

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Sabervel 75 mg comprimate filmate.

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Fiecare comprimat filmat conține 75 mg de irbesartan.

Excipient cu efect cunoscut:  
lactoză monohidrat 20 mg pe comprimat filmat.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Comprimate filmate.  
Alb, concav, rotund, comprimat filmat cu diametrul de 7 mm.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

Sabervel este indicat la adulți pentru tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale. De asemenea, este indicat în tratamentul afectării renale la pacienții adulți cu hipertensiune arterială și diabet zaharat de tip II, în cadrul unei scheme medicamentoase antihipertensive (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1).

### **4.2 Doze și mod de administrare**

#### Doze

Doza uzuală inițială și de întreținere recomandată este de 150 mg irbesartan, administrată o dată pe zi, cu sau fără alimente. În general, Sabervel în doză de 150 mg irbesartan o dată pe zi asigură un control mai bun al tensiunii arteriale în intervalul de 24 ore, comparativ cu doza de 75 mg irbesartan. Cu toate acestea, se poate lua în considerare inițierea tratamentului cu 75 mg irbesartan pe zi, în special la pacienții hemodializați și la pacienții cu vârsta peste 75 ani.

La pacienții a căror afecțiune este insuficient controlată cu 150 mg irbesartan administrat o dată pe zi, doza de Sabervel poate fi crescută la 300 mg irbesartan sau pot fi asociate alte antihipertensive (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1). În mod special, s-a demonstrat că asocierea unui diuretic, cum ar fi hidroclorotiazida, are un efect aditiv cu Sabervel (vezi pct. 4.5).

La pacienții hipertensivi cu diabet zaharat de tip 2, tratamentul trebuie inițiat cu doza de 150 mg irbesartan administrată o dată pe zi, care se crește până la 300 mg irbesartan o dată pe zi, aceasta fiind doza de întreținere cea mai adecvată pentru tratamentul afectării renale. Beneficiul la nivel renal pentru Sabervel la pacienții hipertensivi cu diabet zaharat de tip 2 s-a demonstrat pe baza unor studii în care irbesartanul s-a asociat tratamentului cu alte medicamente antihipertensive, după cum a fost necesar, pentru a atinge tensiunea arterială țintă (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1).

#### Grupe speciale de pacienți

*Insuficiență renală:* nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală. La pacienții hemodializați trebuie luată în considerare o doză inițială mai mică (75 mg irbesartan) (vezi pct. 4.4).

*Insuficiență hepatică:* nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Nu există experiență clinică la pacienți cu insuficiență hepatică severă.

*Pacienți vârstnici:* cu excepția pacienților cu vârsta peste 75 ani, la care tratamentul poate fi inițiat cu doza de 75 mg irbesartan pe zi, de obicei nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici.

*Copii și adolescenți:* siguranța și eficacitatea Sabervel la copii cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost stabilite. Datele disponibile până în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2; nu se pot face recomandări privind doza.

Mod de administrare  
Pentru utilizare orală.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți (vezi pct. 6.1).  
Trimestrele II și III de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6).

Administrarea concomitentă a Sabervel cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG < 60 ml/min și 1,73 m<sup>2</sup>) (vezi pct. 4.5 și 5.1).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Hipovolemie: în special după prima doză, poate apărea hipotensiune arterială simptomatică la pacienții cu hipovolemie și/sau depleție de sodiu, consecutive tratamentului intensiv cu diuretice, dietei hiposodate, diareei sau vărsăturilor. Astfel de afecțiuni trebuie corectate înaintea administrării de Sabervel.

Hipertensiune arterială renovasculară: în cazul în care pacienții cu stenoză bilaterală a arterelor renale sau stenoză a arterei renale pe rinichi unic funcțional sunt tratați cu medicamente care afectează sistemul renină-angiotensină-aldosteron există un risc crescut de hipotensiune arterială severă și insuficiență renală. Cu toate că acest risc nu s-a dovedit pentru Sabervel, un efect similar trebuie anticipat după administrarea antagoniștilor receptorilor pentru angiotensină II.

Insuficiență renală și transplant renal: atunci când Sabervel este utilizat la pacienții cu insuficiență renală, se recomandă monitorizarea periodică a concentrațiilor plasmatică a potasiului și creatininei. Nu există experiență privind administrarea Sabervel la pacienți cu transplant renal recent.

Pacienți hipertensivi cu diabet zaharat de tip 2 și boală renală: într-o analiză a rezultatelor unui studiu efectuat la pacienți cu boală renală avansată, efectele irbesartanului, atât asupra evenimentelor renale cât și asupra celor cardiovasculare, nu au fost uniforme în toate subgrupurile. Efectele au apărut mai puțin favorabile, în special, la femei și la subiecții de altă rasă decât cea albă (vezi pct. 5.1).

#### Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenilui crește riscul de apariție a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei și de diminuare a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenilui (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale.

Inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

Hiperkaliemie: ca și în cazul altor medicamente care influențează sistemul renină-angiotensină-aldosteron, hiperkaliemia poate să apară în timpul tratamentului cu Sabervel, în special în prezența

insuficienței renale, proteinuriei cu semnificație clinică datorată bolii renale diabetice și/sau insuficienței cardiace. Se recomandă monitorizarea atentă a kaliemiei la pacienții cu risc (vezi pct. 4.5).

Litiu: nu este recomandată asocierea litiului cu Sabervel (vezi pct. 4.5).

Stenoză aortică și mitrală, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă: ca și în cazul altor vasodilatatoare, se recomandă precauție specială la pacienții cu stenoză aortică sau mitrală sau cu cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

Hiperaldosteronism primar: în general, pacienții cu hiperaldosteronism primar nu răspund, la medicamentele antihipertensive care acționează prin inhibarea sistemului renină-angiotensină. De aceea, nu se recomandă folosirea Sabervel.

Generale: la pacienții la care tonusul vascular și funcția renală depind predominant de activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (de exemplu, pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă sau cu afecțiune renală preexistentă, inclusiv stenoză a arterelor renale), tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau cu antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II, care afectează acest sistem, s-a asociat cu hipotensiune arterială acută, azotemie, oligurie sau rareori, cu insuficiență renală acută. Ca în cazul oricărui alt medicament antihipertensiv, scăderea excesivă a tensiunii arteriale la pacienții cu cardiopatie ischemică sau boală cardiovasculară ischemică, poate duce la infarct miocardic sau la accident vascular cerebral.

Așa cum s-a observat și în cazul inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei, irbesartanul și ceilalți antagoniști ai angiotensinei par mai puțin eficace în scăderea tensiunii arteriale la persoanele de culoare, comparativ cu cei din alte rase, probabil datorită prevalenței mai mari a unor concentrații plasmatiche mici de renină în populația hipertensivă de culoare (vezi pct. 5.1).

Sarcina: Antagoniștii Receptorilor pentru Angiotensină II (ARA II) nu trebuie inițiați în timpul sarcinii. Cu excepția cazului în care continuarea terapiei cu (ARA II) este considerată esențială, pacientele care planifică să rămână gravide trebuie să li se prescrie medicamente antihipertensive alternative care au un profil de siguranță stabilit pentru folosirea în sarcină. Atunci când este constată prezența sarcinii, tratamentul cu ARA II trebuie întrerupt imediat, și dacă este cazul trebuie începută terapie alternativă (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Lactoză: acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Copii și adolescenți: irbesartanul a fost studiat la copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 16 ani dar până când vor fi disponibile date suplimentare, datele actuale sunt insuficiente pentru a susține extinderea utilizării la copii (vezi pct. 4.8, 5.1 și 5.2).

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Diuretice și alte antihipertensive: alte antihipertensive pot crește efectele hipotensive ale irbesartanului; cu toate acestea, irbesartan a fost administrat în condiții de siguranță în asociere cu alte antihipertensive, cum sunt beta-blocantele, blocantele canalelor de calciu cu acțiune de lungă durată și diureticele tiazidice. Tratamentul anterior cu doze mari de diuretice poate provoca hipovolemie și risc de hipotensiune arterială atunci când se inițiază tratamentul cu Sabervel (vezi pct. 4.4).

Datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenilui, este asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și diminuarea funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

Suplimente de potasiu și diuretice care economisesc potasiu: pe baza experienței cu alte medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, utilizarea concomitentă a diureticelor care economisesc potasiu, a suplimentelor de potasiu, a substituenților de sare care conțin potasiu sau a altor medicamente care pot crește kaliemia (de exemplu, heparina) poate duce la creșterea kaliemiei și, de aceea, nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

Litiu: în timpul tratamentului care asociază litiul cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei s-au raportat creșteri reversibile ale litemiei și ale toxicității litiului. Până în prezent, efecte similare s-au raportat foarte rar pentru irbesartan. De aceea, această asociere nu este recomandată (vezi pct. 4.4). Dacă asocierea se dovedește necesară, se recomandă monitorizarea atentă a litemiei.

Antiinflamatoare nesteroidiene: atunci când se administrează antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II concomitent cu antiinflamatoare nesteroidiene (adică inhibitori selectivi ai COX 2, acid acetilsalicilic (> 3 g/zi) și antiinflamatoare nesteroidiene neselective) poate să apară scăderea efectului antihipertensiv.

Ca și în cazul inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei, administrarea concomitentă de antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II cu antiinflamatoare nesteroidiene poate crește riscul de deteriorare a funcției renale, cu posibilitatea apariției insuficienței renale acute și a creșterii kaliemiei, în special la pacienții cu afectare prealabilă a funcției renale. Această asociere trebuie administrată cu prudență, în special la vârstnici. Pacienții trebuie hidratați adecvat și trebuie monitorizată funcția renală după inițierea acestei tratamentului asociat și, ulterior, periodic.

Informații suplimentare despre interacțiunile irbesartanului: în studiile clinice, farmacocinetica irbesartanului nu a fost influențată de administrarea hidroclorotiazidei. Irbesartanul este metabolizat în principal de către CYP2C9 și în mai mică măsură, prin glucurono-conjugare. Nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice sau farmacodinamice semnificative în cazul administrării de irbesartan cu warfarină, un medicament metabolizat de către CYP2C9. Nu s-au evaluat efectele inductorilor CYP2C9, cum ar fi rifampicina, asupra farmacocineticii irbesartanului. Farmacocinetica digoxinei nu a fost modificată prin administrarea concomitentă de irbesartan.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina:

Folosirea ARA II nu este recomandată în timpul primului trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Folosirea ARA II este contraindicată în al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Confirmarea epidemiologică în ceea ce privește riscul de teratogenicitate după expunerea la inhibitori ECA în primul trimestru de sarcină nu a fost convingătoare; totuși, nu poate fi exclusă o creștere mică a riscului. În timp ce nu există date epidemiologice controlate asupra riscului tratamentului cu Antagoniști ai Receptorilor pentru Angiotensină II (ARA II), un risc similar poate să existe pentru această clasă de medicamente. Cu excepția cazului în care continuarea terapiei cu ARA II este considerată esențială, pacientele care planifică să rămână gravide trebuie să li se prescrie medicamente antihipertensive alternative care au un profil de siguranță stabilit pentru folosirea în sarcină. Atunci când este cunoscută prezența sarcinii, tratamentul cu ARA II trebuie întrerupt imediat, și dacă este cazul trebuie începută terapie alternativă.

Este cunoscut faptul că expunerea la terapia cu ARA II în al doilea și al treilea trimestru de sarcină induce fetotoxicitate la om (scăderea funcției renale, oligohidramnios, osificarea întârziată a craniului) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune, hiperpotasemie). (Vezi pct. 5.3). Dacă s-a produs expunerea la ARA II din al doilea trimestru de sarcină, se recomandă verificarea prin ecografie a funcției renale și a craniului.

Copiii ai căror mame au luat ARA II trebuie atent monitorizați pentru hipotensiune (vezi pct. 4.3 și 4.4).

##### Alăptarea:

Deoarece nu sunt disponibile date privind utilizarea Sabrel în timpul alăptării, nu se recomandă administrarea Sabrel și sunt de preferat tratamente alternative cu profile de siguranță mai bine stabilite în timpul alăptării, în special atunci când sunt alăptați nou-născuți sau sugari prematuri.

Nu se cunoaște dacă irbesartanul sau metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Datele farmacodinamice/toxicologice la șobolani au evidențiat excreția irbesartanului sau a metaboliților acestuia în lapte (pentru informații detaliate, vezi pct. 5.3).

#### Fertilitatea

Irbesartanul nu a avut niciun efect asupra fertilității la șobolani tratați și nici asupra puilor acestora până la doze care determină primele semne de toxicitate la părinți (vezi pct. 5.3).

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Ținând cont de proprietățile sale farmacodinamice, este puțin probabil ca irbesartanul să afecteze această capacitate. În cazul conducerii de vehicule sau folosirii de utilaje, trebuie să se ia în considerare că în timpul tratamentului pot apărea vertij sau oboseală.

#### **4.8 Reacții adverse**

În studiile clinice controlate cu placebo, la pacienți cu hipertensiune arterială, incidența totală a evenimentelor adverse nu a prezentat diferențe între grupul tratat cu irbesartan (56,2%) și grupul la care s-a administrat placebo (56,5%). Întreruperile tratamentului din cauza oricărui eveniment advers, clinic sau paraclinic, au fost mai puțin frecvente la pacienții tratați cu irbesartan (3,3%) decât la cei la care s-a administrat placebo (4,5%). Incidența evenimentelor adverse nu a fost dependentă de doză (în intervalul dozelor recomandate), de sex, vârstă, rasă sau de durata tratamentului.

La pacienții hipertensivi diabetici cu microalbuminurie și funcție renală normală, s-au raportat amețeli ortostatice și hipotensiune arterială ortostatică la 0,5% dintre pacienți (adică mai puțin frecvent), dar mai mult decât la placebo.

Următorul tabel prezintă reacțiile adverse care au fost raportate în studiile clinice controlate cu placebo, în cadrul cărora s-a administrat irbesartan la 1965 pacienți. Termenii marcați cu asterisc (\*) se referă la reacțiile adverse care au fost raportate suplimentar și mai mult decât la placebo la > 2% dintre pacienții hipertensivi diabetici cu insuficiență renală cronică și proteinurie cu semnificație clinică.

Frecvența reacțiilor adverse prezentate mai jos este definită conform următoarei convenții: foarte frecvente (> 1/10); frecvente (> 1/100 și < 1/10); mai puțin frecvente (> 1/1.000 și < 1/100); rare (> 1/10.000 și < 1/1.000); foarte rare (< 1/10.000). În funcție de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Reacțiile adverse raportate suplimentar după punerea pe piață a medicamentului sunt, de asemenea, enumerate. Aceste reacții provin din raportările spontane.

##### Tulburări ale sistemului imunitar:

Cu frecvență necunoscută: reacții de hipersensibilitate precum angioedem, erupții cutanate, urticarie

##### Tulburări metabolice și de nutriție:

Cu frecvență necunoscută: hiperkaliemie

##### Tulburări ale sistemului nervos:

Frecvente: amețeli, amețeli ortostatice\*

Cu frecvență necunoscută: vertij, cefalee

##### Tulburări acustice și vestibulare:

Cu frecvență necunoscută: acufene

Tulburări cardiace:

Mai puțin frecvente: tahicardie

Tulburări vasculare:

Frecvente: hipotensiune ortostatică \*

Mai puțin frecvente: valuri de căldură asociate cu înroșirea feței

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:

Mai puțin frecvente: tuse

Tulburări gastro-intestinale:

Frecvente: greață/vărsături

Mai puțin frecvente: diaree, dispepsie/pirozis disgeuzie

Cu frecvență necunoscută: disgeuzie

Tulburări hepatobiliare:

Mai puțin frecvente: icter

Cu frecvență necunoscută: hepatită, modificări ale funcției hepatice

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:

Cu frecvență necunoscută: vasculită leucocitoclastică

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:

Frecvente: dureri musculo-scheletice\*

Cu frecvență necunoscută: artralgie, mialgie (în unele cazuri asociate cu creșterea concentrațiilor plasmatiche de creatin-kinază), crampe musculare

Tulburări renale și ale căilor urinare:

Cu frecvență necunoscută: alterarea funcției renale, inclusiv cazuri izolate de insuficiență renală acută, la pacienții cu risc (vezi pct. 4.4)

Tulburări ale aparatului genital și sânului:

Mai puțin frecvente: disfuncție sexuală

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:

Frecvente: oboseală

Mai puțin frecvente: durere toracică

Investigații diagnostice:

Foarte frecvente: Hiperkaliemia\* s-a observat mai frecvent la pacienții diabetici tratați cu irbesartan, comparativ cu cei la care s-a administrat placebo. La pacienții hipertensivi diabetici cu microalbuminurie și funcție renală normală, hiperkaliemia ( $\geq 5,5$  mEq/l) a apărut la 29,4% dintre pacienții din grupul tratat cu irbesartan în doză de 300 mg și la 22% dintre pacienții din grupul la care s-a administrat placebo. La pacienții hipertensivi diabetici cu insuficiență renală cronică și proteinurie cu semnificație clinică, hiperkaliemia ( $\geq 5,5$  mEq/l) s-a observat la 46,3% dintre pacienții din grupul tratat cu irbesartan și la 26,3% dintre pacienții din grupul la care s-a administrat placebo.

Frecvente: la subiecții tratați cu irbesartan, s-au observat frecvent (1,7%) creșteri semnificative ale creatin-kinazei plasmatiche. Niciuna dintre creșteri nu s-a asociat cu evenimente musculo-scheletice identificabile clinic. La 1,7% dintre pacienții hipertensivi cu nefropatie diabetică avansată, tratați cu irbesartan, s-a observat o scădere a hemoglobinei\*, fără semnificație clinică.

Copii și adolescenți:

Într-un studiu randomizat care a inclus 318 copii și adolescenți cu hipertensiune arterială cu vârsta cuprinsă între 6 și 16 ani, s-au observat următoarele reacții adverse în săptămâna a 3-a a fazei dublu- orb: cefalee (7,9%), hipotensiune arterială (2,2%), amețeli (1,9%), tuse (0,9%). În săptămâna 26 a fazei deschise a acestui studiu, cele mai frecvente modificări ale testelor de laborator observate au fost creșterea creatininei (6,5%) și valori crescute ale CK la 2% dintre copii.

#### 4.9 Supradozaj

În urma expunerii adulților la doze de până la 900 mg irbesartan/zi, timp de 8 săptămâni, nu s-a evidențiat toxicitate. În caz de supradozaj, manifestările cele mai probabile sunt hipotensiunea arterială și tahicardia; de asemenea, poate să apară și bradicardia. Nu sunt disponibile informații specifice privind tratamentul supradozajului cu Sabervel. Pacientul trebuie atent supravegheat iar tratamentul trebuie să fie simptomatic și de susținere. Măsurile recomandate includ provocarea vărsăturilor și/sau efectuarea lavajului gastric. Pentru tratamentul supradozajului se poate utiliza cărbune activat. Irbesartanul nu este hemodializabil.

