

LISA I
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sabervel 75 mg õhukese polümeerikilega kaetud tabletid.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikilega kaetud tablett sisaldab 75 mg irbesartaani.

Teadaolevat toimet omav abiaine:

20 mg laktoosmonohüdraati õhukese polümeerikilega kaetud tableti kohta.

Abiainete täielik loetelu, vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikilega kaetud tablett.

Valge nõgus, ümmargune, õhukese polümeerikattega tablett, 7 mm läbimõõduga

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Sabervel on näidustatud essentsiaalse hüpertensiooni raviks täiskasvanutel.

Näidustuseks on ka kasutamine neeruhaiguse ravi ühe osana antihüpertensiivse ravi skeemist hüpertensiooni ja teist tüüpi diabeediga täiskasvanud patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Tavaline soovitatav alg- ja säilitusannus on 150 mg 1 kord ööpäevas, koos toiduga või ilma. Sabervel annuses 150 mg üks kord ööpäevas annab üldiselt parema 24-tunnise kontrolli vererõhu üle kui 75 mg. Siiski võib kaaluda ravi alustamist annusega 75 mg, eriti hemodialüüsitavatel ja üle 75-aastastel patsientidel.

Patsientidele, kellel 150 mg 1 kord ööpäevas ei taga rahuldavat vererõhu langust, võib Sabervel'i annust suurendada kuni 300 mg-ni või lisada raviskeemi teise antihüpertensiivse ravimi (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1). Diureetikumi, nt hüdroklorotiasiidi lisamine on näidanud aditiivset toimet Sabervel'iga (vt lõik 4.5).

Hüpertensiivsetel teist tüüpi diabeediga haigetel alustatakse ravi 150 mg irbesartaaniga üks kord päevas ja tiitritakse see 300 mg-ni üks kord päevas, mis on neeruhaiguse korral soovitatav säilitusannus.

Sabervel'i soodne toime teist tüüpi diabeediga haigete neeruhaigusele põhineb uuringutel, kus irbesartaani kasutati lisaks teistele antihüpertensiivsetele ravimitele, et saavutada vajalikku vererõhu väärtust (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

Patsientide erirühmad

Neerupuudulikkus: neerufunktsiooni häiretega patsientidel ei ole vaja annust kohandada.

Hemodialüüsitavatel patsientidel võib kaaluda ravi alustamist väiksema annusega (75 mg) (vt lõik 4.4).

Maksapuudulikkus: kerge ja keskmise raskusega maksafunktsiooni häirega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Raske maksafunktsiooni häirega patsientidega puuduvad kliinilised kogemused.

Eakad patsiendid: kuigi üle 75-aastastel patsientidel võib kaaluda ravi alustamist annusega 75 mg, ei ole annuse kohandamine eakatel patsientidel tavaliselt vajalik.

Lapsed: Sabervel'i ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 0 kuni 18 aastat pole veel tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8; 5.1 ja 5.2, aga soovitusi annustamise kohta pole võimalik anda.

Manustamisviis

Suukaudseks kasutamiseks.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes (vt lõik 6.1).
Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõik 4.4 ja 4.6).

Sabervel samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) patsientidele (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hüповoleemia: hüповoleemia ja/või hüponatreemiaga patsientidel võib, eriti ravi algul, tekkida sümptomaatiline hüpotensioon. Vähenenud vedelikumaht võib olla tingitud tugevast diureetikumravist, soola hulga piiramisest dieedis, kõhulahtisusest või oksendamisest. Sellised seisundid tuleb korrigeerida enne ravi alustamist Sabervel'iga.

Renovaskulaarne hüpertensioon: bilateraalse neeruarteri stenoosi või ühe funktsioneeriva neeru arteri stenoosiga patsientide ravimisel reniin-angiotensiin-aldosteroon-i süsteemi toimivate ravimitega on suurenenud oht raske hüpotensiooni ja neerupuudulikkuse tekkeks. Kuigi seda ei ole dokumenteeritud Sabervel'i puhul, tuleb arvestada angiotensiin-II retseptorite antagonistide samasuguse toimega.

Neerupuudulikkus ja neerutrantsplantaatsioon: Sabervel'i manustamisel neerufunktsiooni häirega patsientidele on soovitatav perioodiliselt kontrollida kaaliumi ja kreatiniini sisaldust seerumis. Puuduvad kliinilised kogemused neerutrantsplantaadiga patsientidega.

Hüpertensiivsed teist tüüpi diabeedi ja neeruhaigusega haiged: raskekujulise neeruhaigusega patsientide uuringu analüüsis ei olnud kõikides alagruppides irbesartaani toime nii neeru kui kardiovaskulaarsete tüsistuste osas ühesugune. Tulemused olid vähem soodsad naistel ja mitte valgetel patsientidel (vt lõik 5.1).

Reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad.

On tõendeid, et ACE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegne kasutamine suurendab hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a ägeda neerupuudulikkuse) riski. Seetõttu ei soovitata RAAS-i kahekordset blokaadi ACE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegse kasutamisega (vt lõigud 4.5 ja 5.1). Kui kahekordset blokeerivat ravi peetakse vältimatult vajalikuks, tuleb seda teha ainult spetsialisti järelevalve all, jälgides hoolikalt neerutalitlust, elektrolüüte ja vererõhku. ACE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

Hüperkaleemia: nagu ka teiste ravimitega, mis mõjutavad reniin-angiotensiin-aldosteroon-i süsteemi, võib ravi ajal Sabervel'iga tekkida hüperkaleemia, eriti neerupuudulikkuse, diabeetilise neeruhaigusest tingitud väljendunud proteiinuuria ja/või südamepuudulikkuse esinemisel. Riskirühma patsientidel on soovitatav seerumi kaaliumisisalduse täpne jälgimine (vt lõik 4.5).

Liitium: liitiumi ja Sabervel'i kombinatsioon ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Aordi- ja mitraalklapi stenoos, obstruktiivne hüpertroofiline kardiomiopaatia: sarnaselt teistele vasodilataatoritele, on vaja olla eriti ettevaatlik aordi- või mitraalklapi stenoosi või obstruktiivse hüpertroofilise kardiomiopaatia patsientide puhul.

Primaarne aldosteronism: primaarse aldosteronismiga patsiendid ei allu tavaliselt antihüpertensiivsele ravile reniin-angiotensiin-aldosteroon süsteemi pärssimise kaudu toimivate ravimitega. Seetõttu ei ole Sabervel'i kasutamine soovitatav.

Rasedus: ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega (AIIRA) ei tohi alustada raseduse ajal. Kui ravi jätkamist AIIRA'ga ei peeta hädavajalikuks, tuleb rasedust planeerival patsiendil antihüpertensiivne ravi asendada sellisega, mille ohutusprofiil lubab kasutamist raseduse ajal. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi AIIRA'ga otsekohe lõpetada ning vajadusel alustada asjakohase alternatiivse raviga (vt lõik 4.3 ja 4.6).

Üldised: patsientide puhul, kelle vaskulaarne toonus ja neerufunktsioon sõltuvad peamiselt reniin-angiotensiin-aldosteroon süsteemi aktiivsusest (nt südame raskekujulise paispuudulikkuse või neeruhaigusega, sh neeruarteri stenoosiga patsiendid), on ravi sellesse süsteemi toimivate ravimitega nagu angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid ja angiotensiin-II retseptori blokaatorid seostatud ägeda hüpotensiooni, asoteemia, oliguuria ja harva ägeda neerupuudulikkusega. Nagu ükskõik millise antihüpertensiivse ravimi kasutamisel, võib tugev vererõhu langus isheemilise kardiopaatia või isheemiatõvega patsientidel põhjustada müokardiinfarkti või ajuinfarkti. Nagu ka angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid, langetavad irbesartaan ja teised angiotensiini antagonistid vererõhku mustanahalistel märgatavalt vähem kui teistel patsientidel, võibolla seetõttu, et mustanahaliste populatsioonis on madala reniinisaldusega seisundid sagedasemad (vt lõik 5.1).

Laktoos: see ravim sisaldab laktoosi. Harvaesinevate pärilike häirete galaktoositalumatuse, Lapp laktaasi puudulikkuse või glükoosi-galaktoosi puuduliku imendumisega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Pediaatriline populatsioon: kuigi lastel vanuses 6...16 a on irbesartaaniga uuringuid läbi viidud, ei saa olemasolevate ebaküllaldaste andmete põhjal laiendada ravimi kasutamist lastele kuni edasiste andmete avalikustamiseni (vt lõik 4.8, 5.1 ja 5.2).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Diureetikumid jt antihüpertensiivsed ravimid: teised antihüpertensiivsed ravimid võivad suurendada irbesartaani hüpotensiivset toimet. Kuid irbesartaani on siiski ohutult kasutatud koos teiste antihüpertensiivsete ravimitega, nt beeta-adrenoblokaatorite, prolungeeritud toimega kaltsiumikanalite blokaatorite ja tiasiididiureetikumidega. Eelnev ravi diureetikumi suurte annustega võib põhjustada vedeliku mahu vähenemist ja hüpotensiooni ohtu Sabervel'iga ravi alustamisel (vt lõik 4.4).

Kliiniliste uuringute andmed on näidanud, et reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad kombinatsioonravil AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeniga on seotud kõrvalnähtude, nt hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a ägeda neerupuudulikkuse) sagenemisega, võrreldes monoterapiaga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

Kaaliumilisandid ja kaaliumi säästvad diureetikumid: reniin-angiotensiin-aldosteroon süsteemi toimivate teiste ravimite kasutamise kogemuste põhjal võib samaaegne kaaliumi säästvate diureetikumide, kaaliumilisandite, kaaliumi sisaldavate soolaasendajate või teiste ravimite kasutamine, mis suurendavad kaaliumi sisaldust seerumis (nt hepariin), põhjustada kaaliumi sisalduse suurenemist seerumis, mistõttu nende kooskasutamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).

Liitium: liitiumi ja AKE-inhibiitorite kooskasutamisel on teatatud liitiumi seerumikontsentratsiooni ja toksilisuse pöörduvast suurenemisest. Sarnast toimet on irbesartaaniga siiani kirjeldatud väga harva.

Seetõttu taolist kombinatsiooni ei soovitata (vt lõik 4.4). Kui samaaegne manustamine osutub vajalikuks, on soovitatav hoolikalt jälgida liitumisisaldust seerumis.

Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid: angiotensiin-II antagonistide samaaegsel manustamisel mittesteroidsete põletikuvastaste ravimitega (nt selektiivsed COX-2 inhibiitorid, atsetüülsalisüülhape (> 3 g/päevas) ja mitte-selektiivsed MSPVRd) võib antihüpertensiivne toime väheneda. Nagu AKE-inhibiitorite, võib ka angiotensiin-II antagonistide ja MSPVRte kooskasutamine põhjustada neerufunktsiooni halvenemise riski suurenemist, sealhulgas võimalikku ägedat neerupuudulikkust ja seerumi kaaliumisisalduse suurenemist eeskätt eelnevalt nõrgenenud neerufunktsiooniga patsientidel. Eriti eakatel nõuab kombinatsiooni manustamine ettevaatust. Patsient peab olema eelnevalt adekvaatselt hüdreeritud ja tuleks kaaluda neerufunktsiooni jälgimist kaasneva ravi alustamisel ning perioodiliselt pärast seda.

Lisainformatsioon irbesartaani koostoimete kohta: hüdroklorotiasiid ei mõjutanud kliinilistes uuringutes irbesartaani farmakokineetikat. Irbesartaan metaboliseerub peamiselt CYP2C9 vahendusel ja vähemal määral moodustades glukuroniidi. Irbesartaani manustamisel koos varfariiniga, ravimiga, mis metaboliseerub CYP2C9 kaudu ei ilmnenud märkimisväärsed farmakokineetilisi ega farmakodünaamilisi koostoimeid. CYP2C9 indutseerijate nagu näiteks rifampitsiin mõju irbesartaani farmakokineetikale ei ole hinnatud. Irbesartaani samaaegne manustamine ei mõjutanud digoksiini farmakokineetikat.

4.6 Fertilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus:

AIIRA ei soovitata kasutada raseduse esimesel trimestril (vt lõik 4.4). AIIRA kasutamine on vastunäidustatud raseduse teisel ja kolmandal trimestril (vt lõik 4.3 ja 4.4).

Epidemioloogilised andmed ei võimalda üheselt määrata riski teratogeensuse tekkeks AKE inhibiitorite kasutamisel raseduse esimesel trimestril, sellegipoolest ei saa ka välistada selle riski vähest suurenemist. Kuivõrd usaldusväärsed epidemioloogilised andmed angiotensiin II retseptori antagonistidega (AIIRA) seotud riskist puuduvad, võivad sarnased ohud olla seotud ka selle ravimiklassiga. Kui ravi jätkamist ARB'iga ei peeta hädavajalikuks, tuleb rasestumist planeerival patsiendil antihüpertensiivne ravi asendada sellisega, mille ohutus raseduse ajal on tõestatud. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi AIIRA'ga otsekohe lõpetada ning vajadusel alustada muu asjakohase raviga.

Ravi AIIRA'ga raseduse teisel ja kolmandal trimestril põhjustab inimesel teadaolevalt fetotoksilisust (neerufunktsiooni nõrgenemine, oligohüdramnion, kolju luustumise peetus) ning toksilisust vastsündinul (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt lõik 5.3).

Kui AIIRA on kasutatud raseduse teisel trimestril või hiljem on soovitatav sonograafiliselt kontrollida loote neerufunktsiooni ja koljut.

Imikut, kelle ema on kasutanud AIIRA tuleb tähelepanelikult jälgida hüpotensiooni suhtes (vt lõik 4.3 ja 4.4).

Imetamine:

Kuivõrd andmeid Sabervelli kasutamisest imetamise ajal ei ole, ei ole soovitatav Sabervelli siis kasutada ning eelistada tuleks ravimit, mille ohutusprofiil lubab kasutamist imetamise ajal, eriti kui rinnaga toidetakse vastsündinut või enneaegset imikut.

Ei ole teada, kas irbesartaan või tema metaboliidid erituvad rinnapiima.

Olemasolevad farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed rottidel on näidanud, et irbesartaan või tema metaboliidid erituvad piima (vt lõik 5.3).

Fertilsus

Irbesartaan ei mõjutanud ravimit saanud rottide fertiilsust ning nende järglasi ravimi kasutamisel annustes, mis põhjustas esmaseid toksilisuse nähte (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Farmakodünaamiliste omaduste põhjal ei ole tõenäoline, et irbesartaan seda mõjutaks. Autojuhtimisel või masinate käsitlemisel tuleb arvesse võtta, et ravi ajal võivad aegajalt tekkida peeringlus ja väsimus.

4.8 Kõrvaltoimed

Hüpertensiooniga patsientidel ei erinenud platseebokontrolliga uuringutes kõrvaltoimete üldine esinemissagedus irbesartaani grupis (56,2%) platseebo grupist (56,5%). Kliiniliste või laboratoorsete kõrvaltoimete tekkimise tõttu tuli ravi harvem katkestada irbesartaani grupis (3,3%) kui platseebo grupis (4,5%). Kõrvaltoimete esinemissagedus ei sõltunud annusest (soovitatud annuste vahemikus), soost, vanusest, rassist ega ravi kestusest.

Diabeediga hüpertensiivsetel mikroalbuminuuria ja normaalse neerufunktsiooniga patsientidel täheldati 0,5%-l uuritustest (st aeg-ajalt) ortostaatilist peeringlust ja ortostaatilist hüpotensiooni, seda esines sagedamini kui platseebo grupis.

Järgnevas tabelis on toodud kõrvaltoimed, mida teatati platseebokontrolliga uuringutest, kus 1965 hüpertensiooniga patsiendile manustati irbesartaani. Tärniga (*) on märgistatud need kõrvalnähud, mis teatati täiendavalt >2% diabeediga hüpertensiivsetelt patsientidelt, kellel esines neerupuudulikkus ja ilmne proteiuria ning mille esinemissagedus oli suurem kui platseebo grupis.

Alltoodud kõrvaltoimete esinemissagedus on defineeritud järgmiselt:
väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10000$). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Loetellu on lisatud ka turustamisjärgselt esinenud kõrvaltoimeid. Need pärinevad spontaansetest teatistest.

Immuunsüsteemi häired:

Teadmata: ülitundlikkusreaktsioonid, nagu angioödem, lööve, urtikaaria

Ainevahetus- ja toitumishäired:

Teadmata: hüperkaleemia

Närvisüsteemi häired:

Sage: peeringlus, ortostaatiline peeringlus*

Teadmata: vertiigo, peavalu

Kõrva ja labürindi kahjustused:

Teadmata: tinnitus

Südamehäired:

Aeg-ajalt: tahhükardia

Vaskulaarsed häired:

Sage: ortostaatiline hüpotensioon*

Aeg-ajalt: nahaõhetus

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:

Aeg-ajalt: köha

Seedetrakti häired:

Sage: iiveldus/oksendamine

Aeg-ajalt: kõhulahtisus, düspepsia/kõrvetised

Teadmata: maitsehäired

Maksa ja sapiteede häired:

Aeg-ajalt: ikterus

Teadmata: hepatiit, muutused maksafunktsiooni näitajates

Naha ja nahaaluskoe kahjustused:

Teadmata: leukotsütoklastiline vaskuliit

Lihaskoe, sidekoe ja luude kahjustused:

Sage: lihasskeleti valu*

Teadmata: artralgia, müalgia (mõnel juhul on kaasnud kreatiinkinaasi taseme tõus plasmas), lihaskrambid

Neeru ja kuseteede häired:

Teadmata: neerufunktsiooni langus k.a neerupuudulikkus riskigrupi patsientidel (vt lõik 4.4)

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired:

Aeg-ajalt: seksuaalsed häired

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:

Sage: väsimus

Aeg-ajalt: valu rindkeres

Uuringud:

Väga sage: hüperkaleemiat* esines diabeediga patsientidel sagedamini irbesartaani saavate patsientide grupis kui platseebo grupis. Hüpertensiivsetest teise tüüpi diabeediga mikroalbuminuuria ja normaalse neerufunktsiooniga patsientidest esines hüperkaleemiat ($\geq 5,5$ mEq/l) 29,4% (st väga sage) 300 mg irbesartaani saanutest ja 22% platseebogrupi patsientidest. Kroonilise neerupuudulikkuse ja väljendunud proteiinuuriaga hüpertensiivsetest diabeedipatsientidest esines hüperkaleemiat ($\geq 5,5$ mEq/l) 46,3% (st väga sage) irbesartaani- ja 26,3% platseebogrupis.

Sage: plasma kreatiinkinaasi aktiivsuse märkimisväärne suurenemine tekkis sageli irbesartaani grupis (1,7%). Ükski nendest juhtumitest ei seostunud lihasskeleti kliiniliste nähtudega.

Kaugelearenenud diabeetilise neeruhaigusega hüpertensiivsetel patsientidel, keda raviti irbesartaaniga, täheldati 1,7% uuritustest hemoglobiini* väärtuse kliiniliselt mitteolulist alanemist.

Pediaatriline populatsioon:

Randomiseeritud uuringus, kus osales 318 hüpertensiivset last ja noorukit vanuses 6...16 aastat, täheldati 3-nädalases topeltpimedas faasis järgnevaid ravimiga seotud kõrvaltoimeid: peavalu (7,9%), hüpotensiooni (2,2%), pearinglust (1,9%), kõha (0,9%). Selle uuringu 26-nädalases avatud faasis täheldati 2%-l lastel laboratoorsetest näitajatest kõige sagedamini kõrvalekaldeid kreatiniini (6,5%) ja CK taseme tõusus.

