

DODATAK I
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Sabervel 75 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 75 mg irbesartana
20mg laktoze hidrat u jednoj filmom obloženoj tableti

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bijela, konkavna, okrugla, filmom obložena tableta promjera 7 mm .

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Sabervel je indiciran u odraslih za liječenje esencijalne hipertenzije.

Takoder je indiciran za liječenje bubrežne bolesti u bolesnika s hipertenzijom i šećernom bolesti tipa 2 u sklopu antihipertenzivne terapije (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Uobičajena preporučena početna doza i doza održavanja iznosi 150 mg jedanput na dan, s hranom ili bez nje. Doza od 150 mg Sabervela jedanput na dan općenito osigurava bolju kontrolu krvnog tlaka nego doza od 75 mg u razdoblju od 24 sata. Međutim, može se razmotriti započinjanje terapije dozom od 75 mg, posebice u hemodijaliziranih bolesnika i u bolesnika starijih od 75 godina.

U bolesnika u kojih se bolest ne može dostatno kontrolirati dozom od 150 mg jedanput na dan, doza Sabervela može se povećati na 300 mg ili se mogu dodati drugi antihipertenzivi (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1). Konkretno, dodatak diuretika poput hidroklorotiazida je pokazao da ima aditivni učinak sa Sabervelom (vidjeti dio 4.5.).

U hipertenzivnih bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 liječenje treba započeti sa 150 mg irbesartana jedanput na dan i dozu titirati do 300 mg jedanput na dan, što je doza održavanja koja se preporučuje za liječenje bubrežne bolesti. Dokaz koristi Sabervela na bubrežnu funkciju u hipertenzivnih bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 zasniva se na ispitivanjima u kojima se irbesartan prema potrebi uzimao kao dopuna ostalim antihipertenzivnim lijekovima za postizanje ciljnog krvnog tlaka (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1.).

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega: nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega. U bolesnika na hemodijalizi treba razmotriti započinjanje liječenja nižom početnom dozom (75 mg) (vidjeti dio 4.4.).

Oštećenje funkcije jetre: nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Nema kliničkih iskustava u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

Stariji: iako za bolesnike starije od 75 godina treba razmotriti započinjanje terapije dozom od 75 mg, prilagodba doze obično nije potrebna.

Pedijatrijska populacija: sigurnost primjene i djelotvornost Sabervela u djece u dobi do 18 godina nisu još ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelu 4.8, 5.1 i 5.2, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Način primjene

Za peroralnu primjenu

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari (vidjeti dio 6.1.).

Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4. i 4.6.).

Istodobna primjena Sabervel s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Smanjenje intravaskularnog volumena: simptomatska hipotenzija, posebice nakon prve doze, može se pojaviti u bolesnika s hipovolemijom i/ili hiponatrijemijom zbog snažne diuretske terapije, restriktivske dijeta sa smanjenim unosom soli, proljeva ili povraćanja. Takva stanja treba korigirati prije primjene Sabervela.

Renovaskularna hipertenzija: povećan je rizik od teške hipotenzije i insuficijencije bubrega u bolesnika koji se liječe lijekovima koji utječu na renin-angiotenzinski sustav, a imaju obostranu stenozu bubrežnih arterija ili stenozu arterije u jedinom funkcionalnom bubregu. Iako to još nije potvrđeno za Sabervel, sličan učinak može se očekivati s antagonistima receptora angiotenzina II.

Oštećena funkcija bubrega i transplantacija bubrega: kad Sabervel uzimaju bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega, preporučuje se periodički kontrolirati serumske razine kalija i kreatinina. Nema iskustava s primjenom Sabervela u bolesnika kojima je nedavno transplantiran bubreg.

Hipertenzivni bolesnici sa šećernom bolesti tipa 2 i bubrežnom bolesti: učinak irbesartana na događaje povezane s bubrežima i kardiovaskularnim sustavom nije bio ujednačen u svim podskupinama u analizi rezultata kliničkih ispitivanja bolesnika s uznapredovalom bubrežnom bolesti. Posebice je bio slabije izražen u žena i bolesnika koji nisu bijele rase (vidjeti dio 5.1.).

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka. ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

Hiperkalijemija: kao i kod ostalih lijekova koji djeluju na renin-angiotenzin-aldosteronski sustav, tijekom liječenja Sabervelom može se pojaviti hiperkalijemija, posebice ako je prisutna i oštećena bubrežna funkcija, izražena proteinurija zbog dijabetičke bubrežne bolesti i/ili zatajenje srca. Preporučuje se česta kontrola serumskog kalija u rizičnih bolesnika (vidjeti dio 4.5.).

Litij: ne preporučuje se kombinacija litija i Sabervela (vidjeti dio 4.5.).

Stenoza aortnog ili mitralnog zaliska, opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija: kao što je to slučaj i s ostalim vazodilatatorima, poseban oprez indiciran je u bolesnika s aortnom ili mitralnom stenozom ili opstruktivnom hipertrofičnom kardiomiopatijom.

Primarni aldosteronizam: bolesnici s primarnim hiperaldosteronizmom općenito ne reagiraju na antihipertenzivne lijekove koji djeluju putem inhibicije renin-angiotenzinskog sustava. Stoga se ne preporučuje primjena Sabervela.

Općenito: u bolesnika u kojih vaskularni tonus i funkcija bubrega ovise najviše o aktivnosti renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (npr. bolesnici s teškim kongestivnim zatajenjem srca ili postojećom bolesti bubrega, uključujući stenozu bubrežne arterije), liječenje inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima ili antagonistima receptora angiotenzina II, koji utječu na taj sustav, povezano je s pojavom akutne hipotenzije, azotemije, oligurije i rijetko, akutnim zatajenjem bubrega. Kao i kod bilo kojeg antihipertenziva, prekomjerni pad krvnog tlaka u bolesnika s ishemijskom kardiopatijom ili ishemijskom kardiovaskularnom bolesti može dovesti do infarkta miokarda ili moždanog udara.

Kao što je zapaženo kod inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima, irbesartan i ostali antagonisti angiotenzina očigledno su manje učinkoviti u snižavanju krvnog tlaka u bolesnika crne rase nego u drugih rasa, vjerojatno zbog veće prevalencije stanja niskog renina u populaciji hipertoničara crne rase (vidjeti dio 5.1.).

Trudnoća: tijekom trudnoće ne smiju se uvoditi antagonisti receptora angiotenzina II. Osim ako se nastavak terapije antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću trebaju prijeći na drugu antihipertenzivnu terapiju s utvrđenom sigurnošću primjene u trudnoći. Ako se utvrdi trudnoća, treba odmah prekinuti terapiju antagonistima receptora angiotenzina II te treba, ako je to primjereno, započeti s drugom terapijom (vidjeti dijelove 4.3. i 4.6.).

Laktoza: ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajima nepodnošenja galaktoze, nedostatkom Lapp-laktaze ili malapsorpcijom glukoze-galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

Pedijatrijska populacija: irbesartan je ispitivan na pedijatrijskoj populaciji u dobi od 6 do 16 godina, ali trenutni podaci nisu dostatni da bi podržali proširenje primjene na djecu, sve dok ne budu i daljnji podaci dostupni (vidjeti dijelove 4.8., 5.1. i 5.2.).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Diuretici i drugi antihipertenzivni lijekovi: drugi antihipertenzivi mogu pojačati hipotenzivni učinak irbesartana; irbesartan se, međutim, pokazao sigurnim za primjenu s ostalim antihipertenzivnim lijekovima poput beta blokatora, dugodjelujućih blokatora kalcijevih kanala i tiazida. Prethodno liječenje visokim dozama diuretika može dovesti do smanjenja volumena i rizika od pojave hipotenzije prilikom uvođenja terapije Sabervelom (vidjeti dio 4.4).

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

Nadomjesci kalija i diuretici koji štede kalij: na temelju iskustva s ostalim lijekovima koji utječu na renin-angiotenzinski sustav, istodobno uzimanje diuretika koji štede kalij, nadomjestaka kalija, nadomjestaka soli koji sadrže kalij ili ostalih lijekova koji mogu povećati serumsku razinu kalija (npr. heparin) može izazvati porast serumskog kalija te se stoga ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

Litij: tijekom istodobne primjene litija i inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima zabilježen je reverzibilan porast koncentracije serumskog litija i njegove toksičnosti. Do sada su vrlo rijetko zabilježeni slični učinci s irbesartanom. Ta se kombinacija stoga ne preporučuje (vidjeti dio 4.4). Ako je kombinacija neophodna, preporučuje se pažljiva kontrola serumске razine litija.

Nesteroidni protuupalni lijekovi: kad se antagonisti angiotenzina II primjenjuju istodobno s nesteroidnim protuupalnim lijekovima (tj. selektivnim inhibitorima COX2, acetilsalicilnom kiselinom (> 3 g/dan) i neselektivnim NSAID) moguć je oslabljeni antihipertenzivni učinak.

Kao i s ACE inhibitorima, istodobna primjena antagonista angiotenzina II i nesteroidnih protuupalnih lijekova može povećati rizik od pogoršanja bubrežne funkcije, uključujući moguće akutno zatajenje bubrega i porast serumskog kalija, posebice u bolesnika s već postojećom slabom funkcijom bubrega. Kombinaciju treba primjenjivati s oprezom, posebice u starijih. Bolesnike treba na primjeren način hidrirati te na početku primjene istodobne terapije treba kontrolirati bubrežnu funkciju, kao i periodički nakon toga.

Dodatne informacije o interakcijama irbesartana: u kliničkim ispitivanjima hidroklorotiazid nije utjecao na farmakokinetiku irbesartana. Irbesartan se uglavnom metabolizira pomoću CYP2C9 i u manjoj mjeri glukuronidacijom. Nisu zabilježene značajne farmakokinetičke i farmakodinamičke interakcije kod istodobne primjene irbesartana i varfarina, lijeka koji se metabolizira pomoću CYP2C9. Nisu ispitivani učinci induktora CYP2C9 poput rifampicina na farmakokinetiku irbesartana. Farmakokinetika digoksina nije se promijenila kod istodobne primjene irbesartana.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća:

Uzimanje antagonista receptora angiotenzina II ne preporučuje se tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4), a kontraindicirana je tijekom drugog i trećeg tromjesečja (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).
--

Epidemiološki dokazi koji se odnose na rizik od teratogenog učinka nakon uporabe ACE inhibitora tijekom prvog tromjesečja nisu bili dostatni za donošenje zaključaka; manji porast rizika, međutim, ne može se isključiti. Iako ne postoje kontrolirani epidemiološki podaci o riziku kod primjene antagonista receptora angiotenzina II, slični rizici mogli bi postojati za ovu skupinu lijekova. Osim ako se nastavak terapije antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću trebaju prijeći na drugu antihipertenzivnu terapiju s potvrđenom sigurnošću primjene u trudnoći. Ako se utvrdi trudnoća, mora se odmah prekinuti terapija antagonistima receptora angiotenzina II te treba, ako je to primjereno, uvesti drugu terapiju.

Poznato je da u ljudi terapija antagonistima receptora angiotenzina II tijekom drugog i trećeg tromjesečja izaziva fetotoksičnost (smanjena bubrežna funkcija, oligohidramnion, usporavanje okoštavanja lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalijemija) (vidjeti dio 5.3.).

Ako je došlo do izloženosti antagonistima receptora angiotenzina II od drugog tromjesečja trudnoće nadalje, preporučuje se ultrazvučni pregled funkcije bubrega i lubanje.

Dojenčad čije su majke uzimale antagoniste receptora angiotenzina II treba pažljivo pratiti zbog moguće hipotenzije (također vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Dojenje:

Budući da nema dostupnih podataka o upotrebi Sabervela tijekom dojenja, ne preporučuje se njegova primjena tijekom dojenja i prednost treba dati drugoj terapiji s boljim profilom sigurnosti primjene, osobito kada se doji novorođenče ili nedonošče.

Nije poznato izlučuju li se irbesartan ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko u ljudi. Dostupni farmakodinamski/toksikološki podaci u štakora pokazali su izlučivanje irbesartana ili njegovih metabolita u mlijeko (vidjeti dio 5.3).

Plodnost

Irbesartan nije imao nikakvog utjecaja na plodnost tretiranih štakora i njihovih potomaka do doza koje induciraju prve znakove roditeljske toksičnosti (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Na temelju farmakodinamičkih svojstava, irbesartan ne bi trebao utjecati na te sposobnosti. Prilikom upravljanja vozilima i strojevima potrebno je uzeti u obzir da se tijekom terapije mogu pojaviti omaglica i umor.

4.8 Nuspojave

U placebom kontroliranim ispitivanjima, koja su provedena na bolesnicima s hipertenzijom, ukupna incidencija štetnih događaja nije se razlikovala između skupine koja je uzimala irbesartan (56,2%) i placebo skupine (56,5%). Prekid terapije zbog određenih kliničkih ili laboratorijskih štetnih događaja bio je manje čest u bolesnika liječenih irbesartanom (3,3%) nego u skupini bolesnika koji su primali placebo (4,5%). Incidencija štetnih događaja nije bila povezana s dozom (unutar preporučenog raspona doza), spolom, godinama starosti, rasom ili trajanjem liječenja.

U bolesnika koji boluju od hipertenzije i šećerne bolesti s mikroalbuminurijom, uz normalnu bubrežnu funkciju, prijavljene su ortostatska omaglica i ortostatska hipotenzija kod njih 0,5%, dakle manje često, ali s većom učestalošću nego kod placeba.

Sljedeća tablica prikazuje nuspojave prijavljene u placebom kontroliranim ispitivanjima, u kojima je 1965 hipertenzivnih bolesnika primalo irbesartan. Pojmovi označeni zvjezdicom (*) odnose se na nuspojave koje su dodatno prijavljene u više od 2% dijabetičkih hipertenzivnih bolesnika s kroničnom insuficijencijom bubrega i manifestnom proteinurijom i to s većom učestalosti nego kod placeba.

Učestalost nuspojava u nastavku teksta definira se na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); vrlo rijetko ($< 1/10.000$). U svakoj skupini učestalosti nuspojave su prikazane slijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

Pretrage:

Vrlo često: hiperkalijemija* se javljala češće u bolesnika sa šećernom bolesti liječenih irbesartanom nego u skupini koja je primala placebo. U bolesnika sa šećernom bolesti i hipertenzijom, mikroalbuminurijom i normalnom bubrežnom funkcijom, hiperkalijemija ($\geq 5,5$ mEq/L) se razvila kod 29,4% bolesnika koji su primali 300 mg irbesartana i kod 22% bolesnika

u placebo skupini. U bolesnika sa šećernom bolesti koji su imali povišeni krvni tlak, kroničnu bubrežnu insuficijenciju i manifestnu proteinuriju, hiperkalijemija ($\geq 5,5$ mEq/L) se razvila u 46,3% bolesnika koji su primali irbesartan te u 26,3% bolesnika u placebo skupini.

Često: zabilježen je značajan porast kreatin kinaze u plazmi u 1,7% bolesnika koji su uzimali irbesartan. Niti jedan od tih slučajeva nije povezan s poremećajima mišićno-koštanog sustava koje je bilo moguće utvrditi. Smanjenje razine hemoglobina*, koje nije bilo klinički značajno, zabilježeno je u 1,7% hipertenzivnih bolesnika s uznapredovalom dijabetičkom bubrežnom bolesti koji su primali irbesartan.

Srčani poremećaji:

Manje često: tahikardija

Poremećaji živčanog sustava:

Često: omaglica, ortostatska omaglica*

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja:

Manje često: kašalj

Poremećaji probavnog sustava:

Često: mučnina/povraćanje

Manje često: proljev, dispepsija/žgaravica

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva:

Često: mišićno-koštana bol*

Krvožilni poremećaji:

Često: ortostatska hipotenzija*

Manje često: crvenilo praćeno osjećajem vrućine

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:

Često: umor

Manje često: bol u prsištu

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki:

Manje često: seksualna disfunkcija

Sljedeće dodatne nuspojave prijavljene su nakon stavljanja lijeka u promet; te nuspojave proizlaze iz spontanog prijavljivanja te stoga njihova učestalost nije poznata.

Poremećaji živčanog sustava:

Glavobolja

Poremećaji uha i labirinta:

Tinitus

Poremećaji probavnog sustava:

Disgeuzija

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava:

Oštećena funkcija bubrega, uključujući slučajeve zatajenja bubrega u rizičnoj skupini bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

Leukocitoklastični vaskulitis

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva:

Artralgija, mijalgija (u nekim slučajevima povezana s povećanom koncentracijom kreatin kinaze u plazmi), grčevi mišića

Poremećaji metabolizma i prehrane:

Hiperkalijemija

Poremećaji imunološkog sustava:

Reakcije preosjetljivosti kao što su angioedem, osip, urtikarija

Poremećaji jetre i žuči

Hepatitis, abnormalna funkcija jetre

Pedijatrijska populacija: u trojnoj dvostruko-slijepoj fazi randomizirane studije u koju je bilo uključeno 318 djece i adolescenata s hipertenzijom u dobi od 6 do 16 godina pojavile su se sljedeći štetni događaji povezani s primjenom lijeka: glavobolja (7,9%), hipotenzija (2,2%), omaglica (1,9%), kašalj (0,9%). U otvorenom razdoblju ove studije, u trajanju od 26 tjedana, najčešće opažene laboratorijske abnormalnosti bile su povećana koncentracija kreatinina (6,5%) i povišene vrijednosti CK u 2% djece.

4.9 Predoziranje

Iskustvo je pokazalo da nije bilo toksičnog djelovanja irbesartana u odraslih ljudi koji su bili izloženi dozama do 900 mg/dan tijekom 8 tjedana. Najčešće očekivane manifestacije predoziranja su hipotenzija i tahikardija; zbog predoziranja može se pojaviti i bradikardija. Nema dostupnih specifičnih podataka o liječenju predoziranja Sabervelom. Bolesnika je potrebno pomno nadzirati, a liječenje treba biti potpuno i simptomatsko. Predložene mjere uključuju izazivanje povraćanja i/ili lavažu želuca. Za liječenje predoziranja može biti koristan aktivni ugljen. Irbesartan se ne uklanja hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antagonisti angiotenzina II, čisti.
ATK oznaka: C09C A04

Mehanizam djelovanja: irbesartan je snažan, oralno djelotvoran, selektivni antagonist receptora angiotenzina II (tip AT₁). Očekuje se da blokira sve aktivnosti angiotenzina II posredovane AT₁ receptorom, bez obzira na izvor ili put sinteze angiotenzina II. Selektivni antagonizam receptora angiotenzina II (AT₁) za ishod ima povećanje razine renina u plazmi i razine angiotenzina II te snižavanje koncentracije aldosterona u plazmi. Pri preporučenim dozama irbesartan ne utječe značajno na razinu serumskog kalija. Irbesartan ne inhibira ACE (kininazu II), enzim koji generira angiotenzin-II te degradira bradikinin u neaktivne metabolite. Irbesartan ne treba metaboličku aktivaciju za svoje djelovanje.