### 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

#### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antagoniști pentru angiotensină II.  
Codul ATC: C09C A04.

Mecanism de acțiune: Irbesartanul este un antagonist puternic și selectiv al receptorilor pentru angiotensină II (tip AT1), activ după administrare pe cale orală. Se consideră că irbesartanul blochează toate acțiunile angiotensinei II mediate prin receptorii AT1, indiferent de originea sau de calea de sinteză a angiotensinei II. Antagonizarea selectivă a receptorilor angiotensinei II (AT1) determină creșterea concentrațiilor plasmatiche de renină și de angiotensină II și scăderea concentrației plasmatiche de aldosteron. Kaliemia nu este modificată semnificativ de irbesartan administrat în monoterapie, la dozele recomandate. Irbesartanul nu inhibă enzima de conversie a angiotensinei (kininaza II), o enzimă care generează formarea de angiotensină II și care metabolizează și bradikina la metaboliți inactivi.

Irbesartanul nu necesită activare metabolică pentru a-și exercita activitatea.

#### Eficacitate clinică:

##### Hipertensiune arterială

Irbesartanul scade tensiunea arterială, cu modificarea minimă a frecvenței cardiace. Scăderea tensiunii arteriale este dependentă de doză, cu o tendință de atingere a fazei de platou la doze peste 300 mg irbesartan, administrate în priză unică zilnică. Dozele cuprinse între 150-300 mg irbesartan, o dată pe zi, scad valorile tensiunii arteriale în clinostatism sau în poziție șezândă, după 24 ore de la administrare (înaintea dozei următoare), în medie cu 8-13/5-8 mm Hg (sistolice/diastolice), scădere care este superioară celei observate după administrarea de placebo.

Reducerea maximă a tensiunii arteriale se obține la 3-6 ore după administrare și efectul antihipertensiv se menține timp de cel puțin 24 ore. După 24 ore, la dozele recomandate, scăderea tensiunii arteriale este încă de 60-70% din scăderea maximă a tensiunii arteriale diastolice și sistolice. O doză zilnică de 150 mg irbesartan, administrată în priză unică, produce efecte similare asupra tensiunii arteriale după 24 ore de la administrare (înaintea dozei următoare) și asupra tensiunii arteriale medii pe 24 ore similare cu cele produse de administrarea aceleiași doze zilnice totale, fracționate în două prize.

Efectul antihipertensiv al irbesartan se manifestă în 1-2 săptămâni, efectul maxim fiind observat la 4-6 săptămâni de la inițierea tratamentului. Efectele antihipertensive se mențin în timpul tratamentului de lungă durată. După întreruperea tratamentului, tensiunea arterială revine treptat la valorile inițiale.

Întreruperea tratamentului nu declanșează hipertensiune arterială de rebound. Efectele antihipertensive ale irbesartanului și diureticelor tiazidice sunt aditive. La pacienții la care hipertensiunea arterială nu este controlată în mod adecvat cu irbesartan administrat în monoterapie, asocierea unei doze mici de



hidroclorotiazidă (12,5 mg) la irbesartan, în priză unică zilnică, produce o scădere mai marcată a tensiunii arteriale, comparativ cu placebo, după 24 ore de la administrare (înaintea dozei următoare), de 7-10/3-6 mm Hg (sistolică/diastolică).

Eficacitatea irbesartan nu este influențată de vârstă sau sex. Ca și în cazul celorlalte medicamente care acționează asupra sistemul renină-angiotensină, pacienții hipertensivi de culoare prezintă un răspuns considerabil mai slab la irbesartan administrat în monoterapie. În cazul în care irbesartanul se administrează în asociere cu o doză mică de hidroclorotiazidă (de exemplu, 12,5 mg/zi), răspunsul antihipertensiv al pacienților de culoare se apropie de cel al pacienților de rasă caucaziană. Nu există niciun efect semnificativ clinic asupra uricemiei sau uricozuriei.

#### Copii și adolescenți

Scăderea tensiunii arteriale cu 0,5 mg/kg (scăzut), 1,5 mg/kg (mediu) și 4,5 mg/kg (ridicat) a fost evaluată prin dozarea controlată a irbesartanului pe o perioadă de 3 săptămâni la 318 pacienți hipertensivi sau la cei cu risc (diabet, antecedente familiale de hipertensiune), copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 16 ani. La sfârșitul celor trei săptămâni, scăderea principală față de valoarea inițială în variabila de eficacitate principală, prin stabilizarea tensiunii arteriale sistolice (SeSBP) a fost de 11,7 mm Hg (doze scăzute), 9,3 mm Hg (doze medii), 13,2 mm Hg (doze ridicate). Nu au apărut diferențe semnificative între aceste doze. Modificarea principală a tensiunii arteriale diastolice minime stabilizate (SeDBP) a fost următoarea: 3,8 mm Hg (doze scăzute), 3,2 mm Hg (doze medii), 5,6 mm Hg (doze crescute). După încă o perioadă de două săptămâni, în care pacienții au fost randomizați din nou fie cu substanță activă fie cu placebo, pacienții la care s-a administrat placebo au prezentat o creștere de 2,4 și 2,0 mm Hg a SeSBP și SeDBP comparativ cu +0,1 și respectiv -0,3 mm Hg comparativ cu pacienții tratați cu toate dozele de irbesartan (vezi pct. 4.2).

#### Hipertensiune arterială și diabet zaharat de tip 2 cu afecțiune renală:

Studiul "Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)" evidențiază că irbesartanul încetinește progresia afecțiunii renale la pacienții cu insuficiență renală cronică și proteinurie cu semnificație clinică. IDNT a fost un studiu de morbiditate și mortalitate, dublu-orb, controlat cu placebo, care a comparat irbesartan, amlodipină și placebo. Efectele irbesartan pe termen lung (în medie 2,6 ani) asupra progresiei afecțiunii renale și asupra mortalității de orice cauză au fost studiate la 1715 pacienți hipertensivi cu diabet zaharat de tip 2, proteinurie  $\geq 900$  mg/zi și creatininemie cuprinsă în intervalul 1,0-3,0 mg/dl. La pacienți s-au administrat doze progresive, în funcție de tolerabilitate, începând cu 75 mg irbesartan până la o doză de întreținere de 300 mg irbesartan, de la 2,5 mg amlodipină până la 10 mg amlodipină sau placebo. În toate grupurile de tratament, pacienților li s-au administrat, în general, 2 până la 4 medicamente antihipertensive (de exemplu, diuretice, beta-blocante, alfa-blocante) pentru a ajunge la tensiunea arterială predefinită drept țintă, de  $\leq 135/85$  mm Hg sau la o scădere cu 10 mm Hg a tensiunii arteriale sistolice, dacă valoarea inițială a acesteia era  $> 160$  mm Hg. Șaizeci la sută (60%) dintre pacienții din grupul placebo au atins această valoare a tensiunii arteriale țintă, iar din grupurile irbesartan și amlodipină 76% și respectiv 78%. În obiectivul primar combinat, irbesartanul a redus semnificativ riscul relativ, constând în dublarea valorilor creatininemiei, stadiul final al nefropatiei (SFN) sau mortalitatea de orice cauză. Aproximativ 33% dintre pacienții din grupul irbesartan au atins obiectivul primar combinat renal, comparativ cu 39% și 41% în grupurile placebo, respectiv amlodipină [reducerea riscului relativ cu 20% comparativ cu placebo ( $p = 0,024$ ) și reducerea riscului relativ cu 23% comparativ cu amlodipina ( $p = 0,006$ )]. La analiza componentelor individuale ale obiectivului primar, nu s-a observat niciun efect asupra mortalității de orice cauză, în timp ce s-a observat o tendință pozitivă de reducere a SFN și o reducere semnificativă în ceea ce privește dublarea valorii creatininemiei.

Efectul tratamentului a fost evaluat pentru subgrupuri care au ținut cont de sex, rasă, vârstă, durata bolii diabetice, valorile inițiale ale tensiunii arteriale, creatininemiei și albuminuriei. În subgrupurile alcătuite din femei și din pacienți de culoare, care au reprezentat 32%, respectiv 26% din populația totală studiată, nu s-a evidențiat un beneficiu renal, cu toate că intervalele de încredere nu l-au exclus. De asemenea, pentru obiectivul secundar, constituit din evenimente cardiovasculare letale și non-letale, nu au existat diferențe între cele trei grupuri din populația totală studiată, cu toate că s-a constatat o creștere a incidenței infarctului miocardic non-letal la femei și o scădere a incidenței infarctului miocardic non-letal la bărbați, în grupul irbesartan comparativ cu grupul placebo. La femeile din grupul irbesartan comparativ cu grupul amlodipină s-a observat o creștere a incidenței

infarctului miocardic non-letal și a accidentului vascular cerebral în timp ce spitalizarea impusă de insuficiența cardiacă a fost redusă în populația totală studiată. Cu toate acestea, nu s-a stabilit nicio explicație adecvată pentru aceste constatări la femei.

Studiul "Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (IRMA 2)" evidențiază că irbesartanul în doză de 300 mg întârzie progresia către proteinurie cu semnificație clinică la pacienții cu microalbuminurie. IRMA 2 a fost un studiu de morbiditate, dublu-orb, controlat cu placebo, efectuat la 590 pacienți cu diabet zaharat de tip 2, microalbuminurie (30-300 mg/zi) și funcție renală normală (creatinemie  $\leq 1,5$  mg/dl la bărbați și  $< 1,1$  mg/dl la femei). Studiul a evaluat efectele irbesartan pe termen lung (2 ani) asupra progresiei către proteinurie cu semnificație clinică - rata excreției urinare a albuminei (REUA)  $> 300$  mg/zi și o creștere a REUA cu cel puțin 30% din valoarea inițială. Tensiunea arterială predefinită drept țintă a fost  $\leq 135/85$  mm Hg. Dacă a fost necesar, s-au adăugat medicamente antihipertensive suplimentare (excluzând inhibitorii ECA, antagoniștii receptorilor pentru angiotensină II și blocanții dihidropiridinici ai canalelor de calciu), pentru a ajuta la atingerea tensiunii arteriale țintă. În timp ce, la toate grupurile de tratament, s-au atins valori similare ale tensiunii arteriale, mai puțini au fost pacienții care au atins obiectivul final de proteinurie cu semnificație clinică în grupul irbesartan 300 mg (5,2%) comparativ cu grupurile placebo (14,9%) sau irbesartan 150 mg (9,7%), demonstrându-se astfel o reducere a riscului relativ cu 70% comparativ cu placebo ( $p = 0,0004$ ) pentru doza mai mare. Pe parcursul primelor trei luni de tratament nu s-a observat o ameliorare concomitentă a ratei filtrării glomerulare (RFG). Încetinirea progresiei către proteinurie cu semnificație clinică a fost evidentă încă din primele trei luni de tratament și a continuat pe parcursul perioadei de 2 ani. Revenirea la albuminurie normală ( $< 30$  mg/zi) a fost mai frecventă în grupul irbesartan 300 mg (34%) comparativ cu grupul placebo (21%).

Două studii extinse, randomizate, controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Studiu cu criteriu final global de evaluare, efectuat cu telmisartan administrat în monoterapie sau în asocieră cu ramipril) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/Evaluare a nefropatiei din cadrul diabetului zaharat, efectuată de Departamentul pentru veterani)) au investigat administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA și a unui blocant al receptorilor angiotensinei II.

ONTARGET este un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de afecțiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoțite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică. Aceste studii nu au evidențiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale și/sau cardiovasculare sau asupra mortalității, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută și/sau hipotensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietățile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alți inhibitori ai ECA și blocanți ai receptorilor angiotensinei II.

Prin urmare, inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie administrați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Studiu efectuat cu aliskiren, la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, care a utilizat criterii finale de evaluare în boala cardiovasculară sau renală) este un studiu conceput să testeze beneficiul adăugării aliskiren la un tratament standard cu un inhibitor al ECA sau un blocant al receptorilor de angiotensină II la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și afecțiune renală cronică, afecțiune cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariție a evenimentelor adverse. Decesul și accidentul vascular cerebral din cauze cardiovasculare au fost mai frecvente numeric în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren, decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo, iar evenimentele adverse și evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială și afectarea funcției renale) au fost raportate mai frecvent în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Irbesartanul este bine absorbit după administrarea orală: studiile de biodisponibilitate absolută au determinat valori de aproximativ 60-80%. Administrarea concomitentă cu alimentele nu influențează semnificativ biodisponibilitatea irbesartanului. Legarea de proteinele plasmatică este de aproximativ 96%, cu o legare neglijabilă de componentele celulare sanguine. Volumul aparent de distribuție este de 53-93 l. După administrarea orală sau intravenoasă de irbesartan marcat cu  $^{14}\text{C}$ , 80-85% din radioactivitatea plasmei circulante poate fi atribuită irbesartanului nemodificat. Irbesartanul este metabolizat hepatic prin glucurono-conjugare și oxidare. Metabolitul circulant principal este glucuronatul de irbesartan (aproximativ 6%). Studiile *in vitro* au evidențiat că irbesartanul este oxidat în principal de izoenzima CYP2C9 a citocromului P450, izoenzima CYP3A4 având un efect neglijabil.

Irbesartanul prezintă o farmacocinetică lineară proporțională cu doza, la doze cuprinse între 10 mg până la 600 mg. S-a observat că, la doze mai mari de 600 mg irbesartan (dublul dozei maxime recomandate), absorbția orală nu mai crește proporțional cu doza; mecanismul acestui fenomen nu este cunoscut. Concentrațiile plasmatică maxime se ating la 1,5-2 ore după administrarea orală. Clearance-ul total și cel renal este de 157-176, respectiv 3-3,5 ml/min. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al irbesartanului este de 11-15 ore. Concentrațiile plasmatică la starea de echilibru se ating în primele 3 zile după inițierea unui tratament cu administrare în priză unică zilnică. Se observă o acumulare limitată a irbesartanului în plasmă (< 20%) după administrări repetate de doze unice zilnice. Într-un studiu, la femeile hipertensive, s-au observat concentrații plasmatică de irbesartan puțin mai mari. Cu toate acestea, nu au fost diferențe în ceea ce privește timpul de înjumătățire plasmatică și acumularea irbesartanului. Nu este necesară ajustarea dozelor la femei. Valorile ariei de sub curba concentrației plasmatică în funcție de timp (ASC) și ale concentrației plasmatică maxime ( $C_{\max}$ ) pentru irbesartan au fost puțin mai mari la pacienții vârstnici ( $\geq 65$  ani) comparativ cu subiecții tineri (18-40 ani). Cu toate acestea, timpul de înjumătățire prin eliminare nu a fost modificat semnificativ. Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici.

Irbesartanul și metaboliții săi sunt eliminați pe cale biliară și renală. După administrarea orală sau intravenoasă de irbesartan marcat cu  $^{14}\text{C}$ , aproximativ 20% din radioactivitate se regăsește în urină iar restul în materiile fecale. Mai puțin de 2% din doză se excretă în urină, sub formă de irbesartan nemodificat.

### Copii și adolescenți

Farmacocinetica irbesartanului s-a evaluat la 23 copii hipertensivi după administrarea unor doze zilnice unice și multiple (2 mg irbesartan/kg) până la doza maximă zilnică de 150 mg irbesartan timp de patru săptămâni. Dintre cei 23 copii, 21 au fost evaluați prin comparație cu farmacocinetica de la adult (doisprezece copii peste 12 ani, nouă copii cu vârsta între 6 și 12 ani). Rezultatele au evidențiat că  $C_{\max}$ , ASC și vitezele clearance-ului au fost comparabile cu cele observate la pacienții adulți la care s-a administrat 150 mg irbesartan zilnic. O acumulare limitată de irbesartan (18%) în plasmă s-a observat în urma administrării repetate în doze unice zilnice.

Insuficiență renală: parametrii farmacocinetici ai irbesartanului nu sunt modificați semnificativ la pacienții cu insuficiență renală sau la cei hemodializați. Irbesartanul nu se elimină prin hemodializă.

Insuficiență hepatică: parametrii farmacocinetici ai irbesartanului nu sunt modificați semnificativ la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară-moderată.

Nu s-au efectuat studii la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

La dozele relevante clinic nu s-a evidențiat toxicitate anormală sistemică sau toxicitate de organ țintă. În studiile preclinice privind siguranța, dozele mari de irbesartan ( $\geq 250$  mg/kg și zi la șobolan și  $\geq 100$  mg/kg și zi la macac) au produs o scădere a parametrilor eritrocitari (număr de eritrocite, hemoglobină, hematocrit). La doze foarte mari ( $\geq 500$  mg/kg și zi), administrate la șobolan și la macac, irbesartanul a indus modificări degenerative ale rinichiului (de exemplu nefrită interstițială, distensie tubulară, bazofilie tubulară, creșterea concentrațiilor plasmatică de uree și creatinină) modificări considerate secundare efectelor hipotensive ale medicamentului, care duc la reducerea

perfuziei renale. În plus, irbesartanul a indus hiperplazia/hipertrofia celulelor juxtaglomerulare (la șobolan la doze  $\geq 90$  mg/kg și zi, la macac la doze  $\geq 10$  mg/kg și zi). Toate aceste modificări au fost considerate ca fiind produse prin acțiunea farmacologică a irbesartanului. La om, la doze terapeutice de irbesartan, hiperplazia/hipertrofia celulelor juxtaglomerulare nu par să aibă implicații.

Irbesartanul nu a demonstrat mutagenitate, clastogenitate sau carcinogenitate.

Fertilitatea și performanțele privind funcția de reproducere nu au fost afectate în studiile clinice la masculii și femelele de șobolan, chiar la doze orale de irbesartan care provoacă un grad de toxicitate la părinți (de la 50 până la 650 mg/kg și zi), inclusiv mortalitate la doza cea mai mare. Nu au fost observate efecte semnificative în ceea ce privește numărul de corpi luteali, nidări sau feți vii. Irbesartanul nu a afectat supraviețuirea, dezvoltarea sau reproducerea puilor. Studiile la animale indică faptul că irbesartanul marcat radioactiv este detectat la feții de șobolan și iepure. Irbesartanul se excretă în laptele femelelor de șobolan.

Studiile efectuate cu irbesartan la animale au evidențiat efecte toxice tranzitorii la fătul de șobolan (formarea frecventă de cavități la nivelul pelvisului renal, hidroureter sau edeme subcutanate), care au dispărut după naștere. La iepure, s-a observat avort sau resorbție embrionară precoce, la doze care au provocat toxicitate maternă semnificativă, inclusiv mortalitate. Nu s-au observat efecte teratogene la șobolan sau iepure.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Nucleu:

Lactoză monohidrat

Celuloză microcristalină

Croscarmeloză sodică

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Hipromeloză

Stearat de magneziu.