4.9 Üleannustamine

Täiskasvanutel, kellele manustati kuni 900 mg/ööpäevas 8 nädala jooksul toksilisust ei ilmnud.

Üleannustamise korral tekivad kõige suurema tõenäosusega hüpotensioon ja tahhükardia; võib tekkida ka bradükardia. Sabervel'iga üleannustamise ravi kohta spetsiifilist informatsiooni ei ole. Patsiendid peavad olema pideva järelevalve all, ravi on sümptomaatiline ja toetav. Kutsuda esile oksendamine ja/või teha maoloputus, manustada aktiivsütt. Irbesartaan ei ole hemodialüüsitav.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: angiotensiin-II antagonist,
ATC-kood: C09C A04.

Toimemehhanism: Irbesartaan on tugevatoimeline, suukaudselt aktiivne, selektiivne angiotensiin-II retseptori (tüüp AT₁) antagonist. Tõenäoliselt blokeerib ta kõik angiotensiin II AT₁-retseptoriga seotud toimed, olenemata angiotensiin II päritolust ja sünteesi teest. Angiotensiin-II (AT₁) retseptorite selektiivne antagonism põhjustab plasmas reniini ja angiotensiini II sisalduse suurenemist ning aldosterooni plasmakontsentratsiooni vähenemist. Irbesartaani soovitatud annuste manustamisel monoterapijana ei muutu seerumi kaaliumisisaldus märkimisväärselt. Irbesartaan ei inhibeeri angiotensiini konverteerivat ensüümi (kininaas-II), mis genereerib angiotensiin-II ja lammutab bradükiniini inaktiivseteks metaboliitideks.

Irbesartaani toimimiseks ei ole vajalik metaboolne aktivatsioon.

Kliinilised toimed:

Hüpertensioon

Irbesartaan langetab vererõhku, kuid südame löögisagedus muutub minimaalselt. Manustamisel üks kord ööpäevas sõltub vererõhu langus annusest kuni platooni annusega üle 300 mg. Annused 150...300 mg üks kord ööpäevas langetavad vererõhku lamavas ja istuvas asendis kõige madalama kontsentratsiooni korral (24 tundi pärast manustamist) keskmiselt 8..13/5...8 mmHg (süstoolne/diastoolne) enam kui platseebo.

Maksimaalne vererõhu langus saabub 3...6 tundi pärast manustamist ja vererõhku langetav toime püsib vähemalt 24 tundi. 24 tundi pärast soovitatud annuste manustamist oli vererõhu langus 60...70% vastavast maksimaalsest süstoolse ja diastoolse vererõhu langusest. 150 mg üks kord ööpäevas manustamisel oli vererõhu langus kõige madalama kontsentratsiooni korral ja keskmine langus 24 tunni jooksul sarnane 2 korda ööpäevas manustamisele samas koguanuses. Irbesartaani 'i vererõhku langetav toime ilmneb 1...2 nädala jooksul, maksimaalne toime ilmneb 4...6 nädalal ravi alustamisest. Antihüpertensiivne toime säilib pikaajalise ravi ajal. Ravi katkestamisel taastub järk-järgult esialgne vererõhk. "Tagasilöögi" hüpertensiooni ei ole täheldatud. Irbesartaani ja tiasiididureetikumide vererõhku langetav toime on aditiivne. Patsientidel, kellel irbesartaani monoterapiaga ei saada adekvaatset vererõhu langust, annab hüdroklorotiasiidi väikese annuse (12,5 mg) lisamine üks kord ööpäevas täiendava vererõhu languse 7...10/3...6 mmHg (süstoolne/diastoolne) enam kui platseebo kasutamise korral.

Irbesartaani efektiivsust ei mõjuta vanus või sugu. Nagu teiste reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi mõjutavate ravimite puhul, alluvad hüpertensiooniga mustanahalised patsiendid ka ravile ainult irbesartaaniga märgatavalt halvemini. Kui irbesartaani manustatakse koos hüdroklorotiasiidi väikese annusega (12,5 mg ööpäevas), on antihüpertensiivne toime mustanahalistel patsientidel sarnane valgetele patsientidele.

Irbesartaanil pole kliiniliselt olulist toimet seerumi kusi happesaldusele või kusi happe sekretsioonile uriini.

Pediaatriline populatsioon:

318 hüpertensiivsetel või riskiga (diabeet, perekondlik hüpertensioon) lastel ja noorukitel vanuses 6...16 aastat hinnati vererõhu alanemist irbesartaani tiitritud annuste 0,5 mg/kg (madal), 1,5 mg/kg (keskmine) ja 4,5 mg/kg (kõrge) kasutamisel kolme nädala vältel. Kolmanda nädala lõpuks oli istuvas asendis süstoolse vererõhu (SeSBP) keskmine langus esmase efektiivsusnäitaja algväärtusest: 11,7 mmHg (madal annus), 9,3 mmHg (keskmine annus), 13,2 mmHg (kõrge annus). Märkimisväärset erinevust nende annuste vahel ei olnud. Istuvas asendis diastoolse vererõhu (SeDBP) kohaldatud keskmine muutus oli järgnev: 3,8 mmHg (madal annus), 3,2 mmHg (keskmine annus), 5,6 mmHg (kõrge annus). Kahenädalasel perioodil kui patsiendid randomiseeriti saama uuritavat ravimit või platseebot, esines platseebot saanud patsientidel 2,4 ja 2,0 mmHg tõus SeSBP-s ja SeDBP-s võrreldes erinevates annustes irbesartaani saanutega, vastavalt +0,1 ja -0,3 mmHg (vt lõik 4.2).

Hüpertensioon ja teist tüüpi diabeet koos neeruhaigusega

"Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)" uuring näitas, et irbesartaan vähendab kroonilise neerupuudlikkusega neeruhaigetel haiguse progresseerumist ja proteiinuuriat. IDNT oli topeltpime, kontrollgrupiga, haigestumuse ja suremuse uuring, kus võrreldi Irbesartaani, amlodipiini ja platseebot. 1715 patsiendil, kellel esines hüpertensioon, teist tüüpi diabeet, proteiinuria (≥ 900 mg/päevas) ja seerumi kreatiniini kontsentratsioon oli vahemikus 1...3 mg/dl (IDNT), uuriti Irbesartaani pikaajalist (keskmise 2,6 aastat) toimet neeruhaiguse progresseerumisele ja üldsuremusele. Irbesartaani annus tüüriti 75-lt 300 mg-ni, amlodipiini annus 2,5-lt 10 mg-ni, või kasutati platseebot. Kõikide ravigruppide patsiendid said üldjuhul 2 kuni 4 antihüpertensiivset ravimit (nt diureetikumi, beeta-adrenoblokaatorit, alfa-adrenoblokaatorit), et saavutada ettenähtud vererõhu väärtus $\leq 135/85$ mmHg või 10 mmHg süstoolse rõhu langus, kui algväärtus oli > 160 mmHg. 60% platseebogrupi patsientidest saavutas sellise soovitud vererõhu väärtuse, kusjuures irbesartaani ja amlodipiini grupis oli see vastavalt 76% ja 78%. Irbesartaan vähendas märgatavalt esmase liit-tulemusnäitaja (seerumi kreatiniinikontsentratsiooni kahekordistumine, lõppstaadiumis neeruhaigus (*end-stage renal disease, ESRD*) või surm) suhtelist riski. Ligikaudu 33% irbesartaani grupi patsientidest esines esmane liit-tulemusnäitaja, võrreldes 39% ja 41% platseebo ja amlodipiini grupis [suhtelise riski alanemine 20% võrreldes platseeboga ($p = 0,024$) ja suhtelise riski alanemine 23% võrreldes amlodipiiniga ($p = 0,006$)]. Kui analüüsiti esmase liit-tulemusnäitaja üksikuid komponente, ei täheldatud mingit toimet üldsuremusele, kuid leiti positiivne trend ESRD sageduse alanemises ja täheldati märkimisväärset vähenemist seerumi kreatiniinikontsentratsiooni kahekordistumises.

Ravitoime määramiseks jälgiti alagruppe vastavalt soole, rassile, vanusele, diabeedi kestusele, vererõhu algväärtusele, seerumi kreatiinkontsentratsioonile ja albumiini ekskretsioonile. Naiste ja mustanahaliste hulgas, kes moodustasid kõikidest uuritavatest vastavalt 32% ja 26%, ei olnud soodne toime neerudele ilmne, kuigi usaldusvahemik seda ei välista. Fataalseid ja mittefataalseid kardiovaskulaarseid tüsistusi hõlmava teisese tulemusnäitaja osas ei olnud uuritava kolme grupi vahel erinevust, kuigi naistel esines irbesartaani rühmas platseeboga võrreldes rohkem ja meestel vähem mittefataalset müokardiinfarkti. Amlodipiiniga võrreldes oli irbesartaani saanud naistel sagedamini mittefataalset müokardiinfarkti ja insulti, samas vähendas irbesartaan amlodipiiniga võrreldes uuritavate hospitaliseerimise sagedust. Nende leidude mehhanismi naistel ei osata seletada. Uuring "Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus (IRMA 2)" näitas, et 300 mg irbesartaani lükkab mikroalbuminuuria patsientidel edasi proteiinuria avaldumist. IRMA 2 oli platseebo-kontrolliga topeltpime haigestumuse uuring 590-l patsiendil teist tüüpi diabeedi, mikroalbuminuuria (30...300 mg) ja normaalse neerufunktsiooniga (seerumi kreatiniin $\leq 1,5$ mg/dl meestel ja $< 1,1$ mg/dl naistel). Uuring käsitles irbesartaani pikaajalist (2 aastat) toimet kliinilise (manifesteerunud) proteiinuria (uriiniga erituvat albumiini määr, urinary albumin excretion rate, UAER > 300 mg/ööpäevas ja UAER suurenemine vähemalt 30% algväärtusest) tekkele. Ettemääratud vererõhu eesmärkväärtus oli $\leq 135/85$ mmHg. Lisaks anti ka teisi antihüpertensiivseid ravimeid (v.a AKE-inhibiitorid, angiotensiin II-retseptorite antagonistid ja dihidropüridiini rühma kaltsiumikanali blokaatorid), et saavutada vajalikku vererõhu väärtust. Kuigi kõikides gruppides saavutati sarnane vererõhu väärtus, tekkis väljendunud proteiinuria irbesartaani 300 mg grupis harvem (5,2%) võrreldes platseebogrupi (14,9%) või irbesartaani 150 mg grupiga (9,7%), näidates suhtelise riski 70% alanemist võrreldes platseeboga ($p = 0,0004$) suurema annuse korral. Glomerulaarfiltratsiooni kaasnevat paranemist ravi esimese kolme kuu jooksul ei täheldatud. Kliiniliselt avaldunud proteiinuria tekke aeglustumine avaldus juba kolme kuu pärast ja püsis kogu 2-aastase perioodi jooksul. Normoalbuminuuria (< 30 mg/ööpäevas) tekkis sagedamini irbesartaani 300 mg grupis (34%) kui platseebogrups (21%).

Kahes suures randomiseeritud, kontrollitud uuringus (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) ja VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) uuriti kombinatsioonravi AKE-inhibiitori ja angiotensiin II retseptori antagonistiga.

ONTARGET uuring hõlmas eelneva südameveresoonekonna või ajuveresoonekonna haigusega või 2. tüüpi diabeedi ja tõendatud kaasuva elundkahjustusega patsiente. VA NEPHRON-D hõlmas 2. tüüpi diabeedi ja diabeetilise nefropaatiaga patsiente.

Uuringud näitasid olulise kasu puudumist neerude ja/või südameveresoonekonna tulemusnäitajatele ja suremusele, samas täheldati hüperkaleemia, ägeda neerukahjustuse ja/või hüpotensiooni riski suurenemist monoterapiaga võrreldes. Tulemused on asjakohased ka teiste AKE-inhibiitorite ja

angiotensiin II retseptori antagonistide jaoks, arvestades nende sarnaseid farmakodünaamilisi omadusi. ACE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi seetõttu kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) oli uuring, mis oli kavandatud hindama kasu aliskireeni lisamisest standardravile ACE-inhibiitori või angiotensiin II retseptori antagonistiga 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kellel oli krooniline neeruhaigus, südameveresoonkonna haigus või mõlemad. Uuring lõpetati varakult ohutusnäitajate riski tõusu tõttu. Südameveresoonkonnaga seotud surma ja insuldi juhtumeid oli aliskireeni rühmas arvuliselt rohkem kui platseeborühmas ning kõrvalnähtudest ja huvi pakkuvatest tõsistest kõrvalnähtudest (hüperkaleemia, hüpotensioon ja neerutalitluse häire) teatati aliskireeni rühmas sagedamini kui platseeborühmas.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Suukaudsel manustamisel imendub irbesartaan hästi: absoluutse biosaadavuse uuringute andmetel umbes 60...80%. Samaaegne toidu tarbimine ei mõjuta märkimisväärselt irbesartaani biosaadavust. Plasmavalkudega seondub umbes 96%, vererakkudega seondumine on ebaoluline. Jaotusruumala on 53...93 liitrit. Pärast suukaudset või intravenooset ¹⁴C märgistatud irbesartaani manustamist moodustas 80...85% plasmas ringlevast radioaktiivsusest muutumatul kujul irbesartaan. Irbesartaan metaboliseeritakse maksas glükuroniidkonjugatsiooni ja oksüdatsiooni teel. Peamine tsirkuleeriv metaboliit on irbesartaanglükuroniid (umbes 6%). *In vitro* uuringud näitavad, et irbesartaan oksüdeeritakse esmalt tsütokroom P₄₅₀ ensüümi CYP2C9 poolt; isoensüüm CYP3A4 toime on ebaoluline.

Irbesartaani farmakokineetika on 10.600 mg annuste kasutamisel lineaarne ja proportsionaalne annusega. Üle 600 mg (2-kordne maksimaalne soovitatud annus) suukaudse annuse kasutamisel oli imendumise suurenemine vähem kui proportsionaalne, selle nähtuse mehhanism ei ole selge. Maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub 1,5...2 tundi pärast suukaudset manustamist. Organismi kogukliirens ja renaalne kliirens olid vastavalt 157...176 ja 3...3,5 ml/min. Irbesartaani lõplik eliminatsiooni poolväärtusaeg on 11...15 tundi. Püsikontsentratsioon plasmas saabub 3 päeva pärast ravi alustamist 1 kord ööpäevas manustamisel. Korduval 1 kord ööpäevas manustamisel täheldati vähest irbesartaani kumuleerumist plasmas (< 20%). Uuringus täheldati hüpertensiooniga naispatsientidel pisut suuremat plasmakontsentratsiooni. Kuid irbesartaani poolväärtusaegades ja kumulatsioonis erinevusi ei esinenud. Naispatsientidel ei ole vaja annust kohandada. Irbesartaani AUC ja C_{max} olid pisut suuremad eakatel patsientidel (≥ 65-aastastel) kui noorematel isikutel (18 kuni 40-aastastel). Kuid poolväärtusaeg ei olnud märkimisväärselt muutunud. Eakatel patsientidel ei ole vaja annust kohandada.

Irbesartaan ja selle metaboliidid erituvad nii biliaarset kui ka renaalset teed pidi. Pärast ¹⁴C irbesartaani manustamist, kas suukaudselt või intravenooselt määrati umbes 20% radioaktiivsusest uriinist ja ülejäänud roojast. Vähem kui 2% annusest eritub uriiniga muutumatu irbesartaanina.

Pediaatriline populatsioon:

23-l hüpertensiivsel lapsel irbesartaani farmakokineetilisi näitajaid, manustades ravimit ühe- ja mitmekordselt ööpäevas annuses (2 mg/kg) kuni maksimumannuseni 150 mg irbesartaani ööpäevas nelja nädala vältel. Nendest 23 lapsest, kahekümne ühel oli farmakokineetika võrreldav täiskasvanu omaga (12 last üle 12 aastased, 9 last vanuses 6...12 aastat). Tulemused näitasid, et C_{max}, AUC ja kliirens olid võrreldavad täiskasvanute andmetega, kes said päevas 150 mg irbesartaani. Üks kord päevas manustamise korral täheldati irbesartaani piiratud akumulatsioonist plasmas (18%).

Neerupuudulikkus: irbesartaani farmakokineetika ei muutu märkimisväärselt neerupuudulikkusega või hemodialüüsitavaatel patsientidel. Irbesartaan ei ole hemodialüüsiga organismist eemaldatav.

Maksapuudulikkus: irbesartaani farmakokineetika ei muutu märkimisväärselt kerge ja keskmise raskusega maksatsirroosiga patsientidel. Raske maksapuudulikkusega patsientidega ei ole uuringuid tehtud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Teadaolevalt ei ole kliiniliselt kasutatavate annuste puhul tühtki ebanormaalset süsteemset või sihtorganile toksilist toimet ilmnenud. Mittekliinilistes ohutusuringutes tekitasid irbesartaani suured annused (≥ 250 mg/kg/ööpäevas rottidel ja ≥ 100 mg/kg/ööpäevas makaakidel) languse punavereliblede parameetrites (erütrotsüüdid, hemoglobiin, hematokrit). Irbesartaani väga suurte annuste (≥ 500 mg/kg/ööpäevas) kasutamisel tekkisid rottidel ja makaakidel neerudes degeneratiivsed muutused (nt interstitsiaalne nefriit, tubulaarne distensioon, basofiilsed tuubulid, plasma uurea ja kreatiniini sisalduse tõus), mida arvatakse tekkivat sekundaarsena ravimi hüpotensiivsele toimele, mis viib renaaalse perfusiooni alanemisele. Veel enam, irbesartaan tekitab jukstaglomerulaarrakkude hüperplaasiat/hüpertroofiat (rottidel annuses ≥ 90 mg/kg/ööpäevas, makaakidel ≥ 10 mg/kg/ööpäevas). Kõik need muutused arvati olevat seotud irbesartaani farmakoloogilise toimega. Irbesartaani terapeutilised annused inimesel ei paista omavat jukstaglomerulaarrakkude hüperplaasiale/hüpertroofiale mingit tähendust.

Mutageenset, klastogeenset ega kartsinogeenset toimet ei ole täheldatud.

Isegi irbesartaani toksilisust tekitavad suukaudsed annused (50-650 mg/kg/ööpäevas) ei mõjutanud uuringutes isaste ja emaste rottide fertiilsust ning sigimisjõudlust, sealhulgas suremust suurima annuse korral. Ei täheldatud märkimisväärset mõju kollaskehade arvule, implantaadile või elusloodetele. Irbesartaan ei mõjutanud järglaste elulemust, arengut või reproduktsiooni. Loomkatsed näitasid, et radioaktiivselt märgistatud irbesartaani võib leida rottide ja küülikute loodetes. Irbesartaan eritub imetavate rottide piima.

Loomkatsed irbesartaaniga näitasid roti lootel mööduvat toksilist toimet (neeruvaagna suurenenud kavitatsioon, hüdreoureeter või subkutaanne ödeem), mis pärast sündi taandusid. Küülikutel tekkis varane abort annustes, mis on emasloomale toksiline, ka surmav. Ei küülikutel ega rottidel ei täheldatud teratogeenset toimet

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

laktoosmonohüdraat
mikrokristalne tselluloos
naatriumkroskarmelloos
Kolloidne veevaba ränidioksiid
hüpromelloos
magneesiumstearaat.