Klinička djelotvornost:

Hipertenzija

Irbesartan snižava krvni tlak uz minimalne promjene srčanog ritma. Sniženje krvnog tlaka ovisno je o dozi pri doziranju jedanput na dan, s tendencijom prema platou pri dozi većoj od 300 mg. Doze od 150 do 300 mg jedanput na dan smanjuju krvni tlak u ležećem ili sjedećem položaju u vrijeme najniže

koncentracije u krvi (to jest 24 sata nakon uzimanja doze) i to u prosjeku za 8-13/5-8 mm Hg (sistolčki/dijastolčki) više od placeba.

Najveće sniženje tlaka postiže se unutar 3-6 sati nakon primjene, a učinak sniženog tlaka održava se najmanje 24 sata. U 24 sata snižavanje krvnog tlaka bilo je 60-70% vršnog dijastolčkog i sistolčkog odgovora pri preporučenim dozama. Jednokratno dnevno doziranje od 150 mg tijekom 24 sata pokazuje najniži i prosječni terapijski odgovor sličan doziranju iste ukupne doze dva puta na dan.

Učinak irbesartana na snižavanje krvnog tlaka vidljiv je unutar 1-2 tjedna, s maksimalnim učinkom za 4-6 tjedana od početka terapije. Antihipertenzivni učinci održani su tijekom dugotrajnog liječenja. Nakon prekida liječenja, krvni tlak se postupno vraća na početne vrijednosti. Nije zabilježena pojava veće (*rebound*) hipertenzije.

Ibesartan i tiazidski diuretici imaju aditivan učinak na sniženje krvnog tlaka. U bolesnika koji nisu prikladno kontrolirani samo s ibesartanom, dodatak niske doze hidroklorotiazida (12,5 mg) irbesartanu jedanput na dan rezultira dodatnim placebo prilagođenim sniženjem krvnog tlaka za 7-10/3-6 mm Hg (sistolčki/dijastolčki).

Dob i spol ne utječu na djelotvornost irbesartana. Kao što je to slučaj s ostalim lijekovima koji utječu na renin-angiotenzinski sustav, hipertenzivni bolesnici crne rase slabije reagiraju na monoterapiju irbesartanom. Kada je ibesartan primijenjen istodobno s niskom dozom hidroklorotiazida (npr. 12,5 mg jedanput na dan), antihipertenzivni odgovor u bolesnika crne rase se približio onome u bolesnika bijele rase.

Nema klinički važnog učinka na mokraćnu kiselinu u serumu ili na urinarno izlučivanje mokraćne kiseline.

Pedijatrijska populacija

Smanjenje krvnog tlaka ispitivano je tijekom tri tjedna pri primjeni ciljanih titriranih doza od 0,5 mg/kg (niska doza), 1,5 mg/kg (srednja doza) i 4,5 mg/kg (visoka doza) irbesartana u 318 djece i adolescenata s hipertenzijom ili s rizikom od hipertenzije (šećerna bolest, hipertenzija u povijesti bolesti obitelji) u dobi od 6 do 16 godina. Nakon tri tjedna srednja vrijednost smanjenja krvnog tlaka u odnosu na početne vrijednosti za primarnu varijablu djelotvornosti, sistolčki krvni tlak u sjedećem položaju (sjSKT) kod najniže koncentracije u krvi, iznosila je 11,7 mmHg (niska doza), 9,3 mmHg (srednja doza) i 13,2 mmHg (visoka doza). Nije zapažena značajna razlika između doza. Prilagođena srednja vrijednost promjene dijastolčkog krvnog tlaka u sjedećem položaju (sjDKT) u «najnižoj točki djelovanja» bila je sljedeća: 3,8 mmHg (niska doza), 3,2 mmHg (srednja doza) i 5,6 mmHg (visoka doza). Tijekom sljedeća dva tjedna kada su bolesnici ponovo randomizirani ili na lijek ili na placebo, bolesnici na placebo imali su porast od 2,4 i 2,0 mmHg za sjSKT i sjDKT, u usporedbi s promjenom od +0,1 i -0,3 mmHg za bolesnike na svim dozama irbesartana (vidjeti dio 4.2.).

Hipertenzija i šećerna bolest tipa 2 s bubrežnom bolesti

Klinička studija «Ispitivanje irbesartana u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom» (*Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial, IDNT*) pokazuje da irbesartan smanjuje progresiju bubrežne bolesti u bolesnika s kroničnom bubrežnom insuficijencijom i manifestnom proteinurijom. IDNT je bila dvostruko slijepa, kontrolirana studija morbiditeta i mortaliteta u kojoj su uspoređivani irbesartan, amlodipin i placebo. U 1715 hipertenzivnih bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2, proteinurijom ≥ 900 mg/dan i serumskim kreatininom u rasponu od 1,0 do 3,0 mg/dl ispitivan je dugotrajan učinak irbesartana (prosječno 2,6 godina) na progresiju bubrežne bolesti i svih uzroka mortaliteta. Bolesnici su titrirani od 75 mg do doze održavanja od 300 mg irbesartana, od 2,5 mg do 10 mg amlodipina ili placebo do granice podnošljivosti. Bolesnici u svim liječenim skupinama obično su uzimali između 2 i 4 antihipertenzivna lijeka (npr. diuretike, beta blokatore, alfa blokatore) kako bi postigli unaprijed definirani krvni tlak od $\leq 135/85$ mmHg ili smanjenje sistolčkog tlaka za 10 mmHg ako je početna vrijednost bila > 160 mmHg. U skupini koja je primala placebo 60% bolesnika postiglo je ciljni krvni tlak dok je ta vrijednost bila 76% u skupini koja je primala irbesartan, odnosno 78% u skupini koja je primala amlodipin. Irbesartan značajno snižava relativni rizik u primarnoj kombiniranoj mjeri ishoda udvostručenog serumskog kreatinina, terminalne faze bubrežne bolesti ili svih uzroka mortaliteta. Oko 33% bolesnika u irbesartan skupini dostiglo je primarni složeni studijski ishod za bubrežnu bolest, u usporedbi sa 39% u placebo i 41% u amlodipin skupini [20% smanjenje relativnog rizika u odnosu na placebo ($p=0,024$) i 23% smanjenje

relativnog rizika u usporedbi s amlodipinom ($p=0,006$)]. Kad su se analizirale individualne komponente primarnog ishoda, nisu zabilježeni učinci na sve uzroke smrtnosti, dok je zabilježen pozitivan trend u smanjenju terminalne faze bubrežne bolesti i značajno smanjenje u udvostručavanju serumskog kreatinina.

Za učinak liječenja ocjenjivane su podskupine prema spolu, rasi, dobi, trajanju šećerne bolesti, početnom krvnom tlaku, serumskom kreatininu i izlučivanju albumina. U podskupinama žena i pripadnika crne rase, koji su činili 32% odnosno 26% ukupne populacije u studiji, nisu bili vidljivi povoljni učinci na bubrege, premda to intervali pouzdanosti nisu isključivali. Za sekundarni studijski ishod fatalnih i nefatalnih kardiovaskularnih događaja, u sveukupnoj ispitivanoj populaciji nije bilo razlika između tri skupine, iako je zabilježena povećana incidencija nefatalnog infarkta miokarda u žena i smanjena incidencija nefatalnog infarkta miokarda u muškaraca u skupini koja je primala irbesartan u odnosu na onu koja je primala placebo. Povećana incidencija nefatalnog infarkta miokarda i moždanog udara zabilježena je u žena iz skupine koja je primala irbesartan u odnosu na skupinu koja je primala amlodipin, dok je u sveukupnoj populaciji hospitalizacija zbog srčanog zatajenja bila smanjena. Međutim nije pronađeno odgovarajuće objašnjenje ovih nalaza u žena.

Klinička studija «Učinak irbesartana na mikroalbuminuriju u hipertenzivnih bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 (IRMA 2)» pokazuje da 300 mg irbesartana odgađa progresiju izražene proteinurije u bolesnika s mikroalbuminurijom. IRMA 2 bila je placebo kontrolirana, dvostruko-slijepa studija morbiditeta u 590 bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2, mikroalbuminurijom (30-300 mg/dan) i normalnom bubrežnom funkcijom (serumski kreatinin $\leq 1,5$ mg/dl u muškaraca i $< 1,1$ mg/dl u žena). U studiji su ispitivani dugotrajni učinci (2 godine) irbesartana na progresiju klinički izražene proteinurije (brzina izlučivanja albumina u mokraću (eng. *urinary albumin excretion rate, UAER*) >300 mg/dan i porast u vrijednostima UAER najmanje 30% od početnih vrijednosti). Unaprijed definirani ciljni krvni tlak bio je $\leq 135/85$ mmHg. Dodatni antihipertenzivi (isključujući ACE inhibitore, antagoniste receptora angiotenzina II i dihidropiridinske blokatore kalcijevih kanala) dodavani su prema potrebi kako bi se postigao ciljni krvni tlak. Dok je sličan krvni tlak postignut u svim ispitivanim skupinama, manje bolesnika u skupini koja je primala 300 mg irbesartana (5,2%) dostiglo je ishod manifestne proteinurije u odnosu na skupinu koja je primala placebo (14,9%) ili na skupinu koja je primala 150 mg irbesartana (9,7%), pokazujući smanjenje relativnog rizika za 70% pri primjeni veće doze u odnosu na placebo ($p=0,0004$). Pridruženo poboljšanje brzine glomerularne filtracije nije zabilježeno tijekom prva tri mjeseca liječenja. Smanjenje progresije kliničke proteinurije bilo je vidljivo nakon tri mjeseca i nastavilo se tijekom 2 godine. Regresija do normoalbuminurije (< 30 mg/dan) bila je češća u skupini koja je primala irbesartan 300 mg (34%) nego u skupini koja je primala placebo (21%).

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (eng. ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (eng. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora.

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom. Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (eng. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni

dogadaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nakon peroralne primjene irbesartan se dobro apsorbirao: ispitivanja apsolutne bioraspoloživosti pokazala su vrijednosti oko 60-80%. Istodobno uzimanje s hranom ne utječe značajno na bioraspoloživost irbesartana. Vezivanje za proteine plazme iznosi oko 96%, s neznatnim vezanjem za krvne stanice. Volumen distribucije iznosi 53-93 litre. Nakon oralne ili intravenske primjene ^{14}C irbesartana, 80-85% cirkulirajuće radioaktivnosti u plazmi odnosi se na nepromijenjeni irbesartan. Irbesartan se metabolizira u jetri glukuronidnom konjugacijom i oksidacijom. Glavni cirkulirajući metabolit je irbesartan glukuronid (oko 6%). *In vitro* ispitivanja upućuju da se irbesartan primarno oksidira pomoću enzima CYP2C9 citokroma P450; izoenzim CYP3A4 ima neznatan učinak.

Irbesartan pokazuje linearnu farmakokinetiku proporcionalnu dozi pri rasponu doza od 10 do 600 mg. Zabilježen je neproporcionalan porast u oralnoj apsorpciji pri dozama većima od 600 mg (doza dvostruko veća od maksimalne preporučene doze): mehanizam za ovo je nepoznat. Vršne koncentracije u plazmi postižu se 1,5 do 2 sata nakon oralne primjene. Ukupni tjelesni klirens iznosi 157–176, a bubrežni klirens 3–3,5 ml/min. Krajnje poluvrijeme eliminacije irbesartana iznosi 11–15 sati. Koncentracija u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže postiže se 3 dana nakon uvođenja doziranja jedanput na dan. Ograničena akumulacija irbesartana (< 20%) zabilježena je u plazmi nakon primjene opetovanih doza jedanput na dan. U ispitivanju su zabilježene nešto veće koncentracije irbesartana u plazmi u hipertenzivnih bolesnika. Međutim, nije bilo razlika što se tiče poluvijeka i akumulacije irbesartana. Stoga, nije potrebna prilagodba doziranja u žena. Vrijednosti AUC i C_{\max} irbesartana također su bile nešto veće u starijih ispitanika (≥ 65 godina) u usporedbi s mlađima (18-40 godina). Međutim, terminalni poluvijek nije bio značajno promijenjen. Stoga, nije potrebna prilagodba doze za starije bolesnike.

Irbesartan i njegovi metaboliti eliminiraju se putem žuči i bubrega. Nakon oralne ili i.v. primjene ^{14}C irbesartana, oko 20% radioaktivnosti pojavilo se u mokraći, a ostatak u stolici. Manje od 2% doze izlučuje se u obliku nepromijenjenog irbesartana.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika irbesartana proučavana je tijekom 4 tjedna na 23 djece s hipertenzijom, nakon primjene jednokratne i višekratnih dnevnih doza (2 mg/kg), do maksimalne dnevne doze od 150 mg irbesartana. Od 23 djece, rezultati farmakokinetike za 21 dijete mogli su se usporediti s farmakokinetikom u odraslih (12 djece u dobi iznad 12 godina i 9 djece u dobi od 6 do 12 godina). Rezultati su pokazali da su C_{\max} , AUC i brzine klirensa usporedivi s onima uočenim u odraslih bolesnika koji su uzimali 150 mg irbesartana na dan. Ograničeno nakupljanje irbesartana u plazmi (18%) opaženo je nakon ponovljenog jednodnevnog doziranja.

Oštećena funkcija bubrega: u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom ili u bolesnika na hemodijalizi, farmakokinetički parametri irbesartana nisu bitno promijenjeni. Irbesartan se ne uklanja hemodijalizom.

Oštećena funkcija jetre: u bolesnika s blagom do umjerenom cirozom farmakokinetički parametri irbesartana nisu bitno promijenjeni. Nisu provedena ispitivanja kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nije bilo znakova abnormalne sistemske toksičnosti ili toksičnosti ciljnog organa pri klinički relevantnim dozama. U nekliničkim ispitivanjima sigurnosti primjene, velike doze irbesartana (≥ 250 mg/kg/dan u štakora i ≥ 100 mg/kg/dan u makaki majmuna) uzrokovale su smanjenje parametara crvenih krvnih

stanica (eritrocita, hemoglobina, hematokrita). Pri vrlo visokim dozama (≥ 500 mg/kg/dan) irbesartan je izazvao degenerativne promjene na bubrezima (poput intersticijskog nefritisa, tubularne distenzije, bazofilnih tubula, povećane koncentracije ureje i kreatinina u plazmi) kod štakora i makaki majmuna, što se smatra sekundarnim učinkom, uz hipotenzivni učinak lijeka koji dovodi do smanjenja perfuzije bubrega. Nadalje, irbesartan je izazivao hiperplaziju/hipertrofiju jukstaglomerularnih stanica (u štakora pri dozi od ≥ 90 mg/kg/dan, u makaki majmuna pri dozi od ≥ 10 mg/kg/dan). Sve navedene promjene uzrokovane su farmakološkim djelovanjem irbesartana. Nije izgledno da je, pri terapijskim dozama irbesartana u ljudi, hiperplazija/hipertrofija bubrežnih jukstaglomerularnih stanica od bilo kakve važnosti.

Nije bilo znakova mutagenosti, klastogenosti ili karcinogenosti.

Nije bilo utjecaja na plodnost i reproduksijsku sposobnost u ispitivanjima na mužjacima i ženkama štakora, čak i pri oralnim dozama irbesartana koje katkad uzrokuju roditeljsku toksičnost (od 50 do 650 mg/kg/dan), uključujući i smrtnost pri najvišoj dozi. Nisu zabilježeni značajni učinci na broj žutih tijela, implantate, ili žive fetuse. Irbesartan nije imao učinka na preživljenje, razvoj, ili reproduksijsku sposobnost potomstva. Ispitivanja na životinjama pokazuju da je radioaktivno označeni irbesartan otkriven u štakora i fetusa kunića. Irbesartan se izlučuje u mlijeku kod štakorica.

Ispitivanja irbesartana na životinjama pokazala su prolazne toksične učinke (povećana kavitacija bubrežnog pelvisa, hidroureter ili supkutani edem) u fetusa štakora, koji su se povukli nakon okota. Pobačaj ili rana resorpcija opaženi su u kunića pri dozama koje su uzrokovale značajnu toksičnost kod majke, uključujući i smrtnost. Nisu zabilježeni teratogeni učinci u štakora ili kunića.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

laktoza hidrat
celuloza, mikrokristalična
karmelozanatrij, umrežena
silicijev dioksid, koloidni bezvodni
hipromeloza
magnezijev stearat

Film-ovojnica:

titanijev dioksid (E171)
hipromeloza
makrogol 400

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

4 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Kutije s 28, 56, 90 ili 98 filmom obloženih tableta u PVC/PVDC-aluminij/PVDC blisterima.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakovanja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion str.,
15351 Pallini
Attiki, Grčka
Tel.: +30 210 66 65 067

8. BROJ (EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET/ DATUM OBNOVE ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Datum prvog odobrenja: 13. travnja, 2012.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Podrobnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranicama Europske agencije za lijekove (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Sabervel 150 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 150 mg irbesartana

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

40 mg laktoze hidrat u jednoj filmom obloženoj tableti

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bijela, konkavna, okrugla filmom obložena tableta promjera 9 mm .

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Sabervel je indiciran u odraslih za liječenje esencijalne hipertenzije.

Takoder je indiciran za liječenje bubrežne bolesti u bolesnika s hipertenzijom i šećernom bolesti tipa 2 u sklopu antihipertenzivne terapije (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Uobičajena preporučena početna doza i doza održavanja iznosi 150 mg jedanput na dan, s hranom ili bez nje. Doza od 150 mg Sabervela jedanput na dan općenito osigurava bolju kontrolu krvnog tlaka nego doza od 75 mg u razdoblju od 24 sata. Međutim može se razmotriti započinjanje terapije dozom od 75 mg, posebice u hemodijaliziranih bolesnika i u bolesnika starijih od 75 godina.

U bolesnika u kojih se bolest ne može dostatno kontrolirati dozom od 150 mg jedanput na dan, doza Sabervela može se povećati na 300 mg ili se mogu dodati drugi antihipertenzivi (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1). Konkretno, dodatak diuretika poput hidroklorotiazida je pokazao da ima aditivni učinak sa Sabervelom (vidjeti dio 4.5.).

