόν να απαιτούν ιατρική φροντίδα.

Όπως και με παρόμοια φάρμακα, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν ιβεσαρτάνη σπάνιες περιπτώσεις αλλεργικών αντιδράσεων στο δέρμα (εξάνθημα, κνίδωση), καθώς και τοπικό οίδημα του προσώπου, των χειλέων και/ή της γλώσσας. Εάν εμφανίσετε κάποιο από αυτά τα συμπτώματα ή έχετε δυσκολία στην αναπνοή, **σταματήστε να λαμβάνετε Sabervel και επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας.**

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρονται παρακάτω, έχει οριστεί χρησιμοποιώντας την ακόλουθη σύμβαση:

Πολύ συχνές: τουλάχιστον 1 στους 10 ασθενείς ή περισσότεροι

Συχνές: τουλάχιστον 1 στους 100 και λιγότεροι από 1 στους 10 ασθενείς

Όχι συχνές: τουλάχιστον 1 στους 1000 και λιγότεροι από 1 στους 100 ασθενείς

Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες για ασθενείς που έλαβαν ιβεσαρτάνη ήταν:

- Πολύ συχνές: εάν πάσχετε από υψηλή αρτηριακή πίεση και διαβήτη τύπου 2 με νεφρική νόσο, οι αιματολογικές εξετάσεις μπορεί να δείξουν αυξημένο επίπεδο καλίου.
- Συχνές: ζάλη, αίσθηση ασθένειας/εμετός, κόπωση και αιματολογικές εξετάσεις που μπορεί να εμφανίσουν αυξημένα επίπεδα ενός ενζύμου που μετράει τη μυϊκή και καρδιακή λειτουργία (ένζυμο κινάσης της κρεατίνης). Σε ασθενείς με υψηλή αρτηριακή πίεση και διαβήτη τύπου 2 με νεφρική νόσο, έχουν αναφερθεί επίσης ζάλη κατά την έγερση από θέση κατάκλισης ή καθίσματος, χαμηλή αρτηριακή πίεση κατά την έγερση από θέση κατάκλισης ή καθίσματος, πόνος στις αρθρώσεις και τους μύς και μειωμένα επίπεδα μιας πρωτεΐνης στα ερυθροκύτταρα (αιμοσφαιρίνη).
- Όχι συχνές: καρδιακός ρυθμός αυξημένος, έξαψη, βήχας, διάρροια, δυσπεψία/αίσθημα καύσου, σεξουαλική δυσλειτουργία (προβλήματα σεξουαλικής απόδοσης), πόνος στο στήθος.

Έχουν αναφερθεί ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες μετά την κυκλοφορία της ιβεσαρτάνης. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που η συχνότητα τους δεν είναι γνωστή είναι: αίσθηση περιστροφής, κεφαλαλγία, διαταραχές γεύσης, εμβοές, μυϊκές κράμπες, πόνος στις αρθρώσεις και τους μύς, μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία, αυξημένα επίπεδα καλίου στο αίμα, έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και φλεγμονή μικρών αιμοφόρων αγγείων που επηρεάζουν κυρίως το δέρμα (μια κατάσταση γνωστή ως λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα). Όχι συχνές περιπτώσεις ικτέρου (κιτρίνισμα του δέρματος και/ή του λευκού των ματιών), έχουν επίσης αναφερθεί.

Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΤΟ SABERVEL

Να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το φθάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε το Sabervel μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην κυψέλη μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας πως να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρειάζονται πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Τι περιέχει το Sabervel

- Η δραστική ουσία είναι η ιβεσαρτάνη. Κάθε δισκίο Sabervel 150 mg περιέχει 150 mg ιβεσαρτάνης.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
Πυρήνας δισκίου: μονοϋδρική λακτόζη, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη, άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο, υπρομελλόζη, στεατικό μαγνήσιο
Επικάλυψη: υπρομελλόζη, διοξείδιο του τιτανίου (E171), πολυαιθυλενογλυκόλη 400

Εμφάνιση του Sabervel και περιεχόμενο της συσκευασίας

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Sabervel των 150 mg είναι λευκά, κοίλα, στρογγυλά δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο με διάμετρο 9 mm.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Sabervel των 150 mg διατίθενται σε συσκευασίες κυψελών των 28, 56, 90 ή 98 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας:

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

Παραγωγός

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

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

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας

België/Belgique/Belgien
Pharmathen S.A.
Τέλ/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

Deutschland

Glenmark Arzneimittel GmbH
Tel: +49 8142 44392 0

Eesti (Estonia)

Portfarma ehf.
Tel: +354 534 4030

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Portfarma ehf.
Tel: +354 534 4030

Italia

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

Κύπρος

C.V. MEDILINE LTD
Τηλ: +357 25761699

Latvija

Portfarma ehf.
Tel: +354 534 4030

Malta

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

Nederland

Glenmark Generics B.V.
Tel: 0031 20 5226030

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά τον

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu/>

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ
Sabervel 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ιρβεσαρτάνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Το παρόν φύλλο οδηγιών περιέχει:

1. Τι είναι το Sabervel και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Sabervel
3. Πως να πάρετε το Sabervel
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πως να φυλάσσεται το Sabervel
6. Λοιπές πληροφορίες

1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ SABERVEL ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ

Το Sabervel ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που είναι γνωστά ως ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II. Η αγγειοτασίνη-II είναι μια ουσία που παράγεται στον οργανισμό και δεσμεύεται στους υποδοχείς των αιμοφόρων αγγείων προκαλώντας συστολή. Αυτό καταλήγει σε αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Το Sabervel εμποδίζει τη δέσμευση της αγγειοτασίνης-II σε αυτούς τους υποδοχείς κάνοντας τα αιμοφόρα αγγεία να χαλαρώσουν και την αρτηριακή πίεση να μειωθεί. Το Sabervel επιβραδύνει την έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας στους ασθενείς με υψηλή αρτηριακή πίεση και διαβήτη τύπου 2.

Το Sabervel χρησιμοποιείται σε ενήλικες ασθενείς

- για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης (*ιδιοπαθούς υπέρτασης*)
- για την προστασία των νεφρών σε ασθενείς με υψηλή αρτηριακή πίεση, διαβήτη τύπου 2 και εργαστηριακά επιβεβαιωμένη έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας.

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΟΤΟΥ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ SABERVEL

Μην πάρετε το Sabervel

- σε περίπτωση που είσθε **αλλεργικός** (υπερευαίσθητος) στην ιρβεσαρτάνη ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του Sabervel
- σε περίπτωση που είσθε **περισσότερο από 3 μηνών έγκυος**. (Είναι επίσης καλύτερο να αποφεύγεται το Sabervel στην αρχή της εγκυμοσύνης - δείτε την παράγραφο για την κύηση)

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Ενημερώστε το γιατρό σας εφόσον σας αφορά οποιοδήποτε από τα ακόλουθα:

- σε περίπτωση που εμφανίσετε **υπερβολικούς εμέτους ή διάρροια**
- σε περίπτωση που υποφέρετε από **προβλήματα στους νεφρούς**
- σε περίπτωση που υποφέρετε από **προβλήματα στην καρδιά**
- σε περίπτωση που λάβετε το Sabervel για **διαβητική νεφροπάθεια**. Σε αυτή την περίπτωση ο γιατρός σας μπορεί να κάνει τακτικές αναλύσεις αίματος, ιδιαίτερα για τη μέτρηση των επιπέδων καλίου στο αίμα σε περίπτωση κακής λειτουργίας των νεφρών

- σε περίπτωση που **πρόκειται να κάνετε επέμβαση (χειρουργική) ή να σας χορηγηθούν αναισθητικά**
- εάν λαμβάνετε, οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης:
 - έναν αναστολέα ΜΕΑ (για παράδειγμα εναλαπρίλη, λισινοπρίλη, ραμιπρίλη), ιδιαίτερα εάν έχετε νεφρικά προβλήματα που σχετίζονται με διαβήτη.
 - αλισκιρένη

Ο ιατρός σας μπορεί να ελέγξει τη νεφρική σας λειτουργία, την αρτηριακή σας πίεση και την ποσότητα των ηλεκτρολυτών (π.χ. κάλιο) στο αίμα σας σε τακτά διαστήματα.