Õhuke polümeerikile:

hüpromelloos
titaandioksiid (E171)
makrogool 400

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Karbis on 28, 56, 90 või 98 õhukese polümeerikihiga kaetud tabletti PVC/PVDC-alumiinium/PVDC blistris.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erinõuded ravimi hävitamiseks

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa Väljastamise : 13. Aprill 2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu/>

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sabervel 150 mg õhukese polümeerikilega kaetud tabletid.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikilega kaetud tablett sisaldab 150 mg irbesartaani.

Teadaolevat toimet omav abiaine:

40 mg laktoosmonohüdraati õhukese polümeerikilega kaetud tableti kohta.

Abiainete täielik loetelu, vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikilega kaetud tablett.

Valge nõgus, ümmargune, õhukese polümeerikattega tablett, 9 mm läbimõõduga

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Sabervel on näidustatud essentsiaalse hüpertensiooni raviks täiskasvanutel.

Näidustuseks on ka kasutamine neeruhaiguse ravi ühe osana antihüpertensiivse ravi skeemist hüpertensiooni ja teist tüüpi diabeediga täiskasvanud patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Tavaline soovitatav alg- ja säilitusannus on 150 mg 1 kord ööpäevas, koos toiduga või ilma. Sabervel annuses 150 mg üks kord ööpäevas annab üldiselt parema 24-tunnise kontrolli vererõhu üle kui 75 mg. Siiski võib kaaluda ravi alustamist annusega 75 mg, eriti hemodialüüsitavatel ja üle 75-aastastel patsientidel.

Patsientidele, kellel 150 mg 1 kord ööpäevas ei taga rahuldavat vererõhu langust, võib Sabervel'i annust suurendada kuni 300 mg-ni või lisada raviskeemi teise antihüpertensiivse ravimi (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1). Diureetikumi, nt hüdroklorotiasiidi lisamine on näidanud aditiivset toimet Sabervel'iga (vt lõik 4.5).

Hüpertensiivsetel teist tüüpi diabeediga haigetel alustatakse ravi 150 mg irbesartaaniga üks kord päevas ja tiitritakse see 300 mg-ni üks kord päevas, mis on neeruhaiguse korral soovitatav säilitusannus.

Sabervel'i soodne toime teist tüüpi diabeediga haigete neeruhaigusele põhineb uuringutel, kus irbesartaani kasutati lisaks teistele antihüpertensiivsetele ravimitele, et saavutada vajalikku vererõhu väärtust (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

Patsientide erirühmad

Neerupuudulikkus: neerufunktsiooni häiretega patsientidel ei ole vaja annust kohandada.

Hemodialüüsitavatel patsientidel võib kaaluda ravi alustamist väiksema annusega (75 mg) (vt lõik 4.4).

Maksapuudulikkus: kerge ja keskmise raskusega maksafunktsiooni häirega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Raske maksafunktsiooni häirega patsientidega puuduvad kliinilised kogemused.

Eakad patsiendid: kuigi üle 75-aastastel patsientidel võib kaaluda ravi alustamist annusega 75 mg, ei ole annuse kohandamine eakatel patsientidel tavaliselt vajalik.

Lapsed: Sabervel'i ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 0 kuni 18 aastat pole veel tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8; 5.1 ja 5.2, aga soovitusi annustamise kohta pole võimalik anda.

Manustamisviis

Suukaudseks kasutamiseks.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes (vt lõik 6.1).
Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõik 4.4 ja 4.6).

Sabervel samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) patsientidele (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hüповoleemia: hüповoleemia ja/või hüponatreemiaga patsientidel võib, eriti ravi algul, tekkida sümptomaatiline hüpotensioon. Vähenenud vedelikumaht võib olla tingitud tugevast diureetikumravist, soola hulga piiramisest dieedis, kõhulahtisusest või oksendamisest. Sellised seisundid tuleb korrigeerida enne ravi alustamist Sabervel'iga.

Renovaskulaarne hüpertensioon: bilateraalse neeruarteri stenoosi või ühe funktsioneeriva neeru arteri stenoosiga patsientide ravimisel reniin-angiotensiin-aldosteroon-i süsteemi toimivate ravimitega on suurenenud oht raske hüpotensiooni ja neerupuudulikkuse tekkeks. Kuigi seda ei ole dokumenteeritud Sabervel'i puhul, tuleb arvestada angiotensiin-II retseptorite antagonistide samasuguse toimega.

Neerupuudulikkus ja neerutrantsplantaatsioon: Sabervel'i manustamisel neerufunktsiooni häirega patsientidele on soovitatav perioodiliselt kontrollida kaaliumi ja kreatiniini sisaldust seerumis. Puuduvad kliinilised kogemused neerutrantsplantaadiga patsientidega.

Hüpertensiivsed teist tüüpi diabeedi ja neeruhaigusega haiged: raskekujulise neeruhaigusega patsientide uuringu analüüsis ei olnud kõikides alagruppides irbesartaani toime nii neeru kui kardiovaskulaarsete tüsistuste osas ühesugune. Tulemused olid vähem soodsad naistel ja mitte valgetel patsientidel (vt lõik 5.1).

Reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad.

On tõendeid, et AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegne kasutamine suurendab hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a ägeda neerupuudulikkuse) riski. Seetõttu ei soovitata RAAS-i kahekordset blokaadi AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegse kasutamisega (vt lõigud 4.5 ja 5.1). Kui kahekordset blokeerivat ravi peetakse vältimatult vajalikuks, tuleb seda teha ainult spetsialisti järelevalve all, jälgides hoolikalt neerutalitlust, elektrolüüte ja vererõhku. AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

Hüperkaleemia: nagu ka teiste ravimitega, mis mõjutavad reniin-angiotensiin-aldosteroon-i süsteemi, võib ravi ajal Sabervel'iga tekkida hüperkaleemia, eriti neerupuudulikkuse, diabeetilise neeruhaigusest tingitud väljendunud proteiinuuria ja/või südamepuudulikkuse esinemisel. Riskirühma patsientidel on soovitatav seerumi kaaliumisisalduse täpne jälgimine (vt lõik 4.5).

Liitium: liitiumi ja Sabervel'i kombinatsioon ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Aordi- ja mitraalklapi stenoos, obstruktiivne hüpertroofiline kardiomiopaatia: sarnaselt teistele vasodilataatoritele, on vaja olla eriti ettevaatlik aordi- või mitraalklapi stenoosi või obstruktiivse hüpertroofilise kardiomiopaatia patsientide puhul.

Primaarne aldosteronism: primaarse aldosteronismiga patsiendid ei allu tavaliselt antihüpertensiivsele ravile reniin-angiotensiin-aldosteroon süsteemi pärssimise kaudu toimivate ravimitega. Seetõttu ei ole Sabervel'i kasutamine soovitatav.

Rasedus: ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega (AIIRA) ei tohi alustada raseduse ajal. Kui ravi jätkamist AIIRA'ga ei peeta hädavajalikuks, tuleb rasedust planeerival patsiendil antihüpertensiivne ravi asendada sellisega, mille ohutusprofiil lubab kasutamist raseduse ajal. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi AIIRA'ga otsekohe lõpetada ning vajadusel alustada asjakohase alternatiivse raviga (vt lõik 4.3 ja 4.6).

Üldised: patsientide puhul, kelle vaskulaarne toonus ja neerufunktsioon sõltuvad peamiselt reniin-angiotensiin-aldosteroon süsteemi aktiivsusest (nt südame raskekujulise paispuudulikkuse või neeruhaigusega, sh neeruarteri stenoosiga patsiendid), on ravi sellesse süsteemi toimivate ravimitega nagu angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid ja angiotensiin-II retseptori blokaatorid seostatud ägeda hüpotensiooni, asoteemia, oliguuria ja harva ägeda neerupuudulikkusega. Nagu ükskõik millise antihüpertensiivse ravimi kasutamisel, võib tugev vererõhu langus isheemilise kardiopaatia või isheemiatõvega patsientidel põhjustada müokardiinfarkti või ajuinfarkti. Nagu ka angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid, langetavad irbesartaan ja teised angiotensiini antagonistid vererõhku mustanahalistel märgatavalt vähem kui teistel patsientidel, võibolla seetõttu, et mustanahaliste populatsioonis on madala reniinisaldusega seisundid sagedasemad (vt lõik 5.1).

Laktoos: see ravim sisaldab laktoosi. Harvaesinevate pärilike häirete galaktoositalumatuse, Lapp laktaasi puudulikkuse või glükoosi-galaktoosi puuduliku imendumisega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Pediaatriline populatsioon: kuigi lastel vanuses 6...16 a on irbesartaaniga uuringuid läbi viidud, ei saa olemasolevate ebaküllaldaste andmete põhjal laiendada ravimi kasutamist lastele kuni edasiste andmete avalikustamiseni (vt lõik 4.8, 5.1 ja 5.2).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Diureetikumid jt antihüpertensiivsed ravimid: teised antihüpertensiivsed ravimid võivad suurendada irbesartaani hüpotensiivset toimet. Kuid irbesartaani on siiski ohutult kasutatud koos teiste antihüpertensiivsete ravimitega, nt beeta-adrenoblokaatorite, prolungeeritud toimega kaltsiumikanalite blokaatorite ja tiasiiddiureetikumidega. Eelnev ravi diureetikumi suurte annustega võib põhjustada vedeliku mahu vähenemist ja hüpotensiooni ohtu Sabervel'iga ravi alustamisel (vt lõik 4.4).

Kliiniliste uuringute andmed on näidanud, et reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad kombinatsioonravil AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeniga on seotud kõrvalnähtude, nt hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a ägeda neerupuudulikkuse) sagenemisega, võrreldes monoterapiaga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

Kaaliumilisandid ja kaaliumi säästvad diureetikumid: reniin-angiotensiin-aldosteroon süsteemi toimivate teiste ravimite kasutamise kogemuste põhjal võib samaaegne kaaliumi säästvate diureetikumide, kaaliumilisandite, kaaliumi sisaldavate soolaasendajate või teiste ravimite kasutamine, mis suurendavad kaaliumi sisaldust seerumis (nt hepariin), põhjustada kaaliumi sisalduse suurenemist seerumis, mistõttu nende kooskasutamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).

Liitium: liitiumi ja AKE-inhibiitorite kooskasutamisel on teatatud liitiumi seerumikontsentratsiooni ja toksilisuse pöörduvast suurenemisest. Sarnast toimet on irbesartaaniga siiani kirjeldatud väga harva.

Seetõttu taolist kombinatsiooni ei soovitata (vt lõik 4.4). Kui samaaegne manustamine osutub vajalikuks, on soovitatav hoolikalt jälgida liitumisisaldust seerumis.

Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid: angiotensiin-II antagonistide samaaegsel manustamisel mittesteroidsete põletikuvastaste ravimitega (nt selektiivsed COX-2 inhibiitorid, atsetüülsalisüülhape (> 3 g/päevas) ja mitte-selektiivsed MSPVRd) võib antihüpertensiivne toime väheneda. Nagu AKE-inhibiitorite, võib ka angiotensiin-II antagonistide ja MSPVRte kooskasutamine põhjustada neerufunktsiooni halvenemise riski suurenemist, sealhulgas võimalikku ägedat neerupuudulikkust ja seerumi kaaliumisisalduse suurenemist eeskätt eelnevalt nõrgenenud neerufunktsiooniga patsientidel. Eriti eakatel nõuab kombinatsiooni manustamine ettevaatust. Patsient peab olema eelnevalt adekvaatselt hüdreeritud ja tuleks kaaluda neerufunktsiooni jälgimist kaasneva ravi alustamisel ning perioodiliselt pärast seda.

Lisainformatsioon irbesartaani koostoimete kohta: hüdroklorotiasiid ei mõjutanud kliinilistes uuringutes irbesartaani farmakokineetikat. Irbesartaan metaboliseerub peamiselt CYP2C9 vahendusel ja vähemal määral moodustades glukuroniidi. Irbesartaani manustamisel koos varfariiniga, ravimiga, mis metaboliseerub CYP2C9 kaudu ei ilmnenud märkimisväärsed farmakokineetilisi ega farmakodünaamilisi koostoimeid. CYP2C9 indutseerijate nagu näiteks rifampitsiin mõju irbesartaani farmakokineetikale ei ole hinnatud. Irbesartaani samaaegne manustamine ei mõjutanud digoksiini farmakokineetikat.

4.6 Fertiliisus, rasedus ja imetamine

Rasedus:

AIIRA ei soovitata kasutada raseduse esimesel trimestril (vt lõik 4.4). AIIRA kasutamine on vastunäidustatud raseduse teisel ja kolmandal trimestril (vt lõik 4.3 ja 4.4).

Epidemioloogilised andmed ei võimalda üheselt määrata riski teratogeensuse tekkeks AKE inhibiitorite kasutamisel raseduse esimesel trimestril, sellegipoolest ei saa ka välistada selle riski vähest suurenemist. Kuivõrd usaldusväärsed epidemioloogilised andmed angiotensiin II retseptori antagonistidega (AIIRA) seotud riskist puuduvad, võivad sarnased ohud olla seotud ka selle ravimiklassiga. Kui ravi jätkamist ARB'iga ei peeta hädavajalikuks, tuleb rasestumist planeerival patsiendil antihüpertensiivne ravi asendada sellisega, mille ohutus raseduse ajal on tõestatud. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi AIIRA'ga otsekohe lõpetada ning vajadusel alustada muu asjakohase raviga.

Ravi AIIRA'ga raseduse teisel ja kolmandal trimestril põhjustab inimesel teadaolevalt fetotoksilisust (neerufunktsiooni nõrgenemine, oligohüdramnion, kolju luustumise peetus) ning toksilisust vastsündinul (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt lõik 5.3).

Kui AIIRA on kasutatud raseduse teisel trimestril või hiljem on soovitatav sonograafiliselt kontrollida loote neerufunktsiooni ja koljut.

Imikut, kelle ema on kasutanud AIIRA tuleb tähelepanelikult jälgida hüpotensiooni suhtes (vt lõik 4.3 ja 4.4).

Imetamine:

Kuivõrd andmeid Sabervelli kasutamisest imetamise ajal ei ole, ei ole soovitatav Sabervelli siis kasutada ning eelistada tuleks ravimit, mille ohutusprofiil lubab kasutamist imetamise ajal, eriti kui rinnaga toidetakse vastsündinut või enneaegset imikut.

Ei ole teada, kas irbesartaan või tema metaboliidid erituvad rinnapiima.

Olemasolevad farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed rottidel on näidanud, et irbesartaan või tema metaboliidid erituvad piima (vt lõik 5.3).

Fertiliisus

Irbesartaan ei mõjutanud ravimit saanud rottide fertiliisust ning nende järglasi ravimi kasutamisel annustes, mis põhjustas esmaseid toksilisuse nähte (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Farmakodünaamiliste omaduste põhjal ei ole tõenäoline, et irbesartaan seda mõjutaks. Autojuhtimisel või masinate käsitlemisel tuleb arvesse võtta, et ravi ajal võivad aegajalt tekkida pearinglus ja väsimus.

4.8 Kõrvaltoimed

Hüpertensiooniga patsientidel ei erinenud platseebokontrolliga uuringutes kõrvaltoimete üldine esinemissagedus irbesartaani grupis (56,2%) platseebo grupist (56,5%). Kliiniliste või laboratoorsete kõrvaltoimete tekkimise tõttu tuli ravi harvem katkestada irbesartaani grupis (3,3%) kui platseebo grupis (4,5%). Kõrvaltoimete esinemissagedus ei sõltunud annusest (soovitatud annuste vahemikus), soost, vanusest, rassist ega ravi kestusest.

Diabeediga hüpertensiivsetel mikroalbuminuuriaga ja normaalse neerufunktsiooniga patsientidel täheldati 0,5%-l uuritustest (st aeg-ajalt) ortostaatilist pearinglust ja ortostaatilist hüpotensiooni, seda esines sagedamini kui platseebo grupis.

Järgnevas tabelis on toodud kõrvaltoimed, mida teatati platseebokontrolliga uuringutest, kus 1965 hüpertensiooniga patsiendile manustati irbesartaani. Tärniga (*) on märgistatud need kõrvalnähud, mis teatati täiendavalt >2% diabeediga hüpertensiivsetelt patsientidelt, kellel esines neerupuudulikkus ja ilmne proteiuria ning mille esinemissagedus oli suurem kui platseebo grupis.

Alltoodud kõrvaltoimete esinemissagedus on defineeritud järgmiselt:
väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10000$). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Loetellu on lisatud ka turustamisjärgselt esinenud kõrvaltoimeid. Need pärinevad spontaansetest teatistest.

Immuunsüsteemi häired:

Teadmata: ülitundlikkusreaktsioonid, nagu angioödem, lööve, urtikaaria

Ainevahetus- ja toitumishäired:

Teadmata: hüperkaleemia

Närvisüsteemi häired:

Sage: pearinglus, ortostaatiline pearinglus*

Teadmata: vertiigo, peavalu

Kõrva ja labürindi kahjustused:

Teadmata: tinnitus

Südame häired:

Aeg-ajalt: tahhükardia

Vaskulaarsed häired:

Sage: ortostaatiline hüpotensioon*

Aeg-ajalt: nahaõhetus

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:

Aeg-ajalt: köha

Seedetrakti häired:

Sage: iiveldus/oksendamine

Aeg-ajalt: kõhulahtisus, düspepsia/kõrvetised

Teadmata: maitsehäired

Maksa ja sapiteede häired:

Aeg-ajalt: ikterus

Teadmata: hepatiit, muutused maksafunktsiooni näitajates

Naha ja nahaaluskoe kahjustused:

Teadmata: leukotsütoklastiline vaskuliit

Lihaskoe, sidekoe ja luude kahjustused:

Sage: lihasskeleti valu*

Teadmata: artralgia, müalgia (mõnel juhul on kaasnud kreatiinkinaasi taseme tõus plasmas), lihaskrambid

Neeru ja kuseteede häired:

Teadmata: neerufunktsiooni langus k.a neerupuudulikkus riskigrupi patsientidel (vt lõik 4.4)

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired:

Aeg-ajalt: seksuaalsed häired

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:

Sage: väsimus

Aeg-ajalt: valu rindkeres

Uuringud:

Väga sage: hüperkaleemiat* esines diabeediga patsientidel sagedamini irbesartaani saavate patsientide grupis kui platseebo grupis. Hüpertensiivsetest teise tüüpi diabeediga mikroalbuminuuria ja normaalse neerufunktsiooniga patsientidest esines hüperkaleemiat ($\geq 5,5$ mEq/l) 29,4% (st väga sage) 300 mg irbesartaani saanutest ja 22% platseebogrupi patsientidest. Kroonilise neerupuudulikkuse ja väljendunud proteinuuriaga hüpertensiivsetest diabeedipatsientidest esines hüperkaleemiat ($\geq 5,5$ mEq/l) 46,3% (st väga sage) irbesartaani- ja 26,3% platseebogrupis.

Sage: plasma kreatiinkinaasi aktiivsuse märkimisväärne suurenemine tekkis sageli irbesartaani grupis (1,7%). Ükski nendest juhtumitest ei seostunud lihasskeleti kliiniliste nähtudega.

Kaugelearenenud diabeetilise neeruhaigusega hüpertensiivsetel patsientidel, keda raviti irbesartaaniga, täheldati 1,7% uuritustest hemoglobiini* väärtuse kliiniliselt mitteolulist alanemist.