U hipertenzivnih bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 liječenje treba započeti sa 150 mg irbesartana jedanput na dan i dozu titrirati do 300 mg jedanput na dan, što je doza održavanja koja se preporučuje za liječenje bubrežne bolesti. Dokaz koristi Sabervela na bubrežnu funkciju u hipertenzivnih bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 zasniva se na ispitivanjima u kojima se irbesartan prema potrebi uzimao kao dopuna ostalim antihipertenzivnim lijekovima za postizanje ciljnog krvnog tlaka (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega: nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega. U bolesnika na hemodijalizi treba razmotriti započinjanje liječenja nižom početnom dozom (75 mg) (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije jetre: nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Nema kliničkih iskustava u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

Stariji: iako za bolesnike starije od 75 godina treba razmotriti započinjanje terapije dozom od 75 mg, prilagodba doze obično nije potrebna.

Pedijatrijska populacija: sigurnost primjene i djelotvornost Sabervela u djece u dobi do 18 godina nisu još ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelu 4.8, 5.1 i 5.2, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Način primjene

Za peroralnu primjenu

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari (vidjeti dio 6.1).

Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).

Istodobna primjena Sabervel s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Smanjenje intravaskularnog volumena: simptomatska hipotenzija, posebice nakon prve doze, može se pojaviti u bolesnika s hipovolemijom i/ili hiponatrijemojom zbog snažne diuretske terapije, restriktivske dijeta sa smanjenim unosom soli, proljeva ili povraćanja. Takva stanja treba korigirati prije primjene Sabervela.

Renovaskularna hipertenzija: povećan je rizik od teške hipotenzije i insuficijencije bubrega u bolesnika koji se liječe lijekovima koji utječu na renin-angiotenzinski sustav, a imaju obostranu stenozu bubrežnih arterija ili stenozu arterije u jedinom funkcionalnom bubregu. Iako to još nije potvrđeno za Sabervel, sličan učinak može se očekivati s antagonistima receptora angiotenzina II.

Oštećena funkcija bubrega i transplantacija bubrega: kad Sabervel uzimaju bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega, preporučuje se periodički kontrolirati serumske razine kalija i kreatinina. Nema iskustava s primjenom Sabervela u bolesnika kojima je nedavno transplantiran bubreg.

Hipertenzivni bolesnici sa šećernom bolesti 2 i bubrežnom bolesti: učinak irbesartana na događaje povezane s bubrežima i kardiovaskularnim sustavom nije bio ujednačen u svim podskupinama u analizi rezultata kliničkih ispitivanja bolesnika s uznapredovalom bubrežnom bolesti. Posebice je bio slabije izražen u žena i bolesnika koji nisu bijele rase (vidjeti dio 5.1).

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka. ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

Hiperkalijemija: kao i kod ostalih lijekova koji djeluju na renin-angiotenzin-aldosteronski sustav, tijekom liječenja Sabervelom može se pojaviti hiperkalijemija, posebice ako je prisutna i oštećena bubrežna funkcija, izražena proteinurija zbog dijabetičke bubrežne bolesti i/ili zatajenja srca. Preporučuje se česta kontrola serumskog kalija u rizičnih bolesnika (vidjeti dio 4.5.).

Litij: ne preporučuje se kombinacija litija i Sabervela (vidjeti dio 4.5).

Stenoza aortnog ili mitralnog zaliska, opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija: kao što je to slučaj i s ostalim vazodilatatorima, poseban oprez indiciran je u bolesnika s aortnom ili mitralnom stenozom ili opstruktivnom hipertrofičnom kardiomiopatijom.

Primarni aldosteronizam: bolesnici s primarnim hiperaldosteronizmom općenito ne reagiraju na antihipertenzivne lijekove koji djeluju putem inhibicije renin-angiotenzinskog sustava. Stoga se ne preporučuje primjena Sabervela.

Općenito: u bolesnika u kojih vaskularni tonus i funkcija bubrega ovise najviše o aktivnosti renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (npr. bolesnici s teškim kongestivnim zatajenjem srca ili postojećom bolesti bubrega, uključujući stenozu bubrežne arterije), liječenje inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima ili antagonistima receptora angiotenzina II, koji utječu na taj sustav, povezano je s pojavom akutne hipotenzije, azotemije, oligurije i rijetko, akutnim zatajenjem bubrega. Kao i kod bilo kojeg antihipertenziva, prekomjerni pad krvnog tlaka u bolesnika s ishemijskom kardiopatijom ili ishemijskom kardiovaskularnom bolesti može dovesti do infarkta miokarda ili moždanog udara.

Kao što je zapaženo kod inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima, irbesartan i ostali antagonisti angiotenzina očigledno su manje učinkoviti u snižavanju krvnog tlaka u bolesnika crne rase nego u drugih rasa, vjerojatno zbog veće prevalencije stanja niskog renina u populaciji hipertoničara crne rase (vidjeti dio 5.1.).

Trudnoća: tijekom trudnoće ne smiju se uvoditi antagonisti receptora angiotenzina II. Osim ako se nastavak terapije antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću trebaju prijeći na drugu antihipertenzivnu terapiju s utvrđenom sigurnošću primjene u trudnoći. Ako se utvrdi trudnoća, treba odmah prekinuti terapiju antagonistima receptora angiotenzina II te treba, ako je to primjereno, započeti s drugom terapijom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

Laktoza: ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajima nepodnošenja galaktoze, nedostatkom Lapp-laktaze ili malapsorpcijom glukoze-galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

Pedijatrijska populacija: irbesartan je ispitivan na pedijatrijskoj populaciji u dobi od 6 do 16 godina, ali trenutni podaci nisu dostatni da bi podržali proširenje primjene na djecu, sve dok ne budu i daljnji podaci dostupni (vidjeti dijelove 4.8., 5.1. i 5.2.).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Diuretici i drugi antihipertenzivni lijekovi: drugi antihipertenzivi mogu pojačati hipotenzivni učinak irbesartana; irbesartan se, međutim, pokazao sigurnim za primjenu s ostalim antihipertenzivnim lijekovima poput beta blokatora, dugodjelujućih blokatora kalcijevih kanala i tiazida. Prethodno liječenje visokim dozama diuretika može dovesti do smanjenja volumena i rizika od pojave hipotenzije prilikom uvođenja terapije Sabervelom (vidjeti dio 4.4.).

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

Nadomjestci kalija i diuretici koji štede kalij: na temelju iskustva s ostalim lijekovima koji utječu na renin-angiotenzinski sustav, istodobno uzimanje diuretika koji štede kalij, nadomjestaka kalija, nadomjestaka soli koji sadrže kalij ili ostalih lijekova koji mogu povećati serumsku razinu kalija (npr. heparin) može izazvati porast serumskog kalija te se stoga ne preporučuje (vidjeti dio 4.4.).

Litij: tijekom istodobne primjene litija i inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima zabilježen je reverzibilan porast koncentracije serumskog litija i njegove toksičnosti. Do sada su vrlo rijetko zabilježeni slični učinci s irbesartanom. Ta se kombinacija, stoga, ne preporučuje (vidjeti dio 4.4.). Ako je kombinacija neophodna, preporučuje se pažljiva kontrola serumске razine litija.

Nesteroidni protuupalni lijekovi: kad se antagonisti angiotenzina II primjenjuju istodobno s nesteroidnim protuupalnim lijekovima (tj. selektivnim inhibitorima COX2, acetilsalicilnom kiselinom (> 3 g/dan) i neselektivnim NSAID) moguć je oslabljeni antihipertenzivni učinak.

Kao i s ACE inhibitorima, istodobna primjena antagonista angiotenzina II i nesteroidnih protuupalnih lijekova može povećati rizik od pogoršanja bubrežne funkcije, uključujući moguće akutno zatajenje bubrega i porast serumskog kalija, posebice u bolesnika s već postojećom slabom funkcijom bubrega. Kombinaciju treba primjenjivati s oprezom, posebice u starijih. Bolesnike treba na primjeren način hidrirati te na početku primjene istodobne terapije treba kontrolirati bubrežnu funkciju, kao i periodički nakon toga.

Dodatne informacije o interakcijama irbesartana: u kliničkim ispitivanjima hidroklorotiazid nije utjecao na farmakokinetiku irbesartana. Irbesartan se uglavnom metabolizira pomoću CYP2C9 i u manjoj mjeri glukuronidacijom. Nisu zabilježene značajne farmakokinetičke i farmakodinamičke interakcije kod istodobne primjene irbesartana i varfarina, lijeka koji se metabolizira pomoću CYP2C9. Nisu ispitivani učinci induktora CYP2C9 poput rifampicina na farmakokinetiku irbesartana. Farmakokinetika digoksina nije se promijenila kod istodobne primjene irbesartana.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća:

Uzimanje antagonista receptora angiotenzina II ne preporučuje se tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4), a kontraindicirana je tijekom drugog i trećeg tromjesečja (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Epidemiološki dokazi koji se odnose na rizik od teratogenog učinka nakon uporabe ACE inhibitora tijekom prvog tromjesečja nisu bili dostatni za donošenje zaključaka; manji porast rizika, međutim, ne može se isključiti. Iako ne postoje kontrolirani epidemiološki podaci o riziku kod primjene antagonista receptora angiotenzina II, slični rizici mogli bi postojati za ovu skupinu lijekova. Osim ako se nastavak terapije antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću trebaju prijeći na drugu antihipertenzivnu terapiju s potvrđenom sigurnošću primjene u trudnoći. Ako se utvrdi trudnoća, mora se odmah prekinuti terapija antagonistima receptora angiotenzina II te treba, ako je to primjereno, uvesti drugu terapiju.

Poznato je da u ljudi terapija antagonistima receptora angiotenzina II tijekom drugog i trećeg tromjesečja izaziva fetotoksičnost (smanjena bubrežna funkcija, oligohidramnion, usporavanje okoštavanja lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalijemija) (vidjeti dio 5.3).

Ako je došlo do izloženosti antagonistima receptora angiotenzina II od drugog tromjesečja trudnoće nadalje, preporučuje se ultrazvučni pregled funkcije bubrega i lubanje.

Dojenčad čije su majke uzimale antagoniste receptora angiotenzina II treba pažljivo pratiti zbog moguće hipotenzije (također vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Dojenje:

Budući da nema dostupnih podataka o upotrebi Sabervela tijekom dojenja, ne preporučuje se njegova primjena tijekom dojenja i prednost treba dati drugoj terapiji s boljim profilom sigurnosti primjene, osobito kada se doji novorođenče ili nedonošče.

Nije poznato izlučuju li se irbesartan ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko u ljudi. Dostupni farmakodinamski/toksikološki podaci u štakora pokazali su izlučivanje irbesartana ili njegovih metabolita u mlijeko (vidjeti dio 5.3).

Plodnost

Irbesartan nije imao nikakvog utjecaja na plodnost tretiranih štakora i njihovih potomaka do doza koje induciraju prve znakove roditeljske toksičnosti (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Na temelju farmakodinamičkih svojstava, irbesartan ne bi trebao utjecati na te sposobnosti. Prilikom upravljanja vozilima i strojevima potrebno je uzeti u obzir da se tijekom terapije mogu pojaviti omaglica i umor.

4.8 Nuspojave

U placebom kontroliranim ispitivanjima, koja su provedena na bolesnicima s hipertenzijom, ukupna incidencija štetnih događaja nije se razlikovala između skupine koja je uzimala irbesartan (56,2%) i placebo skupine (56,5%). Prekid terapije zbog određenih kliničkih ili laboratorijskih štetnih događaja bio je manje čest u bolesnika liječenih irbesartanom (3,3%) nego u skupini bolesnika koji su primali placebo (4,5%). Incidencija štetnih događaja nije bila povezana s dozom (unutar preporučenog raspona doza), spolom, godinama starosti, rasom ili trajanjem liječenja.

U bolesnika koji boluju od hipertenzije i šećerne bolesti s mikroalbuminurijom, uz normalnu bubrežnu funkciju, prijavljene su ortostatska omaglica i ortostatska hipotenzija kod njih 0,5%, dakle manje često, ali s većom učestalošću nego kod placeba.

Sljedeća tablica prikazuje nuspojave prijavljene u placebom kontroliranim ispitivanjima, u kojima je 1965 hipertenzivnih bolesnika primalo irbesartan. Pojmovi označeni zvjezdicom (*) odnose se na nuspojave koje su dodatno prijavljene u više od 2% dijabetičkih hipertenzivnih bolesnika s kroničnom insuficijencijom bubrega i manifestnom proteinurijom i to s većom učestalosti nego kod placeba.

Učestalost nuspojava u nastavku teksta definira se na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); vrlo rijetko ($< 1/10.000$). U svakoj skupini učestalosti nuspojave su prikazane slijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

Pretrage:

Vrlo često: hiperkalijemija* se javljala češće u bolesnika sa šećernom bolesti liječenih irbesartanom nego u skupini koja je primala placebo. U bolesnika sa šećernom bolesti i hipertenzijom, mikroalbuminurijom i normalnom bubrežnom funkcijom, hiperkalijemija ($\geq 5,5$ mEq/L) se razvila kod 29,4% bolesnika koji su primali 300 mg

irbesartana i kod 22% bolesnika u placebo skupini. U bolesnika sa šećernom bolesti koji su imali povišeni krvni tlak, kroničnu bubrežnu insuficijenciju i manifestnu proteinuriju, hiperkalijemija ($\geq 5,5$ mEq/L) se razvila u 46,3% bolesnika koji su primali irbesartan te u 26,3% bolesnika u placebo skupini.

Često: zabilježen je značajan porast kreatin kinaze u plazmi u 1,7% bolesnika koji su uzimali irbesartan. Niti jedan od tih slučajeva nije povezan s poremećajima mišićno-koštanog sustava koje je bilo moguće utvrditi. Smanjenje razine hemoglobina*, koje nije bilo klinički značajno, zabilježeno je u 1,7% hipertenzivnih bolesnika s uznapredovalom dijabetičkom bubrežnom bolesti koji su primali irbesartan.

Srčani poremećaji:

Manje često: tahikardija

Poremećaji živčanog sustava:

Često: omaglica, ortostatska omaglica*

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja:

Manje često: kašalj

Poremećaji probavnog sustava:

Često: mučnina/povraćanje

Manje često: proljev, dispepsija/žgaravica

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva:

Često: mišićno-koštana bol*

Krvožilni poremećaji:

Često: ortostatska hipotenzija*

Manje često: crvenilo praćeno osjećajem vrućine

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:

Često: umor

Manje često: bol u prsištu

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki:

Manje često: seksualna disfunkcija

Sljedeće dodatne nuspojave prijavljene su nakon stavljanja lijeka u promet; te nuspojave proizlaze iz spontanog prijavljivanja te stoga njihova učestalost nije poznata.

Poremećaji živčanog sustava:

Glavobolja

Poremećaji uha i labirinta:

Tinitus

Poremećaji probavnog sustava:

Disgeuzija

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava:

Oštećena funkcija bubrega, uključujući slučajeve zatajenja bubrega u rizičnoj skupini bolesnika (vidjeti dio 4.4.).

Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

Leukocitoklastični vaskulitis

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva:

Artralgija, mialgija (u nekim slučajevima povezana s povećanom koncentracijom kreatin kinaze u plazmi), grčevi mišića

Poremećaji metabolizma i prehrane:

Hiperkalijemija

Poremećaji imunološkog sustava:

Reakcije preosjetljivosti kao što su angioedem, osip i urtikarija

Poremećaji jetre i žuči

Hepatitis, abnormalna funkcija jetre

Pedijatrijska populacija: u trojnoj dvostruko-slijepoj fazi randomizirane studije u koju je bilo uključeno 318 djece i adolescenata s hipertenzijom u dobi od 6 do 16 godina pojavile su se sljedeći štetni događaji povezani s primjenom lijeka: glavobolja (7,9%), hipotenzija (2,2%), omaglica (1,9%), kašalj (0,9%). U otvorenom razdoblju ove studije, u trajanju od 26 tjedana, najčešće opažene laboratorijske abnormalnosti bile su povećana koncentracija kreatinina (6,5%) i povišene vrijednosti CK u 2% djece.

4.9 Predoziranje

Iskustvo je pokazalo da nije bilo toksičnog djelovanja irbesartana u odraslih ljudi koji su bili izloženi dozama do 900 mg/dan tijekom 8 tjedana. Najčešće očekivane manifestacije predoziranja su hipotenzija i tahikardija; zbog predoziranja može se pojaviti i bradikardija. Nema dostupnih specifičnih podataka o liječenju predoziranja Sabervelom. Bolesnika je potrebno pomno nadzirati, a liječenje treba biti potpuno i simptomatsko. Predložene mjere uključuju izazivanje povraćanja i/ili lavažu želuca. Za liječenje predoziranja može biti koristan aktivni ugljen. Irbesartan se ne uklanja hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antagonisti angiotenzina II, čisti.
ATK oznaka: C09C A04

Mehanizam djelovanja: irbesartan je snažan, oralno djelotvoran, selektivni antagonist receptora angiotenzina II (tip AT₁). Očekuje se da blokira sve aktivnosti angiotenzina II posredovane AT₁ receptorom, bez obzira na izvor ili put sinteze angiotenzina II. Selektivni antagonizam receptora angiotenzina II (AT₁) za ishod ima povećanje razine renina u plazmi i razine angiotenzina II te snižavanje koncentracije aldosterona u plazmi. Pri preporučenim dozama irbesartan ne utječe značajno na razinu serumskog kalija. Irbesartan ne inhibira ACE (kininazu II), enzim koji generira angiotenzin-II te degradira bradikinin u neaktivne metabolite. Irbesartan ne treba metaboličku aktivaciju za svoje djelovanje.

Klinička djelotvornost:

Hipertenzija

Irbesartan snižava krvni tlak uz minimalne promjene srčanog ritma. Sniženje krvnog tlaka ovisno je o dozi pri doziranju jedanput na dan, s tendencijom prema platou pri dozi većoj od 300 mg. Doze od 150 do 300 mg jedanput na dan smanjuju krvni tlak u ležećem ili sjedećem položaju u vrijeme najniže

koncentracije u krvi (to jest 24 sata nakon uzimanja doze) i to u prosjeku za 8-13/5-8 mm Hg (sistolčki/dijastolčki) više od placeba.

