

**PRÍLOHA I**  
**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

Sabrel 75 mg filmom obalené tablety.

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 75 mg irbesartanu.

Pomocná látka so známym účinkom:

20 mg monohydrátu laktózy v jednej filmom obalenej tablete.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalené tablety.

Biele, konkávne, okrúhle, 7 mm dlhé filmom obalené tablety.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Sabrel je indikovaný na liečbu esenciálnej hypertenzie u dospelých.

Tiež je indikovaný na liečbu ochorenia obličiek u dospelých pacientov s hypertenziou a diabetes mellitus 2. typu ako súčasť antihypertenzívneho liekového režimu (pozri časti 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

#### Dávkovanie

Zvyčajná odporúčaná počiatočná a udržiavacia dávka je 150 mg raz denne, užitá s jedlom alebo bez jedla. Sabrel v dávke 150 mg raz denne poskytuje lepšiu 24 hodinovú kontrolu krvného tlaku ako 75 mg. O začatí liečby so 75 mg možno uvažovať najmä u hemodialyzovaných pacientov a u starších ľudí nad 75 rokov.

U pacientov nedostatočne kontrolovaných dávkou 150 mg raz denne je možné dávku Sabrelu zvýšiť na 300 mg alebo pridať iné antihypertenzívum (pozri časti 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1). Preukázalo sa, že pridanie diuretika, ako napríklad hydrochlorotiazidu k Sabrelu má aditívny účinok (pozri časť 4.5).

U pacientov s hypertenziou a diabetom 2. typu sa má začať dávkou 150 mg irbesartanu raz denne a postupne sa má zvyšovať na 300 mg raz denne, čo predstavuje uprednostňovanú udržiavaciu dávku pri liečbe ochorenia obličiek.

Renálny úžitok Sabrelu u pacientov s hypertenziou a diabetom 2. typu bol preukázaný v štúdiách, v ktorých sa irbesartan používal súčasne s inými antihypertenzívami, ak bol potrebný na dosiahnutie cieľových hodnôt krvného tlaku (pozri časti 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

#### Osobitné skupiny pacientov

*Poškodenie funkcie obličiek:* nie je potrebné upravovať dávkovanie u pacientov s porušenou funkciou obličiek. U pacientov podstupujúcich hemodialýzu (pozri časť 4.4) sa má zvažovať nižšia úvodná dávka (75 mg).

*Poškodenie funkcie pečene:* u pacientov s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie pečene nie je potrebné upravovať dávkovanie. Nie sú klinické skúsenosti u pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene.

*Starší pacienti:* u pacientov starších ako 75 rokov je možné uvažovať o úvodnej dávke 75 mg, zvyčajne však nie je potrebné dávkovanie u starších ľudí upravovať.

*Deti a dospievajúci:* bezpečnosť a účinnosť Sabervelu detí vo veku od 0 do 18 rokov nebola skúmaná. Aktuálne dostupné údaje sú uvedené v častiach 4.8, 5.1 a 5.2 ale nie je možné urobiť žiadne odporúčania pri dávkovaní.

#### Spôsob podania

Na perorálne použitie.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok (pozri časť 6.1).

Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).

Súbežné používanie Sabervel s liekmi obsahujúcimi aliskiren je kontraindikované u pacientov s diabetes mellitus alebo poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (pozri časti 4.5 a 5.1).

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Deplécia intravaskulárneho objemu: symptomatická hypotenzia, obzvlášť po prvej dávke, sa môže vyskytnúť u pacientov s depléciou objemu a/alebo sodíka pri intenzívnej diuretickej liečbe, reštrikcii solí v rámci diétnej liečby, pri hnačke alebo zvracaní. Tieto stavy sa majú korigovať pred podaním Sabervelu.

Renovaskulárna hypertenzia: zvýšené riziko ťažkej hypotenzie a renálnej insuficiencie hrozí u pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie jedinej funkčnej obličky, ak sú liečení liekmi ovplyvňujúcimi renín-angiotenzín-aldosterónový systém. Hoci hore uvedené tvrdenie nie je dokumentované v súvislosti so Sabervelom, podobný účinok sa pri receptorových antagonistoch angiotenzínu-II dá predpokladať.

Poškodenie funkcie obličiek a transplantácia obličiek: ak sa Sabervel používa u pacientov s poškodenou funkciou obličiek, odporúča sa pravidelné monitorovanie hladiny draslíka a kreatinínu v sére. Nie sú skúsenosti s podávaním Sabervelu u pacientov po nedávnej transplantácii obličky.

Hypertenzní pacienti s diabetom 2. typu a ochorením obličiek: účinky irbesartanu na výskyt renálnych a kardiovaskulárnych príhod neboli rovnaké u všetkých podskupín podrobených analýze, ktorá sa uskutočnila v rámci štúdie u pacientov s pokročilým ochorením obličiek. Obzvlášť sa účinky javili ako menej priaznivé u žien a u jedincov inej ako bielej rasy (pozri časť 5.1).

#### Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1).

Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak. Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Hyperkaliémia: ako pri terapii inými liekmi, ktoré ovplyvňujú renín-angiotenzín-aldosterónový systém, počas liečby so Sabervelom sa môže vyskytnúť hyperkaliémia, obzvlášť pri renálnom poškodení, vrátane zjavnej proteinúrie spôsobenej diabetickým ochorením obličiek a/alebo pri srdcovom zlyhaní. U rizikových pacientov sa odporúča starostlivé monitorovanie hladiny draslíka v sére (pozri časť 4.5).

Lítium: neodporúča sa kombinácia lítia so Sabervelom (pozri časť 4.5).

Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne, obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia: tak, ako pri podávaní iných vazodilatancií, u pacientov s aortálnou alebo mitrálnou stenózou alebo obštrukčnou hypertrofickou kardiomyopatiou, je potrebná zvláštna opatrnosť.

Primárny aldosteronizmus: pacienti s primárnym aldosteronizmom všeobecne neodpovedajú na antihypertenzívne lieky pôsobiace prostredníctvom inhibície renín-angiotenzínového systému. Preto sa neodporúča používať Sabervel.

Všeobecne: u pacientov, ktorých cievny tonus a renálne funkcie závisia predovšetkým od aktivity renín-angiotenzín-aldosterónového systému (napr. pacienti s ťažkým kongestívnym zlyhaním srdca alebo ochorením obličiek, vrátane stenózy renálnej artérie), liečba inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu alebo receptorovými antagonistami angiotenzínu-II, ktoré pôsobia na tento systém, bola spojená s akútnou hypotenziou, azotémiou, oligúriou alebo zriedkavo s akútnym renálnym zlyhaním. Tak, ako pri iných antihypertenzívach, prudký pokles krvného tlaku u pacientov s ischemickou kardiopatiou alebo ischemickým kardiovaskulárnym ochorením, môže viesť k infarktu myokardu alebo k náhlej cievnej mozgovej príhode.