Pediaatriline populatsioon:

Randomiseeritud uuringus, kus osales 318 hüpertensiivset last ja noorukit vanuses 6...16 aastat, täheldati 3-nädalases topeltperioodil faasis järgnevaid ravimiga seotud kõrvaltoimeid: peavalu (7,9%), hüpotensiooni (2,2%), pearinglust (1,9%), kõha (0,9%). Selle uuringu 26-nädalases avatud faasis täheldati 2%-l lastel laboratoorsetest näitajatest kõige sagedamini kõrvaltoimeid kreatiniini (6,5%) ja CK taseme tõusus.

4.9 Üleannustamine

Täiskasvanutel, kellele manustati kuni 900 mg/ööpäevas 8 nädala jooksul toksilisust ei ilmnenud.

Üleannustamise korral tekivad kõige suurema tõenäosusega hüpotensioon ja tahhükardia; võib tekkida ka bradükardia. Sabervel'iga üleannustamise ravi kohta spetsiifilist informatsiooni ei ole. Patsiendid peavad olema pideva järelevalve all, ravi on sümptomaatiline ja toetav. Kutsuda esile oksendamine ja/või teha maoloputus, manustada aktiivsütt. Irbesartaan ei ole hemodialüüsitav.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: angiotensiin-II antagonist,
ATC-kood: C09C A04.

Toimemehhanism: Irbesartaan on tugevatoimeline, suukaudselt aktiivne, selektiivne angiotensiin-II retseptori (tüüp AT₁) antagonist. Tõenäoliselt blokeerib ta kõik angiotensiin II AT₁-retseptoriga seotud toimed, olenemata angiotensiin II päritolust ja sünteesi teest. Angiotensiin-II (AT₁) retseptorite selektiivne antagonism põhjustab plasmas reniini ja angiotensiini II sisalduse suurenemist ning aldosterooni plasmakontsentratsiooni vähenemist. Irbesartaani soovitatud annuste manustamisel monoterapijana ei muutu seerumi kaaliumisisaldus märkimisväärselt. Irbesartaan ei inhibeeri angiotensiini konverteerivat ensüümi (kininaas-II), mis genereerib angiotensiin-II ja lammutab bradükiniini inaktiivseteks metaboliitideks.

Irbesartaani toimimiseks ei ole vajalik metaboolne aktivatsioon.

Kliinilised toimed:

Hüpertensioon

Irbesartaan langetab vererõhku, kuid südamelöögisagedus muutub minimaalselt. Manustamisel üks kord ööpäevas sõltub vererõhu langus annusest kuni platooni annusega üle 300 mg. Annused 150...300 mg üks kord ööpäevas langetavad vererõhku lamavas ja istuvas asendis kõige madalama kontsentratsiooni korral (24 tundi pärast manustamist) keskmiselt 8...13/5...8 mmHg (süstoolne/diastoolne) enam kui platseebo.

Maksimaalne vererõhu langus saabub 3...6 tundi pärast manustamist ja vererõhku langetav toime püsib vähemalt 24 tundi. 24 tundi pärast soovitatud annuste manustamist oli vererõhu langus 60...70% vastavast maksimaalsest süstoolse ja diastoolse vererõhu langusest. 150 mg üks kord ööpäevas manustamisel oli vererõhu langus kõige madalama kontsentratsiooni korral ja keskmine langus 24 tunni jooksul sarnane 2 korda ööpäevas manustamisele samas koguannuses. Irbesartaani vererõhku langetav toime ilmneb 1...2 nädala jooksul, maksimaalne toime ilmneb 4...6 nädalal ravi alustamisest. Antihüpertensiivne toime säilib pikaajalise ravi ajal. Ravi katkestamisel taastub järk-järgult esialgne vererõhk. "Tagasilöögi" hüpertensiooni ei ole täheldatud. Irbesartaani ja tiasiididureetikumide vererõhku langetav toime on aditiivne. Patsientidel, kellel irbesartaani monoterapiaga ei saada adekvaatset vererõhu langust, annab hüdroklorotiasiidi väikese annuse (12,5 mg) lisamine üks kord ööpäevas täiendava vererõhu languse 7...10/3...6 mmHg (süstoolne/diastoolne) enam kui platseebo kasutamise korral.

Irbesartaani efektiivsust ei mõjuta vanus või sugu. Nagu teiste reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi mõjutavate ravimite puhul, alluvad hüpertensiooniga mustanahalised patsiendid ka ravile ainult irbesartaaniga märgatavalt halvemini. Kui irbesartaani manustatakse koos hüdroklorotiasiidi väikese annusega (12,5 mg ööpäevas), on antihüpertensiivne toime mustanahalistel patsientidel sarnane valgetele patsientidele.

Irbesartaanil pole kliiniliselt olulist toimet seerumi kusi happesaldusele või kusi happe sekretsioonile uriini.

Pediaatriline populatsioon:

318 hüpertensiivsetel või riskiga (diabeet, perekondlik hüpertensioon) lastel ja noorukitel vanuses 6...16 aastat hinnati vererõhu alanemist irbesartaani tiitritud annuste 0,5 mg/kg (madal), 1,5 mg/kg (keskmine) ja 4,5 mg/kg (kõrge) kasutamisel kolme nädala vältel. Kolmanda nädala lõpuks oli istuvas asendis süstoolse vererõhu (SeSBP) keskmine langus esmase efektiivsusnäitaja algväärtusest: 11,7 mmHg (madal annus), 9,3 mmHg (keskmine annus), 13,2 mmHg (kõrge annus). Märkimisväärset erinevust nende annuste vahel ei olnud. Istuvas asendis diastoolse vererõhu (SeDBP) kohaldatud keskmine muutus oli järgnev: 3,8 mmHg (madal annus), 3,2 mmHg (keskmine annus), 5,6 mmHg (kõrge annus). Kahenädalasel perioodil kui patsiendid randomiseeriti saama uuritavat ravimit või platseebot, esines platseebot saanud patsientidel 2,4 ja 2,0 mmHg tõus SeSBP-s ja SeDBP-s võrreldes erinevates annustes irbesartaani saanutega, vastavalt +0,1 ja -0,3 mmHg (vt lõik 4.2).

Hüpertensioon ja teist tüüpi diabeet koos neeruhaigusega

"Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)" uuring näitas, et irbesartaan vähendab kroonilise neerupuudlikkusega neeruhaigetel haiguse progresseerumist ja proteiinuuriat. IDNT oli topeltpime, kontrollgrupiga, haigestumuse ja suremuse uuring, kus võrreldi Irbesartaani, amlodipiini ja platseebot. 1715 patsiendil, kellel esines hüpertensioon, teist tüüpi diabeet, proteiinuria (≥ 900 mg/päevas) ja seerumi kreatiniini kontsentratsioon oli vahemikus 1...3 mg/dl (IDNT), uuriti Irbesartaani pikaajalist (keskmise 2,6 aastat) toimet neeruhaiguse progresseerumisele ja üldsusele. Irbesartaani annus tiitriti 75-lt 300 mg-ni, amlodipiini annus 2,5-lt 10 mg-ni, või kasutati platseebot. Kõikide ravigruppide patsiendid said üldjuhul 2 kuni 4 antihüpertensiivset ravimit (nt diureetikumi, beeta-adrenoblokaatorit, alfa-adrenoblokaatorit), et saavutada ettenähtud vererõhu väärtus $\leq 135/85$ mmHg või 10 mmHg süstoolse rõhu langus, kui algväärtus oli > 160 mmHg. 60% platseebogrupi patsientidest saavutas sellise soovitud vererõhu väärtuse, kusjuures irbesartaani ja amlodipiini grupis oli see vastavalt 76% ja 78%. Irbesartaan vähendas märgatavalt esmase liit-tulemusnäitaja (seerumi kreatiniinikontsentratsiooni kahekordistumine, lõppstaadiumis neeruhaigus (*end-stage renal disease, ESRD*) või surm) suhtelist riski. Ligikaudu 33% irbesartaani grupi patsientidest esines esmane liit-tulemusnäitaja, võrreldes 39% ja 41% platseebo ja amlodipiini grupis [suhtelise riski alanemine 20% võrreldes platseeboga ($p = 0,024$) ja suhtelise riski alanemine 23% võrreldes amlodipiiniga ($p = 0,006$)]. Kui analüüsiti esmase liit-tulemusnäitaja üksikuid komponente, ei täheldatud mingit toimet üldsusele, kuid leiti positiivne trend ESRD sageduse alanemises ja täheldati märkimisväärset vähenemist seerumi kreatiniinikontsentratsiooni kahekordistumises.

Ravitoime määramiseks jälgiti alagruppe vastavalt soole, rassile, vanusele, diabeedi kestusele, vererõhu algväärtusele, seerumi kreatiinkontsentratsioonile ja albumiini ekskretsioonile. Naiste ja mustanahaliste hulgas, kes moodustasid kõikidest uuritavatest vastavalt 32% ja 26%, ei olnud soodne toime neerudele ilmne, kuigi usaldusvahemik seda ei välista. Fataalseid ja mittefataalseid kardiovaskulaarseid tüsistusi hõlmava teisese tulemusnäitaja osas ei olnud uuritava kolme grupi vahel erinevust, kuigi naistel esines irbesartaani rühmas platseeboga võrreldes rohkem ja meestel vähem mittefataalset müokardiinfarkti. Amlodipiiniga võrreldes oli irbesartaani saanud naistel sagedamini mittefataalset müokardiinfarkti ja insulti, samas vähendas irbesartaan amlodipiiniga võrreldes uuritavate hospitaliseerimise sagedust. Nende leidude mehhanismi naistel ei osata seletada. Uuring "Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus (IRMA 2)" näitas, et 300 mg irbesartaani lükkab mikroalbuminuuria patsientidel edasi proteiinuria avaldumist. IRMA 2 oli platseebo-kontrolliga topeltpime haigestumuse uuring 590-l patsiendil teist tüüpi diabeedi, mikroalbuminuuria (30...300 mg) ja normaalse neerufunktsiooniga (seerumi kreatiin $\leq 1,5$ mg/dl meestel ja $< 1,1$ mg/dl naistel). Uuring käsitles irbesartaani pikaajalist (2 aastat) toimet kliinilise (manifesteerunud) proteiinuria (uriiniga erituvat albumiini määr, urinary albumin excretion rate, UAER > 300 mg/ööpäevas ja UAER suurenemine vähemalt 30% algväärtusest) tekkele. Ettemääratud vererõhu eesmärkväärtus oli $\leq 135/85$ mmHg. Lisaks anti ka teisi antihüpertensiivseid ravimeid (v.a AKE-inhibiitorid, angiotensiin II-retseptorite antagonistid ja dihidropüridiini rühma kaltsiumikanali blokaatorid), et saavutada vajalikku vererõhu väärtust. Kuigi kõikides gruppides saavutati sarnane vererõhu väärtus, tekkis väljendunud proteiinuria irbesartaani 300 mg grupis harvem (5,2%) võrreldes platseebogrupi (14,9%) või irbesartaani 150 mg grupiga (9,7%), näidates suhtelise riski 70% alanemist võrreldes platseeboga ($p = 0,0004$) suurema annuse korral. Glomerulaarfiltratsiooni kaasnevat paranemist ravi esimese kolme kuu jooksul ei täheldatud. Kliiniliselt avaldunud proteiinuria tekke aeglustumine avaldus juba kolme kuu pärast ja püsis kogu 2-aastase perioodi jooksul. Normoalbuminuuria (< 30 mg/ööpäevas) tekkis sagedamini irbesartaani 300 mg grupis (34%) kui platseebogrups (21%).

Kahes suures randomiseeritud, kontrollitud uuringus (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) ja VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) uuriti kombinatsioonravi AKE-inhibiitori ja angiotensiin II retseptori antagonistiga.

ONTARGET uuring hõlmas eelneva südameveresoonekonna või ajuveresoonekonna haigusega või 2. tüüpi diabeedi ja tõendatud kaasuva elundkahjustusega patsiente. VA NEPHRON-D hõlmas 2. tüüpi diabeedi ja diabeetilise nefropaatiaga patsiente.

Uuringud näitasid olulise kasu puudumist neerude ja/või südameveresoonekonna tulemusnäitajatele ja suremusele, samas täheldati hüperkaleemia, ägeda neerukahjustuse ja/või hüpotensiooni riski suurenemist monoterapiaga võrreldes. Tulemused on asjakohased ka teiste AKE-inhibiitorite ja

angiotensiin II retseptori antagonistide jaoks, arvestades nende sarnaseid farmakodünaamilisi omadusi. ACE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi seetõttu kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) oli uuring, mis oli kavandatud hindama kasu aliskireeni lisamisest standardravile ACE-inhibiitori või angiotensiin II retseptori antagonistiga 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kellel oli krooniline neeruhaigus, südameveresoonkonna haigus või mõlemad. Uuring lõpetati varakult ohutusnäitajate riski tõusu tõttu. Südameveresoonkonnaga seotud surma ja insuldi juhtumeid oli aliskireeni rühmas arvuliselt rohkem kui platseeborühmas ning kõrvalnähtudest ja huvi pakkuvatest tõsistest kõrvalnähtudest (hüperkaleemia, hüpotensioon ja neerutalitluse häire) teatati aliskireeni rühmas sagedamini kui platseeborühmas.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Suukaudsel manustamisel imendub irbesartaan hästi: absoluutse biosaadavuse uuringute andmetel umbes 60...80%. Samaaegne toidu tarbimine ei mõjuta märkimisväärselt irbesartaani biosaadavust. Plasmavalkudega seondub umbes 96%, vererakkudega seondumine on ebaoluline. Jaotusruumala on 53...93 liitrit. Pärast suukaudset või intravenoosset ¹⁴C märgistatud irbesartaani manustamist moodustas 80...85% plasmas ringlevast radioaktiivsusest muutumatul kujul irbesartaan. Irbesartaan metaboliseeritakse maksas glükuroniidkonjugatsiooni ja oksüdatsiooni teel. Peamine tsirkuleeriv metaboliit on irbesartaanglükuroniid (umbes 6%). *In vitro* uuringud näitavad, et irbesartaan oksüdeeritakse esmalt tsütokroom P₄₅₀ ensüümi CYP2C9 poolt; isoensüüm CYP3A4 toime on ebaoluline.

Irbesartaani farmakokineetika on 10.600 mg annuste kasutamisel lineaarne ja proportsionaalne annusega. Üle 600 mg (2-kordne maksimaalne soovitatud annus) suukaudse annuse kasutamisel oli imendumise suurenemine vähem kui proportsionaalne, selle nähtuse mehhanism ei ole selge. Maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub 1,5...2 tundi pärast suukaudset manustamist. Organismi kogukliirens ja renaalne kliirens olid vastavalt 157...176 ja 3...3,5 ml/min. Irbesartaani lõplik eliminatsiooni poolväärtusaeg on 11...15 tundi. Püsikontsentratsioon plasmas saabub 3 päeva pärast ravi alustamist 1 kord ööpäevas manustamisel. Korduval 1 kord ööpäevas manustamisel täheldati vähest irbesartaani kumuleerumist plasmas (< 20%). Uuringus täheldati hüpertensiooniga naispatsientidel pisut suuremat plasmakontsentratsiooni. Kuid irbesartaani poolväärtusaegades ja kumulatsioonis erinevusi ei esinenud. Naispatsientidel ei ole vaja annust kohandada. Irbesartaani AUC ja C_{max} olid pisut suuremad eakatel patsientidel (≥ 65-aastastel) kui noorematel isikutel (18 kuni 40-aastastel). Kuid poolväärtusaeg ei olnud märkimisväärselt muutunud. Eakatel patsientidel ei ole vaja annust kohandada.

Irbesartaan ja selle metaboliidid erituvad nii biliaarset kui ka renaalset teed pidi. Pärast ¹⁴C irbesartaani manustamist, kas suukaudselt või intravenooselt määrati umbes 20% radioaktiivsusest uriinist ja ülejäänud roojast. Vähem kui 2% annusest eritub uriiniga muutumatu irbesartaanina.

Pediaatriline populatsioon:

23-l hüpertensiivsel lapsel irbesartaani farmakokineetilisi näitajaid, manustades ravimit ühe- ja mitmekordselt ööpäevas annuses (2 mg/kg) kuni maksimumannuseni 150 mg irbesartaani ööpäevas nelja nädala vältel. Nendest 23 lapsest, kahekümne ühel oli farmakokineetika võrreldav täiskasvanu omaga (12 last üle 12 aastased, 9 last vanuses 6...12 aastat). Tulemused näitasid, et C_{max}, AUC ja kliirens olid võrreldavad täiskasvanute andmetega, kes said päevas 150 mg irbesartaani. Üks kord päevas manustamise korral täheldati irbesartaani piiratud akumulatsioonist plasmas (18%).

Neerupuudulikkus: irbesartaani farmakokineetika ei muutu märkimisväärselt neerupuudulikkusega või hemodialüüsitavaatel patsientidel. Irbesartaan ei ole hemodialüüsiga organismist eemaldatav.

Maksapuudulikkus: irbesartaani farmakokineetika ei muutu märkimisväärselt kerge ja keskmise raskusega maksatsirroosiga patsientidel. Raske maksapuudulikkusega patsientidega ei ole uuringuid tehtud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Teadaolevalt ei ole kliiniliselt kasutatavate annuste puhul tühtki ebanormaalset süsteemset või sihtorganile toksilist toimet ilmnenud. Mittekliinilistes ohutusuringutes tekitasid irbesartaani suured annused (≥ 250 mg/kg/ööpäevas rottidel ja ≥ 100 mg/kg/ööpäevas makaakidel) languse punavereliblede parameetrites (erütrotsüüdid, hemoglobiin, hematokrit). Irbesartaani väga suurte annuste (≥ 500 mg/kg/ööpäevas) kasutamisel tekkisid rottidel ja makaakidel neerudes degeneratiivsed muutused (nt interstitsiaalne nefriit, tubulaarne distensioon, basofiilsed tubulid, plasma uurea ja kreatiniini sisalduse tõus), mida arvatakse tekkivat sekundaarsena ravimi hüpotensiivsele toimele, mis viib renaaalse perfusiooni alanemisele. Veel enam, irbesartaan tekitab jukstaglomerulaarrakkude hüperplaasiat/hüpertroofiat (rottidel annuses ≥ 90 mg/kg/ööpäevas, makaakidel ≥ 10 mg/kg/ööpäevas). Kõik need muutused arvati olevat seotud irbesartaani farmakoloogilise toimega. Irbesartaani terapeutilised annused inimesel ei paista omavat jukstaglomerulaarrakkude hüperplaasiale/hüpertroofiale mingit tähendust.

Mutageenset, klastogeenset ega kartsinogeenset toimet ei ole täheldatud.

Isegi irbesartaani toksilisust tekitavad suukaudsed annused (50-650 mg/kg/ööpäevas) ei mõjutanud uuringutes isaste ja emaste rottide fertiilsust ning sigimisjõudlust, sealhulgas suremust suurima annuse korral. Ei täheldatud märkimisväärset mõju kollaskehade arvule, implantaadile või elusloodetele. Irbesartaan ei mõjutanud järglaste elulemust, arengut või reproduktsiooni. Loomkatsed näitasid, et radioaktiivselt märgistatud irbesartaani võib leida rottide ja küülikute loodetes. Irbesartaan eritub imetavate rottide piima.

Loomkatsed irbesartaaniga näitasid roti lootel mööduvat toksilist toimet (neeruvaagna suurenenud kavitatsioon, hüdreoureeter või subkutaanne ödeem), mis pärast sünni taandusid. Küülikutel tekkis varane abort annustes, mis on emasloomale toksiline, ka surmav. Ei küülikutel ega rottidel ei täheldatud teratogeenset toimet

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

laktoosmonohüdraat
mikrokristalne tselluloos
naatriumkroskarmelloos
Kolloidne veevaba ränidioksiid
hüpromelloos
magneesiumstearaat.