Film:

Hipromeloză

Dioxid de titan (E171)

Macrogol 400

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

4 ani.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu 28, 56, 90 sau 98 comprimate filmate în blistere din PVC/PVDC-Aluminiu/PVDC. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări : 13 aprilie 2012

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu/>

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Sabervel 150 mg comprimate filmate.

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Fiecare comprimat filmat conține 150 mg de irbesartan.

Excipient cu efect cunoscut:  
lactoză monohidrat 40 mg pe comprimat filmat.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Comprimate filmate.  
Alb, concav, rotund, comprimat filmat cu diametrul de 9 mm.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

Sabervel este indicat la adulți pentru tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale. De asemenea, este indicat în tratamentul afectării renale la pacienții adulți cu hipertensiune arterială și diabet zaharat de tip II, în cadrul unei scheme medicamentoase antihipertensive (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1).

### **4.2 Doze și mod de administrare**

#### Doze

Doza uzuală inițială și de întreținere recomandată este de 150 mg irbesartan, administrată o dată pe zi, cu sau fără alimente. În general, Sabervel în doză de 150 mg irbesartan o dată pe zi asigură un control mai bun al tensiunii arteriale în intervalul de 24 ore, comparativ cu doza de 75 mg irbesartan. Cu toate acestea, se poate lua în considerare inițierea tratamentului cu 75 mg irbesartan pe zi, în special la pacienții hemodializați și la pacienții cu vârsta peste 75 ani.

La pacienții a căror afecțiune este insuficient controlată cu 150 mg irbesartan administrat o dată pe zi, doza de Sabervel poate fi crescută la 300 mg irbesartan sau pot fi asociate alte antihipertensive (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1). În mod special, s-a demonstrat că asocierea unui diuretic, cum ar fi hidroclorotiazida, are un efect aditiv cu Sabervel (vezi pct. 4.5).

La pacienții hipertensivi cu diabet zaharat de tip 2, tratamentul trebuie inițiat cu doza de 150 mg irbesartan administrată o dată pe zi, care se crește până la 300 mg irbesartan o dată pe zi, aceasta fiind doza de întreținere cea mai adecvată pentru tratamentul afectării renale. Beneficiul la nivel renal pentru Sabervel la pacienții hipertensivi cu diabet zaharat de tip 2 s-a demonstrat pe baza unor studii în care irbesartanul s-a asociat tratamentului cu alte medicamente antihipertensive, după cum a fost necesar, pentru a atinge tensiunea arterială țintă (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1).

#### Grupe speciale de pacienți

*Insuficiență renală:* nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală. La pacienții hemodializați trebuie luată în considerare o doză inițială mai mică (75 mg irbesartan) (vezi pct. 4.4).

*Insuficiență hepatică:* nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Nu există experiență clinică la pacienți cu insuficiență hepatică severă.

*Pacienți vârstnici:* cu excepția pacienților cu vârsta peste 75 ani, la care tratamentul poate fi inițiat cu doza de 75 mg irbesartan pe zi, de obicei nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici.

*Copii și adolescenți:* siguranța și eficacitatea Sabervel la copii cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost stabilite. Datele disponibile până în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2; nu se pot face recomandări privind doza.

Mod de administrare  
Pentru utilizare orală.

### 4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți (vezi pct. 6.1).  
Trimestrele II și III de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6).

Administrarea concomitentă a Sabervel cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG < 60 ml/min și 1,73 m<sup>2</sup>) (vezi pct. 4.5 și 5.1).

### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hipovolemie: în special după prima doză, poate apărea hipotensiune arterială simptomatică la pacienții cu hipovolemie și/sau depleție de sodiu, consecutive tratamentului intensiv cu diuretice, dietei hiposodate, diareei sau vărsăturilor. Astfel de afecțiuni trebuie corectate înaintea administrării de Sabervel.

Hipertensiune arterială renovasculară: în cazul în care pacienții cu stenoză bilaterală a arterelor renale sau stenoză a arterei renale pe rinichi unic funcțional sunt tratați cu medicamente care afectează sistemul renină-angiotensină-aldosteron există un risc crescut de hipotensiune arterială severă și insuficiență renală. Cu toate că acest risc nu s-a dovedit pentru Sabervel, un efect similar trebuie anticipat după administrarea antagoniștilor receptorilor pentru angiotensină II.

Insuficiență renală și transplant renal: atunci când Sabervel este utilizat la pacienții cu insuficiență renală, se recomandă monitorizarea periodică a concentrațiilor plasmatică a potasiului și creatininei. Nu există experiență privind administrarea Sabervel la pacienți cu transplant renal recent.

Pacienți hipertensivi cu diabet zaharat de tip 2 și boală renală: într-o analiză a rezultatelor unui studiu efectuat la pacienți cu boală renală avansată, efectele irbesartanului, atât asupra evenimentelor renale cât și asupra celor cardiovasculare, nu au fost uniforme în toate subgrupurile. Efectele au apărut mai puțin favorabile, în special, la femei și la subiecții de altă rasă decât cea albă (vezi pct. 5.1).

#### Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenilui crește riscul de apariție a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei și de diminuare a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenilui (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale.

Inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

Hiperkaliemie: ca și în cazul altor medicamente care influențează sistemul renină-angiotensină-aldosteron, hiperkaliemia poate să apară în timpul tratamentului cu Sabervel, în special în prezența

insuficienței renale, proteinuriei cu semnificație clinică datorată bolii renale diabetice și/sau insuficienței cardiace. Se recomandă monitorizarea atentă a kaliemiei la pacienții cu risc (vezi pct. 4.5).

Litiu: nu este recomandată asocierea litiului cu Sabervel (vezi pct. 4.5).

Stenoză aortică și mitrală, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă: ca și în cazul altor vasodilatatoare, se recomandă precauție specială la pacienții cu stenoză aortică sau mitrală sau cu cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

Hiperaldosteronism primar: în general, pacienții cu hiperaldosteronism primar nu răspund, la medicamentele antihipertensive care acționează prin inhibarea sistemului renină-angiotensină. De aceea, nu se recomandă folosirea Sabervel.

Generale: la pacienții la care tonusul vascular și funcția renală depind predominant de activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (de exemplu, pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă sau cu afecțiune renală preexistentă, inclusiv stenoză a arterelor renale), tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau cu antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II, care afectează acest sistem, s-a asociat cu hipotensiune arterială acută, azotemie, oligurie sau rareori, cu insuficiență renală acută. Ca în cazul oricărui alt medicament antihipertensiv, scăderea excesivă a tensiunii arteriale la pacienții cu cardiopatie ischemică sau boală cardiovasculară ischemică, poate duce la infarct miocardic sau la accident vascular cerebral.

Așa cum s-a observat și în cazul inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei, irbesartanul și ceilalți antagoniști ai angiotensinei par mai puțin eficace în scăderea tensiunii arteriale la persoanele de culoare, comparativ cu cei din alte rase, probabil datorită prevalenței mai mari a unor concentrații plasmatiche mici de renină în populația hipertensivă de culoare (vezi pct. 5.1).

Sarcina: Antagoniștii Receptorilor pentru Angiotensină II (ARA II) nu trebuie inițiați în timpul sarcinii. Cu excepția cazului în care continuarea terapiei cu (ARA II) este considerată esențială, pacientele care planifică să rămână gravide trebuie să li se prescrie medicamente antihipertensive alternative care au un profil de siguranță stabilit pentru folosirea în sarcină. Atunci când este constată prezența sarcinii, tratamentul cu ARA II trebuie întrerupt imediat, și dacă este cazul trebuie începută terapie alternativă (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Lactoză: acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Copii și adolescenți: irbesartanul a fost studiat la copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 16 ani dar până când vor fi disponibile date suplimentare, datele actuale sunt insuficiente pentru a susține extinderea utilizării la copii (vezi pct. 4.8, 5.1 și 5.2).

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Diuretice și alte antihipertensive: alte antihipertensive pot crește efectele hipotensive ale irbesartanului; cu toate acestea, irbesartan a fost administrat în condiții de siguranță în asociere cu alte antihipertensive, cum sunt beta-blocantele, blocantele canalelor de calciu cu acțiune de lungă durată și diureticele tiazidice. Tratamentul anterior cu doze mari de diuretice poate provoca hipovolemie și risc de hipotensiune arterială atunci când se inițiază tratamentul cu Sabervel (vezi pct. 4.4).

Datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenului, este asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și diminuarea funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).



Suplimente de potasiu și diuretice care economisesc potasiu: pe baza experienței cu alte medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, utilizarea concomitentă a diureticelor care economisesc potasiu, a suplimentelor de potasiu, a substituenților de sare care conțin potasiu sau a altor medicamente care pot crește kaliemia (de exemplu, heparina) poate duce la creșterea kaliemiei și, de aceea, nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

Litiu: în timpul tratamentului care asociază litiul cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei s-au raportat creșteri reversibile ale litemiei și ale toxicității litiului. Până în prezent, efecte similare s-au raportat foarte rar pentru irbesartan. De aceea, această asociere nu este recomandată (vezi pct. 4.4). Dacă asocierea se dovedește necesară, se recomandă monitorizarea atentă a litemiei.

Antiinflamatoare nesteroidiene: atunci când se administrează antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II concomitent cu antiinflamatoare nesteroidiene (adică inhibitori selectivi ai COX 2, acid acetilsalicilic (> 3 g/zi) și antiinflamatoare nesteroidiene neselective) poate să apară scăderea efectului antihipertensiv.

Ca și în cazul inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei, administrarea concomitentă de antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II cu antiinflamatoare nesteroidiene poate crește riscul de deteriorare a funcției renale, cu posibilitatea apariției insuficienței renale acute și a creșterii kaliemiei, în special la pacienții cu afectare prealabilă a funcției renale. Această asociere trebuie administrată cu prudență, în special la vârstnici. Pacienții trebuie hidratați adecvat și trebuie monitorizată funcția renală după inițierea acestei tratamentului asociat și, ulterior, periodic.

Informații suplimentare despre interacțiunile irbesartanului: în studiile clinice, farmacocinetica irbesartanului nu a fost influențată de administrarea hidroclorotiazidei. Irbesartanul este metabolizat în principal de către CYP2C9 și în mai mică măsură, prin glucurono-conjugare. Nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice sau farmacodinamice semnificative în cazul administrării de irbesartan cu warfarină, un medicament metabolizat de către CYP2C9. Nu s-au evaluat efectele inductorilor CYP2C9, cum ar fi rifampicina, asupra farmacocineticii irbesartanului. Farmacocinetica digoxinei nu a fost modificată prin administrarea concomitentă de irbesartan.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina:

Folosirea ARA II nu este recomandată în timpul primului trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Folosirea ARA II este contraindicată în al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3 și 4.4).
--

Confirmarea epidemiologică în ceea ce privește riscul de teratogenicitate după expunerea la inhibitori ECA în primul trimestru de sarcină nu a fost convingătoare; totuși, nu poate fi exclusă o creștere mică a riscului. În timp ce nu există date epidemiologice controlate asupra riscului tratamentului cu Antagoniști ai Receptorilor pentru Angiotensină II (ARA II), un risc similar poate să existe pentru această clasă de medicamente. Cu excepția cazului în care continuarea terapiei cu ARA II este considerată esențială, pacientele care planifică să rămână gravide trebuie să li se prescrie medicamente antihipertensive alternative care au un profil de siguranță stabilit pentru folosirea în sarcină. Atunci când este cunoscută prezența sarcinii, tratamentul cu ARA II trebuie întrerupt imediat, și dacă este cazul trebuie începută terapie alternativă.

Este cunoscut faptul că expunerea la terapia cu ARA II în al doilea și al treilea trimestru de sarcină induce fetotoxicitate la om (scăderea funcției renale, oligohidramnios, osificarea întârziată a craniului) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune, hiperpotasemie). (Vezi pct. 5.3). Dacă s-a produs expunerea la ARA II din al doilea trimestru de sarcină, se recomandă verificarea prin ecografie a funcției renale și a craniului.

Copiii ai căror mame au luat ARA II trebuie atent monitorizați pentru hipotensiune (vezi pct. 4.3 și 4.4).

##### Alăptarea:

Deoarece nu sunt disponibile date privind utilizarea Sabervel în timpul alăptării, nu se recomandă administrarea Sabervel și sunt de preferat tratamente alternative cu profile de siguranță mai bine stabilite în timpul alăptării, în special atunci când sunt alăptați nou-născuți sau sugari prematuri.

Nu se cunoaște dacă irbesartanul sau metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Datele farmacodinamice/toxicologice la șobolani au evidențiat excreția irbesartanului sau a metaboliților acestuia în lapte (pentru informații detaliate, vezi pct. 5.3).

#### Fertilitatea

Irbesartanul nu a avut niciun efect asupra fertilității la șobolani tratați și nici asupra puilor acestora până la doze care determină primele semne de toxicitate la părinți (vezi pct. 5.3).

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Ținând cont de proprietățile sale farmacodinamice, este puțin probabil ca irbesartanul să afecteze această capacitate. În cazul conducerii de vehicule sau folosirii de utilaje, trebuie să se ia în considerare că în timpul tratamentului pot apărea vertij sau oboseală.

#### **4.8 Reacții adverse**

În studiile clinice controlate cu placebo, la pacienți cu hipertensiune arterială, incidența totală a evenimentelor adverse nu a prezentat diferențe între grupul tratat cu irbesartan (56,2%) și grupul la care s-a administrat placebo (56,5%). Întreruperile tratamentului din cauza oricărui eveniment advers, clinic sau paraclinic, au fost mai puțin frecvente la pacienții tratați cu irbesartan (3,3%) decât la cei la care s-a administrat placebo (4,5%). Incidența evenimentelor adverse nu a fost dependentă de doză (în intervalul dozelor recomandate), de sex, vârstă, rasă sau de durata tratamentului.

La pacienții hipertensivi diabetici cu microalbuminurie și funcție renală normală, s-au raportat amețeli ortostatice și hipotensiune arterială ortostatică la 0,5% dintre pacienți (adică mai puțin frecvent), dar mai mult decât la placebo.

Următorul tabel prezintă reacțiile adverse care au fost raportate în studiile clinice controlate cu placebo, în cadrul cărora s-a administrat irbesartan la 1965 pacienți. Termenii marcați cu asterisc (\*) se referă la reacțiile adverse care au fost raportate suplimentar și mai mult decât la placebo la > 2% dintre pacienții hipertensivi diabetici cu insuficiență renală cronică și proteinurie cu semnificație clinică.

Frecvența reacțiilor adverse prezentate mai jos este definită conform următoarei convenții: foarte frecvente (> 1/10); frecvente (> 1/100 și < 1/10); mai puțin frecvente (> 1/1.000 și < 1/100); rare (> 1/10.000 și < 1/1.000); foarte rare (< 1/10.000). În funcție de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Reacțiile adverse raportate suplimentar după punerea pe piață a medicamentului sunt, de asemenea, enumerate. Aceste reacții provin din raportările spontane.

##### Tulburări ale sistemului imunitar:

Cu frecvență necunoscută: reacții de hipersensibilitate precum angioedem, erupții cutanate, urticarie

##### Tulburări metabolice și de nutriție:

Cu frecvență necunoscută: hiperkaliemie

##### Tulburări ale sistemului nervos:

Frecvente: amețeli, amețeli ortostatice\*

Cu frecvență necunoscută: vertij, cefalee

##### Tulburări acustice și vestibulare:

Cu frecvență necunoscută: acufene

Tulburări cardiace:

Mai puțin frecvente: tahicardie

Tulburări vasculare:

Frecvente: hipotensiune ortostatică \*

Mai puțin frecvente: valuri de căldură asociate cu înroșirea feței

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:

Mai puțin frecvente: tuse

Tulburări gastro-intestinale:

Frecvente: greață/vărsături

Mai puțin frecvente: diaree, dispepsie/pirozis disgeuzie

Cu frecvență necunoscută: disgeuzie

Tulburări hepatobiliare:

Mai puțin frecvente: icter

Cu frecvență necunoscută: hepatită, modificări ale funcției hepatice

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:

Cu frecvență necunoscută: vasculită leucocitoclastică

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:

Frecvente: dureri musculo-scheletice\*

Cu frecvență necunoscută: artralgie, mialgie (în unele cazuri asociate cu creșterea concentrațiilor plasmatiche de creatin-kinază), crampe musculare

Tulburări renale și ale căilor urinare:

Cu frecvență necunoscută: alterarea funcției renale, inclusiv cazuri izolate de insuficiență renală acută, la pacienții cu risc (vezi pct. 4.4)

Tulburări ale aparatului genital și sânului:

Mai puțin frecvente: disfuncție sexuală

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:

Frecvente: oboseală

Mai puțin frecvente: durere toracică

Investigații diagnostice:

Foarte frecvente: Hiperkaliemia\* s-a observat mai frecvent la pacienții diabetici tratați cu irbesartan, comparativ cu cei la care s-a administrat placebo. La pacienții hipertensivi diabetici cu microalbuminurie și funcție renală normală, hiperkaliemia ( $\geq 5,5$  mEq/l) a apărut la 29,4% dintre pacienții din grupul tratat cu irbesartan în doză de 300 mg și la 22% dintre pacienții din grupul la care s-a administrat placebo. La pacienții hipertensivi diabetici cu insuficiență renală cronică și proteinurie cu semnificație clinică, hiperkaliemia ( $\geq 5,5$  mEq/l) s-a observat la 46,3% dintre pacienții din grupul tratat cu irbesartan și la 26,3% dintre pacienții din grupul la care s-a administrat placebo.

Frecvente: la subiecții tratați cu irbesartan, s-au observat frecvent (1,7%) creșteri semnificative ale creatin-kinazei plasmatiche. Niciuna dintre creșteri nu s-a asociat cu evenimente musculo-scheletice identificabile clinic. La 1,7% dintre pacienții hipertensivi cu nefropatie diabetică avansată, tratați cu irbesartan, s-a observat o scădere a hemoglobinei\*, fără semnificație clinică.

Copii și adolescenți:

Într-un studiu randomizat care a inclus 318 copii și adolescenți cu hipertensiune arterială cu vârsta cuprinsă între 6 și 16 ani, s-au observat următoarele reacții adverse în săptămâna a 3-a a fazei dublu- orb: cefalee (7,9%), hipotensiune arterială (2,2%), amețeli (1,9%), tuse (0,9%). În săptămâna 26 a fazei deschise a acestui studiu, cele mai frecvente modificări ale testelor de laborator observate au fost creșterea creatininei (6,5%) și valori crescute ale CK la 2% dintre copii.