Tak, ako to bolo pozorované pri inhibítoroch enzýmu konvertujúceho angiotenzín, irbesartan a iné antagonisy angiotenzínu sú zrejme menej účinní pri znížení krvného tlaku u ľudí čiernej pleti než u príslušníkov iných rás, pravdepodobne kvôli vyššej prevalencii nízko-renínovej hypertenzie v tejto populácii (pozri časť 5.1).

Gravidita: Antagonisy receptora angiotenzínu II (AIIRAs) sa nemajú začať podávať počas gravidity. Pokiaľ nie je pokračovanie liečby AIIRA nevyhnutné, u pacientok plánujúcich graviditu sa má zmeniť liečba na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má preukázaný profil bezpečnosti na použitie počas gravidity. Ak sa gravidita potvrdí, liečba AIIRAs sa má okamžite ukončiť a ak je vhodné, začať alternatívnu liečbu (pozri časti 4.3 a 4.6).

Laktóza: tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavým dedičným ochorením galaktózovej intolerancie, lapónskym deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nemajú užívať tento liek.

Deti a dospievajúci: irbesartan bol skúmaný v detskej populácii vo veku 6 až 16 rokov, ale súčasné údaje sú nedostatočné, aby dokázali rozšírenie použitia u detí, kým budú dostupné ďalšie údaje (pozri časti 4.8, 5.1 a 5.2).

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Diuretiká a iné antihypertenzíva: iné antihypertenzíva môžu zvýšiť hypotenzné účinky irbesartanu; avšak irbesartan bol bezpečne podávaný s inými antihypertenzívami, akými sú betablokátory, dlhodobo pôsobiace blokátory kalciových kanálov a tiazidové diuretiká. Predchádzajúca liečba vysokými dávkami diuretik môže viesť k objemovej deplécii a riziko hypotenzie sa zvyšuje v prípade úvodnej terapie Sabervelom.

Údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa spája s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako sú hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek), v porovnaní s použitím látky ovplyvňujúcej RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Náhrady draslíka a draslík šetriace diuretiká: na základe skúseností s užívaním iných liekov ovplyvňujúcich renín-angiotenzínový systém, súčasné podávanie draslík šetriacich diuretik, náhrad draslíka, substitúcia solí obsahujúcich draslík alebo iných liekov, ktoré môžu zvýšiť hladinu draslíka v sére (napr. heparín), môže viesť k zvýšeniu hladiny sérového draslíka, a preto sa neodporúča (pozri časť 4.4).

**Lítium:** pri súčasnom podávaní lítia s inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu bolo zaznamenané reverzibilné zvýšenie koncentrácií lítia v sére a toxicity. Podobné účinky s irbesartanom boli doteraz veľmi zriedkavo zaznamenané. Preto sa táto kombinácia neodporúča (pozri časť 4.4). Ak je kombinácia nevyhnutná, odporúča sa starostlivé monitorovanie hladiny lítia v sére.

**Nesteroidové protizápalové lieky:** ak sa antagonisty angiotenzínu-II zároveň podávajú s nesteroidovými protizápalovými liekmi (napr. selektívne COX-2 inhibítory, kyselina acetylsalicylová (> 3 g/deň) a neselektívne NSAID) môže dôjsť k oslabeniu antihypertenzívneho účinku. Ako u ACE inhibítorov, sprievodné podávanie antagonistov angiotenzínu-II a NSAIDs môže viesť k zvýšeniu rizika zhoršenia renálnych funkcií, zahŕňujúcich možné akútne renálne zlyhanie a zvýšenie sérového draslíka najmä u pacientov so slabou pre-existujúcou renálnou funkciou. Kombinácia sa musí podávať opatrne najmä v pokročilom veku. Pacienti musia byť adekvátne hydratovaní a potom, po zahájení sprievodnej terapie, sa musí zväžiť pravidelné monitorovanie renálnych funkcií.

**Ďalšie informácie o interakciách irbesartanu:** v klinických štúdiách nie je ovplyvnená farmakokinetika irbesartanu hydrochlorotiazidom. Irbesartan je prevažne metabolizovaný CYP2C9 a v menšom rozsahu glukuronidáciou. Neboli pozorované významné farmakokinetické alebo farmakodynamické interakcie, keď sa irbesartan podával s warfarinom metabolizovaným CYP2C9. Účinky induktorov CYP2C9, ako je rifampicín, na farmakokinetiku irbesartanu neboli vyhodnotené. Farmakokinetika digoxínu nebola súčasným podaním irbesartanu zmenená.

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

### Gravidita:

Použitie AIIRAs sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Použitie AIIRAs je v druhom a treťom trimestri gravidity kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.4).

Epidemiologický dôkaz týkajúci sa rizika teratogenicity po expozícii ACE inhibítormi počas prvého trimestra gravidity nie je presvedčivý, avšak malé zvýšenie rizika nie je možné vylúčiť. Kým nie sú známe kontrolované epidemiologické údaje týkajúce sa rizika Inhibítorov Receptora Angiotenzínu II (AIIRAs), podobné riziká môžu existovať pre celú skupinu liekov. Pokiaľ je liečba AIIRA nevyhnutná, u pacientok plánujúcich graviditu sa má zmeniť liečba na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má preukázaný profil bezpečnosti na použitie počas gravidity. Ak sa gravidita potvrdí, liečba AIIRAs sa má okamžite ukončiť a ak je vhodné, začať alternatívnu liečbu.

Je známe, že expozícia AIIRA liečbe indukuje počas druhého a tretieho trimestra gravidity humánnu fetotoxicitu (znížená renálna funkcia, oligohydramnión, retardácia lebečnej osifikácie) a neonatálnu toxicitu (renálne zlyhanie, hypotenzia, hyperkaliémia). (Pozri časť 5.3).

Odporúča sa sonografická kontrola renálnej funkcie a lebky, ak sa AIIRAs podávajú od druhého trimestra gravidity.

Dojčatá matiek užívajúcich AIIRAs sa majú dôsledne monitorovať na hypotenziu (pozri časť 4.3 a 4.4).

### Laktácia:

Pretože nie sú dostupné informácie týkajúce sa použitia Sabervelu počas dojčenia, Sabervel sa neodporúča používať a vhodnejšie je zvoliť alternatívnu liečbu s lepšie dokázaným bezpečnostným profilom počas dojčenia, obzvlášť počas dojčenia novorodencov alebo predčasne narodených detí.

Nie je známe, či sa irbesartan alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u potkanov preukázali vylučovanie irbesartanu alebo jeho metabolitov do mlieka (pre podrobné informácie pozri 5.3).

### Fertilita

Irbesartan nemal vplyv na fertilitu liečených potkanov a ich potomkov až do dávky navodzujúcej prvé príznaky parentálnej toxicity (pozri časť 5.3).