Najveće sniženje tlaka postiže se unutar 3-6 sati nakon primjene, a učinak sniženog tlaka održava se najmanje 24 sata. U 24 sata snižavanje krvnog tlaka bilo je 60-70% vršnog dijastolčkog i sistolčkog odgovora pri preporučenim dozama. Jednokratno dnevno doziranje od 150 mg tijekom 24 sata pokazuje najniži i prosječni terapijski odgovor sličan doziranju iste ukupne doze dva puta na dan.

Učinak irbesartana na snižavanje krvnog tlaka vidljiv je unutar 1-2 tjedna, s maksimalnim učinkom za 4-6 tjedana od početka terapije. Antihipertenzivni učinci održani su tijekom dugotrajnog liječenja. Nakon prekida liječenja, krvni tlak se postupno vraća na početne vrijednosti. Nije zabilježena pojava veće (*rebound*) hipertenzije.

Ibesartan i tiazidski diuretici imaju aditivan učinak na sniženje krvnog tlaka. U bolesnika koji nisu prikladno kontrolirani samo s ibesartanom, dodatak niske doze hidroklorotiazida (12,5 mg) irbesartanu jedanput na dan rezultira dodatnim placebo prilagođenim sniženjem krvnog tlaka za 7-10/3-6 mm Hg (sistolčki/dijastolčki).

Dob i spol ne utječu na djelotvornost irbesartana. Kao što je to slučaj s ostalim lijekovima koji utječu na renin-angiotenzinski sustav, hipertenzivni bolesnici crne rase slabije reagiraju na monoterapiju irbesartanom. Kada je ibesartan primijenjen istodobno s niskom dozom hidroklorotiazida (npr. 12,5 mg jedanput na dan), antihipertenzivni odgovor u bolesnika crne rase se približio onome u bolesnika bijele rase.

Nema klinički važnog učinka na mokraćnu kiselinu u serumu ili na urinarno izlučivanje mokraćne kiseline.

Pedijatrijska populacija

Smanjenje krvnog tlaka ispitivano je tijekom tri tjedna pri primjeni ciljanih titriranih doza od 0,5 mg/kg (niska doza), 1,5 mg/kg (srednja doza) i 4,5 mg/kg (visoka doza) irbesartana u 318 djece i adolescenata s hipertenzijom ili s rizikom od hipertenzije (šećerna bolest, hipertenzija u povijesti bolesti obitelji) u dobi od 6 do 16 godina. Nakon tri tjedna srednja vrijednost smanjenja krvnog tlaka u odnosu na početne vrijednosti za primarnu varijablu djelotvornosti, sistolčki krvni tlak u sjedećem položaju (sjSKT) kod najniže koncentracije u krvi, iznosila je 11,7 mmHg (niska doza), 9,3 mmHg (srednja doza) i 13,2 mmHg (visoka doza). Nije zapažena značajna razlika između doza. Prilagođena srednja vrijednost dijastolčkog krvnog tlaka u sjedećem položaju (sjDKT) u «najnižoj točki djelovanja» bila je sljedeća: 3,8 mmHg (niska doza), 3,2 mmHg (srednja doza) i 5,6 mmHg (visoka doza). Tijekom sljedeća dva tjedna kada su bolesnici ponovo randomizirani ili na lijek ili na placebo, bolesnici na placebo imali su porast od 2,4 i 2,0 mmHg za sjSKT i sjDKT, u usporedbi s promjenom od +0,1 i -0,3 mmHg za bolesnike na svim dozama irbesartana (vidjeti dio 4.2.).

Hipertenzija i šećerna bolest tipa 2 s bubrežnom bolesti

Klinička studija «Ispitivanje irbesartana u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom» (*Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial*, IDNT) pokazuje da irbesartan smanjuje progresiju bubrežne bolesti u bolesnika s kroničnom bubrežnom insuficijencijom i manifestnom proteinurijom. IDNT je bila dvostruko slijepa, kontrolirana studija morbiditeta i mortaliteta u kojoj su uspoređivani irbesartan, amlodipin i placebo. U 1715 hipertenzivnih bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2, proteinurijom ≥ 900 mg/dan i serumskim kreatininom u rasponu od 1,0 do 3,0 mg/dl ispitivan je dugotrajan učinak irbesartana (prosječno 2,6 godina) na progresiju bubrežne bolesti i svih uzroka mortaliteta. Bolesnici su titrirani od 75 mg do doze održavanja od 300 mg irbesartana, od 2,5 mg do 10 mg amlodipina ili placebo do granice podnošljivosti. Bolesnici u svim liječenim skupinama obično su uzimali između 2 i 4 antihipertenzivna lijeka (npr. diuretike, beta blokatore, alfa blokatore) kako bi postigli unaprijed definirani krvni tlak od $\leq 135/85$ mmHg ili smanjenje sistolčkog tlaka za 10 mmHg ako je početna vrijednost bila > 160 mmHg. U skupini koja je primala placebo 60% bolesnika postiglo je ciljni krvni tlak dok je ta vrijednost bila 76% u skupini koja je primala irbesartan, odnosno 78% u skupini koja je primala amlodipin. Irbesartan značajno snižava relativni rizik u primarnoj kombiniranoj mjeri ishoda udvostručenog serumskog kreatinina, terminalne faze bubrežne bolesti ili svih uzroka mortaliteta. Oko 33% bolesnika u irbesartan skupini dostiglo je primarni složeni studijski ishod za bubrežnu bolest, u usporedbi sa 39% u placebo i 41% u amlodipin skupini [20% smanjenje relativnog rizika u odnosu na placebo ($p=0,024$) i 23% smanjenje

relativnog rizika u usporedbi s amlodipinom ($p=0,006$]). Kad su se analizirale individualne komponente primarnog ishoda, nisu zabilježeni učinci na sve uzroke smrtnosti, dok je zabilježen pozitivan trend u smanjenju terminalne faze bubrežne bolesti i značajno smanjenje u udvostručavanju serumskog kreatinina.

Za učinak liječenja ocjenjivane su podskupine prema spolu, rasi, dobi, trajanju šećerne bolesti, početnom krvnom tlaku, serumskom kreatininu i izlučivanju albumina. U podskupinama žena i pripadnika crne rase, koji su činili 32% odnosno 26% ukupne populacije u studiji, nisu bili vidljivi povoljni učinci na bubrege, premda to intervali pouzdanosti nisu isključivali. Za sekundarni studijski ishod fatalnih i nefatalnih kardiovaskularnih događaja, u sveukupnoj ispitivanoj populaciji nije bilo razlika između tri skupine, iako je zabilježena povećana incidencija nefatalnog infarkta miokarda u žena i smanjena incidencija nefatalnog infarkta miokarda u muškaraca u skupini koja je primala irbesartan u odnosu na onu koja je primala placebo. Povećana incidencija nefatalnog infarkta miokarda i moždanog udara zabilježena je u žena iz skupine koja je primala irbesartan u odnosu na skupinu koja je primala amlodipin, dok je u sveukupnoj populaciji hospitalizacija zbog srčanog zatajenja bila smanjena. Međutim nije pronađeno odgovarajuće objašnjenje ovih nalaza u žena.

Klinička studija «Učinak irbesartana na mikroalbuminuriju u hipertenzivnih bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 (IRMA 2)» pokazuje da 300 mg irbesartana odgađa progresiju izražene proteinurije u bolesnika s mikroalbuminurijom. IRMA 2 bila je placebo kontrolirana, dvostruko-slijepa studija morbiditeta u 590 bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2, mikroalbuminurijom (30-300 mg/dan) i normalnom bubrežnom funkcijom (serumski kreatinin $\leq 1,5$ mg/dl u muškaraca i $< 1,1$ mg/dl u žena). U studiji su ispitivani dugotrajni učinci (2 godine) irbesartana na progresiju klinički izražene proteinurije (brzina izlučivanja albumina u mokraću (engl. *urinary albumin excretion rate, UAER*) >300 mg/dan i porast u vrijednostima UAER najmanje 30% od početnih vrijednosti). Unaprijed definirani ciljni krvni tlak bio je $\leq 135/85$ mmHg. Dodatni antihipertenzivi (isključujući ACE inhibitore, antagoniste receptora angiotenzina II i dihidropiridinske blokatore kalcijevih kanala) dodavani su prema potrebi kako bi se postigao ciljni krvni tlak. Dok je sličan krvni tlak postignut u svim ispitivanim skupinama, manje bolesnika u skupini koja je primala 300 mg irbesartana (5,2%) dostiglo je ishod manifestne proteinurije u odnosu na skupinu koja je primala placebo (14,9%) ili na skupinu koja je primala 150 mg irbesartana (9,7%), pokazujući smanjenje relativnog rizika za 70% pri primjeni veće doze u odnosu na placebo ($p=0,0004$). Pridruženo poboljšanje brzine glomerularne filtracije nije zabilježeno tijekom prva tri mjeseca liječenja. Smanjenje progresije kliničke proteinurije bilo je vidljivo nakon tri mjeseca i nastavilo se tijekom 2 godine. Regresija do normoalbuminurije (< 30 mg/dan) bila je češća u skupini koja je primala irbesartan 300 mg (34%) nego u skupini koja je primala placebo (21%).

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (eng. ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (eng. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora.

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom. Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (eng. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni

dogadaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nakon peroralne primjene irbesartan se dobro apsorbirao: ispitivanja apsolutne bioraspoloživosti pokazala su vrijednosti oko 60-80%. Istodobno uzimanje s hranom ne utječe značajno na bioraspoloživost irbesartana. Vezivanje za proteine plazme iznosi oko 96%, s neznatnim vezanjem za krvne stanice. Volumen distribucije iznosi 53-93 litre. Nakon peroralne ili intravenske primjene ^{14}C irbesartana, 80-85% cirkulirajuće radioaktivnosti u plazmi odnosi se na nepromijenjeni irbesartan. Irbesartan se metabolizira u jetri glukuronidnom konjugacijom i oksidacijom. Glavni cirkulirajući metabolit je irbesartan glukuronid (oko 6%). *In vitro* ispitivanja upućuju da se irbesartan primarno oksidira pomoću enzima CYP2C9 citokroma P450; izoenzim CYP3A4 ima neznatan učinak.

Irbesartan pokazuje linearnu farmakokinetiku proporcionalnu dozi pri rasponu doza od 10 do 600 mg. Zabilježen je neproporcionalan porast u oralnoj apsorpciji pri dozama većima od 600 mg (doza dvostruko veća od maksimalne preporučene doze): mehanizam za ovo je nepoznat. Vršne koncentracije u plazmi postižu se 1,5 do 2 sata nakon oralne primjene. Ukupni tjelesni klirens iznosi 157–176, a bubrežni klirens 3–3,5 ml/min. Krajnje poluvrijeme eliminacije irbesartana iznosi 11–15 sati. Koncentracija u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže postiže se 3 dana nakon uvođenja doziranja jedanput na dan. Ograničena akumulacija irbesartana (< 20%) zabilježena je u plazmi nakon primjene opetovanih doza jedanput na dan. U ispitivanju su zabilježene nešto veće koncentracije irbesartana u plazmi u hipertenzivnih bolesnika. Međutim, nije bilo razlika što se tiče poluvijeka i akumulacije irbesartana. Stoga, nije potrebna prilagodba doziranja u žena. Vrijednosti AUC i C_{\max} irbesartana također su bile nešto veće u starijih ispitanika (≥ 65 godina) u usporedbi s mlađima (18-40 godina). Međutim terminalni poluvijek nije bio značajno promijenjen. Stoga, nije potrebna prilagodba doze za starije bolesnike.

Irbesartan i njegovi metaboliti eliminiraju se putem žuči i bubrega. Nakon oralne ili i.v. primjene ^{14}C irbesartana, oko 20% radioaktivnosti pojavilo se u mokraći, a ostatak u stolici. Manje od 2% doze izlučuje se u obliku nepromijenjenog irbesartana.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika irbesartana proučavana je tijekom 4 tjedna na 23 djece s hipertenzijom, nakon primjene jednokratne i višekratnih dnevnih doza (2 mg/kg), do maksimalne dnevne doze od 150 mg irbesartana. Od 23 djece, rezultati farmakokinetike za 21 dijete mogli su se usporediti s farmakokinetikom u odraslih (12 djece u dobi iznad 12 godina i 9 djece u dobi od 6 do 12 godina). Rezultati su pokazali da su C_{\max} , AUC i brzine klirensa usporedivi s onima uočenim u odraslih bolesnika koji su uzimali 150 mg irbesartana na dan. Ograničeno nakupljanje irbesartana u plazmi (18%) opaženo je nakon ponovljenog jednodnevnog doziranja.

Oštećena funkcija bubrega: u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom ili u bolesnika na hemodijalizi, farmakokinetički parametri irbesartana nisu bitno promijenjeni. Irbesartan se ne uklanja hemodijalizom.

Oštećena funkcija jetre: u bolesnika s blagom do umjerenom cirozom farmakokinetički parametri irbesartana nisu bitno promijenjeni. Nisu provedena ispitivanja kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nije bilo znakova abnormalne sistemske toksičnosti ili toksičnosti ciljnog organa pri klinički relevantnim dozama. U nekliničkim ispitivanjima sigurnosti primjene, velike doze irbesartana (≥ 250 mg/kg/dan u štakora i ≥ 100 mg/kg/dan u makaki majmuna) uzrokovale su smanjenje parametara crvenih krvnih

stanica (eritrocita, hemoglobina, hematokrita). Pri vrlo visokim dozama (≥ 500 mg/kg/dan) irbesartan je izazvao degenerativne promjene na bubrezima (poput intersticijskog nefritisa, tubularne distenzije, bazofilnih tubula, povećane koncentracije ureje i kreatinina u plazmi) kod štakora i makaki majmuna, što se smatra sekundarnim učinkom, uz hipotenzivni učinak lijeka koji dovodi do smanjenja perfuzije bubrega. Nadalje, irbesartan je izazivao hiperplaziju/hipertrofiju jukstaglomerularnih stanica (u štakora pri dozi od ≥ 90 mg/kg/dan, u makaki majmuna pri dozi od ≥ 10 mg/kg/dan). Sve navedene promjene uzrokovane su farmakološkim djelovanjem irbesartana. Nije izgledno da je, pri terapijskim dozama irbesartana u ljudi, hiperplazija/hipertrofija bubrežnih jukstaglomerularnih stanica od bilo kakve važnosti.

Nije bilo znakova mutagenosti, klastogenosti ili karcinogenosti.

Nije bilo utjecaja na plodnost i reproduksijsku sposobnost u ispitivanjima na mužjacima i ženkama štakora, čak i pri oralnim dozama irbesartana koje katkad uzrokuju roditeljsku toksičnost (od 50 do 650 mg/kg/dan), uključujući i smrtnost pri najvišoj dozi. Nisu zabilježeni značajni učinci na broj žutih tijela, implantate, ili žive fetuse. Irbesartan nije imao učinka na preživljenje, razvoj, ili reproduksijsku sposobnost potomstva. Ispitivanja na životinjama pokazuju da je radioaktivno označeni irbesartan otkriven u štakora i fetusa kunića. Irbesartan se izlučuje u mlijeku kod štakorica.

Ispitivanja irbesartana na životinjama pokazala su prolazne toksične učinke (povećana kavitacija bubrežnog pelvisa, hidroureter ili supkutani edem) u fetusa štakora, koji su se povukli nakon okota. Pobačaj ili rana resorpcija opaženi su u kunića pri dozama koje su uzrokovale značajnu toksičnost kod majke, uključujući i smrtnost. Nisu zabilježeni teratogeni učinci u štakora ili kunića.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

laktoza hidrat
celuloza, mikrokristalična
karmelozanatrij, umrežena
silicijev dioksid, koloidni bezvodni
hipromeloza
magnezijev stearat

Film-ovojnica:

titanijev dioksid (E171)
hipromeloza
makrogol 400

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

4 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Kutije s 28, 56, 90 ili 98 filmom obloženih tableta u PVC/PVDC-aluminij/PVDC blisterima.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakovanja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion str.,
15351 Pallini
Attiki, Grčka
Tel.: +30 210 66 65 067

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET/ DATUM OBNOVE ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Datum prvog odobrenja: 13. travnja, 2012.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Podrobnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranicama Europske agencije za lijekove (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Sabervel 300 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 300 mg irbesartana

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

80 mg laktoze hidrat u jednoj filmom obloženoj tableti

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bijela, konkavna, okrugla filmom obložena tableta promjera 11 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Sabervel je indiciran u odraslih za liječenje esencijalne hipertenzije.

Takoder je indiciran za liječenje bubrežne bolesti u bolesnika s hipertenzijom i šećernom bolesti tipa 2 u sklopu antihipertenzivne terapije (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Uobičajena preporučena početna doza i doza održavanja iznosi 150 mg jedanput na dan, s hranom ili bez nje. Doza od 150 mg Sabervela jedanput na dan općenito osigurava bolju kontrolu krvnog tlaka nego doza od 75 mg u razdoblju od 24 sata. Međutim može se razmotriti započinjanje terapije dozom od 75 mg, posebice u hemodijaliziranih bolesnika i u bolesnika starijih od 75 godina.

U bolesnika u kojih se bolest ne može dostatno kontrolirati dozom od 150 mg jedanput na dan, doza Sabervela može se povećati na 300 mg ili se mogu dodati drugi antihipertenzivi (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1). Konkretno, dodatak diuretika poput hidroklorotiazida je pokazao da ima aditivni učinak sa Sabervelom (vidjeti dio 4.5.).

U hipertenzivnih bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 liječenje treba započeti sa 150 mg irbesartana jedanput na dan i dozu titrirati do 300 mg jedanput na dan, što je doza održavanja koja se preporučuje za liječenje bubrežne bolesti. Dokaz koristi Sabervela na bubrežnu funkciju u hipertenzivnih bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 zasniva se na ispitivanjima u kojima se irbesartan prema potrebi uzimao kao dopuna ostalim antihipertenzivnim lijekovima za postizanje ciljnog krvnog tlaka (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega: nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega. U bolesnika na hemodijalizi treba razmotriti započinjanje liječenja nižom početnom dozom (75 mg) (vidjeti dio 4.4.).

Oštećenje funkcije jetre: nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Nema kliničkih iskustava u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

Stariji: iako za bolesnike starije od 75 godina treba razmotriti započinjanje terapije dozom od 75 mg, prilagodba doze obično nije potrebna.

Pedijatrijska populacija: sigurnost primjene i djelotvornost Sabervela u djece u dobi do 18 godina nisu još ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelu 4.8, 5.1 i 5.2, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Način primjene

Za peroralnu primjenu

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari (vidjeti dio 6.1.).

Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4. i 4.6).

Istodobna primjena Sabervel s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Smanjenje intravaskularnog volumena: simptomatska hipotenzija, posebice nakon prve doze, može se pojaviti u bolesnika s hipovolemijom i/ili hiponatrijemijom zbog snažne diuretske terapije, restriktivske dijeta sa smanjenim unosom soli, proljeva ili povraćanja. Takva stanja treba korigirati prije primjene Sabervela.

Renovaskularna hipertenzija: povećan je rizik od teške hipotenzije i insuficijencije bubrega u bolesnika koji se liječe lijekovima koji utječu na renin-angiotenzinski sustav, a imaju obostranu stenozu bubrežnih arterija ili stenozu arterije u jedinom funkcionalnom bubregu. Iako to još nije potvrđeno za Sabervel, sličan učinak može se očekivati s antagonistima receptora angiotenzina II.

Oštećena funkcija bubrega i transplantacija bubrega: kad Sabervel uzimaju bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega, preporučuje se periodički kontrolirati serumske razine kalija i kreatinina. Nema iskustava s primjenom Sabervela u bolesnika kojima je nedavno transplantiran bubreg.

Hipertenzivni bolesnici sa šećernom bolesti tipa 2 i bubrežnom bolesti: učinak irbesartana na događaje povezane s bubrežima i kardiovaskularnim sustavom nije bio ujednačen u svim podskupinama u analizi rezultata kliničkih ispitivanja bolesnika s uznapredovalom bubrežnom bolesti. Posebice je bio slabije izražen u žena i bolesnika koji nisu bijele rase (vidjeti dio 5.1.).

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka. ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

Hiperkalijemija: kao i kod ostalih lijekova koji djeluju na renin-angiotenzin-aldosteronski sustav, tijekom liječenja Sabervelom može se pojaviti hiperkalijemija, posebice ako je prisutna i oštećena bubrežna funkcija, izražena proteinurija zbog dijabetičke bubrežne bolesti i/ili zatajenja srca. Preporučuje se česta kontrola serumskog kalija u rizičnih bolesnika (vidjeti dio 4.5.).

Litij: ne preporučuje se kombinacija litija i Sabervela (vidjeti dio 4.5.).

Stenoza aortnog ili mitralnog zaliska, opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija: kao što je to slučaj i s ostalim vazodilatatorima, poseban oprez indiciran je u bolesnika s aortnom ili mitralnom stenozom ili opstruktivnom hipertrofičnom kardiomiopatijom.

Primarni aldosteronizam: bolesnici s primarnim hiperaldosteronizmom općenito ne reagiraju na antihipertenzivne lijekove koji djeluju putem inhibicije renin-angiotenzinskog sustava. Stoga se ne preporučuje primjena Sabervela.

Općenito: u bolesnika u kojih vaskularni tonus i funkcija bubrega ovise najviše o aktivnosti renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (npr. bolesnici s teškim kongestivnim zatajenjem srca ili postojećom bolesti bubrega, uključujući stenozu bubrežne arterije), liječenje inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima ili antagonistima receptora angiotenzina II, koji utječu na taj sustav, povezano je s pojavom akutne hipotenzije, azotemije, oligurije i rijetko, akutnim zatajenjem bubrega. Kao i kod bilo kojeg antihipertenziva, prekomjerni pad krvnog tlaka u bolesnika s ishemijskom kardiopatijom ili ishemijskom kardiovaskularnom bolesti može dovesti do infarkta miokarda ili moždanog udara.

Kao što je zapaženo kod inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima, irbesartan i ostali antagonisti angiotenzina očigledno su manje učinkoviti u snižavanju krvnog tlaka u bolesnika crne rase nego u drugih rasa, vjerojatno zbog veće prevalencije stanja niskog renina u populaciji hipertoničara crne rase (vidjeti dio 5.1.).

Trudnoća: tijekom trudnoće ne smiju se uvoditi antagonisti receptora angiotenzina II. Osim ako se nastavak terapije antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću trebaju prijeći na drugu antihipertenzivnu terapiju s utvrđenom sigurnošću primjene u trudnoći. Ako se utvrdi trudnoća, treba odmah prekinuti terapiju antagonistima receptora angiotenzina II te treba, ako je to primjereno, započeti s drugom terapijom (vidjeti dijelove 4.3. i 4.6.).

Laktoza: ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajima nepodnošenja galaktoze, nedostatkom Lapp-laktaze ili malapsorpcijom glukoze-galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

Pedijatrijska populacija: irbesartan je ispitivan na pedijatrijskoj populaciji u dobi od 6 do 16 godina, ali trenutni podaci nisu dostatni da bi podržali proširenje primjene na djecu dok ne budu i daljnji podaci dostupni (vidjeti dijelove 4.8., 5.1. i 5.2.).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Diuretici i drugi antihipertenzivni lijekovi: drugi antihipertenzivi mogu pojačati hipotenzivni učinak irbesartana; irbesartan se, međutim, pokazao sigurnim za primjenu s ostalim antihipertenzivnim lijekovima poput beta blokatora, dugodjelujućih blokatora kalcijevih kanala i tiazida. Prethodno liječenje visokim dozama diuretika može dovesti do smanjenja volumena i rizika od pojave hipotenzije prilikom uvođenja terapije Sabervelom (vidjeti dio 4.4.).

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

Nadomjesci kalija i diuretici koji štede kalij: na temelju iskustva s ostalim lijekovima koji utječu na renin-angiotenzinski sustav, istodobno uzimanje diuretika koji štede kalij, nadomjestaka kalija, nadomjestaka soli koji sadrže kalij ili ostalih lijekova koji mogu povećati serumsku razinu kalija (npr. heparin) može izazvati porast serumskog kalija te se stoga ne preporučuje (vidjeti dio 4.4.).

Litij: tijekom istodobne primjene litija i inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima zabilježen je reverzibilan porast koncentracije serumskog litija i njegove toksičnosti. Do sada su vrlo rijetko zabilježeni slični učinci s irbesartanom. Ta se kombinacija stoga ne preporučuje (vidjeti dio 4.4.). Ako je kombinacija neophodna, preporučuje se pažljiva kontrola serumске razine litija.

Nesteroidni protuupalni lijekovi: kad se antagonisti angiotenzina II primjenjuju istodobno s nesteroidnim protuupalnim lijekovima (tj. selektivnim inhibitorima COX2, acetilsalicilnom kiselinom (> 3 g/dan) i neselektivnim NSAIL) moguć je oslabljeni antihipertenzivni učinak.

Kao i s ACE inhibitorima, istodobna primjena antagonista angiotenzina II i nesteroidnih protuupalnih lijekova može povećati rizik od pogoršanja bubrežne funkcije, uključujući moguće akutno zatajenje bubrega i porast serumskog kalija, posebice u bolesnika s već postojećom slabom funkcijom bubrega. Kombinaciju treba primjenjivati s oprezom, posebice u starijih. Bolesnike treba na primjeren način hidrirati te na početku primjene istodobne terapije treba kontrolirati bubrežnu funkciju, kao i periodički nakon toga.

Dodatne informacije o interakcijama irbesartana: u kliničkim ispitivanjima hidroklorotiazid nije utjecao na farmakokinetiku irbesartana. Irbesartan se uglavnom metabolizira pomoću CYP2C9 i u manjoj mjeri glukuronidacijom. Nisu zabilježene značajne farmakokinetičke i farmakodinamičke interakcije kod istodobne primjene irbesartana i varfarina, lijeka koji se metabolizira pomoću CYP2C9. Nisu ispitivani učinci induktora CYP2C9 poput rifampicina na farmakokinetiku irbesartana. Farmakokinetika digoksina nije se promijenila kod istodobne primjene irbesartana.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća:

Uzimanje antagonista receptora angiotenzina II ne preporučuje se tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4.), a kontraindicirana je tijekom drugog i trećeg tromjesečja (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Epidemiološki dokazi koji se odnose na rizik od teratogenog učinka nakon uporabe ACE inhibitora tijekom prvog tromjesečja nisu bili dostatni za donošenje zaključaka; manji porast rizika, međutim, ne može se isključiti. Iako ne postoje kontrolirani epidemiološki podaci o riziku kod primjene antagonista receptora angiotenzina II, slični rizici mogli bi postojati za ovu skupinu lijekova. Osim ako se nastavak terapije antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću trebaju prijeći na drugu antihipertenzivnu terapiju s potvrđenom sigurnošću primjene u trudnoći. Ako se utvrdi trudnoća, mora se odmah prekinuti terapija antagonistima receptora angiotenzina II te treba, ako je to primjereno, uvesti drugu terapiju.

Poznato je da u ljudi terapija antagonistima receptora angiotenzina II tijekom drugog i trećeg tromjesečja izaziva fetotoksičnost (smanjena bubrežna funkcija, oligohidramnion, usporavanje okoštavanja lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalijemija) (vidjeti dio 5.3.).

Ako je došlo do izloženosti antagonistima receptora angiotenzina II od drugog tromjesečja trudnoće nadalje, preporučuje se ultrazvučni pregled funkcije bubrega i lubanje.

Dojenčad čije su majke uzimale antagoniste receptora angiotenzina II treba pažljivo pratiti zbog moguće hipotenzije (također vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Dojenje:

Budući da nema dostupnih podataka o upotrebi Sabervela tijekom dojenja, ne preporučuje se njegova primjena tijekom dojenja i prednost treba dati drugoj terapiji s boljim profilom sigurnosti primjene, osobito kada se doji novorođenče ili nedonošče.

Nije poznato izlučuju li se irbesartan ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko u ljudi. Dostupni farmakodinamski/toksikološki podaci u štakora pokazali su izlučivanje irbesartana ili njegovih metabolita u mlijeko (vidjeti dio 5.3).

Plodnost

Irsartan nije imao nikakvog utjecaja na plodnost tretiranih štakora i njihovih potomaka do doza koje induciraju prve znakove roditeljske toksičnosti (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Na temelju farmakodinamičkih svojstava, irbesartan ne bi trebao utjecati na te sposobnosti. Prilikom upravljanja vozilima i strojevima potrebno je uzeti u obzir da se tijekom terapije mogu pojaviti omaglica i umor.

4.8 Nuspojave

U placebom kontroliranim ispitivanjima, koja su provedena na bolesnicima s hipertenzijom, ukupna incidencija štetnih događaja nije se razlikovala između skupine koja je uzimala irbesartan (56,2%) i placebo skupine (56,5%). Prekid terapije zbog određenih kliničkih ili laboratorijskih štetnih događaja bio je manje čest u bolesnika liječenih irbesartanom (3,3%) nego u skupini bolesnika koji su primali placebo (4,5%). Incidencija štetnih događaja nije bila povezana s dozom (unutar preporučenog raspona doza), spolom, godinama starosti, rasom ili trajanjem liječenja.

U bolesnika koji boluju od hipertenzije i šećerne bolesti s mikroalbuminurijom, uz normalnu bubrežnu funkciju, prijavljene su ortostatska omaglica i ortostatska hipotenzija kod njih 0,5%, dakle manje često, ali s većom učestalošću nego kod placeba.

Sljedeća tablica prikazuje nuspojave prijavljene u placebom kontroliranim ispitivanjima, u kojima je 1965 hipertenzivnih bolesnika primalo irbesartan. Pojmovi označeni zvjezdicom (*) odnose se na nuspojave koje su dodatno prijavljene u više od 2% dijabetičkih hipertenzivnih bolesnika s kroničnom insuficijencijom bubrega i manifestnom proteinurijom i to s većom učestalosti nego kod placeba.

Učestalost nuspojava u nastavku teksta definira se na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); vrlo rijetko ($< 1/10.000$). U svakoj skupini učestalosti nuspojave su prikazane slijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

Pretrage:

Vrlo često: hiperkalijemija* se javljala češće u bolesnika sa šećernom bolesti liječenih irbesartanom nego u skupini koja je primala placebo. U bolesnika sa šećernom bolesti i hipertenzijom, mikroalbuminurijom i normalnom bubrežnom funkcijom, hiperkalijemija ($\geq 5,5$ mEq/L) se razvila kod 29,4% bolesnika koji su primali 300 mg

irbesartana i kod 22% bolesnika u placebo skupini. U bolesnika sa šećernom bolesti koji su imali povišeni krvni tlak, kroničnu bubrežnu insuficijenciju i manifestnu proteinuriju, hiperkalijemija ($\geq 5,5$ mEq/L) se razvila u 46,3% bolesnika koji su primali irbesartan te u 26,3% bolesnika u placebo skupini.

Često: zabilježen je značajan porast kreatin kinaze u plazmi u 1,7% bolesnika koji su uzimali irbesartan. Niti jedan od tih slučajeva nije povezan s poremećajima mišićno-koštanog sustava koje je bilo moguće utvrditi. Smanjenje razine hemoglobina*, koje nije bilo klinički značajno, zabilježeno je u 1,7% hipertenzivnih bolesnika s uznapredovalom dijabetičkom bubrežnom bolesti koji su primali irbesartan.

Srčani poremećaji:

Manje često: tahikardija

Poremećaji živčanog sustava:

Često: omaglica, ortostatska omaglica*

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja:

Manje često: kašalj

Poremećaji probavnog sustava:

Često: mučnina/povraćanje

Manje često: proljev, dispepsija/žgaravica

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva:

Često: mišićno-koštana bol*

Krvožilni poremećaji:

Često: ortostatska hipotenzija*

Manje često: crvenilo praćeno osjećajem vrućine

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:

Često: umor

Manje često: bol u prsištu

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki:

Manje često: seksualna disfunkcija

Sljedeće dodatne nuspojave prijavljene su nakon stavljanja lijeka u promet; te nuspojave proizlaze iz spontanog prijavljivanja te stoga njihova učestalost nije poznata.

Poremećaji živčanog sustava:

Glavobolja

Poremećaji uha i labirinta:

Tinitus

Poremećaji probavnog sustava:

Dizgeuzija

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava:

Oštećena funkcija bubrega, uključujući slučajeve zatajenja bubrega u rizičnoj skupini bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

Leukocitoklastični vaskulitis

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva:

Artralgija, mialgija (u nekim slučajevima povezana s povećanom koncentracijom kreatin kinaze u plazmi), grčevi mišića

Poremećaji metabolizma i prehrane:

Hiperkalijemija

Poremećaji imunološkog sustava:

Reakcije preosjetljivosti kao što su angioedem, osip, urtikarija

Poremećaji jetre i žuči

Hepatitis, abnormalna funkcija jetre

Pedijatrijska populacija: u trojnoj dvostruko-slijepoj fazi randomizirane studije u koju je bilo uključeno 318 djece i adolescenata s hipertenzijom u dobi od 6 do 16 godina pojavile su se sljedeći štetni događaji povezani s primjenom lijeka: glavobolja (7,9%), hipotenzija (2,2%), omaglica (1,9%), kašalj (0,9%). U otvorenom razdoblju ove studije, u trajanju od 26 tjedana, najčešće opažene laboratorijske abnormalnosti bile su povećana koncentracija kreatinina (6,5%) i povišene vrijednosti CK u 2% djece.

4.9 Predoziranje

Iskustvo je pokazalo da nije bilo toksičnog djelovanja irbesartana u odraslih ljudi koji su bili izloženi dozama do 900 mg/dan tijekom 8 tjedana. Najčešće očekivane manifestacije predoziranja su hipotenzija i tahikardija; zbog predoziranja može se pojaviti i bradikardija. Nema dostupnih specifičnih podataka o liječenju predoziranja Sabervelom. Bolesnika je potrebno pomno nadzirati, a liječenje treba biti potpuno i simptomatsko. Predložene mjere uključuju izazivanje povraćanja i/ili lavažu želuca. Za liječenje predoziranja može biti koristan aktivni ugljen. Irbesartan se ne uklanja hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antagonisti angiotenzina II, čisti.
ATK oznaka: C09C A04

Mehanizam djelovanja: irbesartan je snažan, oralno djelotvoran, selektivni antagonist receptora angiotenzina II (tip AT₁). Očekuje se da blokira sve aktivnosti angiotenzina II posredovane AT₁ receptorom, bez obzira na izvor ili put sinteze angiotenzina II. Selektivni antagonizam receptora angiotenzina II (AT₁) za ishod ima povećanje razine renina u plazmi i razine angiotenzina II te snižavanje koncentracije aldosterona u plazmi. Pri preporučenim dozama irbesartan ne utječe značajno na razinu serumskog kalija. Irbesartan ne inhibira ACE (kininazu II), enzim koji generira angiotenzin-II te degradira bradikinin u neaktivne metabolite. Irbesartan ne treba metaboličku aktivaciju za svoje djelovanje.

Klinička djelotvornost:

Hipertenzija

Irbesartan snižava krvni tlak uz minimalne promjene srčanog ritma. Sniženje krvnog tlaka ovisno je o dozi pri doziranju jedanput na dan, s tendencijom prema platou pri dozi većoj od 300 mg. Doze od 150 do 300 mg jedanput na dan smanjuju krvni tlak u ležećem ili sjedećem položaju u vrijeme najniže

koncentracije u krvi (to jest 24 sata nakon uzimanja doze) i to u prosjeku za 8-13/5-8 mm Hg (sistolčki/dijastolčki) više od placeba.

Najveće sniženje tlaka postiže se unutar 3-6 sati nakon primjene, a učinak sniženog tlaka održava se najmanje 24 sata. U 24 sata snižavanje krvnog tlaka bilo je 60-70% vršnog dijastolčkog i sistolčkog odgovora pri preporučenim dozama. Jednokratno dnevno doziranje od 150 mg tijekom 24 sata pokazuje najniži i prosječni terapijski odgovor sličan doziranju iste ukupne doze dva puta na dan.

Učinak irbesartana na snižavanje krvnog tlaka vidljiv je unutar 1-2 tjedna, s maksimalnim učinkom za 4-6 tjedana od početka terapije. Antihipertenzivni učinci održani su tijekom dugotrajnog liječenja. Nakon prekida liječenja, krvni tlak se postupno vraća na početne vrijednosti. Nije zabilježena pojava veće (*rebound*) hipertenzije.

Ibesartan i tiazidski diuretici imaju aditivan učinak na sniženje krvnog tlaka. U bolesnika koji nisu prikladno kontrolirani samo s irbesartanom, dodatak niske doze hidroklorotiazida (12,5 mg) irbesartanu jedanput na dan rezultira dodatnim placebo prilagođenim sniženjem krvnog tlaka za 7-10/3-6 mm Hg (sistolčki/dijastolčki).