#### 4.9 Supradozaj

În urma expunerii adulților la doze de până la 900 mg irbesartan/zi, timp de 8 săptămâni, nu s-a evidențiat toxicitate. În caz de supradozaj, manifestările cele mai probabile sunt hipotensiunea arterială și tahicardia; de asemenea, poate să apară și bradicardia. Nu sunt disponibile informații specifice privind tratamentul supradozajului cu Sabrel. Pacientul trebuie atent supravegheat iar tratamentul trebuie să fie simptomatic și de susținere. Măsurile recomandate includ provocarea vărsăturilor și/sau efectuarea lavajului gastric. Pentru tratamentul supradozajului se poate utiliza cărbune activat. Irbesartanul nu este hemodializabil.

### 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

#### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antagoniști pentru angiotensină II.  
Codul ATC: C09C A04.

Mecanism de acțiune: Irbesartanul este un antagonist puternic și selectiv al receptorilor pentru angiotensină II (tip AT1), activ după administrare pe cale orală. Se consideră că irbesartanul blochează toate acțiunile angiotensinei II mediate prin receptorii AT1, indiferent de originea sau de calea de sinteză a angiotensinei II. Antagonizarea selectivă a receptorilor angiotensinei II (AT1) determină creșterea concentrațiilor plasmatiche de renină și de angiotensină II și scăderea concentrației plasmatiche de aldosteron. Kaliemia nu este modificată semnificativ de irbesartan administrat în monoterapie, la dozele recomandate. Irbesartanul nu inhibă enzima de conversie a angiotensinei (kininaza II), o enzimă care generează formarea de angiotensină II și care metabolizează și bradikina la metaboliți inactivi.

Irbesartanul nu necesită activare metabolică pentru a-și exercita activitatea.

#### Eficacitate clinică:

##### Hipertensiune arterială

Irbesartanul scade tensiunea arterială, cu modificarea minimă a frecvenței cardiace. Scăderea tensiunii arteriale este dependentă de doză, cu o tendință de atingere a fazei de platou la doze peste 300 mg irbesartan, administrate în priză unică zilnică. Dozele cuprinse între 150-300 mg irbesartan, o dată pe zi, scad valorile tensiunii arteriale în clinostatism sau în poziție șezândă, după 24 ore de la administrare (înaintea dozei următoare), în medie cu 8-13/5-8 mm Hg (sistolice/diastolice), scădere care este superioară celei observate după administrarea de placebo.

Reducerea maximă a tensiunii arteriale se obține la 3-6 ore după administrare și efectul antihipertensiv se menține timp de cel puțin 24 ore. După 24 ore, la dozele recomandate, scăderea tensiunii arteriale este încă de 60-70% din scăderea maximă a tensiunii arteriale diastolice și sistolice. O doză zilnică de 150 mg irbesartan, administrată în priză unică, produce efecte similare asupra tensiunii arteriale după 24 ore de la administrare (înaintea dozei următoare) și asupra tensiunii arteriale medii pe 24 ore similare cu cele produse de administrarea aceleiași doze zilnice totale, fracționate în două prize.

Efectul antihipertensiv al irbesartan se manifestă în 1-2 săptămâni, efectul maxim fiind observat la 4-6 săptămâni de la inițierea tratamentului. Efectele antihipertensive se mențin în timpul tratamentului de lungă durată. După întreruperea tratamentului, tensiunea arterială revine treptat la valorile inițiale.

Întreruperea tratamentului nu declanșează hipertensiune arterială de rebound. Efectele antihipertensive ale irbesartanului și diureticelor tiazidice sunt aditive. La pacienții la care hipertensiunea arterială nu este controlată în mod adecvat cu irbesartan administrat în monoterapie, asocierea unei doze mici de

hidroclorotiazidă (12,5 mg) la irbesartan, în priză unică zilnică, produce o scădere mai marcată a tensiunii arteriale, comparativ cu placebo, după 24 ore de la administrare (înaintea dozei următoare), de 7-10/3-6 mm Hg (sistolică/diastolică).

Eficacitatea irbesartan nu este influențată de vârstă sau sex. Ca și în cazul celorlalte medicamente care acționează asupra sistemul renină-angiotensină, pacienții hipertensivi de culoare prezintă un răspuns considerabil mai slab la irbesartan administrat în monoterapie. În cazul în care irbesartanul se administrează în asociere cu o doză mică de hidroclorotiazidă (de exemplu, 12,5 mg/zi), răspunsul antihipertensiv al pacienților de culoare se apropie de cel al pacienților de rasă caucaziană. Nu există niciun efect semnificativ clinic asupra uricemiei sau uricozuriei.

#### Copii și adolescenți

Scăderea tensiunii arteriale cu 0,5 mg/kg (scăzut), 1,5 mg/kg (mediu) și 4,5 mg/kg (ridicat) a fost evaluată prin dozarea controlată a irbesartanului pe o perioadă de 3 săptămâni la 318 pacienți hipertensivi sau la cei cu risc (diabet, antecedente familiale de hipertensiune), copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 16 ani. La sfârșitul celor trei săptămâni, scăderea principală față de valoarea inițială în variabila de eficacitate principală, prin stabilizarea tensiunii arteriale sistolice (SeSBP) a fost de 11,7 mm Hg (doze scăzute), 9,3 mm Hg (doze medii), 13,2 mm Hg (doze ridicate). Nu au apărut diferențe semnificative între aceste doze. Modificarea principală a tensiunii arteriale diastolice minime stabilizate (SeDBP) a fost următoarea: 3,8 mm Hg (doze scăzute), 3,2 mm Hg (doze medii), 5,6 mm Hg (doze crescute). După încă o perioadă de două săptămâni, în care pacienții au fost randomizați din nou fie cu substanță activă fie cu placebo, pacienții la care s-a administrat placebo au prezentat o creștere de 2,4 și 2,0 mm Hg a SeSBP și SeDBP comparativ cu +0,1 și respectiv -0,3 mm Hg comparativ cu pacienții tratați cu toate dozele de irbesartan (vezi pct. 4.2).

#### Hipertensiune arterială și diabet zaharat de tip 2 cu afecțiune renală:

Studiul "Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)" evidențiază că irbesartanul încetinește progresia afecțiunii renale la pacienții cu insuficiență renală cronică și proteinurie cu semnificație clinică. IDNT a fost un studiu de morbiditate și mortalitate, dublu-orb, controlat cu placebo, care a comparat irbesartan, amlodipină și placebo. Efectele irbesartan pe termen lung (în medie 2,6 ani) asupra progresiei afecțiunii renale și asupra mortalității de orice cauză au fost studiate la 1715 pacienți hipertensivi cu diabet zaharat de tip 2, proteinurie  $\geq 900$  mg/zi și creatininemie cuprinsă în intervalul 1,0-3,0 mg/dl. La pacienți s-au administrat doze progresive, în funcție de tolerabilitate, începând cu 75 mg irbesartan până la o doză de întreținere de 300 mg irbesartan, de la 2,5 mg amlodipină până la 10 mg amlodipină sau placebo. În toate grupurile de tratament, pacienților li s-au administrat, în general, 2 până la 4 medicamente antihipertensive (de exemplu, diuretice, beta-blocante, alfa-blocante) pentru a ajunge la tensiunea arterială predefinită drept țintă, de  $\leq 135/85$  mm Hg sau la o scădere cu 10 mm Hg a tensiunii arteriale sistolice, dacă valoarea inițială a acesteia era  $> 160$  mm Hg. Șaizeci la sută (60%) dintre pacienții din grupul placebo au atins această valoare a tensiunii arteriale țintă, iar din grupurile irbesartan și amlodipină 76% și respectiv 78%. În obiectivul primar combinat, irbesartanul a redus semnificativ riscul relativ, constând în dublarea valorilor creatininemiei, stadiul final al nefropatiei (SFN) sau mortalitatea de orice cauză. Aproximativ 33% dintre pacienții din grupul irbesartan au atins obiectivul primar combinat renal, comparativ cu 39% și 41% în grupurile placebo, respectiv amlodipină [reducerea riscului relativ cu 20% comparativ cu placebo ( $p = 0,024$ ) și reducerea riscului relativ cu 23% comparativ cu amlodipina ( $p = 0,006$ )]. La analiza componentelor individuale ale obiectivului primar, nu s-a observat niciun efect asupra mortalității de orice cauză, în timp ce s-a observat o tendință pozitivă de reducere a SFN și o reducere semnificativă în ceea ce privește dublarea valorii creatininemiei.

Efectul tratamentului a fost evaluat pentru subgrupuri care au ținut cont de sex, rasă, vârstă, durata bolii diabetice, valorile inițiale ale tensiunii arteriale, creatininemiei și albuminuriei. În subgrupurile alcătuite din femei și din pacienți de culoare, care au reprezentat 32%, respectiv 26% din populația totală studiată, nu s-a evidențiat un beneficiu renal, cu toate că intervalele de încredere nu l-au exclus. De asemenea, pentru obiectivul secundar, constituit din evenimente cardiovasculare letale și non-letale, nu au existat diferențe între cele trei grupuri din populația totală studiată, cu toate că s-a constatat o creștere a incidenței infarctului miocardic non-letal la femei și o scădere a incidenței infarctului miocardic non-letal la bărbați, în grupul irbesartan comparativ cu grupul placebo. La femeile din grupul irbesartan comparativ cu grupul amlodipină s-a observat o creștere a incidenței

infarctului miocardic non-letal și a accidentului vascular cerebral în timp ce spitalizarea impusă de insuficiența cardiacă a fost redusă în populația totală studiată. Cu toate acestea, nu s-a stabilit nicio explicație adecvată pentru aceste constatări la femei.

Studiul "Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (IRMA 2)" evidențiază că irbesartanul în doză de 300 mg întârzie progresia către proteinurie cu semnificație clinică la pacienții cu microalbuminurie. IRMA 2 a fost un studiu de morbiditate, dublu-orb, controlat cu placebo, efectuat la 590 pacienți cu diabet zaharat de tip 2, microalbuminurie (30-300 mg/zi) și funcție renală normală (creatinemie  $\leq 1,5$  mg/dl la bărbați și  $< 1,1$  mg/dl la femei). Studiul a evaluat efectele irbesartan pe termen lung (2 ani) asupra progresiei către proteinurie cu semnificație clinică - rata excreției urinare a albuminei (REUA)  $> 300$  mg/zi și o creștere a REUA cu cel puțin 30% din valoarea inițială. Tensiunea arterială predefinită drept țintă a fost  $\leq 135/85$  mm Hg. Dacă a fost necesar, s-au adăugat medicamente antihipertensive suplimentare (excluzând inhibitorii ECA, antagoniștii receptorilor pentru angiotensină II și blocanții dihidropiridinici ai canalelor de calciu), pentru a ajuta la atingerea tensiunii arteriale țintă. În timp ce, la toate grupurile de tratament, s-au atins valori similare ale tensiunii arteriale, mai puțini au fost pacienții care au atins obiectivul final de proteinurie cu semnificație clinică în grupul irbesartan 300 mg (5,2%) comparativ cu grupurile placebo (14,9%) sau irbesartan 150 mg (9,7%), demonstrându-se astfel o reducere a riscului relativ cu 70% comparativ cu placebo ( $p = 0,0004$ ) pentru doza mai mare. Pe parcursul primelor trei luni de tratament nu s-a observat o ameliorare concomitentă a ratei filtrării glomerulare (RFG). Încetinirea progresiei către proteinurie cu semnificație clinică a fost evidentă încă din primele trei luni de tratament și a continuat pe parcursul perioadei de 2 ani. Revenirea la albuminurie normală ( $< 30$  mg/zi) a fost mai frecventă în grupul irbesartan 300 mg (34%) comparativ cu grupul placebo (21%).

Două studii extinse, randomizate, controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Studiu cu criteriu final global de evaluare, efectuat cu telmisartan administrat în monoterapie sau în asociere cu ramipril) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/Evaluare a nefropatiei din cadrul diabetului zaharat, efectuată de Departamentul pentru veterani)) au investigat administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA și a unui blocant al receptorilor angiotensinei II.

ONTARGET este un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de afecțiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoțite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică. Aceste studii nu au evidențiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale și/sau cardiovasculare sau asupra mortalității, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută și/sau hipotensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietățile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alți inhibitori ai ECA și blocanți ai receptorilor angiotensinei II.

Prin urmare, inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie administrați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Studiu efectuat cu aliskiren, la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, care a utilizat criterii finale de evaluare în boala cardiovasculară sau renală) este un studiu conceput să testeze beneficiul adăugării aliskiren la un tratament standard cu un inhibitor al ECA sau un blocant al receptorilor de angiotensină II la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și afecțiune renală cronică, afecțiune cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariție a evenimentelor adverse. Decesul și accidentul vascular cerebral din cauze cardiovasculare au fost mai frecvente numeric în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren, decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo, iar evenimentele adverse și evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială și afectarea funcției renale) au fost raportate mai frecvent în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Irbesartanul este bine absorbit după administrarea orală: studiile de biodisponibilitate absolută au determinat valori de aproximativ 60-80%. Administrarea concomitentă cu alimentele nu influențează semnificativ biodisponibilitatea irbesartanului. Legarea de proteinele plasmatică este de aproximativ 96%, cu o legare neglijabilă de componentele celulare sanguine. Volumul aparent de distribuție este de 53-93 l. După administrarea orală sau intravenoasă de irbesartan marcat cu  $^{14}\text{C}$ , 80-85% din radioactivitatea plasmei circulante poate fi atribuită irbesartanului nemodificat. Irbesartanul este metabolizat hepatic prin glucurono-conjugare și oxidare. Metabolitul circulant principal este glucuronatul de irbesartan (aproximativ 6%). Studiile *in vitro* au evidențiat că irbesartanul este oxidat în principal de izoenzima CYP2C9 a citocromului P450, izoenzima CYP3A4 având un efect neglijabil.

Irbesartanul prezintă o farmacocinetică lineară proporțională cu doza, la doze cuprinse între 10 mg până la 600 mg. S-a observat că, la doze mai mari de 600 mg irbesartan (dublul dozei maxime recomandate), absorbția orală nu mai crește proporțional cu doza; mecanismul acestui fenomen nu este cunoscut. Concentrațiile plasmatică maxime se ating la 1,5-2 ore după administrarea orală. Clearance-ul total și cel renal este de 157-176, respectiv 3-3,5 ml/min. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al irbesartanului este de 11-15 ore. Concentrațiile plasmatică la starea de echilibru se ating în primele 3 zile după inițierea unui tratament cu administrare în priză unică zilnică. Se observă o acumulare limitată a irbesartanului în plasmă (< 20%) după administrări repetate de doze unice zilnice. Într-un studiu, la femeile hipertensive, s-au observat concentrații plasmatică de irbesartan puțin mai mari. Cu toate acestea, nu au fost diferențe în ceea ce privește timpul de înjumătățire plasmatică și acumularea irbesartanului. Nu este necesară ajustarea dozelor la femei. Valorile ariei de sub curba concentrației plasmatică în funcție de timp (ASC) și ale concentrației plasmatică maxime ( $C_{\max}$ ) pentru irbesartan au fost puțin mai mari la pacienții vârstnici ( $\geq 65$  ani) comparativ cu subiecții tineri (18-40 ani). Cu toate acestea, timpul de înjumătățire prin eliminare nu a fost modificat semnificativ. Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici.

Irbesartanul și metaboliții săi sunt eliminați pe cale biliară și renală. După administrarea orală sau intravenoasă de irbesartan marcat cu  $^{14}\text{C}$ , aproximativ 20% din radioactivitate se regăsește în urină iar restul în materiile fecale. Mai puțin de 2% din doză se excretă în urină, sub formă de irbesartan nemodificat.

### Copii și adolescenți

Farmacocinetica irbesartanului s-a evaluat la 23 copii hipertensivi după administrarea unor doze zilnice unice și multiple (2 mg irbesartan/kg) până la doza maximă zilnică de 150 mg irbesartan timp de patru săptămâni. Dintre cei 23 copii, 21 au fost evaluați prin comparație cu farmacocinetica de la adult (doisprezece copii peste 12 ani, nouă copii cu vârsta între 6 și 12 ani). Rezultatele au evidențiat că  $C_{\max}$ , ASC și vitezele clearance-ului au fost comparabile cu cele observate la pacienții adulți la care s-a administrat 150 mg irbesartan zilnic. O acumulare limitată de irbesartan (18%) în plasmă s-a observat în urma administrării repetate în doze unice zilnice.

Insuficiență renală: parametrii farmacocinetici ai irbesartanului nu sunt modificați semnificativ la pacienții cu insuficiență renală sau la cei hemodializați. Irbesartanul nu se elimină prin hemodializă.

Insuficiență hepatică: parametrii farmacocinetici ai irbesartanului nu sunt modificați semnificativ la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară-moderată. Nu s-au efectuat studii la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

La dozele relevante clinic nu s-a evidențiat toxicitate anormală sistemică sau toxicitate de organ țintă. În studiile preclinice privind siguranța, dozele mari de irbesartan ( $\geq 250$  mg/kg și zi la șobolan și  $\geq 100$  mg/kg și zi la macac) au produs o scădere a parametrilor eritrocitari (număr de eritrocite, hemoglobină, hematocrit). La doze foarte mari ( $\geq 500$  mg/kg și zi), administrate la șobolan și la macac, irbesartanul a indus modificări degenerative ale rinichiului (de exemplu nefrită interstițială, distensie tubulară, bazofilie tubulară, creșterea concentrațiilor plasmatică de uree și creatinină) modificări considerate secundare efectelor hipotensive ale medicamentului, care duc la reducerea

perfuziei renale. În plus, irbesartanul a indus hiperplazia/hipertrofia celulelor juxtaglomerulare (la șobolan la doze  $\geq 90$  mg/kg și zi, la macac la doze  $\geq 10$  mg/kg și zi). Toate aceste modificări au fost considerate ca fiind produse prin acțiunea farmacologică a irbesartanului. La om, la doze terapeutice de irbesartan, hiperplazia/hipertrofia celulelor juxtaglomerulare nu par să aibă implicații.

Irbesartanul nu a demonstrat mutagenitate, clastogenitate sau carcinogenitate.

Fertilitatea și performanțele privind funcția de reproducere nu au fost afectate în studiile clinice la masculii și femelele de șobolan, chiar la doze orale de irbesartan care provoacă un grad de toxicitate la părinți (de la 50 până la 650 mg/kg și zi), inclusiv mortalitate la doza cea mai mare. Nu au fost observate efecte semnificative în ceea ce privește numărul de corpi luteali, nidări sau feți vii. Irbesartanul nu a afectat supraviețuirea, dezvoltarea sau reproducerea puilor. Studiile la animale indică faptul că irbesartanul marcat radioactiv este detectat la feții de șobolan și iepure. Irbesartanul se excretă în laptele femelelor de șobolan.