#### 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch irbesartanu na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Vzhľadom na jeho farmakodynamické vlastnosti je nepravdepodobné, že by ju mohol ovplyvniť. Pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov treba vziať do úvahy, že počas liečby sa môžu vyskytnúť závraty a únava.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

V placebo-kontrolovaných štúdiách s hypertenziou nebol rozdiel v celkovom výskyte nežiaducich účinkov medzi skupinami na irbesartane (56,2%) a placebe (56,5%). Ukončenie terapie vzhľadom na nejaký klinický alebo laboratórny nežiaduci účinok malo nižší výskyt u pacientov liečených irbesartanom (3,3%) ako placebom liečených pacientov (4,5%). Výskyt nežiaducich účinkov nesúvisel s dávkou (v rozmedzí odporúčenej dávky), pohlavím, vekom, rasou alebo dĺžkou liečby. U diabetických pacientov s mikroalbuminúriou a normálnou renálnou funkciou sa ortostatický závrat alebo ortostatická hypotenzia vyskytli u 0,5% pacientov (t.j. menej často) ale prevyšujú placebo.

Nasledujúca tabuľka prezentuje nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytli v placebo-kontrolovaných štúdiách, v ktorých 1 965 hypertenzných pacientov používalo irbesartan. Údaje označené hviezdikou (\*) sa vzťahujú na nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytli navyše u > 2% diabetických hypertenzných pacientov s chronickou renálnou insuficienciou a zjavnou proteinúriou a ktoré prevyšovali placebo. Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov uvedených nižšie je definovaná použitím nasledovných konvencií: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tiež sú uvedené nežiaduce reakcie hlásené z postmarketingových skúseností. Nežiaduce reakcie sú získané zo spontánnych hlásení.

##### Poruchy imunitného systému:

Neznáme: hypersenzitívne reakcie ako sú angioedém, vyrážka, urtikária

##### Poruchy metabolizmu a výživy:

Neznáme: hyperkaliémia

##### Poruchy nervového systému:

Časté: závrat, ortostatický závrat\*

Neznáme: vertigo, bolesť hlavy

##### Poruchy ucha a labyrintu:

Neznáme: tinnitus

##### Poruchy srdca a srdcovej činnosti:

Menej časté: tachykardia

##### Poruchy ciev:

Časté: ortostatická hypotenzia\*

Menej časté: sčervenanie pokožky

##### Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:

Menej časté: kašeľ

##### Poruchy gastrointestinálneho traktu:

Časté: nauzea/vracanie

Menej časté: hnačka, dyspepsia/pyróza

Neznáme: porucha chuti

Poruchy pečene a žlčových ciest:

Menej časté: žltáčka  
Neznáme: hepatitída, abnormálna funkcia pečene

Poruchy kože a podkožného tkaniva:

Neznáme: leukocytoklastická vaskulitída

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:

Časté: muskuloskeletálna bolesť\*  
Neznáme: artralgia, myalgia (v niektorých prípadoch spájaná so zvýšenými plazmatickými hladinami kreatínkinázy), svalové kŕče

Poruchy obličiek a močových ciest:

Neznáme: porušená funkcia obličiek zahŕňajúca prípady obličkového zlyhania u rizikových pacientov (pozri časť 4.4)

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov:

Menej časté: sexuálna dysfunkcia

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:

Časté: únava  
Menej časté: bolesť na hrudníku

Laboratórne a funkčné vyšetrenia:

Veľmi časté: Hyperkaliémia\* sa vyskytla častejšie u diabetických pacientov liečených irbesartanom než placebo. U diabetických pacientov s hypertenziou s mikroalbuminúriou a normálnou renálnou funkciou sa hyperkaliémia ( $\geq 5,5$  mEq/l) vyskytla u 29,4% pacientov v skupine na irbesartane v dávke 300 mg a u 22% pacientov v skupine na placebe. U diabetických pacientov s hypertenziou s chronickou renálnou insuficienciou a zjavnou proteinúriou sa hyperkaliémia ( $\geq 5,5$  mEq/l) vyskytla u 46,3% pacientov v skupine na irbesartane a 26,3% pacientov v skupine na placebe.

Časté: významné zvýšenia plazmatickej kreatínkinázy boli často pozorované u jedincov liečených irbesartanom (1,7%). Žiadne z týchto zvýšení nebolo spojené s identifikovateľnými klinickými muskuloskeletálnymi udalosťami. U 1,7% hypertenzných pacientov s pokročilým diabetickým ochorením obličiek liečených irbesartanom sa vyskytol pokles hemoglobínu\*, ktorý nebol klinicky významný.

Deti a dospelávajúci:

V randomizovanom skúšaní 318 hypertenzívnych detí a mladistvých vo veku od 6 do 16 rokov sa vyskytli nasledujúce nežiaduce reakcie v 3 týždňovej dvojito zaslepanej fáze: bolesť hlavy (7,9%), hypotenzia (2,2%), závrat (1,9%), kašeľ (0,9%). V 26 týždňovom otvorenom období tohto skúšania sa najčastejšie vyskytli laboratórne abnormality ako zvýšenie kreatinínu (6,5%) a zvýšenie hodnôt CK o 2% u detských príjemcov.

#### 4.9 Predávkovanie

Skúsenosti u dospelých osôb vystavených dávkam až do 900 mg/deň počas 8 týždňov, neodhalili žiadnu toxicitu. Ako najpravdepodobnejšie prejavy predávkovania sa predpokladajú hypotenzia a tachykardia a môže sa vyskytnúť aj bradykardia. O liečbe predávkovania Sabervelom nie sú dostupné špecifické informácie. Pacient musí byť pozorne sledovaný, liečba musí byť symptomatická a podporná. Navrhované opatrenia zahŕňajú indukciu emézy a/alebo gastrickú laváž. Pri predávkovaní môže byť prospešné podanie aktívneho uhlia. Irbesartan nie je možné odstrániť hemodialýzou.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

## 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonisty Angiotenzínu-II, samotné.  
ATC kód C09C A04.

**Mechanizmus účinku:** Irbesartan je účinný, perorálne aktívny, selektívny receptorový antagonista angiotenzínu-II (typ AT<sub>1</sub>). Predpokladá sa, že blokuje všetky účinky angiotenzínu-II sprostredkované AT<sub>1</sub> receptorom, bez ohľadu na zdroj alebo cestu syntézy angiotenzínu-II. Selektívny antagonizmus receptorov angiotenzínu-II (AT<sub>1</sub>) vedie k zvýšeniu hladiny renínu a angiotenzínu-II v plazme a k zníženiu koncentrácie aldosterónu v plazme. Pri odporúčaných dávkach samotného irbesartanu nie sú významne ovplyvnené sérové hladiny draslíka. Irbesartan neinhibuje ACE (kinináza-II), enzým tvoriaci angiotenzín-II a degradujúci bradykinín na inaktívne metabolity.