Dob i spol ne utječu na djelotvornost irbesartana. Kao što je to slučaj s ostalim lijekovima koji utječu na renin-angiotenzinski sustav, hipertenzivni bolesnici crne rase slabije reagiraju na monoterapiju irbesartanom. Kada je irbesartan primijenjen istodobno s niskom dozom hidroklorotiazida (npr. 12,5 mg jedanput na dan), antihipertenzivni odgovor u bolesnika crne rase se približio onome u bolesnika bijele rase.

Nema klinički važnog učinka na mokraćnu kiselinu u serumu ili na urinarno izlučivanje mokraćne kiseline.

Pedijatrijska populacija

Smanjenje krvnog tlaka ispitivano je tijekom tri tjedna pri primjeni ciljanih titriranih doza od 0,5 mg/kg (niska doza), 1,5 mg/kg (srednja doza) i 4,5 mg/kg (visoka doza) irbesartana u 318 djece i adolescenata s hipertenzijom ili s rizikom od hipertenzije (šećerna bolest, hipertenzija u povijesti bolesti obitelji) u dobi od 6 do 16 godina. Nakon tri tjedna srednja vrijednost smanjenja krvnog tlaka u odnosu na početne vrijednosti za primarnu varijablu djelotvornosti, sistolčki krvni tlak u sjedećem položaju (sjSKT) kod najniže koncentracije u krvi (, iznosila je 11,7 mmHg (niska doza), 9,3 mmHg (srednja doza) i 13,2 mmHg (visoka doza). Nije zapažena značajna razlika između doza. Prilagođena srednja vrijednost promjene dijastolčkog krvnog tlaka u sjedećem položaju (sjDKT) u «najnižoj točki djelovanja» bila je sljedeća: 3,8 mmHg (niska doza), 3,2 mmHg (srednja doza) i 5,6 mmHg (visoka doza). Tijekom sljedeća dva tjedna kada su bolesnici ponovo randomizirani ili na lijek ili na placebo, bolesnici na placebo imali su porast od 2,4 i 2,0 mmHg za sjSKT i sjDKT, u usporedbi s promjenom od +0,1 i -0,3 mmHg za bolesnike na svim dozama irbesartana (vidjeti dio 4.2.).

Hipertenzija i šećerna bolest tipa 2 s bubrežnom bolesti

Klinička studija «Ispitivanje irbesartana u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom» (*Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial*, IDNT) pokazuje da irbesartan smanjuje progresiju bubrežne bolesti u bolesnika s kroničnom bubrežnom insuficijencijom i manifestnom proteinurijom. IDNT je bila dvostruko slijepa, kontrolirana studija morbiditeta i mortaliteta u kojoj su uspoređivani irbesartan, amlodipin i placebo. U 1715 hipertenzivnih bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2, proteinurijom ≥ 900 mg/dan i serumskim kreatininom u rasponu od 1,0 do 3,0 mg/dl ispitivan je dugotrajan učinak irbesartana (prosječno 2,6 godina) na progresiju bubrežne bolesti i svih uzroka mortaliteta. Bolesnici su titrirani od 75 mg do doze održavanja od 300 mg irbesartana, od 2,5 mg do 10 mg amlodipina ili placebo do granice podnošljivosti. Bolesnici u svim liječenim skupinama obično su uzimali između 2 i 4 antihipertenzivna lijeka (npr. diuretike, beta blokatore, alfa blokatore) kako bi postigli unaprijed definirani krvni tlak od $\leq 135/85$ mmHg ili smanjenje sistolčkog tlaka za 10 mmHg ako je početna vrijednost bila > 160 mmHg. U skupini koja je primala placebo 60% bolesnika postiglo je ciljni krvni tlak dok je ta vrijednost bila 76% u skupini koja je primala irbesartan, odnosno 78% u skupini koja je primala amlodipin. Irbesartan značajno snižava relativni rizik u primarnoj kombiniranoj mjeri ishoda udvostručenog serumskog kreatinina, terminalne faze bubrežne bolesti ili svih uzroka mortaliteta. Oko 33% bolesnika u irbesartan skupini dostiglo je primarni složeni studijski ishod za bubrežnu bolest, u usporedbi sa 39% u placebo i 41% u amlodipin skupini [20% smanjenje relativnog rizika u odnosu na placebo ($p=0,024$) i 23% smanjenje

relativnog rizika u usporedbi s amlodipinom ($p=0,006$]). Kad su se analizirale individualne komponente primarnog ishoda, nisu zabilježeni učinci na sve uzroke smrtnosti, dok je zabilježen pozitivan trend u smanjenju terminalne faze bubrežne bolesti i značajno smanjenje u udvostručavanju serumskog kreatinina.

Za učinak liječenja ocjenjivane su podskupine prema spolu, rasi, dobi, trajanju šećerne bolesti, početnom krvnom tlaku, serumskom kreatininu i izlučivanju albumina. U podskupinama žena i pripadnika crne rase, koji su činili 32% odnosno 26% ukupne populacije u studiji, nisu bili vidljivi povoljni učinci na bubrege, premda to intervali pouzdanosti nisu isključivali. Za sekundarni studijski ishod fatalnih i nefatalnih kardiovaskularnih događaja, u sveukupnoj ispitivanoj populaciji nije bilo razlika između tri skupine, iako je zabilježena povećana incidencija nefatalnog infarkta miokarda u žena i smanjena incidencija nefatalnog infarkta miokarda u muškaraca u skupini koja je primala irbesartan u odnosu na onu koja je primala placebo. Povećana incidencija nefatalnog infarkta miokarda i moždanog udara zabilježena je u žena iz skupine koja je primala irbesartan u odnosu na skupinu koja je primala amlodipin, dok je u sveukupnoj populaciji hospitalizacija zbog srčanog zatajenja bila smanjena. Međutim nije pronađeno odgovarajuće objašnjenje ovih nalaza u žena.

Klinička studija «Učinak irbesartana na mikroalbuminuriju u hipertenzivnih bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 (IRMA 2)» pokazuje da 300 mg irbesartana odgađa progresiju izražene proteinurije u bolesnika s mikroalbuminurijom. IRMA 2 bila je placebo kontrolirana, dvostruko-slijepa studija morbiditeta u 590 bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2, mikroalbuminurijom (30-300 mg/dan) i normalnom bubrežnom funkcijom (serumski kreatinin $\leq 1,5$ mg/dl u muškaraca i $< 1,1$ mg/dl u žena). U studiji su ispitivani dugotrajni učinci (2 godine) irbesartana na progresiju klinički izražene proteinurije (brzina izlučivanja albumina u mokraću (engl. *urinary albumin excretion rate, UAER*) >300 mg/dan i porast u vrijednostima UAER najmanje 30% od početnih vrijednosti). Unaprijed definirani ciljni krvni tlak bio je $\leq 135/85$ mmHg. Dodatni antihipertenzivi (isključujući ACE inhibitore, antagoniste receptora angiotenzina II i dihidropiridinske blokatore kalcijevih kanala) dodavani su prema potrebi kako bi se postigao ciljni krvni tlak. Dok je sličan krvni tlak postignut u svim ispitivanim skupinama, manje bolesnika u skupini koja je primala 300 mg irbesartana (5,2%) dostiglo je ishod manifestne proteinurije u odnosu na skupinu koja je primala placebo (14,9%) ili na skupinu koja je primala 150 mg irbesartana (9,7%), pokazujući smanjenje relativnog rizika za 70% pri primjeni veće doze u odnosu na placebo ($p=0,0004$). Pridruženo poboljšanje brzine glomerularne filtracije nije zabilježeno tijekom prva tri mjeseca liječenja. Smanjenje progresije kliničke proteinurije bilo je vidljivo nakon tri mjeseca i nastavilo se tijekom 2 godine. Regresija do normoalbuminurije (< 30 mg/dan) bila je češća u skupini koja je primala irbesartan 300 mg (34%) nego u skupini koja je primala placebo (21%).

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (eng. ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (eng. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora.

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom. Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (eng. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni

dogadaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nakon peroralne primjene irbesartan se dobro apsorbirao: ispitivanja apsolutne bioraspoloživosti pokazala su vrijednosti oko 60-80%. Istodobno uzimanje s hranom ne utječe značajno na bioraspoloživost irbesartana. Vezivanje za proteine plazme iznosi oko 96%, s neznatnim vezanjem za krvne stanice. Volumen distribucije iznosi 53-93 litre. Nakon oralne ili intravenske primjene ^{14}C irbesartana, 80-85% cirkulirajuće radioaktivnosti u plazmi odnosi se na nepromijenjeni irbesartan. Irbesartan se metabolizira u jetri glukuronidnom konjugacijom i oksidacijom. Glavni cirkulirajući metabolit je irbesartan glukuronid (oko 6%). *In vitro* ispitivanja upućuju da se irbesartan primarno oksidira pomoću enzima CYP2C9 citokroma P450; izoenzim CYP3A4 ima neznatan učinak.

Irbesartan pokazuje linearnu farmakokinetiku proporcionalnu dozi pri rasponu doza od 10 do 600 mg. Zabilježen je neproporcionalan porast u oralnoj apsorpciji pri dozama većima od 600 mg (doza dvostruko veća od maksimalne preporučene doze): mehanizam za ovo je nepoznat. Vršne koncentracije u plazmi postižu se 1,5 do 2 sata nakon oralne primjene. Ukupni tjelesni klirens iznosi 157–176, a bubrežni klirens 3–3,5 ml/min. Krajnje poluvrijeme eliminacije irbesartana iznosi 11–15 sati. Koncentracija u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže postiže se 3 dana nakon uvođenja doziranja jedanput na dan. Ograničena akumulacija irbesartana (< 20%) zabilježena je u plazmi nakon primjene opetovanih doza jedanput na dan. U ispitivanju su zabilježene nešto veće koncentracije irbesartana u plazmi u hipertenzivnih bolesnika. Međutim, nije bilo razlika što se tiče poluvijeka i akumulacije irbesartana. Stoga, nije potrebna prilagodba doziranja u žena. Vrijednosti AUC i C_{\max} irbesartana također su bile nešto veće u starijih ispitanika (≥ 65 godina) u usporedbi s mlađima (18-40 godina). Međutim terminalni poluvijek nije bio značajno promijenjen. Stoga, nije potrebna prilagodba doze za starije bolesnike.

Irbesartan i njegovi metaboliti eliminiraju se putem žuči i bubrega. Nakon oralne ili i.v. primjene ^{14}C irbesartana, oko 20% radioaktivnosti pojavilo se u mokraći, a ostatak u stolici. Manje od 2% doze izlučuje se u obliku nepromijenjenog irbesartana.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika irbesartana proučavana je tijekom 4 tjedna na 23 djece s hipertenzijom, nakon primjene jednokratne i višekratnih dnevnih doza (2 mg/kg), do maksimalne dnevne doze od 150 mg irbesartana. Od 23 djece, rezultati farmakokinetike za 21 dijete mogli su se usporediti s farmakokinetikom u odraslih (12 djece u dobi iznad 12 godina i 9 djece u dobi od 6 do 12 godina). Rezultati su pokazali da su C_{\max} , AUC i brzine klirensa usporedivi s onima uočenim u odraslih bolesnika koji su uzimali 150 mg irbesartana na dan. Ograničeno nakupljanje irbesartana u plazmi (18%) opaženo je nakon ponovljenog jednodnevnog doziranja.

Oštećena funkcija bubrega: u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom ili u bolesnika na hemodijalizi, farmakokinetički parametri irbesartana nisu bitno promijenjeni. Irbesartan se ne uklanja hemodijalizom.

Oštećena funkcija jetre: u bolesnika s blagom do umjerenom cirozom farmakokinetički parametri irbesartana nisu bitno promijenjeni. Nisu provedena ispitivanja kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nije bilo znakova abnormalne sistemske toksičnosti ili toksičnosti ciljnog organa pri klinički relevantnim dozama. U nekliničkim ispitivanjima sigurnosti primjene, velike doze irbesartana (≥ 250 mg/kg/dan u štakora i ≥ 100 mg/kg/dan u makaki majmuna) uzrokovale su smanjenje parametara crvenih krvnih

stanica (eritrocita, hemoglobina, hematokrita). Pri vrlo visokim dozama (≥ 500 mg/kg/dan) irbesartan je izazvao degenerativne promjene na bubrezima (poput intersticijskog nefritisa, tubularne distenzije, bazofilnih tubula, povećane koncentracije ureje i kreatinina u plazmi) kod štakora i makaki majmuna, što se smatra sekundarnim učinkom, uz hipotenzivni učinak lijeka koji dovodi do smanjenja perfuzije bubrega. Nadalje, irbesartan je izazivao hiperplaziju/hipertrofiju jukstaglomerularnih stanica (u štakora pri dozi od ≥ 90 mg/kg/dan, u makaki majmuna pri dozi od ≥ 10 mg/kg/dan). Sve navedene promjene uzrokovane su farmakološkim djelovanjem irbesartana. Nije izgledno da je, pri terapijskim dozama irbesartana u ljudi, hiperplazija/hipertrofija bubrežnih jukstaglomerularnih stanica od bilo kakve važnosti.

Nije bilo znakova mutagenosti, klastogenosti ili karcinogenosti.

Nije bilo utjecaja na plodnost i reproduksijsku sposobnost u ispitivanjima na mužjacima i ženka štakora, čak i pri oralnim dozama irbesartana koje katkad uzrokuju roditeljsku toksičnost (od 50 do 650 mg/kg/dan), uključujući i smrtnost pri najvišoj dozi. Nisu zabilježeni značajni učinci na broj žutih tijela, implantate, ili žive fetuse. Irbesartan nije imao učinka na preživljenje, razvoj, ili reproduksijsku sposobnost potomstva. Ispitivanja na životinjama pokazuju da je radioaktivno označeni irbesartan otkriven u štakora i fetusa kunića. Irbesartan se izlučuje u mlijeku kod štakorica.

Ispitivanja irbesartana na životinjama pokazala su prolazne toksične učinke (povećana kavitacija bubrežnog pelvisa, hidroureter ili supkutani edem) u fetusa štakora, koji su se povukli nakon okota. Pobačaj ili rana resorpcija opaženi su u kunića pri dozama koje su uzrokovale značajnu toksičnost kod majke, uključujući i smrtnost. Nisu zabilježeni teratogeni učinci u štakora ili kunića.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

laktoza hidrat
celuloza, mikrokristalična
karmelozanatrij, umrežena
silicijev dioksid, koloidni bezvodni
hipromeloza
magnezijev stearat

Film-ovojnica:

titanijev dioksid (E171)
hipromeloza
makrogol 400

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

4 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Kutije s 28, 56, 90 ili 98 filmom obloženih tableta u PVC/PVDC-aluminij/PVDC blisterima.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakovanja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion str.,
15351 Pallini
Attiki, Grčka
Tel.: +30 210 66 65 067

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET/ DATUM OBNOVE ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Datum prvog odobrenja: 13. travnja, 2012.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Podrobnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranicama Europske agencije za lijekove (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

DODATAK II

- A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANA UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

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

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

Pharmathen International S.A.
Industrijski Park Sapes,
Rodopi Prefecture, Block No 5,
Rodopi 69300,
Grčka

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Farmakovigilancijski sustav

Nositelj odobrenja mora osigurati da je farmakovigilancijski sustav prikazan u Modulu 1.8.1. nositelja odobrenja, ustrojen i funkcionalan prije i za vrijeme dok je lijek na tržištu.

Plan upravljanja rizicima (RMP)

Nije primjenjivo.

PSUR-ovi

Plan predavanja PSUR-a treba slijediti raspored prijave PSUR-a za referentni lijek.

- **UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANA UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

Nije primjenjivo.

DODATAK III
OZNAČAVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČAVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKOVANJU

Kutija

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Sabervel 75 mg filmom obložene tablete
irbesartan

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV DJELATNIH TVARI

Jedna tableta sadrži 75 mg irbesartana

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: također sadrži laktozu hidrat.
Vidjeti Uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

28 filmom obloženih tableta
56 filmom obloženih tableta
90 filmom obloženih tableta
98 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta. Prije uporabe pročitati Uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE DA LIJEK TREBA ČUVATI IZVAN DOHVATA I POGLEDA DJECE

Čuvati izvan dohvata i pogleda djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA (AKO JE POTREBNO)**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA UKLANJANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, KADA JE POTREBNO**

**11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U
PROMET**

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion str.,
153 51 Pallini
Attiki, Grčka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN PROPISIVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Sabervel 75 mg

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Sabervel 75 mg filmom obložene tablete
irbesartan

2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pharmathen S.A.

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Serija

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKOVANJU

Kutija

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Sabervel 150 mg filmom obložene tablete
irbesartan

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV DJELATNIH TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadržava 150 mg irbesartana

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: također sadrži laktozu hidrat.
Vidjeti Uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

28 filmom obloženih tableta
56 filmom obloženih tableta
90 filmom obloženih tableta
98 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta. Prije uporabe pročitati Uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE DA LIJEK TREBA ČUVATI IZVAN DOHVATA I
POGLEDA DJECE**

Čuvati izvan dohvata i pogleda djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA (AKO JE POTREBNO)

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA UKLANJANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, KADA JE POTREBNO**

**11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U
PROMET**

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion str.,
153 51 Pallini
Attiki, Grčka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN PROPISIVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Sabervel 150 mg

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Sabervel 150 mg filmom obložene tablete
irbesartan

2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pharmathen S.A.

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Serija

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKOVANJU

Kutija

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Sabervel 300 mg filmom obložene tablete
irbesartan

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV DJELATNIH TVARI

Jedna tableta sadržava 300 mg irbesartana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: također sadrži laktozu hidrat.
Vidjeti Uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

28 filmom obloženih tableta
56 filmom obloženih tableta
90 filmom obloženih tableta
98 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta. Prije uporabe pročitati Uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE DA LIJEK TREBA ČUVATI IZVAN DOHVATA I POGLEDA DJECE

Čuvati izvan dohvata i pogleda djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA (AKO JE POTREBNO)**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA UKLANJANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, KADA JE POTREBNO**

**11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U
PROMET**

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion str.,
153 51 Pallini
Attiki, Grčka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN PROPISIVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Sabervel 300 mg

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Sabervel 300 mg filmom obložene tablete
irbesartan

2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pharmathen S.A.

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Serija

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

UPUTA O LIJEKU: PODACI ZA KORISNIKA

Sabervel 75 mg filmom obložene tablete irbesartan

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati lijek.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovo pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im štetiti, čak i ako imaju simptome jednake Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika.