Õhuke polümeerikile:

hüpromelloos
titaandioksiid (E171)
makrogool 400

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Karbis on 28, 56, 90 või 98 õhukese polümeerikihiga kaetud tabletti PVC/PVDC-alumiinium/PVDC blistris.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erinõuded ravimi hävitamiseks

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa Väljastamise : 13. Aprill 2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu/>

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sabervel 300 mg õhukese polümeerikilega kaetud tabletid.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikilega kaetud tablett sisaldab 300 mg irbesartaani.

Teadaolevat toimet omav abiaine:

80 mg laktoosmonohüdraati õhukese polümeerikilega kaetud tableti kohta.

Abiainete täielik loetelu, vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikilega kaetud tablett.

Valge nõgus, ümmargune, õhukese polümeerikattega tablett, 11 mm läbimõõduga

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Sabervel on näidustatud essentsiaalse hüpertensiooni raviks täiskasvanutel.

Näidustuseks on ka kasutamine neeruhaiguse ravi ühe osana antihüpertensiivse ravi skeemist hüpertensiooni ja teist tüüpi diabeediga täiskasvanud patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Tavaline soovitatav alg- ja säilitusannus on 150 mg 1 kord ööpäevas, koos toiduga või ilma. Sabervel annuses 150 mg üks kord ööpäevas annab üldiselt parema 24-tunnise kontrolli vererõhu üle kui 75 mg. Siiski võib kaaluda ravi alustamist annusega 75 mg, eriti hemodialüüsitavatel ja üle 75-aastastel patsientidel.

Patsientidele, kellel 150 mg 1 kord ööpäevas ei taga rahuldavat vererõhu langust, võib Sabervel'i annust suurendada kuni 300 mg-ni või lisada raviskeemi teise antihüpertensiivse ravimi (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1). Diureetikumi, nt hüdroklorotiasiidi lisamine on näidanud aditiivset toimet Sabervel'iga (vt lõik 4.5).

Hüpertensiivsetel teist tüüpi diabeediga haigetel alustatakse ravi 150 mg irbesartaaniga üks kord päevas ja tiitritakse see 300 mg-ni üks kord päevas, mis on neeruhaiguse korral soovitatav säilitusannus.

Sabervel'i soodne toime teist tüüpi diabeediga haigete neeruhaigusele põhineb uuringutel, kus irbesartaani kasutati lisaks teistele antihüpertensiivsetele ravimitele, et saavutada vajalikku vererõhu väärtust (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

Patsientide erirühmad

Neerupuudulikkus: neerufunktsiooni häiretega patsientidel ei ole vaja annust kohandada.

Hemodialüüsitavatel patsientidel võib kaaluda ravi alustamist väiksema annusega (75 mg) (vt lõik 4.4).

Maksapuudulikkus: kerge ja keskmise raskusega maksafunktsiooni häirega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Raske maksafunktsiooni häirega patsientidega puuduvad kliinilised kogemused.

Eakad patsiendid: kuigi üle 75-aastastel patsientidel võib kaaluda ravi alustamist annusega 75 mg, ei ole annuse kohandamine eakatel patsientidel tavaliselt vajalik.

Lapsed: Sabervel'i ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 0 kuni 18 aastat pole veel tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8; 5.1 ja 5.2, aga soovitusi annustamise kohta pole võimalik anda.

Manustamisviis

Suukaudseks kasutamiseks.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes (vt lõik 6.1).
Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõik 4.4 ja 4.6).

Sabervel samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) patsientidele (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hüповoleemia: hüповoleemia ja/või hüponatreemiaga patsientidel võib, eriti ravi algul, tekkida sümptomaatiline hüpotensioon. Vähenenud vedelikumaht võib olla tingitud tugevast diureetikumravist, soola hulga piiramisest dieedis, kõhulahtisusest või oksendamisest. Sellised seisundid tuleb korrigeerida enne ravi alustamist Sabervel'iga.

Renovaskulaarne hüpertensioon: bilateraalse neeruarteri stenoosi või ühe funktsioneeriva neeru arteri stenoosiga patsientide ravimisel reniin-angiotensiin-aldosteroon-i süsteemi toimivate ravimitega on suurenenud oht raske hüpotensiooni ja neerupuudulikkuse tekkeks. Kuigi seda ei ole dokumenteeritud Sabervel'i puhul, tuleb arvestada angiotensiin-II retseptorite antagonistide samasuguse toimega.

Neerupuudulikkus ja neerutrantsplantaatsioon: Sabervel'i manustamisel neerufunktsiooni häirega patsientidele on soovitatav perioodiliselt kontrollida kaaliumi ja kreatiniini sisaldust seerumis. Puuduvad kliinilised kogemused neerutrantsplantaadiga patsientidega.

Hüpertensiivsed teist tüüpi diabeedi ja neeruhaigusega haiged: raskekujulise neeruhaigusega patsientide uuringu analüüsis ei olnud kõikides alagruppides irbesartaani toime nii neeru kui kardiovaskulaarsete tüsistuste osas ühesugune. Tulemused olid vähem soodsad naistel ja mitte valgetel patsientidel (vt lõik 5.1).

Reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad.

On tõendeid, et AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegne kasutamine suurendab hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a ägeda neerupuudulikkuse) riski. Seetõttu ei soovitata RAAS-i kahekordset blokaadi AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegse kasutamisega (vt lõigud 4.5 ja 5.1). Kui kahekordset blokeerivat ravi peetakse vältimatult vajalikuks, tuleb seda teha ainult spetsialisti järelevalve all, jälgides hoolikalt neerutalitlust, elektrolüüte ja vererõhku. AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

Hüperkaleemia: nagu ka teiste ravimitega, mis mõjutavad reniin-angiotensiin-aldosteroon-i süsteemi, võib ravi ajal Sabervel'iga tekkida hüperkaleemia, eriti neerupuudulikkuse, diabeetilise neeruhaigusest tingitud väljendunud proteiinuuria ja/või südamepuudulikkuse esinemisel. Riskirühma patsientidel on soovitatav seerumi kaaliumisisalduse täpne jälgimine (vt lõik 4.5).

Liitium: liitiumi ja Sabervel'i kombinatsioon ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Aordi- ja mitraalklapi stenoos, obstruktiivne hüpertroofiline kardiomiopaatia: sarnaselt teistele vasodilataatoritele, on vaja olla eriti ettevaatlik aordi- või mitraalklapi stenoosi või obstruktiivse hüpertroofilise kardiomiopaatia patsientide puhul.

Primaarne aldosteronism: primaarse aldosteronismiga patsiendid ei allu tavaliselt antihüpertensiivsele ravile reniin-angiotensiin-aldosteroon süsteemi pärssimise kaudu toimivate ravimitega. Seetõttu ei ole Sabervel'i kasutamine soovitatav.

Rasedus: ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega (AIIRA) ei tohi alustada raseduse ajal. Kui ravi jätkamist AIIRA'ga ei peeta hädavajalikuks, tuleb rasedust planeerival patsiendil antihüpertensiivne ravi asendada sellisega, mille ohutusprofiil lubab kasutamist raseduse ajal. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi AIIRA'ga otsekohe lõpetada ning vajadusel alustada asjakohase alternatiivse raviga (vt lõik 4.3 ja 4.6).

Üldised: patsientide puhul, kelle vaskulaarne toonus ja neerufunktsioon sõltuvad peamiselt reniin-angiotensiin-aldosteroon süsteemi aktiivsusest (nt südame raskekujulise paispuudulikkuse või neeruhaigusega, sh neeruarteri stenoosiga patsiendid), on ravi sellesse süsteemi toimivate ravimitega nagu angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid ja angiotensiin-II retseptori blokaatorid seostatud ägeda hüpotensiooni, asoteemia, oliguuria ja harva ägeda neerupuudulikkusega. Nagu ükskõik millise antihüpertensiivse ravimi kasutamisel, võib tugev vererõhu langus isheemilise kardiopaatia või isheemiatõvega patsientidel põhjustada müokardiinfarkti või ajuinfarkti. Nagu ka angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid, langetavad irbesartaan ja teised angiotensiini antagonistid vererõhku mustanahalistel märgatavalt vähem kui teistel patsientidel, võibolla seetõttu, et mustanahaliste populatsioonis on madala reniinisaldusega seisundid sagedasemad (vt lõik 5.1).

Laktoos: see ravim sisaldab laktoosi. Harvaesinevate pärilike häirete galaktoositalumatuse, Lapp laktaasi puudulikkuse või glükoosi-galaktoosi puuduliku imendumisega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Pediaatriline populatsioon: kuigi lastel vanuses 6...16 a on irbesartaaniga uuringuid läbi viidud, ei saa olemasolevate ebaküllaldaste andmete põhjal laiendada ravimi kasutamist lastele kuni edasiste andmete avalikustamiseni (vt lõik 4.8, 5.1 ja 5.2).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Diureetikumid jt antihüpertensiivsed ravimid: teised antihüpertensiivsed ravimid võivad suurendada irbesartaani hüpotensiivset toimet. Kuid irbesartaani on siiski ohutult kasutatud koos teiste antihüpertensiivsete ravimitega, nt beeta-adrenoblokaatorite, prolungeeritud toimega kaltsiumikanalite blokaatorite ja tiasiiddiureetikumidega. Eelnev ravi diureetikumi suurte annustega võib põhjustada vedeliku mahu vähenemist ja hüpotensiooni ohtu Sabervel'iga ravi alustamisel (vt lõik 4.4).

Kliiniliste uuringute andmed on näidanud, et reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad kombinatsioonravil AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeniga on seotud kõrvalnähtude, nt hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a ägeda neerupuudulikkuse) sagenemisega, võrreldes monoterapiaga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

Kaaliumilisandid ja kaaliumi säästvad diureetikumid: reniin-angiotensiin-aldosteroon süsteemi toimivate teiste ravimite kasutamise kogemuste põhjal võib samaaegne kaaliumi säästvate diureetikumide, kaaliumilisandite, kaaliumi sisaldavate soolaasendajate või teiste ravimite kasutamine, mis suurendavad kaaliumi sisaldust seerumis (nt hepariin), põhjustada kaaliumi sisalduse suurenemist seerumis, mistõttu nende kooskasutamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).

Liitium: liitiumi ja AKE-inhibiitorite kooskasutamisel on teatatud liitiumi seerumikontsentratsiooni ja toksilisuse pöördumast suurenemisest. Sarnast toimet on irbesartaaniga siiani kirjeldatud väga harva.

Seetõttu taolist kombinatsiooni ei soovitata (vt lõik 4.4). Kui samaaegne manustamine osutub vajalikuks, on soovitatav hoolikalt jälgida liitumisisaldust seerumis.

Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid: angiotensiin-II antagonistide samaaegsel manustamisel mittesteroidsete põletikuvastaste ravimitega (nt selektiivsed COX-2 inhibiitorid, atsetüülsalisüülhape (> 3 g/päevas) ja mitte-selektiivsed MSPVRd) võib antihüpertensiivne toime väheneda. Nagu AKE-inhibiitorite, võib ka angiotensiin-II antagonistide ja MSPVRte kooskasutamine põhjustada neerufunktsiooni halvenemise riski suurenemist, sealhulgas võimalikku ägedat neerupuudulikkust ja seerumi kaaliumisisalduse suurenemist eeskätt eelnevalt nõrgenenud neerufunktsiooniga patsientidel. Eriti eakatel nõuab kombinatsiooni manustamine ettevaatust. Patsient peab olema eelnevalt adekvaatselt hüdreeritud ja tuleks kaaluda neerufunktsiooni jälgimist kaasneva ravi alustamisel ning perioodiliselt pärast seda.

Lisainformatsioon irbesartaani koostoimete kohta: hüdroklorotiasiid ei mõjutanud kliinilistes uuringutes irbesartaani farmakokineetikat. Irbesartaan metaboliseerub peamiselt CYP2C9 vahendusel ja vähemal määral moodustades glukuronidi. Irbesartaani manustamisel koos varfariiniga, ravimiga, mis metaboliseerub CYP2C9 kaudu ei ilmnenud märkimisväärsed farmakokineetilisi ega farmakodünaamilisi koostoimeid. CYP2C9 indutseerijate nagu näiteks rifampitsiin mõju irbesartaani farmakokineetikale ei ole hinnatud. Irbesartaani samaaegne manustamine ei mõjutanud digoksiini farmakokineetikat.

4.6 Fertiliisus, rasedus ja imetamine

Rasedus:

AIIRA ei soovitata kasutada raseduse esimesel trimestril (vt lõik 4.4). AIIRA kasutamine on vastunäidustatud raseduse teisel ja kolmandal trimestril (vt lõik 4.3 ja 4.4).

Epidemioloogilised andmed ei võimalda üheselt määrata riski teratogeensuse tekkeks AKE inhibiitorite kasutamisel raseduse esimesel trimestril, sellegipoolest ei saa ka välistada selle riski vähest suurenemist. Kuivõrd usaldusväärsed epidemioloogilised andmed angiotensiin II retseptori antagonistidega (AIIRA) seotud riskist puuduvad, võivad sarnased ohud olla seotud ka selle ravimiklassiga. Kui ravi jätkamist ARB'iga ei peeta hädavajalikuks, tuleb rasestumist planeerival patsiendil antihüpertensiivne ravi asendada sellisega, mille ohutus raseduse ajal on tõestatud. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi AIIRA'ga otsekohe lõpetada ning vajadusel alustada muu asjakohase raviga.

Ravi AIIRA'ga raseduse teisel ja kolmandal trimestril põhjustab inimesel teadaolevalt fetotoksilisust (neerufunktsiooni nõrgenemine, oligohüdramnion, kolju luustumise peetus) ning toksilisust vastsündinul (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt lõik 5.3).

Kui AIIRA on kasutatud raseduse teisel trimestril või hiljem on soovitatav sonograafiliselt kontrollida loote neerufunktsiooni ja koljut.

Imikut, kelle ema on kasutanud AIIRA tuleb tähelepanelikult jälgida hüpotensiooni suhtes (vt lõik 4.3 ja 4.4).

Imetamine:

Kuivõrd andmeid Sabervelli kasutamisest imetamise ajal ei ole, ei ole soovitatav Sabervelli siis kasutada ning eelistada tuleks ravimit, mille ohutusprofiil lubab kasutamist imetamise ajal, eriti kui rinnaga toidetakse vastsündinut või enneaegset imikut.

Ei ole teada, kas irbesartaan või tema metaboliidid erituvad rinnapiima.

Olemasolevad farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed rottidel on näidanud, et irbesartaan või tema metaboliidid erituvad piima (vt lõik 5.3).

Fertiliisus

Irbesartaan ei mõjutanud ravimit saanud rottide fertiilsust ning nende järglasi ravimi kasutamisel annustes, mis põhjustas esmaseid toksilisuse nähte (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Farmakodünaamiliste omaduste põhjal ei ole tõenäoline, et irbesartaan seda mõjutaks. Autojuhtimisel või masinate käsitlemisel tuleb arvesse võtta, et ravi ajal võivad aegajalt tekkida pearinglus ja väsimus.

4.8 Kõrvaltoimed

Hüpertensiooniga patsientidel ei erinenud platseebokontrolliga uuringutes kõrvaltoimete üldine esinemissagedus irbesartaani grupis (56,2%) platseebo grupist (56,5%). Kliiniliste või laboratoorsete kõrvaltoimete tekkimise tõttu tuli ravi harvem katkestada irbesartaani grupis (3,3%) kui platseebo grupis (4,5%). Kõrvaltoimete esinemissagedus ei sõltunud annusest (soovitatud annuste vahemikus), soost, vanusest, rassist ega ravi kestusest.

Diabeediga hüpertensiivsetel mikroalbuminuuriaga ja normaalse neerufunktsiooniga patsientidel täheldati 0,5%-l uuritustest (st aeg-ajalt) ortostaatilist pearinglust ja ortostaatilist hüpotensiooni, seda esines sagedamini kui platseebo grupis.

Järgnevas tabelis on toodud kõrvaltoimed, mida teatati platseebokontrolliga uuringutest, kus 1965 hüpertensiooniga patsiendile manustati irbesartaani. Tärniga (*) on märgistatud need kõrvalnähud, mis teatati täiendavalt >2% diabeediga hüpertensiivsetelt patsientidelt, kellel esines neerupuudulikkus ja ilmne proteiuria ning mille esinemissagedus oli suurem kui platseebo grupis.

Alltoodud kõrvaltoimete esinemissagedus on defineeritud järgmiselt:
väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10000$). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Loetellu on lisatud ka turustamisjärgselt esinenud kõrvaltoimeid. Need pärinevad spontaansetest teatistest.

Immuunsüsteemi häired:

Teadmata: ülitundlikkusreaktsioonid, nagu angioödem, lööve, urtikaaria

Ainevahetus- ja toitumishäired:

Teadmata: hüperkaleemia

Närvisüsteemi häired:

Sage: pearinglus, ortostaatiline pearinglus*

Teadmata: vertiigo, peavalu

Kõrva ja labürindi kahjustused:

Teadmata: tinnitus

Südamehäired:

Aeg-ajalt: tahhükardia

Vaskulaarsed häired:

Sage: ortostaatiline hüpotensioon*

Aeg-ajalt: nahaõhetus

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:

Aeg-ajalt: köha

Seedetrakti häired:

Sage: iiveldus/oksendamine

Aeg-ajalt: kõhulahtisus, düspepsia/kõrvetised

Teadmata: maitsehäired

Maksa ja sapiteede häired:

Aeg-ajalt: ikterus

Teadmata: hepatiit, muutused maksafunktsiooni näitajates

Naha ja nahaaluskoe kahjustused:

Teadmata: leukotsütoklastiline vaskuliit

Lihaskoe, sidekoe ja luude kahjustused:

Sage: lihasskeleti valu*

Teadmata: artralgia, müalgia (mõnel juhul on kaasnud kreatiinkinaasi taseme tõus plasmas), lihaskrambid

Neeru ja kuseteede häired:

Teadmata: neerufunktsiooni langus k.a neerupuudulikkus riskigrupi patsientidel (vt lõik 4.4)

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired:

Aeg-ajalt: seksuaalsed häired

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:

Sage: väsimus

Aeg-ajalt: valu rindkeres

Uuringud:

Väga sage: hüperkaleemiat* esines diabeediga patsientidel sagedamini irbesartaani saavate patsientide grupis kui platseebo grupis. Hüpertensiivsetest teise tüüpi diabeediga mikroalbuminuuria ja normaalse neerufunktsiooniga patsientidest esines hüperkaleemiat ($\geq 5,5$ mEq/l) 29,4% (st väga sage) 300 mg irbesartaani saanutest ja 22% platseebogrupi patsientidest. Kroonilise neerupuudulikkuse ja väljendunud proteinuuriaga hüpertensiivsetest diabeedipatsientidest esines hüperkaleemiat ($\geq 5,5$ mEq/l) 46,3% (st väga sage) irbesartaani- ja 26,3% platseebogrupis.

Sage: plasma kreatiinkinaasi aktiivsuse märkimisväärne suurenemine tekkis sageli irbesartaani grupis (1,7%). Ükski nendest juhtumitest ei seostunud lihasskeleti kliiniliste nähtudega.

Kaugelearenenud diabeetilise neeruhaigusega hüpertensiivsetel patsientidel, keda raviti irbesartaaniga, täheldati 1,7% uuritustest hemoglobiini* väärtuse kliiniliselt mitteolulist alanemist.