Irbesartan pre svoj účinok nevyžaduje metabolickú aktiváciu.

### Klinická účinnosť:

#### Hypertenzia

Irbesartan znižuje tlak krvi s minimálnou zmenou srdcovej frekvencie. Zníženie tlaku krvi je závislé od dávky s tendenciou smerovať k plateau pri dávkach nad 300 mg raz denne. Dávky 150-300 mg raz denne znižujú tlak krvi v sediacej alebo ležiacej polohe v najnižšom bode účinku (t.j. 24 hodín po podaní) v priemere o 8-13/5-8 mm Hg (systolický/diastolický) viac ako placebo. Vrchol poklesu krvného tlaku sa dosiahne do 3-6 hodín po užití a antihypertenzný účinok pretrváva aspoň 24 hodín. Po 24 hodinách bola redukcia krvného tlaku pri odporúčaných dávkach 60-70% maximálnej diastolickej a systolickej odpovede. Najnižšia a priemerná odpoveď po 24 hodinách pri dávke 150 mg raz denne bola podobná, ako pri tej istej celkovej dávke podanej v dvoch denných dávkach. Evidentné zníženie krvného tlaku irbesartanom nastane do 1-2 týždňov s maximálnym účinkom do 4-6 týždňov po zahájení liečby. Počas dlhodobej liečby antihypertenzívny účinok pretrváva. Po prerušení liečby sa krvný tlak postupne vracia na pôvodne hodnoty. Rebound fenomén hypertenzie nebol pozorovaný.

Tiazidové diuretiká majú pri liečbe irbesartanom aditívny účinok na zníženie krvného tlaku. U pacientov nedostatočne kontrolovaných samotným irbesartanom vedie pridanie nízkej dávky hydrochlorotiazidu (12,5 mg) raz denne k irbesartanu k ďalšej redukcii tlaku krvi v najnižšom bode účinku o 7-10/3-6 mm Hg (systolický/diastolický) v porovnaní s placebom. Účinnosť irbesartanu nie je ovplyvnená vekom alebo pohlavím. Tak, ako pri iných liekoch ovplyvňujúcich renín-angiotenzínový systém, pacienti čiernej pleti s hypertenziou odpovedali na monoterapiu irbesartanom v menšej miere. Ak sa irbesartan podáva súčasne s nízkou dávkou hydrochlorotiazidu (napr. 12,5 mg denne), antihypertenzívna odpoveď sa u pacientov čiernej pleti približuje účinku u beloškých pacientov.

Irbesartan nemá klinicky významný účinok na koncentráciu kyseliny močovej v sére alebo na sekréciu kyseliny močovej močom.

#### Deti a dospievajúci

Zníženie krvného tlaku s 0,5 mg/kg (nizkými), 1,5 mg/kg (strednými) a 4,5 mg/kg (vysokými) cieľovými titrovanými dávkami irbesartanu sa pozorovalo u 318 hypertenzívnych alebo rizikových (diabetických, rodinná anamnéza hypertenzie) detí a mladistvých vo veku 6 až 16 rokov počas trojtýždňového obdobia. Na konci troch týždňov bolo priemerné zníženie z pôvodných hodnôt v primárnej účinnosti kolísavé, ustálený systolický krvný tlak (seated systolic blood pressure, SeSBP) bol 11,7 mmHg (nízka dávka), 9,3 mmHg (stredná dávka), 13,2 mmHg (vysoká dávka). Medzi týmito dávkami nie je zrejmy signifikantný rozdiel. Dosiadnutá priemerná zmena ustáleného diastolického krvného tlaku (SeDBP) bola nasledovná: 3,8 mmHg (nízka dávka), 3,2 mmHg (stredná dávka), 5,6 mmHg (vysoká dávka). Počas nasledujúceho dvojtýždňového obdobia boli pacienti randomizovaní buď na liečivo, alebo placebo, pacienti užívajúci placebo mali zvýšenie 2,4 a 2,0 mmHg u SeSBP a SeDBP v porovnaní s +0,1 a -0,3 mmHg zmenami u týchto všetkých dávok irbesartanu (pozri časť 4.2).



### Hypertenzia a diabetes 2. typu s ochorením obličiek

Štúdia „Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)“ ukazuje, že irbesartan znižuje progresiu ochorenia obličiek u pacientov s chronickou renálnou insuficienciou a zjavnou proteinúriou. IDNT bola dvojito zaslepená, kontrolovaná štúdia sledujúca morbiditu a mortalitu, ktorá porovnávala irbesartan, amlodipín a placebo. Štúdie sa zúčastnilo 1 715 hypertenzných pacientov s diabetom 2. typu, proteinúriou  $\geq 900$  mg/deň a hladinou kreatinínu v sére 1,0-3,0 mg/dl, u ktorých sa skúmali dlhodobé účinky (v priemere 2,6 roka) irbesartanu na progresiu ochorenia obličiek a celkovú mortalitu. Pacientom bol titrovaný irbesartan v dávke od 75 mg až po udržiavaciu dávku 300 mg, amlodipín od 2,5 mg do 10 mg alebo placebo podľa tolerancie. Pacientom zo všetkých liečených skupín boli typicky podané 2 až 4 antihypertenzíva (napr. diuretiká, betablokátory, alfablokátory), z dôvodu dosiahnutia cieľových hodnôt krvného tlaku  $\leq 135/85$  mmHg alebo redukcie systolického tlaku o 10 mmHg, ak boli východiskové hodnoty  $> 160$  mmHg. Cieľové hodnoty krvného tlaku dosiahlo v placebo skupine šesťdesiat percent (60%) pacientov, zatiaľ čo v irbesartanovej a v amlodipínovej skupine bola táto hodnota dosiahnutá u 76% a 78%. Irbesartan významne znížil relatívne riziko výskytu primárneho kombinovaného koncového ukazovateľa, zdvojnásobenie hladiny kreatinínu v sére, terminálne štádium ochorenia obličiek (ESRD) alebo celkovej mortality. Približne 33% pacientov v skupine liečenej irbesartanom dosiahlo primárny renálny kombinovaný ukazovateľ v porovnaní s 39% a 41% pacientov v placebovej a amlodipínom liečenej skupine [20% redukcia relatívneho rizika oproti placebo ( $p = 0,024$ ) a 23% redukcia relatívneho rizika v porovnaní s amlodipínom ( $p = 0,006$ )]. Ak boli jednotlivé komponenty primárneho koncového ukazovateľa analyzované samostatne, nebol pozorovaný účinok na celkovú mortalitu, avšak na druhej strane bol pozorovaný pozitívny trend v znížení ESRD a významné zníženie zdvojnásobenia hladín kreatinínu v sére.