U ovoj uputi:

1. Što je Sabervel i za što se koristi
2. Prije nego počnete uzimati Sabervel
3. Kako uzimati Sabervel
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Sabervel
6. Dodatne informacije

1. ŠTO JE SABERVEL I ZA ŠTO SE KORISTI

Sabervel pripada skupini lijekova koja se naziva antagonisti receptora angiotenzina II. Angiotenzin II tvar je koja se stvara u tijelu i koja se veže na receptore u krvnim žilama te uzrokuje njihovo sužavanje. To dovodi do povišenja krvnog tlaka. Sabervel sprječava vezanje angiotenzina II na te receptore, uzrokujući opuštanje krvnih žila i sniženje krvnog tlaka. Sabervel usporava slabljenje bubrežne funkcije u bolesnika koji imaju povišen krvni tlak i boluju od šećerne bolesti tipa 2.

Sabervel se primjenjuje za

- liječenje visokog krvnog tlaka (esencijalne hipertenzije)
- zaštitu bubrega u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 koji imaju povišeni krvni tlak i laboratorijski dokazanu oslabljenu bubrežnu funkciju.

2. PRIJE NEGO POČNETE UZIMATI SABERVEL

Nemojte uzimati Sabervel

- Ako ste alergični (preosjetljivi) na irbesartan ili neki drugi sastojak Sabervela.
- Ako ste trudni više od 3 mjeseca (preporučuje se, također, izbjegavati Sabervel i u ranoj trudnoći - vidjeti dio o trudnoći).
- ako imate šećernu bolest ili oštećenu bubrežnu funkciju i liječite se lijekom za snižavanje krvnog tlaka koji sadrži aliskiren

Upozorenja i mjere opreza

Obavijestite svog liječnika ako se nešto od dolje navedenog odnosi na Vas:

- Ako Vas muči prekomjerno povraćanje ili proljev.
- Ako imate problema s bubrezima.
- Ako imate srčanih problema.
- Ako uzimate Sabervel zbog dijabetičke bolesti bubrega. U tom će Vam slučaju Vaš liječnik možda raditi redovite pretrage krvi, posebno određivanje koncentracije kalija u krvi u slučaju oslabljene funkcije bubrega.

- Ako trebate ići na bilo kakav kirurški zahvat ili trebate primiti anestezije.
- ako uzimate bilo koji od lijekova navedenih u nastavku, koji se koriste za liječenje visokog krvnog tlaka:
 - ACE inhibitor (primjerice enalapril, lisinopril, ramipril), osobito ako imate bubrežne tegobe povezane sa šećernom bolešću.
 - aliskiren

Liječnik Vam može provjeravati bubrežnu funkciju, krvni tlak i količinu elektrolita (npr. kalija) u krvi u redovitim intervalima.

Vidjeti također informacije pod naslovom “Nemojte <uzimati> <primjenjivati> Saberver”

Ako mislite da ste trudni (ili biste mogli zatrudnjeti), morate obavijestiti svog liječnika. Saberver se ne preporučuje uzimati u ranoj trudnoći. Ne smijete ga uzimati nakon trećeg mjeseca trudnoće jer može ozbiljno naškoditi Vašem djetetu ako ga uzimate u tom stadiju (vidjeti dio o trudnoći).

Primjena kod djece

Ovaj lijek ne smiju uzimati djeca i adolescenti (mlađi od 18 godina), jer sigurnost i djelotvornost još nisu u potpunosti utvrđene.

Drugih lijekova i Saberver

Molimo Vas da obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzimali neke druge lijekove, uključujući lijekove nabavljene bez recepta.

Liječnik će Vam možda morati promijeniti dozu i/ili poduzeti druge mjere opreza:

Ako uzimate ACE inhibitor ili aliskiren (vidjeti također informacije pod naslovima “Nemojte <uzimati> <primjenjivati> Saberver” i “Upozorenja i mjere opreza”).

Možda ćete trebati obaviti pretrage krvi ako uzimate:

- nadomjeske kalija
- nadomjeske soli koji sadrže kalij
- lijekove koji čuvaju kalij (kao što su neki diuretici)
- lijekove koji sadrže litij

Učinak irbesartana može se smanjiti ako uzimate lijekove protiv bolova poznate kao nesteroidni protuupalni lijekovi.

Uzimanje hrane i pića sa Saberverom

Saberver se može uzeti s hranom ili bez nje.

Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ako mislite da ste trudni (ili biste mogli zatrudnjeti), morate obavijestiti svog liječnika. Vaš će Vam liječnik obično preporučiti da prestanete uzimati Saberver prije nego što zatrudnite ili čim saznate da ste trudni te će Vam savjetovati da uzmete neki drugi lijek umjesto Sabervera. Saberver se ne preporučuje u ranoj trudnoći te se ne smije uzimati nakon trećeg mjeseca trudnoće jer može ozbiljno naškoditi Vašem djetetu, uzimate li ga u tom razdoblju.

Dojenje

Ako dojite ili trebate početi s dojenjem obavijestite svog liječnika. Saberver se ne preporučuje majkama koje doje, a Vaš liječnik može izabrati drugu terapiju ako želite dojiti, osobito ako se radi o dojenju novorođenčeta ili nedonoščeta.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Sabervel ne bi trebao utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Međutim, za vrijeme liječenja povišenog krvnog tlaka povremeno se mogu pojaviti omaglica ili umor. Ako osjetite te simptome, trebate se savjetovati sa svojim liječnikom prije nego što pokušate voziti ili upravljati strojevima.

Važne informacije o nekim sastojcima Sabervela

Sabervel sadrži laktozu. Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere (npr. laktozu), obratite se svom liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

3. KAKO UZIMATI SABERVEL

Uvijek uzmite Sabervel točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s Vašim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Način primjene

Sabervel je namijenjen za primjenu kroz usta. Tablete treba progutati s dovoljnom količinom tekućine (npr. jedna čaša vode). Sabervel se može uzimati s hranom ili bez nje. Nastojte uzimati svoju dnevnu dozu svaki dan u isto vrijeme. Važno je da kontinuirano uzimate Sabervel sve dok Vam liječnik ne kaže drukčije.

- **Bolesnici s visokim krvnim tlakom**
Uobičajena doza iznosi 150 mg jednom na dan. Doza se kasnije može povećati na 300 mg jednom na dan, ovisno o vrijednostima krvnog tlaka.
- **Bolesnici s visokim krvnim tlakom i šećernom bolešću tipa 2 te bolešću bubrega**
U bolesnika koji imaju visoki krvni tlak i boluju od šećerne bolesti tipa 2 preporučena doza održavanja za liječenje pridružene bolesti bubrega iznosi 300 mg jedanput na dan.

Liječnik može preporučiti nižu dozu, posebice na početku liječenja određene skupine bolesnika kao što su bolesnici na **hemodijalizi ili stariji od 75 godina**.

Maksimalan učinak na sniženje krvnog tlaka trebao bi se postići za 4-6 tjedana od početka liječenja.

Ako uzmete više Sabervela nego što se trebali

Ako slučajno uzmete previše tableta, odmah se obratite svom liječniku.

Djeca ne smiju uzimati Sabervel

Sabervel se ne smije davati djeci mlađoj od 18 godina. Ako dijete proguta tablete, odmah se obratite svom liječniku.

Ako ste zaboravili uzeti Sabervel

Ako slučajno zaboravite uzeti dnevnu dozu, uzmite sljedeću dozu kao što to obično i činite. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

U slučaju bilo kakvih nejasnoća ili pitanja u vezi s primjenom ovoga lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. MOGUĆE NUSPOJAVE

Kao i svi drugi lijekovi, Sabervel može uzrokovati nuspojave, iako ih neće svi dobiti. Neke od tih nuspojava mogu biti teške i mogu zahtijevati medicinsku skrb.

Kao i kod ostalih sličnih lijekova, zabilježeni su rijetki slučajevi alergijskih kožnih reakcija (osip, urtikarija), kao i lokalizirano oticanje lica, usnica i/ili jezika kod bolesnika koji su uzimali irbesartan. Ako dobijete bilo koji od ovih simptoma ili nedostatak zraka, **prestanite uzimati Sabervel i odmah se javite liječniku.**

Učestalost dolje navedenih nuspojava definirana je na sljedeći način:
vrlo često: pojavljuje se u najmanje 1 na 10 bolesnika ili više od toga
često: najmanje 1 na 100, a manje od 1 na 10 bolesnika
manje često: najmanje 1 na 1000, a manje od 1 na 100 bolesnika.

U kliničkim ispitivanjima na bolesnicima liječenima irbesartanom prijavljene su sljedeće nuspojave:

- Vrlo često: ako imate povišen krvni tlak i šećernu bolest tipa 2 te bolest bubrega, krvne pretrage mogu pokazati povišene vrijednosti kalija.
- Često: omaglica, mučnina/povraćanje, umor a krvne pretrage mogu pokazati povišenu razinu enzima specifičnog za mišićnu i srčanu funkciju (enzim kreatinin kinaza). U bolesnika s povišenim krvnim tlakom, šećernom bolesti tipa 2 i bubrežnom bolešću također su prijavljeni omaglica i nizak krvni tlak nakon podizanja iz sjedećeg ili ležećeg položaja, bol u zglobovima i mišićima i smanjene razine proteina u crvenim krvnim stanicama (hemoglobina).
- Manje često: ubrzani srčani ritam, crvenilo praćeno osjećajem vrućine, kašalj, proljev, probavni poremećaji/žgaravica, problemi sa seksualnom funkcijom, bol u prsištu.

Neke nuspojave prijavljene su otkad je irbesartan na tržištu, ali učestalost njihovog pojavljivanja nije poznata. Prijavljene su sljedeće nuspojave: glavobolja, poremećaji okusa, zvonjenje u ušima, grčevi u mišićima, bol u zglobovima i mišićima, poremećaj funkcije jetre, povišena razina kalija u krvi, oslabljena funkcija bubrega te upala malih krvnih žila koja uglavnom zahvaća kožu (stanje poznato kao leukocitoklastični vaskulitis).

Manje često su prijavljeni i slučajevi žutice (žutilo kože i/ili bjeloočnica).

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika.

5. KAKO ČUVATI SABERVEL

Čuvati izvan dohvata i pogleda djece.

Sabervel se ne smije se upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji ili blisteru. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Lijekovi se ne smiju uklanjati putem otpadnih voda ili kućnog otpada. Pitajte svog ljekarnika kako ukloniti lijekove koje više ne trebate. Ove mjere pomoći će u zaštiti okoliša.

6. DODATNE INFORMACIJE

Što Sabervel sadrži

- Djelatna tvar je irbesartan.
 - Jedna Sabavel 75 mg tableta sadrži 75 mg irbesartana.
- Pomoćne tvari su:
 - Jezgra tablete: laktoza hidrat, mikrokristalična celuloza, umrežena karmelozanatrij, koloidni bezvodni silicijev dioksid, hipromeloza , magnezijev stearat.
 - Ovojnica tablete:, titanijev dioksid (E171), hipromeloza i makrogol 400.

Kako Sabavel izgleda i sadržaj pakovanja

Sabavel 75 mg filmom obložene tablete su bijele, konkavne, okrugle filmom obložene tablete promjera 7 mm .

Sabavel 75 mg filmom obložene tablete dostupne su u blister pakiranjima od 28, 56, 90, ili 98 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakovanja.

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet gotovog lijeka i proizvođač:

Nositelj odobrenja:

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

Proizvođači:

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

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje u promet gotovog lijeka:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Portfarma ehf.
Tel: +354 534 4030

България

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

Luxembourg/Luxemburg

Portfarma ehf.
Tel: +354 534 4030

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Portfarma ehf.
Tlf: +354 534 4030

Deutschland

Glenmark Arzneimittel GmbH
Tel: +49 8142 44392 0

Eesti (Estonia)

Portfarma ehf.
Tel: +354 534 4030

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Portfarma ehf.
Tel: +354 534 4030

Italia

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

Κύπρος

C.V. MEDILINE LTD
Τηλ: +357 25761699

Latvija

Portfarma ehf.
Tel: +354 534 4030

Malta

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

Nederland

Glenmark Generics B.V.
Tel: 0031 20 5226030

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Uputa je zadnji puta odobrena u {MM/GGGG}.

Detaljne informacije o ovom lijeka dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove (EMAe):
<http://www.ema.europa.eu/>.

UPUTA O LIJEKU: PODACI ZA KORISNIKA

Sabervel 150 mg filmom obložene tablete irbesartan

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati lijek.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovo pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im štetiti, čak i ako imaju simptome jednake Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika.

U ovoj uputi:

1. Što je Sabervel i za što se koristi
2. Prije nego počnete uzimati Sabervel
3. Kako uzimati Sabervel
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Sabervel
6. Dodatne informacije

1. ŠTO JE SABERVEL I ZA ŠTO SE KORISTI

Sabervel pripada skupini lijekova koja se naziva antagonisti receptora angiotenzina II. Angiotenzin II tvar je koja se stvara u tijelu i koja se veže na receptore u krvnim žilama te uzrokuje njihovo sužavanje. To dovodi do povišenja krvnog tlaka. Sabervel sprječava vezanje angiotenzina II na te receptore, uzrokujući opuštanje krvnih žila i sniženje krvnog tlaka. Sabervel usporava slabljenje bubrežne funkcije u bolesnika koji imaju povišen krvni tlak i boluju od šećerne bolesti tipa 2.

Sabervel se primjenjuje za

- liječenje visokog krvnog tlaka (esencijalne hipertenzije)
- zaštitu bubrega u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 koji imaju povišeni krvni tlak i laboratorijski dokazanu oslabljenu bubrežnu funkciju.

2. PRIJE NEGO POČNETE UZIMATI SABERVEL

Nemojte uzimati Sabervel

- Ako ste alergični (preosjetljivi) na irbesartan ili neki drugi sastojak Sabervela.
- Ako ste trudni više od 3 mjeseca (preporučuje se, također, izbjegavati Sabervel i u ranoj trudnoći - vidjeti dio o trudnoći).
- ako imate šećernu bolest ili oštećenu bubrežnu funkciju i liječite se lijekom za snižavanje krvnog tlaka koji sadrži aliskiren

Upozorenja i mjere opreza

Obavijestite svog liječnika ako se nešto od dolje navedenog odnosi na Vas:

- Ako Vas muči prekomjerno povraćanje ili proljev.
- Ako imate problema s bubrezima.
- Ako imate srčanih problema.
- Ako uzimate Sabervel zbog dijabetičke bolesti bubrega. U tom će Vam slučaju Vaš liječnik možda raditi redovite pretrage krvi, posebno određivanje koncentracije kalija u krvi u slučaju oslabljene funkcije bubrega.
- Ako trebate ići na bilo kakav kirurški zahvat ili trebate primiti anestetike.

- ako uzimate bilo koji od lijekova navedenih u nastavku, koji se koriste za liječenje visokog krvnog tlaka:
 - ACE inhibitor (primjerice enalapril, lisinopril, ramipril), osobito ako imate bubrežne tegobe povezane sa šećernom bolešću.
 - aliskiren

Liječnik Vam može provjeravati bubrežnu funkciju, krvni tlak i količinu elektrolita (npr. kalija) u krvi u redovitim intervalima.

Vidjeti također informacije pod naslovom “Nemojte <uzimati> <primjenjivati> Saberver”

Ako mislite da ste trudni (ili biste mogli zatrudnjeti), morate obavijestiti svog liječnika. Saberver se ne preporučuje uzimati u ranoj trudnoći. Ne smijete ga uzimati nakon trećeg mjeseca trudnoće jer može ozbiljno naškoditi Vašem djetetu ako ga uzimate u tom stadiju (vidjeti dio o trudnoći).

Primjena kod djece

Ovaj lijek ne smiju uzimati djeca i adolescenti (mlađi od 18 godina), jer sigurnost i djelotvornost još nisu u potpunosti utvrđene.

Drugih lijekovi i Saberver

Molimo Vas da obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzimali neke druge lijekove, uključujući lijekove nabavljene bez recepta.

Liječnik će Vam možda morati promijeniti dozu i/ili poduzeti druge mjere opreza:

Ako uzimate ACE inhibitor ili aliskiren (vidjeti također informacije pod naslovima “Nemojte <uzimati> <primjenjivati> Saberver” i “Upozorenja i mjere opreza”).

Možda ćete trebati obaviti pretrage krvi ako uzimate:

- nadomjeske kalija
- nadomjeske soli koji sadrže kalij
- lijekove koji čuvaju kalij (kao što su neki diuretici)
- lijekove koji sadrže litij

Učinak irbesartana može se smanjiti ako uzimate lijekove protiv bolova poznate kao nesteroidni protuupalni lijekovi.

Uzimanje hrane i pića sa Saberverlom

Saberver se može uzeti s hranom ili bez nje.

Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ako mislite da ste trudni (ili biste mogli zatrudnjeti), morate obavijestiti svog liječnika. Vaš će Vam liječnik obično preporučiti da prestanete uzimati Saberver prije nego što zatrudnite ili čim saznate da ste trudni te će Vam savjetovati da uzmete neki drugi lijek umjesto Sabervera. Saberver se ne preporučuje u ranoj trudnoći te se ne smije uzimati nakon trećeg mjeseca trudnoće jer može ozbiljno naškoditi Vašem djetetu, uzimate li ga u tom razdoblju.

Dojenje

Ako dojite ili trebate početi s dojenjem obavijestite svog liječnika. Saberver se ne preporučuje majkama koje doje, a Vaš liječnik može izabrati drugu terapiju ako želite dojiti, osobito ako se radi o dojenju novorođenčeta ili nedonoščeta.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Sabervel ne bi trebao utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Međutim, za vrijeme liječenja povišenog krvnog tlaka povremeno se mogu pojaviti omaglica ili umor. Ako osjetite te simptome, trebate se savjetovati sa svojim liječnikom prije nego što pokušate voziti ili upravljati strojevima.

Važne informacije o nekim sastojcima Sabervela

Sabervel sadrži laktozu. Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere (npr. laktozu), obratite se svom liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

3. KAKO UZIMATI SABERVEL

Uvijek uzmite Sabervel točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s Vašim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Način primjene

Sabervel je namijenjen za primjenu kroz usta. Tablete treba progutati s dovoljnom količinom tekućine (npr. jedna čaša vode). Sabervel se može uzimati s hranom ili bez nje. Nastojite uzimati svoju dnevnu dozu svaki dan u isto vrijeme. Važno je da kontinuirano uzimate Sabervel sve dok Vam liječnik ne kaže drukčije.