Studiile efectuate cu irbesartan la animale au evidențiat efecte toxice tranzitorii la fătul de șobolan (formarea frecventă de cavități la nivelul pelvisului renal, hidroureter sau edeme subcutanate), care au dispărut după naștere. La iepure, s-a observat avort sau resorbție embrionară precoce, la doze care au provocat toxicitate maternă semnificativă, inclusiv mortalitate. Nu s-au observat efecte teratogene la șobolan sau iepure.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Nucleu:

Lactoză monohidrat

Celuloză microcristalină

Croscarmeloză sodică

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Hipromeloză

Stearat de magneziu.

Film:

Hipromeloză

Dioxid de titan (E171)

Macrogol 400

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

4 ani.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu 28, 56, 90 sau 98 comprimate filmate în blistere din PVC/PVDC-Aluminiu/PVDC. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.



## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări : 13 aprilie 2012

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu/>

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Sabervel 300 mg comprimate filmate.

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține 300 mg de irbesartan.

Excipient cu efect cunoscut:  
lactoză monohidrat 80 mg pe comprimat filmat.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate.  
Alb, concav, rotund, comprimat filmat cu diametrul de 11 mm.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Sabervel este indicat la adulți pentru tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale. De asemenea, este indicat în tratamentul afectării renale la pacienții adulți cu hipertensiune arterială și diabet zaharat de tip II, în cadrul unei scheme medicamentoase antihipertensive (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1).

### 4.2 Doze și mod de administrare

#### Doze

Doza uzuală inițială și de întreținere recomandată este de 150 mg irbesartan, administrată o dată pe zi, cu sau fără alimente. În general, Sabervel în doză de 150 mg irbesartan o dată pe zi asigură un control mai bun al tensiunii arteriale în intervalul de 24 ore, comparativ cu doza de 75 mg irbesartan. Cu toate acestea, se poate lua în considerare inițierea tratamentului cu 75 mg irbesartan pe zi, în special la pacienții hemodializați și la pacienții cu vârsta peste 75 ani.

La pacienții a căror afecțiune este insuficient controlată cu 150 mg irbesartan administrat o dată pe zi, doza de Sabervel poate fi crescută la 300 mg irbesartan sau pot fi asociate alte antihipertensive (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1). În mod special, s-a demonstrat că asocierea unui diuretic, cum ar fi hidroclorotiazida, are un efect aditiv cu Sabervel (vezi pct. 4.5).

La pacienții hipertensivi cu diabet zaharat de tip 2, tratamentul trebuie inițiat cu doza de 150 mg irbesartan administrată o dată pe zi, care se crește până la 300 mg irbesartan o dată pe zi, aceasta fiind doza de întreținere cea mai adecvată pentru tratamentul afectării renale. Beneficiul la nivel renal pentru Sabervel la pacienții hipertensivi cu diabet zaharat de tip 2 s-a demonstrat pe baza unor studii în care irbesartanul s-a asociat tratamentului cu alte medicamente antihipertensive, după cum a fost necesar, pentru a atinge tensiunea arterială țintă (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1).

#### Grupe speciale de pacienți

*Insuficiență renală:* nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală. La pacienții hemodializați trebuie luată în considerare o doză inițială mai mică (75 mg irbesartan) (vezi pct. 4.4).

*Insuficiență hepatică:* nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Nu există experiență clinică la pacienți cu insuficiență hepatică severă.

*Pacienți vârstnici:* cu excepția pacienților cu vârsta peste 75 ani, la care tratamentul poate fi inițiat cu doza de 75 mg irbesartan pe zi, de obicei nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici.

*Copii și adolescenți:* siguranța și eficacitatea Sabervel la copii cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost stabilite. Datele disponibile până în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2; nu se pot face recomandări privind doza.

#### Mod de administrare

Pentru utilizare orală.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți (vezi pct. 6.1).  
Trimestrele II și III de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6).

Administrarea concomitentă a Sabervel cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG < 60 ml/min și 1,73 m<sup>2</sup>) (vezi pct. 4.5 și 5.1).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Hipovolemie: în special după prima doză, poate apărea hipotensiune arterială simptomatică la pacienții cu hipovolemie și/sau depleție de sodiu, consecutive tratamentului intensiv cu diuretice, dietei hiposodate, diareei sau vărsăturilor. Astfel de afecțiuni trebuie corectate înaintea administrării de Sabervel.

Hipertensiune arterială renovasculară: în cazul în care pacienții cu stenoză bilaterală a arterelor renale sau stenoză a arterei renale pe rinichi unic funcțional sunt tratați cu medicamente care afectează sistemul renină-angiotensină-aldosteron există un risc crescut de hipotensiune arterială severă și insuficiență renală. Cu toate că acest risc nu s-a dovedit pentru Sabervel, un efect similar trebuie anticipat după administrarea antagoniștilor receptorilor pentru angiotensină II.

Insuficiență renală și transplant renal: atunci când Sabervel este utilizat la pacienții cu insuficiență renală, se recomandă monitorizarea periodică a concentrațiilor plasmatică a potasiului și creatininei. Nu există experiență privind administrarea Sabervel la pacienți cu transplant renal recent.

Pacienți hipertensivi cu diabet zaharat de tip 2 și boală renală: într-o analiză a rezultatelor unui studiu efectuat la pacienți cu boală renală avansată, efectele irbesartanului, atât asupra evenimentelor renale cât și asupra celor cardiovasculare, nu au fost uniforme în toate subgrupurile. Efectele au apărut mai puțin favorabile, în special, la femei și la subiecții de altă rasă decât cea albă (vezi pct. 5.1).

#### Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenilui crește riscul de apariție a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei și de diminuare a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenilui (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale.

Inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

Hiperkaliemie: ca și în cazul altor medicamente care influențează sistemul renină-angiotensină-aldosteron, hiperkaliemia poate să apară în timpul tratamentului cu Sabervel, în special în prezența insuficienței renale, proteinuriei cu semnificație clinică datorată bolii renale diabetice și/sau insuficienței cardiace. Se recomandă monitorizarea atentă a kaliemiei la pacienții cu risc (vezi pct. 4.5).

Litiu: nu este recomandată asocierea litiului cu Sabervel (vezi pct. 4.5).

Stenoza aortică și mitrală, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă: ca și în cazul altor vasodilatatoare, se recomandă precauție specială la pacienții cu stenoza aortică sau mitrală sau cu cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

Hiperaldosteronism primar: în general, pacienții cu hiperaldosteronism primar nu răspund, la medicamentele antihipertensive care acționează prin inhibarea sistemului renină-angiotensină. De aceea, nu se recomandă folosirea Sabervel.

Generale: la pacienții la care tonusul vascular și funcția renală depind predominant de activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (de exemplu, pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă sau cu afecțiune renală preexistentă, inclusiv stenoza a arterelor renale), tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau cu antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II, care afectează acest sistem, s-a asociat cu hipotensiune arterială acută, azotemie, oligurie sau rareori, cu insuficiență renală acută. Ca în cazul oricărui alt medicament antihipertensiv, scăderea excesivă a tensiunii arteriale la pacienții cu cardiopatie ischemică sau boală cardiovasculară ischemică, poate duce la infarct miocardic sau la accident vascular cerebral. Așa cum s-a observat și în cazul inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei, irbesartanul și ceilalți antagoniști ai angiotensinei par mai puțin eficace în scăderea tensiunii arteriale la persoanele de culoare, comparativ cu cei din alte rase, probabil datorită prevalenței mai mari a unor concentrații plasmatiche mici de renină în populația hipertensivă de culoare (vezi pct. 5.1).

Sarcina: Antagoniștii Receptorilor pentru Angiotensină II (ARA II) nu trebuie inițiați în timpul sarcinii. Cu excepția cazului în care continuarea terapiei cu (ARA II) este considerată esențială, pacientele care planifică să rămână gravide trebuie să li se prescrie medicamente antihipertensive alternative care au un profil de siguranță stabilit pentru folosirea în sarcină. Atunci când este constată prezența sarcinii, tratamentul cu ARA II trebuie întrerupt imediat, și dacă este cazul trebuie începută terapie alternativă (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Lactoză: acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Copii și adolescenți: irbesartanul a fost studiat la copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 16 ani dar până când vor fi disponibile date suplimentare, datele actuale sunt insuficiente pentru a susține extinderea utilizării la copii (vezi pct. 4.8, 5.1 și 5.2).

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Diuretice și alte antihipertensive: alte antihipertensive pot crește efectele hipotensive ale irbesartanului; cu toate acestea, irbesartan a fost administrat în condiții de siguranță în asociere cu alte antihipertensive, cum sunt beta-blocantele, blocantele canalelor de calciu cu acțiune de lungă durată și diureticele tiazidice. Tratamentul anterior cu doze mari de diuretice poate provoca hipovolemie și risc de hipotensiune arterială atunci când se inițiază tratamentul cu Sabervel (vezi pct. 4.4).

Datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenilui, este asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și diminuarea funcției renale (inclusiv

insuficiență renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

Suplimente de potasiu și diuretice care economisesc potasiu: pe baza experienței cu alte medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, utilizarea concomitentă a diureticelor care economisesc potasiu, a suplimentelor de potasiu, a substituenților de sare care conțin potasiu sau a altor medicamente care pot crește kaliemia (de exemplu, heparina) poate duce la creșterea kaliemiei și, de aceea, nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

Litiu: în timpul tratamentului care asociază litiul cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei s-au raportat creșteri reversibile ale litemiei și ale toxicității litiului. Până în prezent, efecte similare s-au raportat foarte rar pentru irbesartan. De aceea, această asociere nu este recomandată (vezi pct. 4.4). Dacă asocierea se dovedește necesară, se recomandă monitorizarea atentă a litemiei.

Antiinflamatoare nesteroidiene: atunci când se administrează antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II concomitent cu antiinflamatoare nesteroidiene (adică inhibitori selectivi ai COX 2, acid acetilsalicilic (> 3 g/zi) și antiinflamatoare nesteroidiene neselective) poate să apară scăderea efectului antihipertensiv.

Ca și în cazul inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei, administrarea concomitentă de antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II cu antiinflamatoare nesteroidiene poate crește riscul de deteriorare a funcției renale, cu posibilitatea apariției insuficienței renale acute și a creșterii kaliemiei, în special la pacienții cu afectare prealabilă a funcției renale. Această asociere trebuie administrată cu prudență, în special la vârstnici. Pacienții trebuie hidratați adecvat și trebuie monitorizată funcția renală după inițierea acestei tratamentului asociat și, ulterior, periodic.

Informații suplimentare despre interacțiunile irbesartanului: în studiile clinice, farmacocinetica irbesartanului nu a fost influențată de administrarea hidroclorotiazidei. Irbesartanul este metabolizat în principal de către CYP2C9 și în mai mică măsură, prin glucurono-conjugare. Nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice sau farmacodinamice semnificative în cazul administrării de irbesartan cu warfarină, un medicament metabolizat de către CYP2C9. Nu s-au evaluat efectele inductorilor CYP2C9, cum ar fi rifampicina, asupra farmacocineticii irbesartanului. Farmacocinetica digoxinei nu a fost modificată prin administrarea concomitentă de irbesartan.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina:

Folosirea ARA II nu este recomandată în timpul primului trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Folosirea ARA II este contraindicată în al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3 și 4.4).
--

Confirmarea epidemiologică în ceea ce privește riscul de teratogenicitate după expunerea la inhibitori ECA în primul trimestru de sarcină nu a fost convingătoare; totuși, nu poate fi exclusă o creștere mică a riscului. În timp ce nu există date epidemiologice controlate asupra riscului tratamentului cu Antagoniști ai Receptorilor pentru Angiotensină II (ARA II), un risc similar poate să existe pentru această clasă de medicamente. Cu excepția cazului în care continuarea terapiei cu ARA II este considerată esențială, pacientele care planifică să rămână gravide trebuie să li se prescrie medicamente antihipertensive alternative care au un profil de siguranță stabilit pentru folosirea în sarcină. Atunci când este cunoscută prezența sarcinii, tratamentul cu ARA II trebuie întrerupt imediat, și dacă este cazul trebuie începută terapie alternativă.

Este cunoscut faptul că expunerea la terapia cu ARA II în al doilea și al treilea trimestru de sarcină induce fetotoxicitate la om (scăderea funcției renale, oligohidramnios, osificarea întârziată a craniului) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune, hiperpotasemie). (Vezi pct. 5.3). Dacă s-a produs expunerea la ARA II din al doilea trimestru de sarcină, se recomandă verificarea prin ecografie a funcției renale și a craniului.

Copiii ai căror mame au luat ARA II trebuie atent monitorizați pentru hipotensiune (vezi pct. 4.3 și 4.4).

#### Alăptarea:

Deoarece nu sunt disponibile date privind utilizarea Sabervel în timpul alăptării, nu se recomandă administrarea Sabervel și sunt de preferat tratamente alternative cu profile de siguranță mai bine stabilite în timpul alăptării, în special atunci când sunt alăptați nou-născuți sau sugari prematuri.

Nu se cunoaște dacă irbesartanul sau metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Datele farmacodinamice/toxicologice la șobolani au evidențiat excreția irbesartanului sau a metaboliților acestuia în lapte (pentru informații detaliate, vezi pct. 5.3).

#### Fertilitatea

Irbesartanul nu a avut niciun efect asupra fertilității la șobolani tratați și nici asupra puilor acestora până la doze care determină primele semne de toxicitate la părinți (vezi pct. 5.3).

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Ținând cont de proprietățile sale farmacodinamice, este puțin probabil ca irbesartanul să afecteze această capacitate. În cazul conducerii de vehicule sau folosirii de utilaje, trebuie să se ia în considerare că în timpul tratamentului pot apărea vertij sau oboseală.

### **4.8 Reacții adverse**

În studiile clinice controlate cu placebo, la pacienți cu hipertensiune arterială, incidența totală a evenimentelor adverse nu a prezentat diferențe între grupul tratat cu irbesartan (56,2%) și grupul la care s-a administrat placebo (56,5%). Înteruperile tratamentului din cauza oricărui eveniment advers, clinic sau paraclinic, au fost mai puțin frecvente la pacienții tratați cu irbesartan (3,3%) decât la cei la care s-a administrat placebo (4,5%). Incidența evenimentelor adverse nu a fost dependentă de doză (în intervalul dozelor recomandate), de sex, vârstă, rasă sau de durata tratamentului.

La pacienții hipertensivi diabetici cu microalbuminurie și funcție renală normală, s-au raportat amețeli ortostatice și hipotensiune arterială ortostatică la 0,5% dintre pacienți (adică mai puțin frecvent), dar mai mult decât la placebo.

Următorul tabel prezintă reacțiile adverse care au fost raportate în studiile clinice controlate cu placebo, în cadrul cărora s-a administrat irbesartan la 1965 pacienți. Termenii marcați cu asterisc (\*) se referă la reacțiile adverse care au fost raportate suplimentar și mai mult decât la placebo la > 2% dintre pacienții hipertensivi diabetici cu insuficiență renală cronică și proteinurie cu semnificație clinică.

Frecvența reacțiilor adverse prezentate mai jos este definită conform următoarei convenții: foarte frecvente (> 1/10); frecvente (> 1/100 și < 1/10); mai puțin frecvente (> 1/1.000 și < 1/100); rare (> 1/10.000 și < 1/1.000); foarte rare (< 1/10.000). În funcție de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Reacțiile adverse raportate suplimentar după punerea pe piață a medicamentului sunt, de asemenea, enumerate. Aceste reacții provin din raportările spontane.

#### Tulburări ale sistemului imunitar:

Cu frecvență necunoscută: reacții de hipersensibilitate precum angioedem, erupții cutanate, urticarie

#### Tulburări metabolice și de nutriție:

Cu frecvență necunoscută: hiperkaliemie

#### Tulburări ale sistemului nervos:

Frecvente: amețeli, amețeli ortostatice\*

Cu frecvență necunoscută: vertij, cefalee

Tulburări acustice și vestibulare:

Cu frecvență necunoscută: acufene

Tulburări cardiace:

Mai puțin frecvente: tahicardie

Tulburări vasculare:

Frecvente: hipotensiune ortostatică \*

Mai puțin frecvente: valuri de căldură asociate cu înroșirea feței

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:

Mai puțin frecvente: tuse

Tulburări gastro-intestinale:

Frecvente: greață/vărsături

Mai puțin frecvente: diaree, dispepsie/pirozis, disgeuzie

Cu frecvență necunoscută: disgeuzie

Tulburări hepatobiliare:

Mai puțin frecvente: icter

Cu frecvență necunoscută: hepatită, modificări ale funcției hepatice

Afectiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:

Cu frecvență necunoscută: vasculită leucocitoclastică

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:

Frecvente: dureri musculo-scheletice\*

Cu frecvență necunoscută: artralgie, mialgie (în unele cazuri asociate cu creșterea concentrațiilor plasmatice de creatin-kinază), crampe musculare

Tulburări renale și ale căilor urinare:

Cu frecvență necunoscută: alterarea funcției renale, inclusiv cazuri izolate de insuficiență renală acută, la pacienții cu risc (vezi pct. 4.4)

Tulburări ale aparatului genital și sânului:

Mai puțin frecvente: disfuncție sexuală

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:

Frecvente: oboseală

Mai puțin frecvente: durere toracică

Investigații diagnostice:

Foarte frecvente: Hiperkaliemia\* s-a observat mai frecvent la pacienții diabetici tratați cu irbesartan, comparativ cu cei la care s-a administrat placebo. La pacienții hipertensivi diabetici cu microalbuminurie și funcție renală normală, hiperkaliemia ( $\geq 5,5$  mEq/l) a apărut la 29,4% dintre pacienții din grupul tratat cu irbesartan în doză de 300 mg și la 22% dintre pacienții din grupul la care s-a administrat placebo. La pacienții hipertensivi diabetici cu insuficiență renală cronică și proteinurie cu semnificație clinică, hiperkaliemia ( $\geq 5,5$  mEq/l) s-a observat la 46,3% dintre pacienții din grupul tratat cu irbesartan și la 26,3% dintre pacienții din grupul la care s-a administrat placebo.

Frecvente: la subiecții tratați cu irbesartan, s-au observat frecvent (1,7%) creșteri semnificative ale creatin-kinazei plasmatice. Niciuna dintre creșteri nu s-a asociat cu evenimente musculo-scheletice identificabile clinic. La 1,7% dintre pacienții hipertensivi cu nefropatie diabetică avansată, tratați cu irbesartan, s-a observat o scădere a hemoglobinei\*, fără semnificație clinică.

#### Copii și adolescenți:

Într-un studiu randomizat care a inclus 318 copii și adolescenți cu hipertensiune arterială cu vârsta cuprinsă între 6 și 16 ani, s-au observat următoarele reacții adverse în săptămâna a 3-a a fazei dublu-orb: cefalee (7,9%), hipotensiune arterială (2,2%), amețeli (1,9%), tuse (0,9%). În săptămâna 26 a fazei deschise a acestui studiu, cele mai frecvente modificări ale testelor de laborator observate au fost creșterea creatininei (6,5%) și valori crescute ale CK la 2% dintre copii.