Liečebný efekt bol posudzovaný v podskupinách rozdelených podľa pohlavia, rasy, veku, dĺžky trvania diabetu, východiskových hodnôt krvného tlaku, sérového kreatinínu a miery exkrécie albumínu. V ženskej a podskupine pacientov čiernej pleti, ktoré z celkovej populácie zúčastňujúcej sa štúdie predstavovali 32% a 26%, renálny úžitok nebol zrejмый, hoci sa pri hodnotení intervalov spoľahlivosti nedal úplne vylúčiť. Čo sa týka sekundárneho koncového ukazovateľa, výskytu fatálnych a nefatálnych kardiovaskulárnych príhod, nebol v celej sledovanej populácii medzi tromi skupinami pozorovaný žiadny rozdiel. V irbesartanovej skupine bol však pozorovaný zvýšený výskyt nefatálneho IM u žien a znížený výskyt nefatálneho IM u mužov oproti placebo. Zvýšený výskyt nefatálneho IM a cievej mozgovej príhody bol pozorovaný u žien liečených irbesartanom oproti liečbe amlodipínom. V celkovej populácii sa znížil počet hospitalizácií z dôvodu srdcového zlyhania. Pre tieto zistenia u žien sa nenašlo žiadne primerané vysvetlenie.

Štúdia „Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus (IRMA 2)“ ukazuje, že irbesartan v dávke 300 mg odďaľuje progresiu mikroalbuminúrie do zjavnej proteinúrie. IRMA 2 bola placebom kontrolovaná, dvojito zaslepená štúdia sledujúca morbiditu, ktorej sa zúčastnilo 590 pacientov s diabetom 2. typu, mikroalbuminúriou (30-300 mg/deň) a normálnou funkciou obličiek (hodnota kreatinínu v sére  $\leq 1,5$  mg/dl u mužov a  $< 1,1$  mg/dl u žien). Štúdia skúmala dlhodobé účinky (2 roky) irbesartanu na progresiu mikroalbuminúrie do klinickej (zjavnej) proteinúrie (miera exkrécie močového albumínu (UAER)  $> 300$  mg/deň a zvýšenie v UAER najmenej o 30% od východiskovej hodnoty). Cieľová hodnota krvného tlaku bola  $\leq 135/85$  mmHg. Ďalšie antihypertenzíva (s vylúčením ACE inhibítorov, antagonistov receptorov angiotenzínu II a kalciových blokátorov dihydropyridínového typu) boli pridané podľa potreby na dosiahnutie cieľovej hodnoty krvného tlaku. Vo všetkých liečebných skupinách boli dosiahnuté podobné hodnoty krvného tlaku, v skupine liečenej irbesartanom s dávkou 300 mg dosiahlo sledovaný ukazovateľ klinickej proteinúrie menej jedincov (5,2%) ako v skupine s placebom (14,9%) alebo irbesartanom v dávke 150 mg (9,7%), čo predstavuje 70% zníženie relatívneho rizika oproti placebo ( $p = 0,0004$ ) v prípade vyššej dávky. Počas prvých troch mesiacov liečby nebolo pozorované sprievodné zlepšenie glomerulárnej filtrácie (GFR). Spomalenie progresie do klinickej proteinúrie bolo zjavné už v prvých troch mesiacoch a pokračovalo počas nasledujúcich 2 rokov. Regresia k normoalbuminúrii ( $< 30$  mg/deň) sa oveľa častejšie vyskytovala v skupine s irbesartanom 300 mg (34%), v porovnaní so skupinou s placebom (21%).

Dve rozsiahle randomizované, kontrolované klinické skúšania (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) skúmali použitie kombinácie inhibítora ACE a blokátora receptorov angiotenzínu II.

Skúšanie ONTARGET sa vykonalo u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou.

Tieto skúšania neukázali významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, zatiaľ čo v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie. Vzhľadom na podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II.

Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa preto nemajú používať súbežne u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Skúšanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bolo navrhnuté na otestovanie prínosu pridania aliskirenu k štandardnej liečbe inhibítormi ACE alebo blokátormi receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bolo predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirenu bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placebo a v skupine aliskirenu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placebo.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálnom užití sa irbesartan dobre absorbuje: štúdie absolútnej biologickej dostupnosti ukázali hodnoty približne 60-80%. Súčasný príjem potravy biologickú dostupnosť irbesartanu významne neovplyvňuje. Väzba na bielkoviny plazmy je približne 96% s nepatrnou väzbou na krvné elementy. Distribučný objem je 53-93 litrov. Po perorálnom alebo intravenóznom podaní irbesartanu značenom <sup>14</sup>C, 80-85% cirkulujúcej plazmatickej rádioaktivity možno pripočítať nezmenenému irbesartanu. Irbesartan sa metabolizuje v pečeni konjugáciou s kyselinou glukuronovou a oxidáciou. Hlavným cirkulujúcim metabolitom je irbesartan glukuronid (približne 6%). *In vitro* štúdie ukázali, že irbesartan je primárne oxidovaný enzýmom CYP2C9 cytochrómu P450; izoenzým CYP3A4 má zanedbateľný efekt.

Farmakokinetika irbesartanu je v dávkovom intervale 10 až 600 mg lineárna a úmerná dávke. Pozorovalo sa menšie ako proporcionálne zvýšenie perorálnej absorpcie v dávke nad 600 mg (dvojnásobok maximálnej odporúčanej dávky); mechanizmus je neznámy. Maximum plazmatickej koncentrácie sa dosiahne 1,5-2 hodiny po perorálnom podaní. Celkový telesný a renálny klírens je 157-176 a 3-3,5 ml/min. Počas terminálnej eliminácie irbesartanu je 11-15 hodín. Rovnovážny stav plazmatickej koncentrácie sa dosiahne do 3 dní od začiatku dávkovania raz denne. Po opakovanom dávkovaní raz denne sa pozoruje limitovaná plazmatická akumulácia irbesartanu (< 20%). V štúdií bola zistená u žien s hypertenziou o niečo vyššia plazmatická koncentrácia irbesartanu. V polčase a v akumulácii irbesartanu však rozdiel nebol. U žien nie je potrebná úprava dávkovania. Hodnoty AUC a C<sub>max</sub> boli tiež o niečo vyššie u starších jedincov (≥65 rokov), v porovnaní s mladými subjektmi (18-40 rokov). Počas terminálnej eliminácie sa však významne nezmenil. U starších pacientov nie je úprava dávky potrebná.

Irbesartan a jeho metabolity sú eliminované žlčou aj obličkami. Po perorálnom alebo i.v. podaní irbesartanu značeného <sup>14</sup>C sa asi 20% rádioaktivity našlo v moči, zvyšok v stolici. Menej ako 2% dávky sa vylúčili močom ako nezmenený irbesartan.