Pediaatriline populatsioon:

Randomiseeritud uuringus, kus osales 318 hüpertensiivset last ja noorukit vanuses 6...16 aastat, täheldati 3-nädalases topeltperioodil faasis järgnevat ravimiga seotud kõrvaltoimeid: peavalu (7,9%), hüpotensiooni (2,2%), pearinglust (1,9%), kõha (0,9%). Selle uuringu 26-nädalases avatud faasis täheldati 2%-l lastel laboratoorsetest näitajatest kõige sagedamini kõrvaltoimeid kreatiniini (6,5%) ja CK taseme tõusus.

4.9 Üleannustamine

Täiskasvanutel, kellele manustati kuni 900 mg/ööpäevas 8 nädala jooksul toksilisust ei ilmnenud.

Üleannustamise korral tekivad kõige suurema tõenäosusega hüpotensioon ja tahhükardia; võib tekkida ka bradükardia. Sabervel'iga üleannustamise ravi kohta spetsiifilist informatsiooni ei ole. Patsiendid peavad olema pideva järelevalve all, ravi on sümptomaatiline ja toetav. Kutsuda esile oksendamine ja/või teha maoloputus, manustada aktiivsütt. Irbesartaan ei ole hemodialüüsitav.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: angiotensiin-II antagonist,
ATC-kood: C09C A04.

Toimemehhanism: Irbesartaan on tugevatoimeline, suukaudselt aktiivne, selektiivne angiotensiin-II retseptori (tüüp AT₁) antagonist. Tõenäoliselt blokeerib ta kõik angiotensiin II AT₁-retseptoriga seotud toimed, olenemata angiotensiin II päritolust ja sünteesi teest. Angiotensiin-II (AT₁) retseptorite selektiivne antagonism põhjustab plasmas reniini ja angiotensiini II sisalduse suurenemist ning aldosterooni plasmakontsentratsiooni vähenemist. Irbesartaani soovitatud annuste manustamisel monoterapijana ei muutu seerumi kaaliumisisaldus märkimisväärselt. Irbesartaan ei inhibeeri angiotensiini konverteerivat ensüümi (kininaas-II), mis genereerib angiotensiin-II ja lammutab bradükiniini inaktiivseteks metaboliitideks.

Irbesartaani toimimiseks ei ole vajalik metaboolne aktivatsioon.

Kliinilised toimed:

Hüpertensioon

Irbesartaan langetab vererõhku, kuid südame löögisagedus muutub minimaalselt. Manustamisel üks kord ööpäevas sõltub vererõhu langus annusest kuni platooni annusega üle 300 mg. Annused 150...300 mg üks kord ööpäevas langetavad vererõhku lamavas ja istuvas asendis kõige madalama kontsentratsiooni korral (24 tundi pärast manustamist) keskmiselt 8...13/5...8 mmHg (süstoolne/diastoolne) enam kui platseebo.

Maksimaalne vererõhu langus saabub 3...6 tundi pärast manustamist ja vererõhku langetav toime püsib vähemalt 24 tundi. 24 tundi pärast soovitatud annuste manustamist oli vererõhu langus 60...70% vastavast maksimaalsest süstoolse ja diastoolse vererõhu langusest. 150 mg üks kord ööpäevas manustamisel oli vererõhu langus kõige madalama kontsentratsiooni korral ja keskmine langus 24 tunni jooksul sarnane 2 korda ööpäevas manustamisele samas koguannuses. Irbesartaani vererõhku langetav toime ilmneb 1...2 nädala jooksul, maksimaalne toime ilmneb 4...6 nädalal ravi alustamisest. Antihüpertensiivne toime säilib pikaajalise ravi ajal. Ravi katkestamisel taastub järk-järgult esialgne vererõhk. "Tagasilöögi" hüpertensiooni ei ole täheldatud. Irbesartaani ja tiasiididureetikumide vererõhku langetav toime on aditiivne. Patsientidel, kellel irbesartaani monoterapiaga ei saada adekvaatset vererõhu langust, annab hüdroklorotiasiidi väikese annuse (12,5 mg) lisamine üks kord ööpäevas täiendava vererõhu languse 7...10/3...6 mmHg (süstoolne/diastoolne) enam kui platseebo kasutamise korral.

Irbesartaani efektiivsust ei mõjuta vanus või sugu. Nagu teiste reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi mõjutavate ravimite puhul, alluvad hüpertensiooniga mustanahalised patsiendid ka ravile ainult irbesartaaniga märgatavalt halvemini. Kui irbesartaani manustatakse koos hüdroklorotiasiidi väikese annusega (12,5 mg ööpäevas), on antihüpertensiivne toime mustanahalistel patsientidel sarnane valgetele patsientidele.

Irbesartaanil pole kliiniliselt olulist toimet seerumi kusi happesaldusele või kusi happe sekretsioonile uriini.

Pediaatriline populatsioon:

318 hüpertensiivsetel või riskiga (diabeet, perekondlik hüpertensioon) lastel ja noorukitel vanuses 6...16 aastat hinnati vererõhu alanemist irbesartaani tiitritud annuste 0,5 mg/kg (madal), 1,5 mg/kg (keskmine) ja 4,5 mg/kg (kõrge) kasutamisel kolme nädala vältel. Kolmanda nädala lõpuks oli istuvas asendis süstoolse vererõhu (SeSBP) keskmine langus esmase efektiivsusnäitaja algväärtusest: 11,7 mmHg (madal annus), 9,3 mmHg (keskmine annus), 13,2 mmHg (kõrge annus). Märkimisväärset erinevust nende annuste vahel ei olnud. Istuvas asendis diastoolse vererõhu (SeDBP) kohaldatud keskmine muutus oli järgnev: 3,8 mmHg (madal annus), 3,2 mmHg (keskmine annus), 5,6 mmHg (kõrge annus). Kahenädalasel perioodil kui patsiendid randomiseeriti saama uuritavat ravimit või platseebot, esines platseebot saanud patsientidel 2,4 ja 2,0 mmHg tõus SeSBP-s ja SeDBP-s võrreldes erinevates annustes irbesartaani saanutega, vastavalt +0,1 ja -0,3 mmHg (vt lõik 4.2).

Hüpertensioon ja teist tüüpi diabeet koos neeruhaigusega

"Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)" uuring näitas, et irbesartaan vähendab kroonilise neerupuudlikkusega neeruhaigetel haiguse progresseerumist ja proteiinuuriat. IDNT oli topeltpime, kontrollgrupiga, haigestumuse ja suremuse uuring, kus võrreldi Irbesartaani, amlodipiini ja platseebot. 1715 patsiendil, kellel esines hüpertensioon, teist tüüpi diabeet, proteiinuria (≥ 900 mg/päevas) ja seerumi kreatiniini kontsentratsioon oli vahemikus 1...3 mg/dl (IDNT), uuriti Irbesartaani pikaajalist (keskmise 2,6 aastat) toimet neeruhaiguse progresseerumisele ja üldsuremusele. Irbesartaani annus tiitriti 75-lt 300 mg-ni, amlodipiini annus 2,5-lt 10 mg-ni, või kasutati platseebot. Kõikide ravigruppide patsiendid said üldjuhul 2 kuni 4 antihüpertensiivset ravimit (nt diureetikumi, beeta-adrenoblokaatorit, alfa-adrenoblokaatorit), et saavutada ettenähtud vererõhu väärtus $\leq 135/85$ mmHg või 10 mmHg süstoolse rõhu langus, kui algväärtus oli > 160 mmHg. 60% platseebogrupi patsientidest saavutas sellise soovitud vererõhu väärtuse, kusjuures irbesartaani ja amlodipiini grupis oli see vastavalt 76% ja 78%. Irbesartaan vähendas märgatavalt esmase liit-tulemusnäitaja (seerumi kreatiniinikontsentratsiooni kahekordistumine, lõppstaadiumis neeruhaigus (*end-stage renal disease, ESRD*) või surm) suhtelist riski. Ligikaudu 33% irbesartaani grupi patsientidest esines esmane liit-tulemusnäitaja, võrreldes 39% ja 41% platseebo ja amlodipiini grupis [suhtelise riski alanemine 20% võrreldes platseeboga ($p = 0,024$) ja suhtelise riski alanemine 23% võrreldes amlodipiiniga ($p = 0,006$)]. Kui analüüsiti esmase liit-tulemusnäitaja üksikuid komponente, ei täheldatud mingit toimet üldsuremusele, kuid leiti positiivne trend ESRD sageduse alanemises ja täheldati märkimisväärset vähenemist seerumi kreatiniinikontsentratsiooni kahekordistumises.

Ravitoime määramiseks jälgiti alagruppe vastavalt soole, rassile, vanusele, diabeedi kestusele, vererõhu algväärtusele, seerumi kreatiinkontsentratsioonile ja albumiini ekskretsioonile. Naiste ja mustanahaliste hulgas, kes moodustasid kõikidest uuritavatest vastavalt 32% ja 26%, ei olnud soodne toime neerudele ilmne, kuigi usaldusvahemik seda ei välista. Fataalseid ja mittefataalseid kardiovaskulaarseid tüsistusi hõlmava teisese tulemusnäitaja osas ei olnud uuritava kolme grupi vahel erinevust, kuigi naistel esines irbesartaani rühmas platseeboga võrreldes rohkem ja meestel vähem mittefataalset müokardiinfarkti. Amlodipiiniga võrreldes oli irbesartaani saanud naistel sagedamini mittefataalset müokardiinfarkti ja insulti, samas vähendas irbesartaan amlodipiiniga võrreldes uuritavate hospitaliseerimise sagedust. Nende leidude mehhanismi naistel ei osata seletada. Uuring "Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus (IRMA 2)" näitas, et 300 mg irbesartaani lükkab mikroalbuminuuria patsientidel edasi proteiinuria avaldumist. IRMA 2 oli platseebo-kontrolliga topeltpime haigestumuse uuring 590-l patsiendil teist tüüpi diabeedi, mikroalbuminuuria (30...300 mg) ja normaalse neerufunktsiooniga (seerumi kreatiniin $\leq 1,5$ mg/dl meestel ja $< 1,1$ mg/dl naistel). Uuring käsitles irbesartaani pikaajalist (2 aastat) toimet kliinilise (manifesteerunud) proteiinuria (uriiniga erituvat albumiini määr, urinary albumin excretion rate, UAER > 300 mg/ööpäevas ja UAER suurenemine vähemalt 30% algväärtusest) tekkele. Ettemääratud vererõhu eesmärkväärtus oli $\leq 135/85$ mmHg. Lisaks anti ka teisi antihüpertensiivseid ravimeid (v.a AKE-inhibiitorid, angiotensiin II-retseptorite antagonistid ja dihidropüridiini rühma kaltsiumikanali blokaatorid), et saavutada vajalikku vererõhu väärtust. Kuigi kõikides gruppides saavutati sarnane vererõhu väärtus, tekkis väljendunud proteiinuria irbesartaani 300 mg grupis harvem (5,2%) võrreldes platseebogrupi (14,9%) või irbesartaani 150 mg grupiga (9,7%), näidates suhtelise riski 70% alanemist võrreldes platseeboga ($p = 0,0004$) suurema annuse korral. Glomerulaarfiltratsiooni kaasnevad paranemist ravi esimese kolme kuu jooksul ei täheldatud. Kliiniliselt avaldunud proteiinuria tekke aeglustumine avaldus juba kolme kuu pärast ja püsis kogu 2-aastase perioodi jooksul. Normoalbuminuuria (< 30 mg/ööpäevas) tekkis sagedamini irbesartaani 300 mg grupis (34%) kui platseebogrups (21%).

Kahes suures randomiseeritud, kontrollitud uuringus (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) ja VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) uuriti kombinatsioonravi AKE-inhibiitori ja angiotensiin II retseptori antagonistiga.

ONTARGET uuring hõlmas eelneva südameveresoonekonna või ajuveresoonekonna haigusega või 2. tüüpi diabeedi ja tõendatud kaasuva elundkahjustusega patsiente. VA NEPHRON-D hõlmas 2. tüüpi diabeedi ja diabeetilise nefropaatiaga patsiente.

Uuringud näitasid olulise kasu puudumist neerude ja/või südameveresoonekonna tulemusnäitajatele ja suremusele, samas täheldati hüperkaleemia, ägeda neerukahjustuse ja/või hüpotensiooni riski suurenemist monoterapiaga võrreldes. Tulemused on asjakohased ka teiste AKE-inhibiitorite ja

angiotensiin II retseptori antagonistide jaoks, arvestades nende sarnaseid farmakodünaamilisi omadusi. ACE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi seetõttu kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) oli uuring, mis oli kavandatud hindama kasu aliskireeni lisamisest standardravile ACE-inhibiitori või angiotensiin II retseptori antagonistiga 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kellel oli krooniline neeruhaigus, südameveresoonkonna haigus või mõlemad. Uuring lõpetati varakult ohutusnäitajate riski tõusu tõttu. Südameveresoonkonnaga seotud surma ja insuldi juhtumeid oli aliskireeni rühmas arvuliselt rohkem kui platseeborühmas ning kõrvalnähtudest ja huvi pakkuvatest tõsistest kõrvalnähtudest (hüperkaleemia, hüpotensioon ja neerutalitluse häire) teatati aliskireeni rühmas sagedamini kui platseeborühmas.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Suukaudsel manustamisel imendub irbesartaan hästi: absoluutse biosaadavuse uuringute andmetel umbes 60...80%. Samaaegne toidu tarbimine ei mõjuta märkimisväärselt irbesartaani biosaadavust. Plasmavalkudega seondub umbes 96%, vererakkudega seondumine on ebaoluline. Jaotusruumala on 53...93 liitrit. Pärast suukaudset või intravenooset ¹⁴C märgistatud irbesartaani manustamist moodustas 80...85% plasmas ringlevast radioaktiivsusest muutumatul kujul irbesartaan. Irbesartaan metaboliseeritakse maksas glükuroniidkonjugatsiooni ja oksüdatsiooni teel. Peamine tsirkuleeriv metaboliit on irbesartaanglükuroniid (umbes 6%). *In vitro* uuringud näitavad, et irbesartaan oksüdeeritakse esmalt tsütokroom P₄₅₀ ensüümi CYP2C9 poolt; isoensüüm CYP3A4 toime on ebaoluline.

Irbesartaani farmakokineetika on 10.600 mg annuste kasutamisel lineaarne ja proportsionaalne annusega. Üle 600 mg (2-kordne maksimaalne soovitatud annus) suukaudse annuse kasutamisel oli imendumise suurenemine vähem kui proportsionaalne, selle nähtuse mehhanism ei ole selge. Maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub 1,5...2 tundi pärast suukaudset manustamist. Organismi kogukliirens ja renaalne kliirens olid vastavalt 157...176 ja 3...3,5 ml/min. Irbesartaani lõplik eliminatsiooni poolväärtusaeg on 11...15 tundi. Püsikontsentratsioon plasmas saabub 3 päeva pärast ravi alustamist 1 kord ööpäevas manustamisel. Korduval 1 kord ööpäevas manustamisel täheldati vähest irbesartaani kumuleerumist plasmas (< 20%). Uuringus täheldati hüpertensiooniga naispatsientidel pisut suuremat plasmakontsentratsiooni. Kuid irbesartaani poolväärtusaegades ja kumulatsioonis erinevusi ei esinenud. Naispatsientidel ei ole vaja annust kohandada. Irbesartaani AUC ja C_{max} olid pisut suuremad eakatel patsientidel (≥ 65-aastastel) kui noorematel isikutel (18 kuni 40-aastastel). Kuid poolväärtusaeg ei olnud märkimisväärselt muutunud. Eakatel patsientidel ei ole vaja annust kohandada.

Irbesartaan ja selle metaboliidid erituvad nii biliaarset kui ka renaalset teed pidi. Pärast ¹⁴C irbesartaani manustamist, kas suukaudselt või intravenooselt määrati umbes 20% radioaktiivsusest uriinist ja ülejäänud roojast. Vähem kui 2% annusest eritub uriiniga muutumatu irbesartaanina.

Pediaatriline populatsioon:

23-l hüpertensiivsel lapsel irbesartaani farmakokineetilisi näitajaid, manustades ravimit ühe- ja mitmekordselt ööpäevas annuses (2 mg/kg) kuni maksimumannuseni 150 mg irbesartaani ööpäevas nelja nädala vältel. Nendest 23 lapsest, kahekümne ühel oli farmakokineetika võrreldav täiskasvanu omaga (12 last üle 12 aastased, 9 last vanuses 6...12 aastat). Tulemused näitasid, et C_{max}, AUC ja kliirens olid võrreldavad täiskasvanute andmetega, kes said päevas 150 mg irbesartaani. Üks kord päevas manustamise korral täheldati irbesartaani piiratud akumulatsioonid plasmas (18%).

Neerupuudulikkus: irbesartaani farmakokineetika ei muutu märkimisväärselt neerupuudulikkusega või hemodialüüsitavaatel patsientidel. Irbesartaan ei ole hemodialüüsiga organismist eemaldatav.

Maksapuudulikkus: irbesartaani farmakokineetika ei muutu märkimisväärselt kerge ja keskmise raskusega maksatsirroosiga patsientidel. Raske maksapuudulikkusega patsientidega ei ole uuringuid tehtud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Teadaolevalt ei ole kliiniliselt kasutatavate annuste puhul tühtki ebanormaalset süsteemset või sihtorganile toksilist toimet ilmnenud. Mittekliinilistes ohutusuringutes tekitasid irbesartaani suured annused (≥ 250 mg/kg/ööpäevas rottidel ja ≥ 100 mg/kg/ööpäevas makaakidel) languse punavereliblede parameetrites (erütrotsüüdid, hemoglobiin, hematokrit). Irbesartaani väga suurte annuste (≥ 500 mg/kg/ööpäevas) kasutamisel tekkisid rottidel ja makaakidel neerudes degeneratiivsed muutused (nt interstitsiaalne nefriit, tubulaarne distensioon, basofiilsed tuubulid, plasma uurea ja kreatiniini sisalduse tõus), mida arvatakse tekkivat sekundaarsena ravimi hüpotensiivsele toimele, mis viib renaaalse perfusiooni alanemisele. Veel enam, irbesartaan tekitab jukstaglomerulaarrakkude hüperplaasiat/hüpertroofiat (rottidel annuses ≥ 90 mg/kg/ööpäevas, makaakidel ≥ 10 mg/kg/ööpäevas). Kõik need muutused arvati olevat seotud irbesartaani farmakoloogilise toimega. Irbesartaani terapeutilised annused inimesel ei paista omavat jukstaglomerulaarrakkude hüperplaasiale/hüpertroofiale mingit tähendust.

Mutageenset, klastogeenset ega kartsinogeenset toimet ei ole täheldatud.

Isegi irbesartaani toksilisust tekitavad suukaudsed annused (50-650 mg/kg/ööpäevas) ei mõjutanud uuringutes isaste ja emaste rottide fertiilsust ning sigimisjõudlust, sealhulgas suremust suurima annuse korral. Ei täheldatud märkimisväärset mõju kollaskehade arvule, implantaadile või elusloodetele. Irbesartaan ei mõjutanud järglaste elulemust, arengut või reproduktsiooni. Loomkatsed näitasid, et radioaktiivselt märgistatud irbesartaani võib leida rottide ja küülikute loodetes. Irbesartaan eritub imetavate rottide piima.