#### **4.9 Supradozaj**

În urma expunerii adulților la doze de până la 900 mg irbesartan/zi, timp de 8 săptămâni, nu s-a evidențiat toxicitate. În caz de supradozaj, manifestările cele mai probabile sunt hipotensiunea arterială și tahicardia; de asemenea, poate să apară și bradicardia. Nu sunt disponibile informații specifice privind tratamentul supradozajului cu Sabervel. Pacientul trebuie atent supravegheat iar tratamentul trebuie să fie simptomatic și de susținere. Măsurile recomandate includ provocarea vărsăturilor și/sau efectuarea lavajului gastric. Pentru tratamentul supradozajului se poate utiliza cărbune activat. Irbesartanul nu este hemodializabil.

### **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

#### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: antagoniști pentru angiotensină II.  
Codul ATC: C09C A04.

Mecanism de acțiune: Irbesartanul este un antagonist puternic și selectiv al receptorilor pentru angiotensină II (tip AT1), activ după administrare pe cale orală. Se consideră că irbesartanul blochează toate acțiunile angiotensinei II mediate prin receptorii AT1, indiferent de originea sau de calea de sinteză a angiotensinei II. Antagonizarea selectivă a receptorilor angiotensinei II (AT1) determină creșterea concentrațiilor plasmatice de renină și de angiotensină II și scăderea concentrației plasmatice de aldosteron. Kaliemia nu este modificată semnificativ de irbesartan administrat în monoterapie, la dozele recomandate. Irbesartanul nu inhibă enzima de conversie a angiotensinei (kininaza II), o enzimă care generează formarea de angiotensină II și care metabolizează și bradikina la metaboliți inactivi.

Irbesartanul nu necesită activare metabolică pentru a-și exercita activitatea.

#### Eficacitate clinică:

##### Hipertensiune arterială

Irbesartanul scade tensiunea arterială, cu modificarea minimă a frecvenței cardiace. Scăderea tensiunii arteriale este dependentă de doză, cu o tendință de atingere a fazei de platou la doze peste 300 mg irbesartan, administrate în priză unică zilnică. Dozele cuprinse între 150-300 mg irbesartan, o dată pe zi, scad valorile tensiunii arteriale în clinostatism sau în poziție șezândă, după 24 ore de la administrare (înaintea dozei următoare), în medie cu 8-13/5-8 mm Hg (sistolice/diastolice), scădere care este superioară celei observate după administrarea de placebo.

Reducerea maximă a tensiunii arteriale se obține la 3-6 ore după administrare și efectul antihipertensiv se menține timp de cel puțin 24 ore. După 24 ore, la dozele recomandate, scăderea tensiunii arteriale este încă de 60-70% din scăderea maximă a tensiunii arteriale diastolice și sistolice. O doză zilnică de 150 mg irbesartan, administrată în priză unică, produce efecte similare asupra tensiunii arteriale după 24 ore de la administrare (înaintea dozei următoare) și asupra tensiunii arteriale medii pe 24 ore similare cu cele produse de administrarea aceleiași doze zilnice totale, fracționate în două prize.

Efectul antihipertensiv al irbesartan se manifestă în 1-2 săptămâni, efectul maxim fiind observat la 4-6 săptămâni de la inițierea tratamentului. Efectele antihipertensive se mențin în timpul tratamentului de lungă durată. După întreruperea tratamentului, tensiunea arterială revine treptat la valorile inițiale. Întreruperea tratamentului nu declanșează hipertensiune arterială de rebound. Efectele antihipertensive ale irbesartanului și diureticelor tiazidice sunt aditive. La pacienții la care hipertensiunea arterială nu



este controlată în mod adecvat cu irbesartan administrat în monoterapie, asocierea unei doze mici de hidroclorotiazidă (12,5 mg) la irbesartan, în priză unică zilnică, produce o scădere mai marcată a tensiunii arteriale, comparativ cu placebo, după 24 ore de la administrare (înaintea dozei următoare), de 7-10/3-6 mm Hg (sistolică/diastolică).

Eficacitatea irbesartan nu este influențată de vârstă sau sex. Ca și în cazul celorlalte medicamente care acționează asupra sistemul renină-angiotensină, pacienții hipertensivi de culoare prezintă un răspuns considerabil mai slab la irbesartan administrat în monoterapie. În cazul în care irbesartanul se administrează în asociere cu o doză mică de hidroclorotiazidă (de exemplu, 12,5 mg/zi), răspunsul antihipertensiv al pacienților de culoare se apropie de cel al pacienților de rasă caucaziană. Nu există niciun efect semnificativ clinic asupra uricemiei sau uricozuriei.

### Copii și adolescenți

Scăderea tensiunii arteriale cu 0,5 mg/kg (scăzut), 1,5 mg/kg (mediu) și 4,5 mg/kg (ridicat) a fost evaluată prin dozarea controlată a irbesartanului pe o perioadă de 3 săptămâni la 318 pacienți hipertensivi sau la cei cu risc (diabet, antecedente familiale de hipertensiune), copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 16 ani. La sfârșitul celor trei săptămâni, scăderea principală față de valoarea inițială în variabila de eficacitate principală, prin stabilizarea tensiunii arteriale sistolice (SeSBP) a fost de 11,7 mm Hg (doze scăzute), 9,3 mm Hg (doze medii), 13,2 mm Hg (doze ridicate). Nu au apărut diferențe semnificative între aceste doze. Modificarea principală a tensiunii arteriale diastolice minime stabilizate (SeDBP) a fost următoarea: 3,8 mm Hg (doze scăzute), 3,2 mm Hg (doze medii), 5,6 mm Hg (doze crescute). După încă o perioadă de două săptămâni, în care pacienții au fost randomizați din nou fie cu substanță activă fie cu placebo, pacienții la care s-a administrat placebo au prezentat o creștere de 2,4 și 2,0 mm Hg a SeSBP și SeDBP comparativ cu +0,1 și respectiv -0,3 mm Hg comparativ cu pacienții tratați cu toate dozele de irbesartan (vezi pct. 4.2).

### Hipertensiune arterială și diabet zaharat de tip 2 cu afecțiune renală:

Studiul "Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)" evidențiază că irbesartanul încetinește progresia afecțiunii renale la pacienții cu insuficiență renală cronică și proteinurie cu semnificație clinică. IDNT a fost un studiu de morbiditate și mortalitate, dublu-orb, controlat cu placebo, care a comparat irbesartan, amlodipină și placebo. Efectele irbesartan pe termen lung (în medie 2,6 ani) asupra progresiei afecțiunii renale și asupra mortalității de orice cauză au fost studiate la 1715 pacienți hipertensivi cu diabet zaharat de tip 2, proteinurie  $\geq 900$  mg/zi și creatininemie cuprinsă în intervalul 1,0-3,0 mg/dl. La pacienți s-au administrat doze progresive, în funcție de tolerabilitate, începând cu 75 mg irbesartan până la o doză de întreținere de 300 mg irbesartan, de la 2,5 mg amlodipină până la 10 mg amlodipină sau placebo. În toate grupurile de tratament, pacienților li s-au administrat, în general, 2 până la 4 medicamente antihipertensive (de exemplu, diuretice, beta-blocante, alfa-blocante) pentru a ajunge la tensiunea arterială predefinită drept țintă, de  $\leq 135/85$  mm Hg sau la o scădere cu 10 mm Hg a tensiunii arteriale sistolice, dacă valoarea inițială a acesteia era  $> 160$  mm Hg. Șaizeci la sută (60%) dintre pacienții din grupul placebo au atins această valoare a tensiunii arteriale țintă, iar din grupurile irbesartan și amlodipină 76% și respectiv 78%. În obiectivul primar combinat, irbesartanul a redus semnificativ riscul relativ, constând în dublarea valorilor creatininemiei, stadiul final al nefropatiei (SFN) sau mortalitatea de orice cauză. Aproximativ 33% dintre pacienții din grupul irbesartan au atins obiectivul primar combinat renal, comparativ cu 39% și 41% în grupurile placebo, respectiv amlodipină [reducerea riscului relativ cu 20% comparativ cu placebo ( $p = 0,024$ ) și reducerea riscului relativ cu 23% comparativ cu amlodipina ( $p = 0,006$ )]. La analiza componentelor individuale ale obiectivului primar, nu s-a observat niciun efect asupra mortalității de orice cauză, în timp ce s-a observat o tendință pozitivă de reducere a SFN și o reducere semnificativă în ceea ce privește dublarea valorii creatininemiei.

Efectul tratamentului a fost evaluat pentru subgrupuri care au ținut cont de sex, rasă, vârstă, durata bolii diabetice, valorile inițiale ale tensiunii arteriale, creatininemiei și albuminuriei. În subgrupurile alcătuite din femei și din pacienți de culoare, care au reprezentat 32%, respectiv 26% din populația totală studiată, nu s-a evidențiat un beneficiu renal, cu toate că intervalele de încredere nu l-au exclus. De asemenea, pentru obiectivul secundar, constituit din evenimente cardiovasculare letale și non-letale, nu au existat diferențe între cele trei grupuri din populația totală studiată, cu toate că s-a constatat o creștere a incidenței infarctului miocardic non-letal la femei și o scădere a incidenței infarctului miocardic non-letal la bărbați, în grupul irbesartan comparativ cu grupul placebo. La

femeile din grupul irbesartan comparativ cu grupul amlodipină s-a observat o creștere a incidenței infarctului miocardic non-letal și a accidentului vascular cerebral în timp ce spitalizarea impusă de insuficiența cardiacă a fost redusă în populația totală studiată. Cu toate acestea, nu s-a stabilit nicio explicație adecvată pentru aceste constatări la femei.

Studiul "Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (IRMA 2)" evidențiază că irbesartanul în doză de 300 mg întârzie progresia către proteinurie cu semnificație clinică la pacienții cu microalbuminurie. IRMA 2 a fost un studiu de morbiditate, dublu-orb, controlat cu placebo, efectuat la 590 pacienți cu diabet zaharat de tip 2, microalbuminurie (30-300 mg/zi) și funcție renală normală (creatinemie  $\leq 1,5$  mg/dl la bărbați și  $< 1,1$  mg/dl la femei). Studiul a evaluat efectele irbesartan pe termen lung (2 ani) asupra progresiei către proteinurie cu semnificație clinică - rata excreției urinare a albuminei (REUA)  $> 300$  mg/zi și o creștere a REUA cu cel puțin 30% din valoarea inițială. Tensiunea arterială predefinită drept țintă a fost  $\leq 135/85$  mm Hg. Dacă a fost necesar, s-au adăugat medicamente antihipertensive suplimentare (excluzând inhibitorii ECA, antagoniștii receptorilor pentru angiotensină II și blocanții dihidropiridini ai canalelor de calciu), pentru a ajuta la atingerea tensiunii arteriale țintă. În timp ce, la toate grupurile de tratament, s-au atins valori similare ale tensiunii arteriale, mai puțini au fost pacienții care au atins obiectivul final de proteinurie cu semnificație clinică în grupul irbesartan 300 mg (5,2%) comparativ cu grupurile placebo (14,9%) sau irbesartan 150 mg (9,7%), demonstrându-se astfel o reducere a riscului relativ cu 70% comparativ cu placebo ( $p = 0,0004$ ) pentru doza mai mare. Pe parcursul primelor trei luni de tratament nu s-a observat o ameliorare concomitentă a ratei filtrării glomerulare (RFG). Încetinirea progresiei către proteinurie cu semnificație clinică a fost evidentă încă din primele trei luni de tratament și a continuat pe parcursul perioadei de 2 ani. Revenirea la albuminurie normală ( $< 30$  mg/zi) a fost mai frecventă în grupul irbesartan 300 mg (34%) comparativ cu grupul placebo (21%).

Două studii extinse, randomizate, controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Studiu cu criteriu final global de evaluare, efectuat cu telmisartan administrat în monoterapie sau în asociere cu ramipril) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/Evaluare a nefropatiei din cadrul diabetului zaharat, efectuată de Departamentul pentru veterani)) au investigat administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA și a unui blocant al receptorilor angiotensinei II.

ONTARGET este un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de afecțiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoțite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică. Aceste studii nu au evidențiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale și/sau cardiovasculare sau asupra mortalității, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută și/sau hipotensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietățile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alți inhibitori ai ECA și blocanți ai receptorilor angiotensinei II.

Prin urmare, inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie administrați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Studiu efectuat cu aliskiren, la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, care a utilizat criterii finale de evaluare în boala cardiovasculară sau renală) este un studiu conceput să testeze beneficiul adăugării aliskiren la un tratament standard cu un inhibitor al ECA sau un blocant al receptorilor de angiotensină II la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și afecțiune renală cronică, afecțiune cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariție a evenimentelor adverse. Decesul și accidentul vascular cerebral din cauze cardiovasculare au fost mai frecvente numeric în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren, decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo, iar evenimentele adverse și evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială și afectarea funcției renale) au fost raportate mai frecvent în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Irbesartanul este bine absorbit după administrarea orală: studiile de biodisponibilitate absolută au determinat valori de aproximativ 60-80%. Administrarea concomitentă cu alimentele nu influențează semnificativ biodisponibilitatea irbesartanului. Legarea de proteinele plasmatică este de aproximativ 96%, cu o legare neglijabilă de componentele celulare sanguine. Volumul aparent de distribuție este de 53-93 l. După administrarea orală sau intravenoasă de irbesartan marcat cu  $^{14}\text{C}$ , 80-85% din radioactivitatea plasmei circulante poate fi atribuită irbesartanului nemodificat. Irbesartanul este metabolizat hepatic prin glucurono-conjugare și oxidare. Metabolitul circulant principal este glucuronatul de irbesartan (aproximativ 6%). Studiile *in vitro* au evidențiat că irbesartanul este oxidat în principal de izoenzima CYP2C9 a citocromului P450, izoenzima CYP3A4 având un efect neglijabil.

Irbesartanul prezintă o farmacocinetică lineară proporțională cu doza, la doze cuprinse între 10 mg până la 600 mg. S-a observat că, la doze mai mari de 600 mg irbesartan (dublul dozei maxime recomandate), absorbția orală nu mai crește proporțional cu doza; mecanismul acestui fenomen nu este cunoscut. Concentrațiile plasmatică maxime se ating la 1,5-2 ore după administrarea orală. Clearance-ul total și cel renal este de 157-176, respectiv 3-3,5 ml/min. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al irbesartanului este de 11-15 ore. Concentrațiile plasmatică la starea de echilibru se ating în primele 3 zile după inițierea unui tratament cu administrare în priză unică zilnică. Se observă o acumulare limitată a irbesartanului în plasmă (< 20%) după administrări repetate de doze unice zilnice. Într-un studiu, la femeile hipertensive, s-au observat concentrații plasmatică de irbesartan puțin mai mari. Cu toate acestea, nu au fost diferențe în ceea ce privește timpul de înjumătățire plasmatică și acumularea irbesartanului. Nu este necesară ajustarea dozelor la femei. Valorile ariei de sub curba concentrației plasmatică în funcție de timp (ASC) și ale concentrației plasmatică maxime ( $C_{\max}$ ) pentru irbesartan au fost puțin mai mari la pacienții vârstnici ( $\geq 65$  ani) comparativ cu subiecții tineri (18-40 ani). Cu toate acestea, timpul de înjumătățire prin eliminare nu a fost modificat semnificativ. Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici.

Irbesartanul și metaboliții săi sunt eliminați pe cale biliară și renală. După administrarea orală sau intravenoasă de irbesartan marcat cu  $^{14}\text{C}$ , aproximativ 20% din radioactivitate se regăsește în urină iar restul în materiile fecale. Mai puțin de 2% din doză se excretă în urină, sub formă de irbesartan nemodificat.

### Copii și adolescenți

Farmacocinetica irbesartanului s-a evaluat la 23 copii hipertensivi după administrarea unor doze zilnice unice și multiple (2 mg irbesartan/kg) până la doza maximă zilnică de 150 mg irbesartan timp de patru săptămâni. Dintre cei 23 copii, 21 au fost evaluați prin comparație cu farmacocinetica de la adult (doisprezece copii peste 12 ani, nouă copii cu vârsta între 6 și 12 ani). Rezultatele au evidențiat că  $C_{\max}$ , ASC și vitezele clearance-ului au fost comparabile cu cele observate la pacienții adulți la care s-a administrat 150 mg irbesartan zilnic. O acumulare limitată de irbesartan (18%) în plasmă s-a observat în urma administrării repetate în doze unice zilnice.

Insuficiență renală: parametrii farmacocinetici ai irbesartanului nu sunt modificați semnificativ la pacienții cu insuficiență renală sau la cei hemodializați. Irbesartanul nu se elimină prin hemodializă.

Insuficiență hepatică: parametrii farmacocinetici ai irbesartanului nu sunt modificați semnificativ la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară-moderată. Nu s-au efectuat studii la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

La dozele relevante clinic nu s-a evidențiat toxicitate anormală sistemică sau toxicitate de organ țintă. În studiile preclinice privind siguranța, dozele mari de irbesartan ( $\geq 250$  mg/kg și zi la șobolan și  $\geq 100$  mg/kg și zi la macac) au produs o scădere a parametrilor eritrocitari (număr de eritrocite, hemoglobină, hematocrit). La doze foarte mari ( $\geq 500$  mg/kg și zi), administrate la șobolan și la macac, irbesartanul a indus modificări degenerative ale rinichiului (de exemplu nefrită interstițială, distensie tubulară, bazofilie tubulară, creșterea concentrațiilor plasmatică de uree și creatinină) modificări considerate secundare efectelor hipotensive ale medicamentului, care duc la reducerea

perfuziei renale. În plus, irbesartanul a indus hiperplazia/hipertrofia celulelor juxtaglomerulare (la șobolan la doze  $\geq 90$  mg/kg și zi, la macac la doze  $\geq 10$  mg/kg și zi). Toate aceste modificări au fost considerate ca fiind produse prin acțiunea farmacologică a irbesartanului. La om, la doze terapeutice de irbesartan, hiperplazia/hipertrofia celulelor juxtaglomerulare nu par să aibă implicații.

Irbesartanul nu a demonstrat mutagenitate, clastogenitate sau carcinogenitate.

Fertilitatea și performanțele privind funcția de reproducere nu au fost afectate în studiile clinice la masculii și femelele de șobolan, chiar la doze orale de irbesartan care provoacă un grad de toxicitate la părinți (de la 50 până la 650 mg/kg și zi), inclusiv mortalitate la doza cea mai mare. Nu au fost observate efecte semnificative în ceea ce privește numărul de corpi luteali, nidări sau feți vii. Irbesartanul nu a afectat supraviețuirea, dezvoltarea sau reproducerea puilor. Studiile la animale indică faptul că irbesartanul marcat radioactiv este detectat la feții de șobolan și iepure. Irbesartanul se excretă în laptele femelelor de șobolan.