### Deti a dospievajúci

Farmakokinetika irbesartanu sa hodnotila u 23 hypertenzívnych detí po podaní jednotlivej alebo viacnásobnej dennej dávky irbesartanu (2 mg/kg) až do maximálnej dennej dávky 150 mg počas štyroch týždňov. Z týchto 23 detí bolo 21 hodnotených na porovnanie farmakokinetiky s dospelými

(dvanásť detí bolo viac ako 12 ročných, deväť detí bolo od 6 do 12 rokov). Výsledky poukazujú na to, že pomer C<sub>max</sub>, AUC a klírensu bol porovnateľný ako u dospelých pacientov užívajúcich 150 mg irbesartanu denne. Limitovaná akumulácia irbesartanu (18%) v plazme sa pozorovala po opakovaní jednej dennej dávky.

Poškodenie funkcie obličiek: u pacientov s poškodenou funkciou obličiek alebo u pacientov podstupujúcich hemodialýzu nie sú farmakokinetické parametre irbesartanu významne zmenené. Irbesartan sa nedá odstrániť hemodialýzou.

Poškodenie funkcie pečene: u pacientov s miernou až stredne ťažkou cirhózou nie sú farmakokinetické parametre irbesartanu významne zmenené. Nie sú klinické skúsenosti u pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Nebola dokázaná abnormálna systémová alebo orgánová toxicita v klinicky relevantných dávkach. V predklinických štúdiách bezpečnosti vysoké dávky irbesartanu ( $\geq 250$  mg/kg/deň u potkanov a  $\geq 100$  mg/kg/deň u makakov) spôsobili pokles parametrov červenej krvnej zložky (erytrocyty, hemoglobín, hematokrit). Veľmi vysoké dávky ( $\geq 500$  mg/kg/deň) spôsobujú u potkanov a makakov degeneratívne zmeny v obličkách (ako napríklad intersticiálnu nefritídu, dilatáciu tubulov, bazofíliu tubulov, zvýšenú plazmatickú koncentráciu urey a kreatinínu), ktoré sú pravdepodobne sekundárne spôsobené hypotenzným účinkom lieku vedúcim k zníženiu renálnej perfúzie. Irbesartan indukuje hyperpláziu/hypertrofiu juxtaglomerulárnych buniek (u potkanov  $\geq 90$  mg/kg/deň, u makakov  $\geq 10$  mg/kg/deň). Všetky tieto zmeny boli považované za výsledok farmakologických účinkov irbesartanu. Terapeutické dávky irbesartanu u ľudí nespôsobujú relevantnú hyperpláziu/hypertrofiu renálnych juxtaglomerulárnych buniek.

Nie sú dôkazy o mutagenite, klastogenite alebo karcinogenite.

Aj napriek tomu, že v štúdiách na samcoch a samiciach potkanov irbesartan pri perorálnych dávkach spôsobil parentálnu toxicitu (od 50 do 650 mg/kg/deň), vrátane úmrtnosti pri najvyššej dávke, fertilita a reprodukčná funkcia neboli ovplyvnené. Neboli pozorované žiadne významné vplyvy na počet žltých teliesok, implantáty alebo živé plody. Irbesartan neovplyvnil prežitie, vývoj alebo reprodukciu potomstva. Štúdie na zvieratách ukazujú, že rádioaktívne označený irbesartan je zistený u plodov potkanov a králikov. Irbesartan sa vylučuje do materského mlieka potkanov.

Štúdie na zvieratách s irbesartanom ukázali prechodný toxický účinok (zvýšená kavitácia obličkovej panvičky, hydroureter alebo subkutánný edém) u plodov potkanov, ktoré sa zistili po narodení. U králikov boli abortus alebo skorá rezorpcia plodu pozorované pri dávkach spôsobujúcich významnú toxicitu u matky, vrátane mortality. U potkanov a králikov nebol pozorovaný žiadny teratogénny účinok.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

Monohydrát laktózy

Mikrokryštalická celulóza

Sodná soľ kroskarmelózy

Koloidný oxid kremičitý bezvodý

Hypromelóza

Magnéziumstearát.

Filmotvorný povlak:

Hypromelóza

Oxid titaničitý (E171)  
Makrogol 400

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

4 roky.

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Škatuľa obsahujúca 28, 56, 90 alebo 98 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC-hliníkovom/PVDC blistri.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

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

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 13. apríla 2012

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry)  
<http://www.ema.europa.eu/>

## 1. NÁZOV LIEKU

Sabrel 150 mg filmom obalené tablety.

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg irbesartanu.

Pomocná látka so známym účinkom:

40 mg monohydrátu laktózy v jednej filmom obalenej tablete.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalené tablety.

Biele, konkávne, okrúhle, 9 mm dlhé filmom obalené tablety.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Sabrel je indikovaný na liečbu esenciálnej hypertenzie u dospelých.

Tiež je indikovaný na liečbu ochorenia obličiek u dospelých pacientov s hypertenziou a diabetes mellitus 2. typu ako súčasť antihypertenzívneho liekového režimu (pozri časti 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

#### Dávkovanie

Zvyčajná odporúčaná počiatočná a udržiavacia dávka je 150 mg raz denne, užitá s jedlom alebo bez jedla. Sabrel v dávke 150 mg raz denne poskytuje lepšiu 24 hodinovú kontrolu krvného tlaku ako 75 mg. O začatí liečby so 75 mg možno uvažovať najmä u hemodialyzovaných pacientov a u starších ľudí nad 75 rokov.

U pacientov nedostatočne kontrolovaných dávkou 150 mg raz denne je možné dávku Sabrelu zvýšiť na 300 mg alebo pridať iné antihypertenzívum (pozri časti 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1). Preukázalo sa, že pridanie diuretika, ako napríklad hydrochlorotiazidu k Sabrelu má aditívny účinok (pozri časť 4.5).

U pacientov s hypertenziou a diabetom 2. typu sa má začať dávkou 150 mg irbesartanu raz denne a postupne sa má zvyšovať na 300 mg raz denne, čo predstavuje uprednostňovanú udržiavaciu dávku pri liečbe ochorenia obličiek.

Renálny úžitok Sabrelu u pacientov s hypertenziou a diabetom 2. typu bol preukázaný v štúdiách, v ktorých sa irbesartan používal súčasne s inými antihypertenzívami, ak bol potrebný na dosiahnutie cieľových hodnôt krvného tlaku (pozri časti 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

#### Osobitné skupiny pacientov

*Poškodenie funkcie obličiek:* nie je potrebné upravovať dávkovanie u pacientov s porušenou funkciou obličiek. U pacientov podstupujúcich hemodialýzu (pozri časť 4.4) sa má zväžiť nižšia úvodná dávka (75 mg).

*Poškodenie funkcie pečene:* u pacientov s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie pečene nie je potrebné upravovať dávkovanie. Nie sú klinické skúsenosti u pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene.