- **Bolesnici s visokim krvnim tlakom**
Uobičajena doza iznosi 150 mg jednom na dan. Doza se kasnije može povećati na 300 mg jednom na dan, ovisno o vrijednostima krvnog tlaka.
- **Bolesnici s visokim krvnim tlakom i šećernom bolešću tipa 2 te bolešću bubrega**
U bolesnika koji imaju visoki krvni tlak i boluju od šećerne bolesti tipa 2 preporučena doza održavanja za liječenje pridružene bolesti bubrega iznosi 300 mg jedanput na dan.

Liječnik može preporučiti nižu dozu, posebice na početku liječenja određene skupine bolesnika kao što su bolesnici na **hemodijalizi ili stariji od 75 godina**.

Maksimalan učinak na sniženje krvnog tlaka trebao bi se postići za 4-6 tjedana od početka liječenja.

Ako uzmete više Sabervela nego što se trebali

Ako slučajno uzmete previše tableta, odmah se obratite svom liječniku.

Djeca ne smiju uzimati Sabervel

Sabervel se ne smije davati djeci mlađoj od 18 godina. Ako dijete proguta tablete, odmah se obratite svom liječniku.

Ako ste zaboravili uzeti Sabervel

Ako slučajno zaboravite uzeti dnevnu dozu, uzmite sljedeću dozu kao što to obično i činite. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

U slučaju bilo kakvih nejasnoća ili pitanja u vezi s primjenom ovoga lijeka obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. MOGUĆE NUSPOJAVE

Kao i svi drugi lijekovi, Sabervel može uzrokovati nuspojave, iako ih neće svi dobiti. Neke od tih nuspojava mogu biti teške i mogu zahtijevati medicinsku skrb.

Kao i kod ostalih sličnih lijekova, zabilježeni su rijetki slučajevi alergijskih kožnih reakcija (osip, urtikarija), kao i lokalizirano oticanje lica, usnica i/ili jezika kod bolesnika koji su uzimali irbesartan. Ako dobijete bilo koji od ovih simptoma ili nedostatak zraka, **prestanite uzimati Sabervel i odmah se javite liječniku.**

Učestalost dolje navedenih nuspojava definirana je na sljedeći način:
vrlo često: pojavljuje se u najmanje 1 na 10 bolesnika ili više od toga
često: najmanje 1 na 100, a manje od 1 na 10 bolesnika
manje često: najmanje 1 na 1000, a manje od 1 na 100 bolesnika.

U kliničkim ispitivanjima na bolesnicima liječenima irbesartanom prijavljene su sljedeće nuspojave.

- Vrlo često: ako imate povišen krvni tlak i šećernu bolest tipa 2 te bolest bubrega, krvne pretrage mogu pokazati povišene vrijednosti kalija.
- Često: omaglica, mučnina/povraćanje, umor, a krvne pretrage mogu pokazati povišenu razinu enzima specifičnog za mišićnu i srčanu funkciju (enzim kreatinin kinaza). U bolesnika s povišenim krvnim tlakom, šećernom bolesti tipa 2 i bubrežnom bolešću također su prijavljeni omaglica i nizak krvni tlak nakon podizanja iz sjedećeg ili ležećeg položaja, bol u zglobovima i mišićima i smanjene razine proteina u crvenim krvnim stanicama (hemoglobina).
- Manje često: ubrzan srčani ritam, crvenilo praćeno osjećajem vrućine, kašalj, proljev, probavni poremećaji/žgaravica, problemi sa seksualnom funkcijom, bol u prsištu.

Neke nuspojave prijavljene su otkad je irbesartan na tržištu, ali učestalost njihovog pojavljivanja nije poznata. Prijavljene su sljedeće nuspojave: glavobolja, poremećaji okusa, zvonjenje u ušima, grčevi u mišićima, bol u zglobovima i mišićima, poremećaj funkcije jetre, povišena razina kalija u krvi, oslabljena funkcija bubrega te upala malih krvnih žila koja uglavnom zahvaća kožu (stanje poznato kao leukocitoklastični vaskulitis).

Manje često su prijavljeni i slučajevi žutice (žutilo kože i/ili bjeloočnica).

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika.

5. KAKO ČUVATI SABERVEL

Čuvati izvan dohvata i pogleda djece.

Sabervel se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji ili blisteru. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Lijekovi se ne smiju uklanjati putem otpadnih voda ili kućnog otpada. Pitajte svog ljekarnika kako ukloniti lijekove koje više ne trebate. Ove mjere pomoći će u zaštiti okoliša.

6. DODATNE INFORMACIJE

Što Sabervel sadrži

- Djelatna tvar je irbesartan.
 - Jedna Sabavel 150 mg tableta sadrži 150 mg irbesartana.
- Pomoćne tvari su:
 - Jezgra tablete: laktoza hidrat, mikrokristalična celuloza, umrežena karmelozanatrij, koloidni bezvodni silicijev dioksid, hipromeloza, magnezijev stearat.
 - Ovojnica tablete: titanijev dioksid (E171), hipromeloza i makrogol 400.

Kako Sabavel izgleda i sadržaj pakovanja

Sabavel 150 mg filmom obložene tablete su bijele, konkavne, okrugle filmom obložene tablete promjera 9 mm .

Sabavel 150 mg filmom obložene tablete dostupne su u blister pakiranjima od 28, 56, 90 ili 98 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakovanja.

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet gotovog lijeka i proizvođač

Nositelj odobrenja:

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

Proizvođači:

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

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje u promet gotovog lijeka:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Portfarma ehf.
Tel: +354 534 4030

България

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

Luxembourg/Luxemburg

Portfarma ehf.
Tel: +354 534 4030

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Malta

Portfarma ehf.
Tlf: +354 534 4030

Deutschland

Glenmark Arzneimittel GmbH
Tel: +49 8142 44392 0

Eesti (Estonia)

Portfarma ehf.
Tel: +354 534 4030

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Portfarma ehf.
Tel: +354 534 4030

Italia

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

Κύπρος

C.V. MEDILINE LTD
Τηλ: +357 25761699

Latvija

Portfarma ehf.
Tel: +354 534 4030

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

Nederland

Glenmark Generics B.V.
Tel: 0031 20 5226030

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Uputa je zadnji puta odobrena u {MM/GGGG}.

Detaljne informacije o ovom lijeka dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove (EMAe):
<http://www.ema.europa.eu/>.

UPUTA O LIJEKU: PODACI ZA KORISNIKA

Sabervel 300 mg filmom obložene tablete irbesartan

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati lijek.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovo pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im štetiti, čak i ako imaju simptome jednake Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika.

U ovoj uputi:

1. Što je Sabervel i za što se koristi
2. Prije nego počnete uzimati Sabervel
3. Kako uzimati Sabervel
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Sabervel
6. Dodatne informacije

1. ŠTO JE SABERVEL I ZA ŠTO SE KORISTI

Sabervel pripada skupini lijekova koja se naziva antagonisti receptora angiotenzina II. Angiotenzin II tvar je koja se stvara u tijelu i koja se veže na receptore u krvnim žilama te uzrokuje njihovo sužavanje. To dovodi do povišenja krvnog tlaka. Sabervel sprječava vezanje angiotenzina II na te receptore, uzrokujući opuštanje krvnih žila i sniženje krvnog tlaka. Sabervel usporava slabljenje bubrežne funkcije u bolesnika koji imaju povišen krvni tlak i boluju od šećerne bolesti tipa 2.

Sabervel se primjenjuje za

- liječenje visokog krvnog tlaka (esencijalne hipertenzije)
- zaštitu bubrega u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 koji imaju povišeni krvni tlak i laboratorijski dokazanu oslabljenu bubrežnu funkciju.

2. PRIJE NEGO POČNETE UZIMATI SABERVEL

Nemojte uzimati Sabervel

- Ako ste alergični (preosjetljivi) na irbesartan ili neki drugi sastojak Sabervela.
- Ako ste trudni više od 3 mjeseca (preporučuje se, također, izbjegavati Sabervel i u ranoj trudnoći - vidjeti dio o trudnoći).
- ako imate šećernu bolest ili oštećenu bubrežnu funkciju i liječite se lijekom za snižavanje krvnog tlaka koji sadrži aliskiren

Upozorenja i mjere opreza

Obavijestite svog liječnika ako se nešto od dolje navedenog odnosi na Vas:

- Ako Vas muči prekomjerno povraćanje ili proljev.
- Ako imate problema s bubrezima.
- Ako imate srčanih problema.
- Ako uzimate Sabervel zbog dijabetičke bolesti bubrega. U tom će Vam slučaju Vaš liječnik možda raditi redovite pretrage krvi, posebno određivanje koncentracije kalija u krvi u slučaju oslabljene funkcije bubrega.

- Ako trebate ići na bilo kakav kirurški zahvat ili trebate primiti anestezije.
- ako uzimate bilo koji od lijekova navedenih u nastavku, koji se koriste za liječenje visokog krvnog tlaka:
 - ACE inhibitor (primjerice enalapril, lisinopril, ramipril), osobito ako imate bubrežne tegobe povezane sa šećernom bolešću.
 - aliskiren

Liječnik Vam može provjeravati bubrežnu funkciju, krvni tlak i količinu elektrolita (npr. kalija) u krvi u redovitim intervalima.

Vidjeti također informacije pod naslovom “Nemojte <uzimati> <primjenjivati> Saberver”

Ako mislite da ste trudni (ili biste mogli zatrudnjeti), morate obavijestiti svog liječnika. Saberver se ne preporučuje uzimati u ranoj trudnoći. Ne smijete ga uzimati nakon trećeg mjeseca trudnoće jer može ozbiljno naškoditi Vašem djetetu ako ga uzimate u tom stadiju (vidjeti dio o trudnoći).

Primjena kod djece

Ovaj lijek ne smiju uzimati djeca i adolescenti (mlađi od 18 godina), jer sigurnost i djelotvornost još nisu u potpunosti utvrđene.

Drugih lijekovi i Saberver

Molimo Vas da obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzimali neke druge lijekove, uključujući lijekove nabavljene bez recepta.

Liječnik će Vam možda morati promijeniti dozu i/ili poduzeti druge mjere opreza:

Ako uzimate ACE inhibitor ili aliskiren (vidjeti također informacije pod naslovima “Nemojte <uzimati> <primjenjivati> Saberver” i “Upozorenja i mjere opreza”).

Možda ćete trebati obaviti pretrage krvi ako uzimate:

- nadomjeske kalija
- nadomjeske soli koji sadrže kalij
- lijekove koji čuvaju kalij (kao što su neki diuretici)
- lijekove koji sadrže litij

Učinak irbesartana može se smanjiti ako uzimate lijekove protiv bolova poznate kao nesteroidni protuupalni lijekovi.

Uzimanje hrane i pića sa Saberverom

Saberver može se uzeti s hranom ili bez nje.

Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ako mislite da ste trudni (ili biste mogli zatrudnjeti), morate obavijestiti svog liječnika. Vaš će Vam liječnik obično preporučiti da prestanete uzimati Saberver prije nego što zatrudnite ili čim saznate da ste trudni te će Vam savjetovati da uzmete neki drugi lijek umjesto Sabervera. Saberver se ne preporučuje u ranoj trudnoći te se ne smije uzimati nakon trećeg mjeseca trudnoće jer može ozbiljno naškoditi Vašem djetetu uzimate li ga u tom razdoblju.

Dojenje

Ako dojite ili trebate početi s dojenjem obavijestite svog liječnika. Saberver se ne preporučuje majkama koje doje, a Vaš liječnik može izabrati drugu terapiju ako želite dojiti, osobito ako se radi o dojenju novorođenčeta ili nedonoščeta.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Sabervel ne bi trebao utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Međutim, za vrijeme liječenja povišenog krvnog tlaka povremeno se mogu pojaviti omaglica ili umor. Ako osjetite te simptome, trebate se savjetovati sa svojim liječnikom prije nego što pokušate voziti ili upravljati strojevima.

Važne informacije o nekim sastojcima Sabervela

Sabervel sadrži laktozu. Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere (npr. laktozu), obratite se svom liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

3. KAKO UZIMATI SABERVEL

Uvijek uzmite Sabervel točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s Vašim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Način primjene

Sabervel je namijenjen za primjenu kroz usta. Tablete treba progutati s dovoljnom količinom tekućine (npr. jedna čaša vode). Sabervel se može uzimati s hranom ili bez nje. Nastojte uzimati svoju dnevnu dozu svaki dan u isto vrijeme. Važno je da kontinuirano uzimate Sabervel sve dok Vam liječnik ne kaže drukčije.

- **Bolesnici s visokim krvnim tlakom**
Uobičajena doza iznosi 150 mg jednom na dan. Doza se kasnije može povećati na 300 mg jednom na dan, ovisno o vrijednostima krvnog tlaka.
- **Bolesnici s visokim krvnim tlakom i šećernom bolešću tipa 2 te bolešću bubrega**
U bolesnika koji imaju visoki krvni tlak i boluju od šećerne bolesti tipa 2 preporučena doza održavanja za liječenje pridružene bolesti bubrega iznosi 300 mg jedanput na dan.

Liječnik može preporučiti nižu dozu, posebice na početku liječenja određene skupine bolesnika kao što su bolesnici na **hemodijalizi ili stariji od 75 godina**.

Maksimalan učinak na sniženje krvnog tlaka trebao bi se postići za 4-6 tjedana od početka liječenja.

Ako uzmete više Sabervela nego što se trebali

Ako slučajno uzmete previše tableta, odmah se obratite svom liječniku.

Djeca ne smiju uzimati Sabervel

Sabervel se ne smije davati djeci mlađoj od 18 godina. Ako dijete proguta tablete, odmah se obratite svom liječniku.

Ako ste zaboravili uzeti Sabervel

Ako slučajno zaboravite uzeti dnevnu dozu, uzmite sljedeću dozu kao što to obično i činite. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

U slučaju bilo kakvih nejasnoća ili pitanja u vezi s primjenom ovoga lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. MOGUĆE NUSPOJAVE

Kao i svi drugi lijekovi, Sabervel može uzrokovati nuspojave, iako ih neće svi dobiti. Neke od tih nuspojava mogu biti teške i mogu zahtijevati medicinsku skrb.

Kao i kod ostalih sličnih lijekova, zabilježeni su rijetki slučajevi alergijskih kožnih reakcija (osip, urtikarija), kao i lokalizirano oticanje lica, usnica i/ili jezika kod bolesnika koji su uzimali irbesartan. Ako dobijete bilo koji od ovih simptoma ili nedostatak zraka, prestanite uzimati Sabervel i odmah se javite liječniku.

Učestalost dolje navedenih nuspojava definirana je na sljedeći način:
vrlo često: pojavljuje se u najmanje 1 na 10 bolesnika ili više od toga
često: najmanje 1 na 100, a manje od 1 na 10 bolesnika
manje često: najmanje 1 na 1000, a manje od 1 na 100 bolesnika.

U kliničkim ispitivanjima na bolesnicima liječenima irbesartanom prijavljene su sljedeće nuspojave.

- Vrlo često: ako imate povišen krvni tlak i šećernu bolest tipa 2 te bolest bubrega, krvne pretrage mogu pokazati povišene vrijednosti kalija.
- Često: omaglica, mučnina/povraćanje, umor, a krvne pretrage mogu pokazati povišenu razinu enzima specifičnog za mišićnu i srčanu funkciju (enzim kreatinin kinaza). U bolesnika s povišenim krvnim tlakom, šećernom bolesti tipa 2 i bubrežnom bolešću također su prijavljeni omaglica i nizak krvni tlak nakon podizanja iz sjedećeg ili ležećeg položaja, bol u zglobovima i mišićima i smanjene razine proteina u crvenim krvnim stanicama (hemoglobina).
- Manje često: ubrzan srčani ritam, crvenilo praćeno osjećajem vrućine, kašalj, proljev, probavni poremećaji/žgaravica, problemi sa seksualnom funkcijom, bol u prsištu.

Neke nuspojave prijavljene su otkad je irbesartan na tržištu, ali učestalost njihovog pojavljivanja nije poznata. Prijavljene su sljedeće nuspojave: glavobolja, poremećaji okusa, zvonjenje u ušima, grčevi u mišićima, bol u zglobovima i mišićima, poremećaj funkcije jetre, povišena razina kalija u krvi, oslabljena funkcija bubrega te upala malih krvnih žila koja uglavnom zahvaća kožu (stanje poznato kao leukocitoklastični vaskulitis).

Manje često su prijavljeni i slučajevi žutice (žutilo kože i/ili bjeloočnica).

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika.

5. KAKO ČUVATI SABERVEL

Čuvati izvan dohvata i pogleda djece.

Sabervel se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji ili blisteru. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Lijekovi se ne smiju uklanjati putem otpadnih voda ili kućnog otpada. Pitajte svog ljekarnika kako ukloniti lijekove koje više ne trebate. Ove mjere pomoći će u zaštiti okoliša.

6. DODATNE INFORMACIJE

Što Sabervel sadrži

- Djelatna tvar je irbesartan.
 - Jedna Sabavel 300 mg tableta sadrži 300 mg irbesartana.
- Pomoćne tvari su:
 - Jezgra tablete: laktoza hidrat, mikrokristalična celuloza, umrežena karmelozanatrij, koloidni bezvodni silicijev dioksid, hipromeloza, magnezijev stearat.
 - Ovojnica tablete: titanijev dioksid (E171), hipromeloza i makrogol 400.

Kako Sabavel izgleda i sadržaj pakovanja

Sabavel 300 mg filmom obložene tablete su bijele, konkavne, okrugle filmom obložene tablete promjera 11 mm .

Sabavel 300 mg filmom obložene tablete dostupne su u blister pakiranjima od 28, 56, 90 ili 98 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakovanja.

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet gotovog lijeka:

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

Proizvođači:

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

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje u promet gotovog lijeka:

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

Eesti (Estonia)

Portfarma ehf.
Tel: +354 534 4030

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Portfarma ehf.
Tel: +354 534 4030

Italia

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

Κύπρος

C.V. MEDILINE LTD
Τηλ: +357 25761699

Latvija

Portfarma ehf.
Tel: +354 534 4030

Nederland

Glenmark Generics B.V.
Tel: 0031 20 5226030

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Uputa je zadnji puta odobrena u {MM/GGGG}.

Detaljne informacije o ovom lijeka dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove (EMAe):
<http://www.ema.europa.eu/>.