Studiile efectuate cu irbesartan la animale au evidențiat efecte toxice tranzitorii la fătul de șobolan (formarea frecventă de cavități la nivelul pelvisului renal, hidroureter sau edeme subcutanate), care au dispărut după naștere. La iepure, s-a observat avort sau resorbție embrionară precoce, la doze care au provocat toxicitate maternă semnificativă, inclusiv mortalitate. Nu s-au observat efecte teratogene la șobolan sau iepure.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Nucleu:

Lactoză monohidrat

Celuloză microcristalină

Croscarmeloză sodică

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Hipromeloză

Stearat de magneziu.

Film:

Hipromeloză

Dioxid de titan (E171)

Macrogol 400

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

4 ani.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu 28, 56, 90 sau 98 comprimate filmate în blistere din PVC/PVDC-Aluminiu/PVDC  
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări : 13 aprilie 2012

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu/>

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

## **A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

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

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Sistemul de farmacovigilență

DAPP trebuie să asigure că sistemul de farmacovigilență prezentat în modulul 1.8.1 al Autorizației de punere pe piață este implementat și funcțional înaintea și în timpul prezenței medicamentului pe piață.

Planul de management al riscului (PMR)

Nu este cazul.

RPAS-uri

Calendarul depunerii RPAS trebuie să urmeze calendarul depunerii RPAS pentru medicamentul de referință.

- **CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI**

Nu este cazul.

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**



## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Sabervel 75 mg comprimate filmate  
irbesartan

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conține irbesartan 75 mg

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți: conține de asemenea lactoză monohidrat.  
Vezi prospectul pentru informații suplimentare

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

28 comprimate filmate  
56 comprimate filmate  
90 comprimate filmate  
98 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNILE DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Sabervel 75 mg

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Sabervel 75 mg comprimate filmate  
irbesartan

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Pharmathen S.A.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Sabervel 150 mg comprimate filmate  
irbesartan

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conține irbesartan 150 mg

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți: conține de asemenea lactoză monohidrat.  
Vezi prospectul pentru informații suplimentare

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

28 comprimate filmate  
56 comprimate filmate  
90 comprimate filmate  
98 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNILE DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Sabervel 150 mg

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Sabervel 150 mg comprimate filmate  
irbesartan

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Pharmathen S.A.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Sabervel 300 mg comprimate filmate  
irbesartan

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conține irbesartan 300 mg

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți: conține de asemenea lactoză monohidrat.  
Vezi prospectul pentru informații suplimentare

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

28 comprimate filmate  
56 comprimate filmate  
90 comprimate filmate  
98 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**



**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNIDE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Sabervel 300 mg

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Sabervel 300 mg comprimate filmate  
irbesartan

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Pharmathen S.A.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

## **B. PROSPECTUL**

**PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR**  
**Sabervel 75 mg comprimate filmate**  
irbesartan

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

**În acest prospect găsiți:**

1. Ce este Sabervel și pentru ce se utilizează
2. Înainte să luați Sabervel
3. Cum să luați Sabervel
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Sabervel
6. Informații suplimentare

## **1. CE ESTE SABERVEL ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ**

Sabervel aparține grupei de medicamente cunoscută sub denumirea de antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II. Angiotensina II este o substanță produsă în organism, care se leagă de anumiți receptori din vasele de sânge, determinând constricția (îngustarea) acestora. Aceasta are ca rezultat creșterea tensiunii arteriale. Sabervel împiedică legarea angiotensinei II de acești receptori și determină astfel relaxarea (dilatarea) vaselor de sânge și scăderea tensiunii arteriale. Sabervel întârzie deteriorarea funcției rinichilor la pacienții cu tensiune arterială crescută și diabet zaharat de tip 2.

Sabervel este utilizat la pacienții adulți

- pentru a trata tensiunea arterială crescută (*hipertensiune arterială esențială*)
- pentru a proteja rinichii la pacienții cu tensiune arterială crescută, diabet zaharat de tip 2 și valori ale analizelor care demonstrează afectarea funcției rinichilor.

## **2. ÎNAINTE SĂ LUAȚI SABERVEL**

### **Nu luați Sabervel**

- dacă sunteți **alergic** (hipersensibil) la irbesartan sau la oricare dintre celelalte componente ale Sabervel
- dacă sunteți **gravidă în 3 luni sau mai mult**. (De asemenea, este mai bine să evitați Sabervel la începutul sarcinii - vezi secțiunea privind sarcina)
- dacă aveți diabet zaharat sau funcția rinichilor afectată și urmați tratament cu un medicament pentru scăderea tensiunii arteriale care conține aliskiren

### **Atenționări și precauții**

**Spuneți medicului dumneavoastră** dacă vă aflați în oricare dintre situațiile de mai jos:

- dacă aveți **vărsături sau diaree semnificative**
- dacă suferiți de **afecțiuni ale rinichilor**
- dacă suferiți de **afecțiuni cardiace**
- dacă vi se administrează Sabervel pentru **tratamentul bolii de rinichi de natură diabetică**. În acest caz, medicul dumneavoastră poate să vă facă periodic analize de sânge, în special pentru a determina concentrațiile potasiului din sânge în cazul funcționării anormale a rinichilor.

- dacă **urmează să fiți supus unei operații** (intervenții chirurgicale) sau **să vi se administreze anesteziice**
- dacă luați oricare dintre următoarele medicamente utilizate pentru tratarea tensiunii arteriale mari:
  - un inhibitor al ECA (de exemplu, enalapril, lisinopril, ramipril), mai ales dacă aveți probleme ale rinichilor asociate diabetului zaharat.
  - aliskiren

Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă verifice funcția rinichilor, tensiunea arterială și valorile electroliților (de exemplu, potasiu) din sânge, la intervale regulate de timp.

Vezi și informațiile de la punctul „Nu <luați> <utilizați> Sabervel<:>”

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă credeți că sunteți (sau ați putea rămâne) gravidă. Sabervel nu este recomandat la începutul sarcinii și nu trebuie luat dacă sunteți gravidă în 3 luni sau mai mult, deoarece poate determina leziuni grave la făt dacă este utilizat în această fază (vezi secțiunea privind sarcina).

### **Utilizarea la copii**

Acest medicament nu trebuie utilizat la copii și adolescenți (sub 18 ani) deoarece siguranța și eficacitatea nu au fost încă pe deplin stabilite.

### **Sabervel împreună cu alte medicamente**

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să trebuiască să vă modifice doza și/sau să ia alte măsuri de precauție:

Dacă luați un inhibitor al ECA sau aliskiren (vezi și informațiile de la punctele „Nu <luați> <utilizați> Sabervel <:>” și „Atenționări și precauții”).

### **Este posibil să fie necesar să efectuați analize de sânge dacă luați:**

- suplimente de potasiu
- sare dietetică care conține potasiu
- medicamente care economisesc potasiu (cum sunt anumite diuretice)
- medicamente care conțin litiu

Dacă luați anumite medicamente pentru ameliorarea durerii, denumite medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, efectul irbesartanului poate fi redus.

### **Folosirea Sabervel împreună cu alimente și băuturi**

Sabervel se poate administra cu sau fără alimente.

### **Sarcina și alăptarea**

#### **Sarcina**

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți (sau ați putea rămâne) gravidă; medicul dumneavoastră vă va sfătui în mod normal să întrerupeți tratamentul cu Sabervel înainte de a rămâne gravidă sau de îndată ce aflați că sunteți gravidă și vă va sfătui să luați un alt medicament în locul Sabervel. Sabervel nu este recomandat la începutul sarcinii și nu trebuie luat dacă sunteți gravidă în 3 luni sau mai mult, deoarece poate determina leziuni grave la făt, dacă este folosit după a treia lună de sarcină.

#### **Alăptarea**

Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați sau sunteți pe cale să alăptați. Sabervel nu este recomandat pentru mamele care alăptează și medicul dumneavoastră poate alege un alt tratament

pentru dumneavoastră dacă doriți să alăptați, în special în cazul copilului nou-născut sau a celui născut prematur.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Nu au fost efectuate studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Este puțin probabil ca Sabervel să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, în timpul tratamentului hipertensiunii arteriale pot să apară, ocazional, amețeli sau oboseală. Dacă observați apariția acestora, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### **Informații importante privind unele componente ale Sabervel**

**Sabervel conține lactoză.** Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că aveți intoleranță la unele zaharuri (de exemplu lactoză), adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a lua acest medicament.

## **3. CUM SĂ LUAȚI SABERVEL**

Luați întotdeauna Sabervel exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

### **Metoda de administrare**

Sabervel se administrează **pe cale orală**. Înghițiți comprimatele cu o cantitate suficientă de lichid (de exemplu un pahar cu apă). Puteți lua Sabervel cu sau fără alimente. Încercați să vă luați doza zilnică la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Este important să continuați să luați Sabervel până când medicul dumneavoastră vă spune să procedați altfel.

- **Pacienți cu tensiune arterială crescută**

Doza uzuală este de 150 mg o dată pe zi. Doza poate fi crescută după aceea până la 300 mg o dată pe zi, în funcție de răspunsul tensiunii arteriale.

- **Pacienți cu tensiune arterială crescută și diabet zaharat de tip 2 cu boală de rinichi**

La pacienții cu tensiune arterială crescută și diabet zaharat de tip 2, doza de întreținere recomandată pentru tratamentul bolii renale asociate este de 300 mg o dată pe zi.

La anumiți pacienți, cum sunt cei **hemodializați** sau cei **cu vârsta peste 75 de ani**, medicul poate recomanda o doză mai mică, în special la începerea tratamentului.

Efectul maxim de scădere a tensiunii arteriale ar trebui obținut la 4-6 săptămâni după inițierea tratamentului.

### **Dacă luați mai mult Sabervel decât trebuie**

Dacă ați luat din greșeală un număr prea mare de comprimate, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

### **Copii nu trebuie să folosească Sabervel**

Sabervel nu trebuie administrat copiilor sub 18 ani. Dacă un copil a înghițit câteva comprimate, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

### **Dacă uitați să luați Sabervel**

Dacă ați uitat, din greșeală, să luați doza zilnică, luați doza următoare ca de obicei. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest produs, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## **4. REACȚII ADVERSE POSIBILE**

Ca toate medicamentele, Sabervel poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Unele dintre aceste reacții pot să fie grave și să necesite supraveghere medicală.

Asemănător altor medicamente similare, la pacienții care au luat irbesartan s-au raportat cazuri rare de reacții alergice pe piele (erupții cutanate, urticarie), precum și umflarea localizată a feței, buzelor și/sau a limbii. Dacă prezentați oricare dintre aceste simptome sau dacă simțiți că nu mai aveți aer, **încețați să mai luați Sabervel și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.**

Frecvența reacțiilor adverse menționate mai jos este definită utilizând următoarea convenție:

Foarte frecvente: cel puțin 1 din 10 pacienți sau mai mult

Frecvente: cel puțin 1 din 100 și mai puțin de 1 din 10 pacienți

Mai puțin frecvente: cel puțin 1 din 1000 și mai puțin de 1 din 100 pacienți.

Reacțiile adverse raportate în studiile clinice pentru pacienții tratați cu irbesartan au fost:

- Foarte frecvente: dacă aveți tensiune arterială crescută și diabet zaharat de tip 2 cu boală de rinichi, analizele de sânge pot arăta o concentrație crescută de potasiu.
- Frecvente: amețeli, senzație de rău/vărsături, oboseală și analizele de sânge pot arăta concentrații crescute ale unei enzime care măsoară funcția mușchilor și a inimii (enzima creatin-kinază). La pacienții cu tensiune arterială crescută și diabet zaharat de tip 2 cu boală de rinichi au fost, de asemenea, raportate amețeli la ridicarea în picioare din poziția culcat sau așezat, tensiune arterială scăzută la ridicarea în picioare din poziția culcat sau așezat, dureri articulare sau musculare și scăderea concentrației unei proteine din celulele sanguine (hemoglobină).
- Mai puțin frecvente: accelerarea bătăilor inimii, valuri de căldură asociate cu înroșirea feței, tuse, diaree, indigestie/arsuri în capul pieptului, disfuncție sexuală (tulburări ale activității sexuale), durere în piept.

Unele reacții adverse au fost raportate după punerea pe piață a irbesartan. Reacțiile adverse cu frecvență necunoscută sunt: senzație de învârtire, dureri de cap, tulburări ale gustului, zgomote în urechi, crampe musculare, dureri articulare și musculare, tulburări ale funcției ficatului, creșterea concentrației potasiului în sânge, alterarea funcției rinichilor și inflamații ale vaselor mici de sânge în special la nivelul pielii (o afecțiune cunoscută sub denumirea de vasculită leucocitoclastică). De asemenea, au fost raportate cazuri mai puțin frecvente de icter (îngălbenirea pielii și/sau a albului ochilor).

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nementionată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## 5. CUM SE PĂSTREAZĂ SABERVEL

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați Sabervel după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. INFORMAȚII SUPPLEMENTARE

**Ce conține Sabervel**

- Substanța activă este irbesartanul. Fiecare comprimat de Sabervel 75 mg conține irbesartan 75 mg.
- Celelalte componente sunt :  
Nucleu: Lactoză monohidrat , Celuloză microcristalină, Croscarmeloză sodică, Dioxid de siliciu coloidal anhidru, Hipromeloză, Stearat de magneziu.  
Film: Hipromeloză, Dioxid de titan (E171), macrogol 400

### **Cum arată Sabervel și conținutul ambalajului**

Comprimatele filmate de Sabervel 75 mg sunt albe, concave, rotunde, cu diametrul de 7 mm.

Comprimatele filmate de Sabervel 75 mg sunt disponibile în cutii cu blistere care conțin 28, 56, 90 sau 98 de comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

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

### **Fabricantul**

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

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

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Lietuva**

Portfarma ehf.  
Tel: +354 534 4030

### **България**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

Portfarma ehf.  
Tel: +354 534 4030

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

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

### **Danmark**

Portfarma ehf.  
Tlf: +354 534 4030

### **Malta**

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

### **Deutschland**

Glenmark Arzneimittel GmbH  
Tel: +49 8142 44392 0

### **Nederland**

Glenmark Generics B.V.  
Tel: 0031 20 5226030

### **Eesti (Estonia)**

### **Norge**



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.  
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

**Acest prospect a fost aprobat în**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu/>

**PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR**  
**Sabervel 150 mg comprimate filmate**  
irbesartan

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nementionată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

**În acest prospect găsiți:**

1. Ce este Sabervel și pentru ce se utilizează
2. Înainte să luați Sabervel
3. Cum să luați Sabervel
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Sabervel
6. Informații suplimentare

## **1. CE ESTE SABERVEL ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ**

Sabervel aparține grupeii de medicamente cunoscută sub denumirea de antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II. Angiotensina II este o substanță produsă în organism, care se leagă de anumiți receptori din vasele de sânge, determinând constricția (îngustarea) acestora. Aceasta are ca rezultat creșterea tensiunii arteriale. Sabervel împiedică legarea angiotensinei II de acești receptori și determină astfel relaxarea (dilatarea) vaselor de sânge și scăderea tensiunii arteriale. Sabervel întârzie deteriorarea funcției rinichilor la pacienții cu tensiune arterială crescută și diabet zaharat de tip 2.

Sabervel este utilizat la pacienții adulți

- pentru a trata tensiunea arterială crescută (*hipertensiune arterială esențială*)
- pentru a proteja rinichii la pacienții cu tensiune arterială crescută, diabet zaharat de tip 2 și valori ale analizelor care demonstrează afectarea funcției rinichilor.

## **2. ÎNAINTE SĂ LUAȚI SABERVEL**

### **Nu luați Sabervel**

- dacă sunteți **alergic** (hipersensibil) la irbesartan sau la oricare dintre celelalte componente ale Sabervel
- dacă sunteți **gravidă în 3 luni sau mai mult**. (De asemenea, este mai bine să evitați Sabervel la începutul sarcinii - vezi secțiunea privind sarcina)
- dacă aveți diabet zaharat sau funcția rinichilor afectată și urmați tratament cu un medicament pentru scăderea tensiunii arteriale care conține aliskiren

### **Atenționări și precauții**

**Spuneți medicului dumneavoastră** dacă vă aflați în oricare dintre situațiile de mai jos:

- dacă aveți **vărsături sau diaree semnificative**
- dacă suferiți de **afecțiuni ale rinichilor**
- dacă suferiți de **afecțiuni cardiace**
- dacă vi se administrează Sabervel pentru **tratamentul bolii de rinichi de natură diabetică**. În acest caz, medicul dumneavoastră poate să vă facă periodic analize de sânge, în special pentru a determina concentrațiile potasiului din sânge în cazul funcționării anormale a rinichilor.

- dacă **urmează să fiți supus unei operații** (intervenții chirurgicale) sau **să vi se administreze anesteziice**
- *dacă luați oricare dintre următoarele medicamente utilizate pentru tratarea tensiunii arteriale mari:*
  - un inhibitor al ECA (de exemplu, enalapril, lisinopril, ramipril), mai ales dacă aveți probleme ale rinichilor asociate diabetului zaharat.
  - aliskiren

Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă verifice funcția rinichilor, tensiunea arterială și valorile electroliților (de exemplu, potasiu) din sânge, la intervale regulate de timp.

Vezi și informațiile de la punctul „Nu <luați> <utilizați> Sabervel<:>

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă credeți că sunteți (sau ați putea rămâne) gravidă. Sabervel nu este recomandat la începutul sarcinii și nu trebuie luat dacă sunteți gravidă în 3 luni sau mai mult, deoarece poate determina leziuni grave la făt dacă este utilizat în această fază (vezi secțiunea privind sarcina).

### **Utilizarea la copii**

Acest medicament nu trebuie utilizat la copii și adolescenți (sub 18 ani) deoarece siguranța și eficacitatea nu au fost încă pe deplin stabilite.

### **Sabervel împreună cu alte medicamente**

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să trebuiască să vă modifice doza și/sau să ia alte măsuri de precauție:

Dacă luați un inhibitor al ECA sau aliskiren (vezi și informațiile de la punctele „Nu <luați> <utilizați> Sabervel <:>” și „Atenționări și precauții”).

### **Este posibil să fie necesar să efectuați analize de sânge dacă luați:**

- suplimente de potasiu
- sare dietetică care conține potasiu
- medicamente care economisesc potasiu (cum sunt anumite diuretice)
- medicamente care conțin litiu

Dacă luați anumite medicamente pentru ameliorarea durerii, denumite medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, efectul irbesartanului poate fi redus.

### **Folosirea Sabervel împreună cu alimente și băuturi**

Sabervel se poate administra cu sau fără alimente.