*Starší pacienti:* u pacientov starších ako 75 rokov je možné uvažovať o úvodnej dávke 75 mg, zvyčajne však nie je potrebné dávkovanie u starších ľudí upravovať.

*Deti a dospievajúci:* bezpečnosť a účinnosť Sabervelu detí vo veku od 0 do 18 rokov nebola skúmaná. Aktuálne dostupné údaje sú uvedené v častiach 4.8, 5.1 a 5.2 ale nie je možné urobiť žiadne odporúčania pri dávkovaní.

#### Spôsob podania

Na perorálne použitie.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok (pozri časť 6.1).

Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).

Súbežné používanie Sabervel s liekmi obsahujúcimi aliskiren je kontraindikované u pacientov s diabetes mellitus alebo poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (pozri časti 4.5 a 5.1).

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Deplécia intravaskulárneho objemu: symptomatická hypotenzia, obzvlášť po prvej dávke, sa môže vyskytnúť u pacientov s depléciou objemu a/alebo sodíka pri intenzívnej diuretickej liečbe, reštrikcii solí v rámci diétnej liečby, pri hnačke alebo zvracaní. Tieto stavy sa majú korigovať pred podaním Sabervelu.

Renovaskulárna hypertenzia: zvýšené riziko ťažkej hypotenzie a renálnej insuficiencie hrozí u pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie jedinej funkčnej obličky, ak sú liečení liekmi ovplyvňujúcimi renín-angiotenzín-aldosterónový systém. Hoci horeuvedené tvrdenie nie je dokumentované v súvislosti so Sabervelom, podobný účinok sa pri receptorových antagonistoch angiotenzínu-II dá predpokladať.

Poškodenie funkcie obličiek a transplantácia obličiek: ak sa Sabervel používa u pacientov s poškodenou funkciou obličiek, odporúča sa pravidelné monitorovanie hladiny draslíka a kreatinínu v sére. Nie sú skúsenosti s podávaním Sabervelu u pacientov po nedávnej transplantácii obličky.

Hypertenzní pacienti s diabetom 2. typu a ochorením obličiek: účinky irbesartanu na výskyt renálnych a kardiovaskulárnych príhod neboli rovnaké u všetkých podskupín podrobených analýze, ktorá sa uskutočnila v rámci štúdie u pacientov s pokročilým ochorením obličiek. Obzvlášť sa účinky javili ako menej priaznivé u žien a u jedincov inej ako bielej rasy (pozri časť 5.1).

#### Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1).

Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak. Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Hyperkaliémia: ako pri terapii inými liekmi, ktoré ovplyvňujú renín-angiotenzín-aldosterónový systém, počas liečby so Sabervelom sa môže vyskytnúť hyperkaliémia, obzvlášť pri renálnom poškodení, vrátane zjavnej proteinúrie spôsobenej diabetickým ochorením obličiek a/alebo pri srdcovom zlyhaní. U rizikových pacientov sa odporúča starostlivé monitorovanie hladiny draslíka v sére (pozri časť 4.5).

Lítium: neodporúča sa kombinácia lítia so Sabervelom (pozri časť 4.5).

Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne, obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia: tak, ako pri podávaní iných vazodilatancií, u pacientov s aortálnou alebo mitrálnou stenózou alebo obštrukčnou hypertrofickou kardiomyopatiou, je potrebná zvláštna opatrnosť.

Primárny aldosteronizmus: pacienti s primárnym aldosteronizmom všeobecne neodpovedajú na antihypertenzívne lieky pôsobiace prostredníctvom inhibície renín-angiotenzínového systému. Preto sa neodporúča používať Sabervel.

Všeobecne: u pacientov, ktorých cievny tonus a renálne funkcie závisia predovšetkým od aktivity renín-angiotenzín-aldosterónového systému (napr. pacienti s ťažkým kongestívnym zlyhaním srdca alebo ochorením obličiek, vrátane stenózy renálnej artérie), liečba inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu alebo receptorovými antagonistami angiotenzínu-II, ktoré pôsobia na tento systém, bola spojená s akútnou hypotenziou, azotémiou, oligúriou alebo zriedkavo s akútnym renálnym zlyhaním. Tak, ako pri iných antihypertenzívach, prudký pokles krvného tlaku u pacientov s ischemickou kardiopatiou alebo ischemickým kardiovaskulárnym ochorením, môže viesť k infarktu myokardu alebo k náhlej cievnej mozgovej príhode.

Tak, ako to bolo pozorované pri inhibítoroch enzýmu konvertujúceho angiotenzín, irbesartan a iné antagonizy angiotenzínu sú zrejme menej účinní pri znížení krvného tlaku u ľudí čiernej pleti než u príslušníkov iných rás, pravdepodobne kvôli vyššej prevalencii nízko-renínovej hypertenzie v tejto populácii (pozri časť 5.1).

Gravidita: Antagonizy receptora angiotenzínu II (AIIRAs) sa nemajú začať podávať počas gravidity. Pokiaľ nie je pokračovanie liečby AIIRA nevyhnutné, u pacientok plánujúcich graviditu sa má zmeniť liečba na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má preukázaný profil bezpečnosti na použitie počas gravidity. Ak sa gravidita potvrdí, liečba AIIRAs sa má okamžite ukončiť a ak je vhodné, začať alternatívnu liečbu (pozri časti 4.3 a 4.6).

Laktóza: tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavým dedičným ochorením galaktózovej intolerancie, lapónskym deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nemajú užívať tento liek.

Deti a dospievajúci: irbesartan bol skúmaný v detskej populácii vo veku 6 až 16 rokov, ale súčasné údaje sú nedostatočné, aby dokázali rozšírenie použitia u detí, kým budú dostupné ďalšie údaje (pozri časti 4.8, 5.1 a 5.2).

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Diuretiká a iné antihypertenzíva: iné antihypertenzíva môžu zvýšiť hypotenzné účinky irbesartanu; avšak irbesartan bol bezpečne podávaný s inými antihypertenzívami, akými sú betablokátory, dlhodobo pôsobiace blokátory kalciových kanálov a tiazidové diuretiká. Predchádzajúca liečba vysokými dávkami diuretík môže viesť k objemovej deplécii a riziko hypotenzie sa zvyšuje v prípade úvodnej terapie Sabervelom.

Údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa spája s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako sú hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek), v porovnaní s použitím látky ovplyvňujúcej RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Náhrady draslíka a draslík šetriace diuretiká: na základe skúseností s užívaním iných liekov ovplyvňujúcich renín-angiotenzínový systém, súčasné podávanie draslík šetriacich diuretík, náhrad draslíka, substitúcia solí obsahujúcich draslík alebo iných liekov, ktoré môžu zvýšiť hladinu draslíka v sére (napr. heparín), môže viesť k zvýšeniu hladiny sérového draslíka, a preto sa neodporúča (pozri časť 4.4).