Βλέπε επίσης πληροφορίες στην παράγραφο «Μην πάρετε το Sabervel»

Πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν νομίζετε ότι είσθε (ή ότι μπορεί να μείνετε) έγκυος. Το Sabervel δεν συνιστάται στην αρχή της εγκυμοσύνης και δεν πρέπει να λαμβάνεται εάν είσθε περισσότερο από 3 μηνών έγκυος, διότι μπορεί να προκαλέσει σοβαρή βλάβη στο μωρό σας εφόσον χρησιμοποιηθεί σε αυτό το στάδιο (δείτε την παράγραφο για την κύηση).

Χρήση σε παιδιά

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους (ηλικίας κάτω των 18 ετών) γιατί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά του δεν έχουν ακόμα πλήρως τεκμηριωθεί.

Άλλα φάρμακα και Sabervel

Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πάρει πρόσφατα ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Ο γιατρός σας μπορεί να χρειασθεί να αλλάξει τη δόση αυτών των άλλων φαρμάκων ή να λάβει άλλες προφυλάξεις:

Εάν παίρνετε έναν αναστολέα ΜΕΑ ή αλισκιρένη (βλέπε επίσης πληροφορίες στην παράγραφο «Μην πάρετε το Sabervel» και «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»).

Μπορεί να χρειασθείτε αιματολογικούς ελέγχους εφόσον λαμβάνετε:

- συμπληρώματα καλίου
- υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο
- καλιοπροστατευτικά φάρμακα (όπως ορισμένα διουρητικά)
- φάρμακα που περιέχουν λίθιο

Όταν λαμβάνετε ορισμένα αναλγητικά που ονομάζονται μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, η δράση της ιβεσαρτάνης μπορεί να είναι μειωμένη.

Λήψη του Sabervel με τροφές και ποτά

Το Sabervel μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

Κύηση και θηλασμός

Κύηση

Πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν νομίζετε ότι είσθε (ή ότι μπορεί να μείνετε) έγκυος. Ο γιατρός σας φυσιολογικά θα σας συμβουλευθεί να σταματήσετε να παίρνετε το Sabervel πριν μείνετε έγκυος ή μόλις μάθετε ότι είσθε έγκυος και θα σας συμβουλευθεί να πάρετε άλλο φάρμακο αντί του Sabervel. Το Sabervel δε συνιστάται στην αρχή της εγκυμοσύνης, και δεν πρέπει να λαμβάνεται όταν είσθε περισσότερο από 3 μηνών έγκυος, διότι μπορεί να προκαλέσει σοβαρή βλάβη στο μωρό σας εφόσον χρησιμοποιηθεί μετά από τον τρίτο μήνα της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν θηλάζετε ή εάν πρόκειται να αρχίσετε να θηλάζετε. Το Sabervel δε συνιστάται για μητέρες που θηλάζουν και ο γιατρός σας μπορεί να επιλέξει άλλη θεραπεία για σας εφόσον επιθυμείτε να θηλάσετε, ιδιαίτερα εάν το μωρό σας είναι νεογέννητο, ή γεννήθηκε πρόωρα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

Το Sabervel είναι απίθανο να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα. Ωστόσο, περιστασιακά μπορεί να εμφανισθεί ζάλη ή αδυναμία κατά τη διάρκεια της θεραπείας της υψηλής αρτηριακής πίεσης. Εάν αισθανθείτε τα συμπτώματα αυτά, μιλήστε στο γιατρό σας πριν επιχειρήσετε να οδηγήσετε ή να χειρισθείτε μηχανές.

Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με ορισμένα συστατικά του Sabervel

Το Sabervel περιέχει λακτόζη. Εάν σας έχει ενημερώσει ο γιατρός σας ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα (π.χ. λακτόζη), ενημερώστε το γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

3. ΠΩΣ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ SABERVEL

Πάντοτε να παίρνετε το Sabervel αυστηρώς σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Τρόπος χορήγησης

Το Sabervel προορίζεται για **από του στόματος χρήση**. Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται με επαρκή ποσότητα υγρού (π.χ. ένα ποτήρι νερό). Μπορείτε να λαμβάνετε το Sabervel με ή χωρίς τροφή. Πρέπει να προσπαθείτε να παίρνετε την ημερήσια δόση σας περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα. Είναι σημαντικό να συνεχίσετε να παίρνετε το Sabervel μέχρις ότου ο γιατρός σας, σας δώσει διαφορετικές οδηγίες.

- **Ασθενείς με υψηλή αρτηριακή πίεση**
Η συνήθης δόση είναι 150 mg μια φορά την ημέρα. Η δόση μπορεί αργότερα να αυξηθεί στα 300 mg μια φορά την ημέρα, ανάλογα με την ανταπόκριση της αρτηριακής πίεσης.
- **Ασθενείς με υψηλή αρτηριακή πίεση και διαβήτη τύπου 2 με νεφρική νόσο**
Σε ασθενείς με υψηλή αρτηριακή πίεση και διαβήτη τύπου 2, η επιθυμητή δόση συντήρησης είναι 300 mg μια φορά την ημέρα για τη θεραπεία της συνοδού νεφροπάθειας.

Ο γιατρός μπορεί να συστήσει μικρότερη δόση, ιδίως κατά την έναρξη της θεραπείας, σε ορισμένες περιπτώσεις ασθενών, όπως για παράδειγμα σε ασθενείς σε **αιμοκάθαρση**, ή σε ασθενείς με **ηλικία μεγαλύτερη των 75 χρόνων**.

Το μέγιστο αποτέλεσμα της μείωσης της πίεσης πρέπει να επιτευχθεί σε 4-6 εβδομάδες μετά από την έναρξη της θεραπείας.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Sabervel από την κανονική:

Εάν κατά λάθος πάρετε πάρα πολλά δισκία, επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας.

Τα παιδιά δεν πρέπει να παίρνουν το Sabervel

Το Sabervel δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών. Εάν ένα παιδί καταπιεί μερικά δισκία, επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Sabervel:

Εάν κατά λάθος παραλείψετε μια ημερήσια δόση, απλά συνεχίστε με την επόμενη ως συνήθως. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε μια δόση που ξεχάσατε.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του προϊόντος, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το Sabervel μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ορισμένες από αυτές τις ενέργειες πιθανόν να είναι σοβαρές και πιθανόν να απαιτούν ιατρική φροντίδα.

Όπως και με παρόμοια φάρμακα, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν ιβεσαρτάνη σπάνιες περιπτώσεις αλλεργικών αντιδράσεων στο δέρμα (εξάνθημα, κνίδωση), καθώς και τοπικό οίδημα του προσώπου, των χειλέων και/ή της γλώσσας. Εάν εμφανίσετε κάποιο από αυτά τα συμπτώματα ή έχετε δυσκολία στην αναπνοή, **σταματήστε να λαμβάνετε Sabervel και επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας.**

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρονται παρακάτω, έχει οριστεί χρησιμοποιώντας την ακόλουθη σύμβαση:

Πολύ συχνές: τουλάχιστον 1 στους 10 ασθενείς ή περισσότεροι

Συχνές: τουλάχιστον 1 στους 100 και λιγότεροι από 1 στους 10 ασθενείς

Όχι συχνές: τουλάχιστον 1 στους 1000 και λιγότεροι από 1 στους 100 ασθενείς

Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες για ασθενείς που έλαβαν ιβεσαρτάνη ήταν:

- Πολύ συχνές: εάν πάσχετε από υψηλή αρτηριακή πίεση και διαβήτη τύπου 2 με νεφρική νόσο, οι αιματολογικές εξετάσεις μπορεί να δείξουν αυξημένο επίπεδο καλίου.
- Συχνές: ζάλη, αίσθηση ασθένειας/εμετός, κόπωση και αιματολογικές εξετάσεις που μπορεί να εμφανίσουν αυξημένα επίπεδα ενός ενζύμου που μετράει τη μυϊκή και καρδιακή λειτουργία (ένζυμο κινάσης της κρεατίνης). Σε ασθενείς με υψηλή αρτηριακή πίεση και διαβήτη τύπου 2 με νεφρική νόσο, έχουν αναφερθεί επίσης ζάλη κατά την έγερση από θέση κατάκλισης ή καθίσματος, χαμηλή αρτηριακή πίεση κατά την έγερση από θέση κατάκλισης ή καθίσματος, πόνος στις αρθρώσεις και τους μύς και μειωμένα επίπεδα μιας πρωτεΐνης στα ερυθροκύτταρα (αιμοσφαιρίνη).
- Όχι συχνές: καρδιακός ρυθμός αυξημένος, έξανη, βήχας, διάρροια, δυσπεψία/αίσθημα καύσου, σεξουαλική δυσλειτουργία (προβλήματα σεξουαλικής απόδοσης), πόνος στο στήθος.

Έχουν αναφερθεί ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες μετά την κυκλοφορία της ιβεσαρτάνης. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που η συχνότητα τους δεν είναι γνωστή είναι: αίσθηση περιστροφής, κεφαλαλγία, διαταραχές γεύσης, εμβοές, μυϊκές κράμπες, πόνος στις αρθρώσεις και τους μύς, μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία, αυξημένα επίπεδα καλίου στο αίμα, έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και φλεγμονή μικρών αιμοφόρων αγγείων που επηρεάζουν κυρίως το δέρμα (μια κατάσταση γνωστή ως λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα). Όχι συχνές περιπτώσεις ικτέρου (κιτρίνισμα του δέρματος και/ή του λευκού των ματιών), έχουν επίσης αναφερθεί.

Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΤΟ SABERVEL

Να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το φθάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε το Sabervel μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην κυψέλη μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρειάζονται πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Τι περιέχει το Sabervel

- Η δραστική ουσία είναι η ιβεσαρτάνη. Κάθε δισκίο Sabervel 300 mg περιέχει 300 mg ιβεσαρτάνης.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
Πυρήνας δισκίου: μονοϋδρική λακτόζη, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη, άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο, υπρομελλόζη, στεατικό μαγνήσιο
Επικάλυψη: υπρομελλόζη, διοξείδιο του τιτανίου (E171), πολυαιθυλενογλυκόλη 400

Εμφάνιση του Sabervel και περιεχόμενο της συσκευασίας

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Sabervel των 300 mg είναι λευκά, κοίλα, στρογγυλά δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο με διάμετρο 11 mm.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Sabervel των 300 mg διατίθενται σε συσκευασίες κυψελών των 28, 56, 90 ή 98 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας:

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

Παραγωγός

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

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

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας

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

Deutschland
Glenmark Arzneimittel GmbH
Tel: +49 8142 44392 0

Eesti (Estonia)
Portfarma ehf.
Tel: +354 534 4030

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

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

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

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

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

Ísland
Portfarma ehf.
Tel: +354 534 4030

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

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

Latvija
Portfarma ehf.
Tel: +354 534 4030

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

Nederland
Glenmark Generics B.V.
Tel: 0031 20 5226030

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά τον

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu/>