### **Sarcina și alăptarea**

#### **Sarcina**

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți (sau ați putea rămâne) gravidă; medicul dumneavoastră vă va sfătui în mod normal să întrerupeți tratamentul cu Sabervel înainte de a rămâne gravidă sau de îndată ce aflați că sunteți gravidă și vă va sfătui să luați un alt medicament în locul Sabervel. Sabervel nu este recomandat la începutul sarcinii și nu trebuie luat dacă sunteți gravidă în 3 luni sau mai mult, deoarece poate determina leziuni grave la făt, dacă este folosit după a treia lună de sarcină.

#### **Alăptarea**

Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați sau sunteți pe cale să alăptați. Sabervel nu este recomandat pentru mamele care alăptează și medicul dumneavoastră poate alege un alt tratament

pentru dumneavoastră dacă doriți să alăptați, în special în cazul copilului nou-născut sau a celui născut prematur.

### **Conduce rea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Nu au fost efectuate studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Este puțin probabil ca Sabervel să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, în timpul tratamentului hipertensiunii arteriale pot să apară, ocazional, amețeli sau oboseală. Dacă observați apariția acestora, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### **Informații importante privind unele componente ale Sabervel**

**Sabervel conține lactoză.** Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că aveți intoleranță la unele zaharuri (de exemplu lactoză), adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a lua acest medicament.

## **3. CUM SĂ LUAȚI SABERVEL**

Luați întotdeauna Sabervel exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

### **Metoda de administrare**

Sabervel se administrează **pe cale orală**. Înghițiți comprimatele cu o cantitate suficientă de lichid (de exemplu un pahar cu apă). Puteți lua Sabervel cu sau fără alimente. Încercați să vă luați doza zilnică la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Este important să continuați să luați Sabervel până când medicul dumneavoastră vă spune să procedați altfel.

- **Pacienți cu tensiune arterială crescută**

Doza uzuală este de 150 mg o dată pe zi. Doza poate fi crescută după aceea până la 300 mg o dată pe zi, în funcție de răspunsul tensiunii arteriale.

- **Pacienți cu tensiune arterială crescută și diabet zaharat de tip 2 cu boală de rinichi**

La pacienții cu tensiune arterială crescută și diabet zaharat de tip 2, doza de întreținere recomandată pentru tratamentul bolii renale asociate este de 300 mg o dată pe zi.

La anumiți pacienți, cum sunt cei **hemodializați** sau cei **cu vârsta peste 75 de ani**, medicul poate recomanda o doză mai mică, în special la începerea tratamentului.

Efectul maxim de scădere a tensiunii arteriale ar trebui obținut la 4-6 săptămâni după inițierea tratamentului.

### **Dacă luați mai mult Sabervel decât trebuie**

Dacă ați luat din greșeală un număr prea mare de comprimate, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

### **Copii nu trebuie să folosească Sabervel**

Sabervel nu trebuie administrat copiilor sub 18 ani. Dacă un copil a înghițit câteva comprimate, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

### **Dacă uitați să luați Sabervel**

Dacă ați uitat, din greșeală, să luați doza zilnică, luați doza următoare ca de obicei. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest produs, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## **4. REACȚII ADVERSE POSIBILE**

Ca toate medicamentele, Sabervel poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Unele dintre aceste reacții pot să fie grave și să necesite supraveghere medicală.

Asemănător altor medicamente similare, la pacienții care au luat irbesartan s-au raportat cazuri rare de reacții alergice pe piele (erupții cutanate, urticarie), precum și umflarea localizată a feței, buzelor și/sau a limbii. Dacă prezentați oricare dintre aceste simptome sau dacă simțiți că nu mai aveți aer, **încețați să mai luați Sabervel și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.**

Frecvența reacțiilor adverse menționate mai jos este definită utilizând următoarea convenție:

Foarte frecvente: cel puțin 1 din 10 pacienți sau mai mult

Frecvente: cel puțin 1 din 100 și mai puțin de 1 din 10 pacienți

Mai puțin frecvente: cel puțin 1 din 1000 și mai puțin de 1 din 100 pacienți.

Reacțiile adverse raportate în studiile clinice pentru pacienții tratați cu irbesartan au fost:

- Foarte frecvente: dacă aveți tensiune arterială crescută și diabet zaharat de tip 2 cu boală de rinichi, analizele de sânge pot arăta o concentrație crescută de potasiu.
- Frecvente: amețeli, senzație de rău/vărsături, oboseală și analizele de sânge pot arăta concentrații crescute ale unei enzime care măsoară funcția mușchilor și a inimii (enzima creatin-kinază). La pacienții cu tensiune arterială crescută și diabet zaharat de tip 2 cu boală de rinichi au fost, de asemenea, raportate amețeli la ridicarea în picioare din poziția culcat sau așezat, tensiune arterială scăzută la ridicarea în picioare din poziția culcat sau așezat, dureri articulare sau musculare și scăderea concentrației unei proteine din celulele sanguine (hemoglobină).
- Mai puțin frecvente: accelerarea bătăilor inimii, valuri de căldură asociate cu înroșirea feței, tuse, diaree, indigestie/arsuri în capul pieptului, disfuncție sexuală (tulburări ale activității sexuale), durere în piept.

Unele reacții adverse au fost raportate după punerea pe piață a irbesartan. Reacțiile adverse cu frecvență necunoscută sunt: senzație de învârtire, dureri de cap, tulburări ale gustului, zgomote în urechi, crampe musculare, dureri articulare și musculare, tulburări ale funcției ficatului, creșterea concentrației potasiului în sânge, alterarea funcției rinichilor și inflamații ale vaselor mici de sânge în special la nivelul pielii (o afecțiune cunoscută sub denumirea de vasculită leucocitoclastică). De asemenea, au fost raportate cazuri mai puțin frecvente de icter (îngălbenirea pielii și/sau a albului ochilor).

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nementionată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## 5. CUM SE PĂSTREAZĂ SABERVEL

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

Nu utilizați Sabervel după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

### Ce conține Sabervel

- Substanța activă este irbesartanul. Fiecare comprimat de Sabervel 150 mg conține irbesartan 150 mg.

- Celelalte componente sunt :  
Nucleu: Lactoză monohidrat , Celuloză microcristalină, Croscarmeloză sodică, Dioxid de siliciu coloidal anhidru, Hipromeloză, Stearat de magneziu.  
Film: Hipromeloză, Dioxid de titan (E171), macrogol 400

### **Cum arată Sabervel și conținutul ambalajului**

Comprimatele filmate de Sabervel 150 mg sunt albe, concave, rotunde, cu diametrul de 9 mm.

Comprimatele filmate de Sabervel 150 mg sunt disponibile în cutii cu blistere care conțin 28, 56, 90 sau 98 de comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

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

### **Fabricantul**

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

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

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Lietuva**

Portfarma ehf.  
Tel: +354 534 4030

### **България**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

Portfarma ehf.  
Tel: +354 534 4030

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

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

### **Danmark**

Portfarma ehf.  
Tlf: +354 534 4030

### **Malta**

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

### **Deutschland**

Glenmark Arzneimittel GmbH  
Tel: +49 8142 44392 0

### **Nederland**

Glenmark Generics B.V.  
Tel: 0031 20 5226030

### **Eesti (Estonia)**

Portfarma ehf.  
Tel: +354 534 4030

### **Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**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

**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

**Acest prospect a fost aprobat în**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu/>

**PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR**  
**Sabervel 300 mg comprimate filmate**  
irbesartan

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nementionată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

**În acest prospect găsiți:**

1. Ce este Sabervel și pentru ce se utilizează
2. Înainte să luați Sabervel
3. Cum să luați Sabervel
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Sabervel
6. Informații suplimentare

## **1. CE ESTE SABERVEL ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ**

Sabervel aparține grupei de medicamente cunoscută sub denumirea de antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II. Angiotensina II este o substanță produsă în organism, care se leagă de anumiți receptori din vasele de sânge, determinând constricția (îngustarea) acestora. Aceasta are ca rezultat creșterea tensiunii arteriale. Sabervel împiedică legarea angiotensinei II de acești receptori și determină astfel relaxarea (dilatarea) vaselor de sânge și scăderea tensiunii arteriale. Sabervel întârzie deteriorarea funcției rinichilor la pacienții cu tensiune arterială crescută și diabet zaharat de tip 2.

Sabervel este utilizat la pacienții adulți

- pentru a trata tensiunea arterială crescută (*hipertensiune arterială esențială*)
- pentru a proteja rinichii la pacienții cu tensiune arterială crescută, diabet zaharat de tip 2 și valori ale analizelor care demonstrează afectarea funcției rinichilor.

## **2. ÎNAINTE SĂ LUAȚI SABERVEL**

### **Nu luați Sabervel**

- dacă sunteți **alergic** (hipersensibil) la irbesartan sau la oricare dintre celelalte componente ale Sabervel
- dacă sunteți **gravidă în 3 luni sau mai mult**. (De asemenea, este mai bine să evitați Sabervel la începutul sarcinii - vezi secțiunea privind sarcina)
- dacă aveți diabet zaharat sau funcția rinichilor afectată și urmați tratament cu un medicament pentru scăderea tensiunii arteriale care conține aliskiren

### **Atenționări și precauții**

**Spuneți medicului dumneavoastră** dacă vă aflați în oricare dintre situațiile de mai jos:

- dacă aveți **vărsături sau diaree semnificative**
- dacă suferiți de **afecțiuni ale rinichilor**
- dacă suferiți de **afecțiuni cardiace**
- dacă vi se administrează Sabervel pentru **tratamentul bolii de rinichi de natură diabetică**. În acest caz, medicul dumneavoastră poate să vă facă periodic analize de sânge, în special pentru a determina concentrațiile potasiului din sânge în cazul funcționării anormale a rinichilor.



- dacă **urmează să fiți supus unei operații** (intervenții chirurgicale) sau **să vi se administreze anestezie**
- *dacă luați oricare dintre următoarele medicamente utilizate pentru tratarea tensiunii arteriale mari:*
  - un inhibitor al ECA (de exemplu, enalapril, lisinopril, ramipril), mai ales dacă aveți probleme ale rinichilor asociate diabetului zaharat.
  - aliskiren

Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă verifice funcția rinichilor, tensiunea arterială și valorile electroliților (de exemplu, potasiu) din sânge, la intervale regulate de timp.

Vezi și informațiile de la punctul „Nu <luați> <utilizați> Sabrel<:>

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă credeți că sunteți (sau ați putea rămâne) gravidă. Sabrel nu este recomandat la începutul sarcinii și nu trebuie luat dacă sunteți gravidă în 3 luni sau mai mult, deoarece poate determina leziuni grave la făt dacă este utilizat în această fază (vezi secțiunea privind sarcina).

### **Utilizarea la copii**

Acest medicament nu trebuie utilizat la copii și adolescenți (sub 18 ani) deoarece siguranța și eficacitatea nu au fost încă pe deplin stabilite.

### **Sabrel împreună cu alte medicamente**

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să trebuiască să vă modifice doza și/sau să ia alte măsuri de precauție:

Dacă luați un inhibitor al ECA sau aliskiren (vezi și informațiile de la punctele „Nu <luați> <utilizați> Sabrel <:>” și „Atenționări și precauții”).

### **Este posibil să fie necesar să efectuați analize de sânge dacă luați:**

- suplimente de potasiu
- sare dietetică care conține potasiu
- medicamente care economisesc potasiu (cum sunt anumite diuretice)
- medicamente care conțin litiu

Dacă luați anumite medicamente pentru ameliorarea durerii, denumite medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, efectul irbesartanului poate fi redus.

### **Folosirea Sabrel împreună cu alimente și băuturi**

Sabrel se poate administra cu sau fără alimente.

### **Sarcina și alăptarea Sarcina**

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți (sau ați putea rămâne) gravidă; medicul dumneavoastră vă va sfătui în mod normal să întrerupeți tratamentul cu Sabrel înainte de a rămâne gravidă sau de îndată ce aflați că sunteți gravidă și vă va sfătui să luați un alt medicament în locul Sabrel. Sabrel nu este recomandat la începutul sarcinii și nu trebuie luat dacă sunteți gravidă în 3 luni sau mai mult, deoarece poate determina leziuni grave la făt, dacă este folosit după a treia lună de sarcină.

### **Alăptarea**

Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați sau sunteți pe cale să alăptați. Sabrel nu este recomandat pentru mamele care alăptează și medicul dumneavoastră poate alege un alt tratament

pentru dumneavoastră dacă doriți să alăptați, în special în cazul copilului nou-născut sau a celui născut prematur.

### **Conduce rea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Nu au fost efectuate studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Este puțin probabil ca Sabervel să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, în timpul tratamentului hipertensiunii arteriale pot să apară, ocazional, amețeli sau oboseală. Dacă observați apariția acestora, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### **Informații importante privind unele componente ale Sabervel**

**Sabervel conține lactoză.** Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că aveți intoleranță la unele zaharuri (de exemplu lactoză), adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a lua acest medicament.

## **3. CUM SĂ LUAȚI SABERVEL**

Luați întotdeauna Sabervel exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

### **Metoda de administrare**

Sabervel se administrează **pe cale orală**. Înghițiți comprimatele cu o cantitate suficientă de lichid (de exemplu un pahar cu apă). Puteți lua Sabervel cu sau fără alimente. Încercați să vă luați doza zilnică la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Este important să continuați să luați Sabervel până când medicul dumneavoastră vă spune să procedați altfel.

- **Pacienți cu tensiune arterială crescută**

Doza uzuală este de 150 mg o dată pe zi. Doza poate fi crescută după aceea până la 300 mg o dată pe zi, în funcție de răspunsul tensiunii arteriale.

- **Pacienți cu tensiune arterială crescută și diabet zaharat de tip 2 cu boală de rinichi**

La pacienții cu tensiune arterială crescută și diabet zaharat de tip 2, doza de întreținere recomandată pentru tratamentul bolii renale asociate este de 300 mg o dată pe zi.

La anumiți pacienți, cum sunt cei **hemodializați** sau cei **cu vârsta peste 75 de ani**, medicul poate recomanda o doză mai mică, în special la începerea tratamentului.

Efectul maxim de scădere a tensiunii arteriale ar trebui obținut la 4-6 săptămâni după inițierea tratamentului.

### **Dacă luați mai mult Sabervel decât trebuie**

Dacă ați luat din greșeală un număr prea mare de comprimate, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

### **Copii nu trebuie să folosească Sabervel**

Sabervel nu trebuie administrat copiilor sub 18 ani. Dacă un copil a înghițit câteva comprimate, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

### **Dacă uitați să luați Sabervel**

Dacă ați uitat, din greșeală, să luați doza zilnică, luați doza următoare ca de obicei. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest produs, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## **4. REACȚII ADVERSE POSIBILE**

Ca toate medicamentele, Sabervel poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Unele dintre aceste reacții pot să fie grave și să necesite supraveghere medicală.

Asemănător altor medicamente similare, la pacienții care au luat irbesartan s-au raportat cazuri rare de reacții alergice pe piele (erupții cutanate, urticarie), precum și umflarea localizată a feței, buzelor și/sau a limbii. Dacă prezentați oricare dintre aceste simptome sau dacă simțiți că nu mai aveți aer, **încețați să mai luați Sabervel și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.**

Frecvența reacțiilor adverse menționate mai jos este definită utilizând următoarea convenție:

Foarte frecvente: cel puțin 1 din 10 pacienți sau mai mult

Frecvente: cel puțin 1 din 100 și mai puțin de 1 din 10 pacienți

Mai puțin frecvente: cel puțin 1 din 1000 și mai puțin de 1 din 100 pacienți.

Reacțiile adverse raportate în studiile clinice pentru pacienții tratați cu irbesartan au fost:

- Foarte frecvente: dacă aveți tensiune arterială crescută și diabet zaharat de tip 2 cu boală de rinichi, analizele de sânge pot arăta o concentrație crescută de potasiu.
- Frecvente: amețeli, senzație de rău/vărsături, oboseală și analizele de sânge pot arăta concentrații crescute ale unei enzime care măsoară funcția mușchilor și a inimii (enzima creatin-kinază). La pacienții cu tensiune arterială crescută și diabet zaharat de tip 2 cu boală de rinichi au fost, de asemenea, raportate amețeli la ridicarea în picioare din poziția culcat sau așezat, tensiune arterială scăzută la ridicarea în picioare din poziția culcat sau așezat, dureri articulare sau musculare și scăderea concentrației unei proteine din celulele sanguine (hemoglobină).
- Mai puțin frecvente: accelerarea bătăilor inimii, valuri de căldură asociate cu înroșirea feței, tuse, diaree, indigestie/arsuri în capul pieptului, disfuncție sexuală (tulburări ale activității sexuale), durere în piept.

Unele reacții adverse au fost raportate după punerea pe piață a irbesartan. Reacțiile adverse cu frecvență necunoscută sunt: senzație de învârtire, dureri de cap, tulburări ale gustului, zgomote în urechi, crampe musculare, dureri articulare și musculare, tulburări ale funcției ficatului, creșterea concentrației potasiului în sânge, alterarea funcției rinichilor și inflamații ale vaselor mici de sânge în special la nivelul pielii (o afecțiune cunoscută sub denumirea de vasculită leucocitoclastică). De asemenea, au fost raportate cazuri mai puțin frecvente de icter (îngălbenirea pielii și/sau a albului ochilor).

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nementionată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## 5. CUM SE PĂSTREAZĂ SABERVEL

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

Nu utilizați Sabervel după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

### Ce conține Sabervel

- Substanța activă este irbesartanul. Fiecare comprimat de Sabervel 300 mg conține irbesartan 300 mg.

- Celelalte componente sunt :  
Nucleu: Lactoză monohidrat , Celuloză microcristalină, Croscarmeloză sodică, Dioxid de siliciu coloidal anhidru, Hipromeloză, Stearat de magneziu.  
Film: Hipromeloză, Dioxid de titan (E171), macrogol 400

### **Cum arată Sabervel și conținutul ambalajului**

Comprimatele filmate de Sabervel 300 mg sunt albe, concave, rotunde, cu diametrul de 11 mm.

Comprimatele filmate de Sabervel 300 mg sunt disponibile în cutii cu blistere care conțin 28, 56, 90 sau 98 de comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

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

### **Fabricantul**

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

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

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Lietuva**

Portfarma ehf.  
Tel: +354 534 4030

### **България**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

Portfarma ehf.  
Tel: +354 534 4030

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

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

### **Danmark**

Portfarma ehf.  
Tlf: +354 534 4030

### **Malta**

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

### **Deutschland**

Glenmark Arzneimittel GmbH  
Tel: +49 8142 44392 0

### **Nederland**

Glenmark Generics B.V.  
Tel: 0031 20 5226030

### **Eesti (Estonia)**

Portfarma ehf.  
Tel: +354 534 4030

### **Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**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

**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

**Acest prospect a fost aprobat în**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu/>