Loomkatsed irbesartaaniga näitasid roti lootel mööduvat toksilist toimet (neeruvaagna suurenenud kavitatsioon, hüdreoureeter või subkutaanne ödeem), mis pärast sünni taandusid. Küülikutel tekkis varane abort annustes, mis on emasloomale toksiline, ka surmav. Ei küülikutel ega rottidel ei täheldatud teratogeenset toimet

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

laktoosmonohüdraat
mikrokristalne tselluloos
naatriumkroskarmelloos
Kolloidne veevaba ränidioksiid
hüpromelloos
magneesiumstearaat.

Õhuke polümeerikile:

hüpromelloos
titaandioksiid (E171)
makrogool 400

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Karbis on 28, 56, 90 või 98 õhukese polümeerikihiga kaetud tabletti PVC/PVDC-alumiinium/PVDC blistris.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erinõuded ravimi hävitamiseks

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa Väljastamise : 13. Aprill 2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu/>

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD)
TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED MÜÜGILOALE**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

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

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED MÜÜGILOALE

Ravimiohutuse järelevalve süsteem

Müügiloa hoidja peab tagama, et müügiloa taotluse moodulis 1.8.1 esitatud ravimiohutuse järelevalve süsteem on olemas ja toimib enne ravimpreparaadi turule toomist ja turustamise ajal.

Riski juhtimiskava

Ei kohaldata.

Perioodilised ohutusaruanded

Perioodilise ohutusaruande esitamise ajakava peab järgima viidatava ravimpreparaadi perioodilise ohutusaruande esitamise ajakava.

- **RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

Ei kohaldata.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADINIMETUS

Sabervel 75 mg õhukese polümeerikilega kaetud tabletid
irbesartaan

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Õhukese polümeerikilega kaetud tablett sisaldab 75 mg irbesartaani

3. ABIAINED

Abiained: sisaldab lisaks laktoosmonohüdraati
Vaata pakendi infoleft

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

28 õhukese polümeerikilega kaetud tabletid
56 õhukese polümeerikilega kaetud tabletid
90 õhukese polümeerikilega kaetud tabletid
98 õhukese polümeerikilega kaetud tabletid

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Suukaudne. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST

TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Sabervel 75 mg

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

1. RAVIMPREPARAADINIMETUS

Sabrel 75 mg õhukese polümeerikilega kaetud tabletid
irbesartaan

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Pharmathen S.A.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADINIMETUS**

Sabervel 150 mg õhukese polümeerikilega kaetud tabletid
irbesartaan

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Õhukese polümeerikilega kaetud tablett sisaldab 150 mg irbesartaani

3. ABIAINED

Abiained: sisaldab lisaks laktoosmonohüdraati
Vaata pakendi infoleft

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

28 õhukese polümeerikilega kaetud tabletid
56 õhukese polümeerikilega kaetud tabletid
90 õhukese polümeerikilega kaetud tabletid
98 õhukese polümeerikilega kaetud tabletid

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Suukaudne. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST**

TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Sabervel 150 mg

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

1. RAVIMPREPARAADINIMETUS

Sabervel 150 mg õhukese polümeerikilega kaetud tabletid
irbesartaan

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Pharmathen S.A.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADINIMETUS

Sabervel 300 mg õhukese polümeerikilega kaetud tabletid
irbesartaan

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Õhukese polümeerikilega kaetud tablett sisaldab 300 mg irbesartaani

3. ABIAINED

Abiained: sisaldab lisaks laktoosmonohüdraati
Vaata pakendi infoleht

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

28 õhukese polümeerikilega kaetud tabletid
56 õhukese polümeerikilega kaetud tabletid
90 õhukese polümeerikilega kaetud tabletid
98 õhukese polümeerikilega kaetud tabletid

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINOUED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VOI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Sabervel 300 mg

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

1. RAVIMPREPARAADINIMETUS

Sabrel 300 mg õhukese polümeerikilega kaetud tabletid
irbesartaan

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Pharmathen S.A.

3. KÕLBIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE
Sabervel 75 mg õhukese polümeerikilega kaetud tabletid
Irbesartaan

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik isegi kui haigusümptomid on sarnased.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Sabervel ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Sabervel'i võtmist
3. Kuidas Sabervel'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Sabervel'i säilitada
6. Lisainfo

1. MIS RAVIM ON SABERVEL JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

Sabervel kuulub ravimite gruppi, mida tuntakse angiotensiin-II retseptori antagonistidena. Angiotensiin-II on organismis toodetav aine, mis seondub veresoontes olevate retseptoritega põhjustades veresoonte ahenemist. Selle tulemusel tõuseb vererõhk. Sabervel hoiab ära angiotensiin-II seondumise nende retseptoritega, põhjustades veresoonte lõõgastumise ja alandab vererõhku. Kõrgvererõhu ja teist tüüpi diabeedi haigetel aeglustab Sabervel neerufunktsiooni halvenemist.

Sabervel'i kasutatakse täiskasvanud patsientidel

- kõrge vererõhu (*essentsiaalse hüpertensiooni*) ravimiseks,
- neerude kaitsmiseks kõrgvererõhu, teist tüüpi suhkurtõve ja laboratoorselt tõestatud neerufunktsiooni kahjustusega haigetel.
- kui teil on suhkurtõbi (diabeet) või neerutalitluse häire ja te saate ravi vererõhku langetava ravimiga, mis sisaldab aliskireeni

2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE SABERVEL'I VÕTMIST

Ärge võtke Sabervel'i

- kui olete **allergiline** (ülitundlik) irbesartaani või Sabervel'i mõne koostisosa suhtes,
- kui **rasedus on kestnud üle 3 kuu** (ka raseduse algul on parem vältida Sabervel'i kasutamist - vt lõiku rasedus).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Rääkige arstile, kui midagi järgnevast kehtib teie kohta:

- kui teil tekib **sage oksendamine või kõhulahtisus**,
- kui teil on **probleeme neerudega**,
- kui teil on **probleeme südamega**,
- kui te kasutate Sabervel'i seoses **suhkurtõvest tingitud neeruhaigusega**. Sel juhul võib arst määrata teile perioodiliselt vereanalüüsi, eriti vere kaaliumitaseme määramiseks neerufunktsiooni häire korral,
- kui teile **kavandatakse operatsiooni** või **anesteetikumide manustamist**.
- kui te võtate mõnda alljärgnevat ravimit kõrge vererõhu raviks:
- - AKE-inhibiitor (näiteks enalapriil, lisinopriil, ramipriil), eriti kui teil on suhkurtõvest tingitud neeruprobleemid.

- aliskireen

Teie arst võib regulaarsete ajavahemike järel kontrollida teie neerutalitlust, vererõhku ja elektroliütide (nt kaaliumi) sisaldust veres.

Vt ka teavet lõigus „Ärge võtke Sabervel'i,

Rääkige arstile, kui arvate end olevat rase (või planeerite rasestumist). Raseduse algul ei ole soovitatav Sabervel'i kasutada ning pärast 3 raseduskuud ei tohi seda võtta, sest see võib põhjustada sel ajal kasutades tõsist kahju sündivale lapsele, vt lõiku rasedus.

Kasutamine lastel

Ravimi ohutust ja efektiivsust lastel ja noorukitel (alla 18 aasta) ei ole lõplikult selgitatud ning seetõttu ei tohiks nad seda kasutada.

Muud ravimid ja Sabervel

Teatage oma arstile või apteekrile kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mistahes muid ravimeid.

Teie arst võib muuta teie ravimi annust ja/või rakendada teisi ettevaatusabinõusid:

Kui te võtate AKE-inhibiitorit või aliskireeni (vt ka teavet lõikudes „Ärge võtke Sabervel'i“ ja „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“)

Vereanalüüs võib olla vajalik, kui te kasutate:

- kaaliumilisandeid,
- kaaliumi sisaldavaid soolaasendajaid,
- kaaliumi säästvaid ravimeid (nt teatud diureetikumid),
- liitiumi sisaldavaid ravimeid.

Irbesartaani toime võib väheneda, kui võtate valuvaigisteid, mida nimetatakse mittesteroidseteks põletikuvastasteks ravimiteks.

Sabervel'i kasutamine koos toidu ja joogiga

Sabervel'i võib kasutada söögijast sõltumatult.

Rasedus ja imetamine

Rasedus

Rääkige arstile kui arvate end olevat rase (või planeerite rasestumist). Arst soovib üldjuhul lõpetada Sabervel'i võtmise enne kui rasestute või niipea kui olete jäänud rasedaks ja määrab tavaliselt Sabervel'i asemel mõne teise ravimi, sest Sabervel'i ei soovitata kasutada raseduse algul ning seda ei tohi kasutada pärast 3 raseduskuud, kuna võib põhjustada tõsist kahju sündivale lapsele kasutamisel pärast kolmandat raseduskuud.

Imetamine

Pidage nõu oma arstiga kui toidate last rinnaga või kavatsete alustada rinnaga toitmist. Sabervel'i ei soovitata rinnaga toitvatele emadele ning arst võib soovitada teile mõne muu ravimi kui soovite last rinnaga toita, eriti kui tegemist on vastsündinu või enneaegse imikuga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Sabervel ei tohiks mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Kõrgenenud vererõhu ravi võib siiski mõnikord põhjustada pearinglust ja väsimust. Nende nähtude esinemisel peate enne autojuhtimist või masinate käsitlemist rääkima sellest arstiga.

Oluline teave mõningate Sabervel'i koostisainete kohta

Sabervel sisaldab laktoosi. Kui arst on teile öelnud, et teil esineb mõnede suhkrute (nt laktoosi) talumatus, konsulteerige enne selle ravimi kasutamist arstiga.

3. KUIDAS VÕTTA SABERVEL'I

Võtke Sabervel alati täpselt nii nagu arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kasutamisiis

Sabervel on **suukaudsks kasutamiseks**. Neelake tablett koos piisava koguse vedelikuga (nt ühe klaasi veega). Sabervel'i võib võtta kas koos toiduga või ilma. Võtke oma igapäevane annus igal päeval samal ajal. Oluline on kasutada Sabervel'i nii kaua kuni arst ei ole otsustanud teisiti.

- **Kõrge vererõhuga patsiendid**
Tavaline annus on 150 mg üks kord päevas. Sõltuvalt vererõhu muutusest võib hiljem annuse suurendada 300 mg üks kord päevas.
- **Kõrge vererõhu ja teist tüüpi diabeediga kaasuva neeruhaigusega patsiendid**
Kõrge vererõhu ja teist tüüpi diabeediga patsientidel on kaasuva neeruhaiguse raviks soovitatav säilitusannus 300 mg üks kord päevas.

Eeskätt ravi alguses võib arst soovitada väiksemat annust **hemodialüüsi** saavatele või **üle 75 aasta vanustele patsientidele**.

Maksimaalne vererõhku langetav toime peaks saabuma 4...6 nädalat pärast ravi alustamist.

Kui te võtate Sabervel'i rohkem kui ette nähtud

Kui võtsite kogemata liiga palju tablette, siis peate sellest koheselt arstile teatama.

Lapsed ei tohi Sabervel'i kasutada

Sabervel'i ei tohi anda lastele ja noorukitele vanuses alla 18 aasta. Kui laps neelas mõne tableti, peate sellest koheselt arstile teatama.

Kui te unustate Sabervel'i võtta

Kui unustasite juhuslikult ravimi võtmata, võtke järgmine annus õigel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Nagu kõik ravimid, võib ka Sabervel põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Mõned neist toimetest võivad olla tõsised ja vajada arstiabi.

Nagu teistegi sarnaste ravimite kasutamisel, võib irbesartaani kasutataval patsientidel üksikjuhtudel esineda allergilisi nahareaktsioone (lööve, nõgestõbi) aga ka näopaistetust, huulte ja/või keele turset. Kui arvate, et teil on tekkinud selline kõrvaltoime või tekib hingeldus, **lõpetage Sabervel'i võtmine ja pöörduge koheselt arsti poole.**

Kõrvaltoimete esinemissagedus on määratletud järgnevalt:

Väga sage: vähemalt ühel patsiendil kümnest või sagedamini.

Sage: vähemalt ühel patsiendil 100-st kuid harvem kui ühel 10-st.

Aeg-ajalt: vähemalt ühel patsiendil 1000-st kuid harvem kui ühel 100-st.

Kliinilistes uuringutes esines irbesartaaniga ravitud patsientidel järgmisi kõrvaltoimeid:

- Väga sage: kõrge vererõhu ja teist tüüpi diabeediga kaasuva neeruhaigusega patsientidel võib esineda kaaliumisisalduse suurenemine vereproovis.
- Sage: pearinglus, iiveldus/oksendamine ja väsimus ning lihaste ja südame funktsiooni iseloomustava ensüümi (kreatiniinkinaasi) taseme suurenemine. Kõrge vererõhu ning teist tüüpi diabeediga kaasuva neeruhaigusega patsientidel: pearinglus, eeskätt istuvast või lamavast asendist püsti tõustes, madal vererõhk lamavast või istuvast asendist püsti tõustes, valu liigestes ja lihasvalud ning hemoglobiinisalduse vähenemine punastes verelibledes.
- Aeg-ajalt: südamerütmi kiirenemine, õhetus, köha, kõhulahtisus, seedehäired/kõrvetised, seksuaalelu häired (probleemid seksuaalse võimekusega), valu rinnus.

Mõnedest kõrvaltoimetest on teatatud irbesartaani turuletulekujärgselt. Nendeks teadmata esinemissagedusega kõrvaltoimeteks on: pööritus, peavalu, maitsetundlikkuse muutused, kohin kõrvus, lihaskrambid, liiges- ja lihasvalu, maksatalitluse häired, kaaliumisisalduse suurenemine veres, neerutalitluse häired ja põhiliselt nahal esinev väikeste veresoonte põletik (leukotsütoklastiline vaskuliit). Aeg-ajalt on teataud ikteruse juhtudest (naha ja/või silmavalgete kollaseks muutumine). Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

5. KUIDAS SABERVEL'I SÄILITADA

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage Saberveli pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blisterpakendil pärast Kõlblik kuni. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi

Ravimeid ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. LISAINFO

Mida Sabervel sisaldab

- Toimeaine on irbesartaan. Üks tablett Sabervel 75 mg sisaldab 75 mg irbesartaani.
- Abiained on
Tableti sisu: laktoosmonohüdraat, mikrokristalne tselluloos, naatriumkroskarmelloos , Kolloidne veevaba ränidioksiid, hüpromelloos , magneesiumstearaat.
Õhuke polümeerikile: hüpromelloos, titaandioksiid (E171), makrogool 400

Kuidas Sabervel välja näeb ja pakendi sisu

Sabervel 75 mg õhukese polümeerikilega kaetud tabletid on valge nõgus, ümmargune, õhukese polümeerikattega tablett, 7 mm läbimõõduga

Sabervel 75 mg õhukese polümeerikilega kaetud tablette väljastatakse blisterpakendites 28, 56, 90 või 98 kaupa.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja:

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

Tootja:

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

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

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Portfarma ehf.
Tel: +354 534 4030

България

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

Luxembourg/Luxemburg

Portfarma ehf.
Tel: +354 534 4030

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Portfarma ehf.
Tlf: +354 534 4030

Malta

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

Deutschland

Glenmark Arzneimittel GmbH
Tel: +49 8142 44392 0

Nederland

Glenmark Generics B.V.
Tel: 0031 20 5226030

Eesti (Estonia)

Portfarma ehf.
Tel: +354 534 4030

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland**Slovenija**

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

Ísland

Portfarma ehf.
Tel: +354 534 4030

Italia

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

Κύπρος

C.V. MEDILINE LTD
Τηλ: +357 25761699

Latvija

Portfarma ehf.
Tel: +354 534 4030

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Infoleht on viimati kooskõlastatud

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu/>

PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE
Sabervel 150 mg õhukese polümeerikilega kaetud tabletid
Irbesartaan

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik isegi kui haigusümptomid on sarnased.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Sabervel ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Sabervel'i võtmist
3. Kuidas Sabervel'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Sabervel'i säilitada
6. Lisainfo

1. MIS RAVIM ON SABERVEL JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

Sabervel kuulub ravimite gruppi, mida tuntakse angiotensiin-II retseptori antagonistidena. Angiotensiin-II on organismis toodetav aine, mis seondub veresoontes olevate retseptoritega põhjustades veresoonte ahenemist. Selle tulemusel tõuseb vererõhk. Sabervel hoiab ära angiotensiin-II seondumise nende retseptoritega, põhjustades veresoonte lõõgastumise ja alandab vererõhku. Kõrgvererõhu ja teist tüüpi diabeedi haigetel aeglustab Sabervel neerufunktsiooni halvenemist.

Sabervel'i kasutatakse täiskasvanud patsientidel

- kõrge vererõhu (*essentsiaalse hüpertensiooni*) ravimiseks,
- neerude kaitsmiseks kõrgvererõhu, teist tüüpi suhkurtõve ja laboratoorselt tõestatud neerufunktsiooni kahjustusega haigetel.

2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE SABERVEL'I VÕTMIST

Ärge võtke Sabervel'i

- kui olete **allergiline** (ülitundlik) irbesartaani või Sabervel'i mõne koostisosa suhtes,
- kui **rasedus on kestnud üle 3 kuu** (ka raseduse algul on parem vältida Sabervel'i kasutamist - vt lõiku rasedus).
- kui teil on suhkurtõbi (diabeet) või neerutalitluse häire ja te saate ravi vererõhku langetava ravimiga, mis sisaldab aliskireeni

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Rääkige arstile, kui midagi järgnevast kehtib teie kohta:

- kui teil tekib **sage oksendamine või kõhulahtisus**,
- kui teil on **probleeme neerudega**,
- kui teil on **probleeme südamega**,
- kui te kasutate Sabervel'i seoses **suhkurtõvest tingitud neeruhaigusega**. Sel juhul võib arst määrata teile perioodiliselt vereanalüüsi, eriti vere kaaliumitaseme määramiseks neerufunktsiooni häire korral,
- kui teile **kavandatakse operatsiooni** või **anesteetikumide manustamist**.
- kui te võtate mõnda alljärgnevat ravimit kõrge vererõhu raviks:
 - ACE-inhibiitor (näiteks enalapriil, lisinopriil, ramipriil), eriti kui teil on suhkurtõvest tingitud neeruprobleemid.
 - aliskireen

Teie arst võib regulaarsete ajavahemike järel kontrollida teie neerutalitlust, vererõhku ja elektroliitide (nt kaaliumi) sisaldust veres.

Vt ka teavet lõigus „Ärge võtke Sabervel'i,

Rääkige arstile, kui arvate end olevat rase (või planeerite rasestumist). Raseduse algul ei ole soovitatav Sabervel'i kasutada ning pärast 3 raseduskuud ei tohi seda võtta, sest see võib põhjustada sel ajal kasutades tõsist kahju sündivale lapsele, vt lõiku rasedus.

Kasutamine lastel

Ravimi ohutust ja efektiivsust lastel ja noorukitel (alla 18 aasta) ei ole lõplikult selgitatud ning seetõttu ei tohiks nad seda kasutada.

Kasutamine koos teiste ravimitega

Teatage oma arstile või apteekrile kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mistahes muid ravimeid.

Teie arst võib muuta teie ravimi annust ja/või rakendada teisi ettevaatusabinõusid:

Kui te võtate AKE-inhibiitorit või aliskireeni (vt ka teavet lõikudes „Ärge võtke Sabervel'i“ ja „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“)

Vereanalüüs võib olla vajalik, kui te kasutate:

- kaaliumilisandeid,
- kaaliumi sisaldavaid soolaasendajaid,
- kaaliumi säästvaid ravimeid (nt teatud diureetikumid),
- liitiumi sisaldavaid ravimeid.

Irbesartaani toime võib väheneda, kui võtate valuvaigisteid, mida nimetatakse mittesteroidseteks põletikuvastasteks ravimiteks.

Sabervel'i kasutamine koos toidu ja joogiga

Sabervel'i võib kasutada söögijast sõltumatult.

Rasedus ja imetamine

Rasedus

Rääkige arstile kui arvate end olevat rase (või planeerite rasestumist). Arst soovib üldjuhul lõpetada Sabervel'i võtmise enne kui rasestute või niipea kui olete jäänud rasedaks ja määrab tavaliselt Sabervel'i asemel mõne teise ravimi, sest Sabervel'i ei soovitata kasutada raseduse algul ning seda ei tohi kasutada pärast 3 raseduskuud, kuna võib põhjustada tõsist kahju sündivale lapsele kasutamisel pärast kolmandat raseduskuud.

Imetamine

Pidage nõu oma arstiga kui toidate last rinnaga või kavatsete alustada rinnaga toitmist. Sabervel'i ei soovitata rinnaga toitvatele emadele ning arst võib soovitada teile mõne muu ravimi kui soovite last rinnaga toita, eriti kui tegemist on vastsündinu või enneaegse imikuga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Sabervel ei tohiks mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Kõrgenenud vererõhu ravi võib siiski mõnikord põhjustada pearinglust ja väsimust. Nende nähtude esinemisel peate enne autojuhtimist või masinate käsitlemist rääkima sellest arstiga.

Oluline teave mõningate Sabervel'i koostisainete kohta

Sabervel sisaldab laktoosi. Kui arst on teile öelnud, et teil esineb mõnede suhkrute (nt laktoosi) talumatus, konsulteerige enne selle ravimi kasutamist arstiga.

3. KUIDAS VÕTTA SABERVEL'I

Võtke Sabervel alati täpselt nii nagu arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kasutamisiis

Sabervel on **suukaudseks kasutamiseks**. Neelake tablett koos piisava koguse vedelikuga (nt ühe klaasi veega). Sabervel'i võib võtta kas koos toiduga või ilma. Võtke oma igapäevane annus igal päeval samal ajal. Oluline on kasutada Sabervel'i nii kaua kuni arst ei ole otsustanud teisiti.

- **Kõrge vererõhuga patsiendid**
Tavaline annus on 150 mg üks kord päevas. Sõltuvalt vererõhu muutusest võib hiljem annuse suurendada 300 mg üks kord päevas.
- **Kõrge vererõhu ja teist tüüpi diabeediga kaasuva neeruhaigusega patsiendid**
Kõrge vererõhu ja teist tüüpi diabeediga patsientidel on kaasuva neeruhaiguse raviks soovitatav säilitusannus 300 mg üks kord päevas.

Eeskätt ravi alguses võib arst soovitada väiksemat annust **hemodialüüsi** saavatele või **üle 75 aasta vanustele patsientidele**.

Maksimaalne vererõhku langetav toime peaks saabuma 4...6 nädalat pärast ravi alustamist.

Kui te võtate Sabervel'i rohkem kui ette nähtud

Kui võtsite kogemata liiga palju tablette, siis peate sellest koheselt arstile teatama.

Lapsed ei tohi Sabervel'i kasutada

Sabervel'i ei tohi anda lastele ja noorukitele vanuses alla 18 aasta. Kui laps neelas mõne tableti, peate sellest koheselt arstile teatama.

Kui te unustate Sabervel'i võtta

Kui unustasite juhuslikult ravimi võtmata, võtke järgmine annus õigel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Nagu kõik ravimid, võib ka Sabervel põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Mõned neist toimetest võivad olla tõsised ja vajada arstiabi.

Nagu teistegi sarnaste ravimite kasutamisel, võib irbesartaani kasutavatel patsientidel üksikjuhtudel esineda allergilisi nahareaktsioone (lööve, nõgestõbi) aga ka näopaistetust, huulte ja/või keele turset. Kui arvate, et teil on tekkinud selline kõrvaltoime või tekib hingeldus, **lõpetage Sabervel'i võtmine ja pöörduge koheselt arsti poole**.

Kõrvaltoimete esinemissagedus on määratletud järgnevalt:

Väga sage: vähemalt ühel patsiendil kümnest või sagedamini.

Sage: vähemalt ühel patsiendil 100-st kuid harvem kui ühel 10-st.

Aeg-ajalt: vähemalt ühel patsiendil 1000-st kuid harvem kui ühel 100-st.

Kliinilistes uuringutes esines irbesartaaniga ravitud patsientidel järgmisi kõrvaltoimeid:

- Väga sage: kõrge vererõhu ja teist tüüpi diabeediga kaasuva neeruhaigusega patsientidel võib esineda kaaliumisisalduse suurenemine vereproovis.

- Sage: pearinglus, iiveldus/oksendamine ja väsimus ning lihaste ja südame funktsiooni iseloomustava ensüümi (kreatiniinkinaasi) taseme suurenemine. Kõrge vererõhu ning teist tüüpi diabeediga kaasuva neeruhaigusega patsientidel: pearinglus, eeskätt istuvast või lamavast asendist püsti tõustes, madal vererõhk lamavast või istuvast asendist püsti tõustes, valu liigestes ja lihasvalud ning hemoglobiinisalduse vähenemine punastes verelibledes.
- Aeg-ajalt: südamerütmi kiirenemine, õhetus, köha, kõhulahtisus, seedehäired/kõrvetised, seksuaalelu häired (probleemid seksuaalse võimekusega), valu rinnus.

Mõnedest kõrvaltoimetest on teatatud irbesartaani turuletulekujärgselt. Nendeks teadmata esinemissagedusega kõrvaltoimeteks on: pööritus, peavalu, maitsetundlikkuse muutused, kohin kõrvus, lihaskrambid, liiges- ja lihasvalu, maksatalitluse häired, kaaliumisisalduse suurenemine veres, neerutalitluse häired ja põhiliselt nahal esinev väikeste veresoonte põletik (leukotsütoklastiline vaskuliit). Aeg-ajalt on teataud ikteruse juhtudest (naha ja/või silmavalgete kollaseks muutumine). Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

5. KUIDAS SABERVEL'I SÄILITADA

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage Saberveli pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blisterpakendil pärast Kõlblik kuni. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi

Ravimeid ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. LISAINFO

Mida Sabervel sisaldab

- Toimeaine on irbesartaan. Üks tablett Sabervel 150 mg sisaldab 150 mg irbesartaani.
- Abiained on
Tableti sisu: laktoosmonohüdraat, mikrokristalne tselluloos, naatriumkroskarmelloos, Kolloidne veevaba ränidioksiid, hüpromelloos, magneesiumstearaat.
Õhuke polümeerikile: hüpromelloos, titaandioksiid (E171), makrogool 400

Kuidas Sabervel välja näeb ja pakendi sisu

Sabervel 150 mg õhukese polümeerikilega kaetud tabletid on valge nõgus, ümmargune, õhukese polümeerikattega tablett, 9 mm läbimõõduga

Sabervel 150 mg õhukese polümeerikilega kaetud tablette väljastatakse blisterpakendites 28, 56, 90 või 98 kaupa.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja:

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

Tootja:

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

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

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Portfarma ehf.
Tel: +354 534 4030

България

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

Luxembourg/Luxemburg

Portfarma ehf.
Tel: +354 534 4030

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Portfarma ehf.
Tlf: +354 534 4030

Malta

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

Deutschland

Glenmark Arzneimittel GmbH
Tel: +49 8142 44392 0

Nederland

Glenmark Generics B.V.
Tel: 0031 20 5226030

Eesti (Estonia)

Portfarma ehf.
Tel: +354 534 4030

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

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

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

Infoleht on viimati kooskõlastatud

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu/>

PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE
Sabervel 300 mg õhukese polümeerikilega kaetud tabletid
Irbesartaan

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik isegi kui haigusümptomid on sarnased.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Sabervel ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Sabervel'i võtmist
3. Kuidas Sabervel'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Sabervel'i säilitada
6. Lisainfo

1. MIS RAVIM ON SABERVEL JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

Sabervel kuulub ravimite gruppi, mida tuntakse angiotensiin-II retseptori antagonistidena. Angiotensiin-II on organismis toodetav aine, mis seondub veresoontes olevate retseptoritega põhjustades veresoonte ahenemist. Selle tulemusel tõuseb vererõhk. Sabervel hoiab ära angiotensiin-II seondumise nende retseptoritega, põhjustades veresoonte lõõgastumise ja alandab vererõhku. Kõrgvererõhu ja teist tüüpi diabeedi haigetel aeglustab Sabervel neerufunktsiooni halvenemist.

Sabervel'i kasutatakse täiskasvanud patsientidel

- kõrge vererõhu (*essentsiaalse hüpertensiooni*) ravimiseks,
- neerude kaitsmiseks kõrgvererõhu, teist tüüpi suhkurtõve ja laboratoorselt tõestatud neerufunktsiooni kahjustusega haigetel.

2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE SABERVEL'I VÕTMIST

Ärge võtke Sabervel'i

- kui olete **allergiline** (ülitundlik) irbesartaani või Sabervel'i mõne koostisosa suhtes,
- kui **rasedus on kestnud üle 3 kuu** (ka raseduse algul on parem vältida Sabervel'i kasutamist - vt lõiku rasedus).
- kui teil on suhkurtõbi (diabeet) või neerutalitluse häire ja te saate ravi vererõhku langetava ravimiga, mis sisaldab aliskireeni

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Rääkige arstile, kui midagi järgnevast kehtib teie kohta:

- kui teil tekib **sage oksendamine või kõhulahtisus**,
- kui teil on **probleeme neerudega**,
- kui teil on **probleeme südamega**,
- kui te kasutate Sabervel'i seoses **suhkurtõvest tingitud neeruhaigusega**. Sel juhul võib arst määrata teile perioodiliselt vereanalüüsi, eriti vere kaaliumitaseme määramiseks neerufunktsiooni häire korral,
- kui teile **kavandatakse operatsiooni** või **anesteetikumide manustamist**.
- kui te võtate mõnda alljärgnevat ravimit kõrge vererõhu raviks:
- AKE-inhibiitor (näiteks enalapriil, lisinopriil, ramipriil), eriti kui teil on suhkurtõvest tingitud neeruprobleemid.

- aliskireen

Teie arst võib regulaarsete ajavahemike järel kontrollida teie neerutalitlust, vererõhku ja elektrolyütide (nt kaaliumi) sisaldust veres.

Vt ka teavet lõigus „Ärge võtke Sabervel'i ”

Rääkige arstile, kui arvate end olevat rase (või planeerite rasestumist). Raseduse algul ei ole soovitatav Sabervel'i kasutada ning pärast 3 raseduskuud ei tohi seda võtta, sest see võib põhjustada sel ajal kasutades tõsist kahju sündivale lapsele, vt lõiku rasedus.

Kasutamine lastel

Ravimi ohutust ja efektiivsust lastel ja noorukitel (alla 18 aasta) ei ole lõplikult selgitatud ning seetõttu ei tohiks nad seda kasutada.

Muud ravimid ja Sabervel

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mistahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Teie arst võib muuta teie ravimi annust ja/või rakendada teisi ettevaatusabinõusid:

Kui te võtate AKE-inhibiitorit või aliskireeni (vt ka teavet lõikudes „Ärge võtke Sabervel'i“ ja „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“)

Vereanalüüs võib olla vajalik, kui te kasutate:

- kaaliumilisandeid,
- kaaliumi sisaldavaid soolaasendajaid,
- kaaliumi säästvaid ravimeid (nt teatud diureetikumid),
- liitiumi sisaldavaid ravimeid.

Irbesartaani toime võib väheneda, kui võtate valuvaigisteid, mida nimetatakse mittesteroidseteks põletikuvastasteks ravimiteks.

Sabervel'i kasutamine koos toidu ja joogiga

Sabervel'i võib kasutada söögiajast sõltumatult.

Rasedus ja imetamine

Rasedus

Rääkige arstile kui arvate end olevat rase (või planeerite rasestumist). Arst soovib üldjuhul lõpetada Sabervel'i võtmise enne kui rasestute või niipea kui olete jäänud rasedaks ja määrab tavaliselt Sabervel'i asemel mõne teise ravimi, sest Sabervel'i ei soovitata kasutada raseduse algul ning seda ei tohi kasutada pärast 3 raseduskuud, kuna võib põhjustada tõsist kahju sündivale lapsele kasutamisel pärast kolmandat raseduskuud.

Imetamine

Pidage nõu oma arstiga kui toidate last rinnaga või kavatsete alustada rinnaga toitmist. Sabervel'i ei soovitata rinnaga toitvatele emadele ning arst võib soovitada teile mõne muu ravimi kui soovite last rinnaga toita, eriti kui tegemist on vastsündinu või enneaegse imikuga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Sabervel ei tohiks mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Kõrgenenud vererõhu ravi võib siiski mõnikord põhjustada pearinglust ja väsimust. Nende nähtude esinemisel peate enne autojuhtimist või masinate käsitlemist rääkima sellest arstiga.

Oluline teave mõningate Sabervel'i koostisainete kohta

Sabervel sisaldab laktoosi. Kui arst on teile öelnud, et teil esineb mõnede suhkrute (nt laktoosi) talumatus, konsulteerige enne selle ravimi kasutamist arstiga.

3. KUIDAS VÕTTA SABERVEL'I

Võtke Sabervel alati täpselt nii nagu arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kasutamisiis

Sabervel on **suukaudsks kasutamiseks**. Neelake tablett koos piisava koguse vedelikuga (nt ühe klaasi veega). Sabervel'i võib võtta kas koos toiduga või ilma. Võtke oma igapäevane annus igal päeval samal ajal. Oluline on kasutada Sabervel'i nii kaua kuni arst ei ole otsustanud teisiti.

- **Kõrge vererõhuga patsiendid**
Tavaline annus on 150 mg üks kord päevas. Sõltuvalt vererõhu muutusest võib hiljem annuse suurendada 300 mg üks kord päevas.
- **Kõrge vererõhu ja teist tüüpi diabeediga kaasuva neeruhaigusega patsiendid**
Kõrge vererõhu ja teist tüüpi diabeediga patsientidel on kaasuva neeruhaiguse raviks soovitatav säilitusannus 300 mg üks kord päevas.

Eeskätt ravi alguses võib arst soovitada väiksemat annust **hemodialüüsi** saavatele või **üle 75 aasta vanustele patsientidele**.

Maksimaalne vererõhku langetav toime peaks saabuma 4...6 nädalat pärast ravi alustamist.

Kui te võtate Sabervel'i rohkem kui ette nähtud

Kui võtsite kogemata liiga palju tablette, siis peate sellest koheselt arstile teatama.

Lapsed ei tohi Sabervel'i kasutada

Sabervel'i ei tohi anda lastele ja noorukitele vanuses alla 18 aasta. Kui laps neelas mõne tableti, peate sellest koheselt arstile teatama.

Kui te unustate Sabervel'i võtta

Kui unustasite juhuslikult ravimi võtmata, võtke järgmine annus õigel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Nagu kõik ravimid, võib ka Sabervel põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Mõned neist toimetest võivad olla tõsised ja vajada arstiabi.

Nagu teistegi sarnaste ravimite kasutamisel, võib irbesartaani kasutataval patsientidel üksikjuhtudel esineda allergilisi nahareaktsioone (lööve, nõgestõbi) aga ka näopaistetust, huulte ja/või keele turset. Kui arvate, et teil on tekkinud selline kõrvaltoime või tekib hingeldus, **lõpetage Sabervel'i võtmine ja pöörduge koheselt arsti poole.**

Kõrvaltoimete esinemissagedus on määratletud järgnevalt:

Väga sage: vähemalt ühel patsiendil kümnest või sagedamini.

Sage: vähemalt ühel patsiendil 100-st kuid harvem kui ühel 10-st.

Aeg-ajalt: vähemalt ühel patsiendil 1000-st kuid harvem kui ühel 100-st.

Kliinilistes uuringutes esines irbesartaaniga ravitud patsientidel järgmisi kõrvaltoimeid:

- Väga sage: kõrge vererõhu ja teist tüüpi diabeediga kaasuva neeruhaigusega patsientidel võib esineda kaaliumisisalduse suurenemine vereproovis.
- Sage: pearinglus, iiveldus/oksendamine ja väsimus ning lihaste ja südame funktsiooni iseloomustava ensüümi (kreatiniinkinaasi) taseme suurenemine. Kõrge vererõhu ning teist tüüpi diabeediga kaasuva neeruhaigusega patsientidel: pearinglus, eeskätt istuvast või lamavast asendist püsti tõustes, madal vererõhk lamavast või istuvast asendist püsti tõustes, valu liigestes ja lihasvalud ning hemoglobiinisalduse vähenemine punastes verelibledes.
- Aeg-ajalt: südamerütmi kiirenemine, õhetus, köha, kõhulahtisus, seedehäired/kõrvetised, seksuaalelu häired (probleemid seksuaalse võimekusega), valu rinnus.

Mõnedest kõrvaltoimetest on teatatud irbesartaani turuletulekujärgselt. Nendeks teadmata esinemissagedusega kõrvaltoimeteks on: pööritus, peavalu, maitsetundlikkuse muutused, kohin kõrvus, lihaskrambid, liiges- ja lihasvalu, maksatalitluse häired, kaaliumisisalduse suurenemine veres, neerutalitluse häired ja põhiliselt nahal esinev väikeste veresoonte põletik (leukotsütoklastiline vaskuliit). Aeg-ajalt on teataud ikteruse juhtudest (naha ja/või silmavalgete kollaseks muutumine). Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

5. KUIDAS SABERVEL'I SÄILITADA

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage Saberveli pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blisterpakendil pärast Kõlblik kuni. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi

Ravimeid ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. LISAINFO

Mida Sabervel sisaldab

- Toimeaine on irbesartaan. Üks tablett Sabervel 300 mg sisaldab 300 mg irbesartaani.
- Abiained on
Tableti sisu: laktoosmonohüdraat, mikrokristalne tselluloos, naatriumkroskarmelloos ,
Kolloidne veevaba ränidioksiid, hüpromelloos , magneesiumstearaat.
Õhuke polümeerikile: hüpromelloos, titaandioksiid (E171), makrogool 400

Kuidas Sabervel välja näeb ja pakendi sisu

Sabervel 300 mg õhukese polümeerikilega kaetud tabletid on valge nõgus, ümmargune, õhukese polümeerikattega tablett, 11 mm läbimõõduga

Sabervel 300 mg õhukese polümeerikilega kaetud tablette väljastatakse blisterpakendites 28, 56, 90 või 98 kaupa.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja:

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

Tootja:

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

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

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Portfarma ehf.
Tel: +354 534 4030

България

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

Luxembourg/Luxemburg

Portfarma ehf.
Tel: +354 534 4030

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Portfarma ehf.
Tlf: +354 534 4030

Malta

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

Deutschland

Glenmark Arzneimittel GmbH
Tel: +49 8142 44392 0

Nederland

Glenmark Generics B.V.
Tel: 0031 20 5226030

Eesti (Estonia)

Portfarma ehf.
Tel: +354 534 4030

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland**Slovenija**

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

Ísland

Portfarma ehf.
Tel: +354 534 4030

Italia

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

Κύπρος

C.V. MEDILINE LTD
Τηλ: +357 25761699

Latvija

Portfarma ehf.
Tel: +354 534 4030

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Infoleht on viimati kooskõlastatud

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu/>