**Lítium:** pri súčasnom podávaní lítia s inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu bolo zaznamenané reverzibilné zvýšenie koncentrácií lítia v sére a toxicity. Podobné účinky s irbesartanom boli doteraz veľmi zriedkavo zaznamenané. Preto sa táto kombinácia neodporúča (pozri časť 4.4). Ak je kombinácia nevyhnutná, odporúča sa starostlivé monitorovanie hladiny lítia v sére.

**Nesteroidové protizápalové lieky:** ak sa antagonisty angiotenzínu-II zároveň podávajú s nesteroidovými protizápalovými liekmi (napr. selektívne COX-2 inhibítory, kyselina acetylsalicylová (> 3 g/deň) a neselektívne NSAID) môže dôjsť k oslabeniu antihypertenzívneho účinku. Ako u ACE inhibítorov, sprievodné podávanie antagonistov angiotenzínu-II a NSAIDs môže viesť k zvýšeniu rizika zhoršenia renálnych funkcií, zahŕňujúcich možné akútne renálne zlyhanie a zvýšenie sérového draslíka najmä u pacientov so slabou pre-existujúcou renálnou funkciou. Kombinácia sa musí podávať opatrne najmä v pokročilom veku. Pacienti musia byť adekvátne hydratovaní a potom, po zahájení sprievodnej terapie, sa musí zväžiť pravidelné monitorovanie renálnych funkcií.

**Ďalšie informácie o interakciách irbesartanu:** v klinických štúdiách nie je ovplyvnená farmakokinetika irbesartanu hydrochlorotiazidom. Irbesartan je prevažne metabolizovaný CYP2C9 a v menšom rozsahu glukuronidáciou. Neboli pozorované významné farmakokinetické alebo farmakodynamické interakcie, keď sa irbesartan podával s warfarinom metabolizovaným CYP2C9. Účinky induktorov CYP2C9, ako je rifampicín, na farmakokinetiku irbesartanu neboli vyhodnotené. Farmakokinetika digoxínu nebola súčasným podaním irbesartanu zmenená.

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

### Gravidita:

Použitie AIIRAs sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Použitie AIIRAs je v druhom a treťom trimestri gravidity kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.4).

Epidemiologický dôkaz týkajúci sa rizika teratogenicity po expozícii ACE inhibítormi počas prvého trimestra gravidity nie je presvedčivý, avšak malé zvýšenie rizika nie je možné vylúčiť. Kým nie sú známe kontrolované epidemiologické údaje týkajúce sa rizika Inhibítorov Receptora Angiotenzínu II (AIIRAs), podobné riziká môžu existovať pre celú skupinu liekov. Pokiaľ je liečba AIIRA nevyhnutná, u pacientok plánujúcich graviditu sa má zmeniť liečba na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má preukázaný profil bezpečnosti na použitie počas gravidity. Ak sa gravidita potvrdí, liečba AIIRAs sa má okamžite ukončiť a ak je vhodné, začať alternatívnu liečbu.

Je známe, že expozícia AIIRA liečbe indukuje počas druhého a tretieho trimestra gravidity humánnu fetotoxicitu (znížená renálna funkcia, oligohydramnión, retardácia lebečnej osifikácie) a neonatálnu toxicitu (renálne zlyhanie, hypotenzia, hyperkaliémia). (Pozri časť 5.3).

Odporúča sa sonografická kontrola renálnej funkcie a lebky, ak sa AIIRAs podávajú od druhého trimestra gravidity.

Dojčatá matiek užívajúcich AIIRAs sa majú dôsledne monitorovať na hypotenziu (pozri časť 4.3 a 4.4).

### Laktácia:

Pretože nie sú dostupné informácie týkajúce sa použitia Sabervelu počas dojčenia, Sabervel sa neodporúča používať a vhodnejšie je zvoliť alternatívnu liečbu s lepšie dokázaným bezpečnostným profilom počas dojčenia, obzvlášť počas dojčenia novorodencov alebo predčasne narodených detí.

Nie je známe, či sa irbesartan alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u potkanov preukázali vylučovanie irbesartanu alebo jeho metabolitov do mlieka (pre podrobné informácie pozri 5.3).

### Fertilita

Irbesartan nemal vplyv na fertilitu liečených potkanov a ich potomkov až do dávky navodzujúcej prvé príznaky parentálnej toxicity (pozri časť 5.3).



#### 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch irbesartanu na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Vzhľadom na jeho farmakodynamické vlastnosti je nepravdepodobné, že by ju mohol ovplyvniť. Pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov treba vziať do úvahy, že počas liečby sa môžu vyskytnúť závraty a únava.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

V placebo-kontrolovaných štúdiách s hypertenziou nebol rozdiel v celkovom výskyte nežiaducich účinkov medzi skupinami na irbesartane (56,2%) a placebe (56,5%). Ukončenie terapie vzhľadom na nejaký klinický alebo laboratórny nežiaduci účinok malo nižší výskyt u pacientov liečených irbesartanom (3,3%) ako placebom liečených pacientov (4,5%). Výskyt nežiaducich účinkov nesúvisel s dávkou (v rozmedzí odporúčenej dávky), pohlavím, vekom, rasou alebo dĺžkou liečby. U diabetických pacientov s mikroalbuminúriou a normálnou renálnou funkciou sa ortostatický závrat alebo ortostatická hypotenzia vyskytli u 0,5% pacientov (t.j. menej často) ale prevyšujú placebo.

Nasledujúca tabuľka prezentuje nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytli v placebo-kontrolovaných štúdiách, v ktorých 1 965 hypertenzných pacientov používalo irbesartan. Údaje označené hviezdičkou (\*) sa vzťahujú na nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytli navyše u > 2% diabetických hypertenzných pacientov s chronickou renálnou insuficienciou a zjavnou proteinúriou a ktoré prevyšovali placebo. Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov uvedených nižšie je definovaná použitím nasledovných konvencií: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tiež sú uvedené nežiaduce reakcie hlásené z postmarketingových skúseností. Nežiaduce reakcie sú získané zo spontánnych hlásení.

##### Poruchy imunitného systému:

Neznáme: hypersenzitívne reakcie ako sú angioedém, vyrážka, urtikária

##### Poruchy metabolizmu a výživy:

Neznáme: hyperkaliémia

##### Poruchy nervového systému:

Časté: závrat, ortostatický závrat\*

Neznáme: vertigo, bolesť hlavy

##### Poruchy ucha a labyrintu:

Neznáme: tinnitus

##### Poruchy srdca a srdcovej činnosti:

Menej časté: tachykardia

##### Poruchy ciev:

Časté: ortostatická hypotenzia\*

Menej časté: sčervenanie pokožky

##### Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:

Menej časté: kašeľ

##### Poruchy gastrointestinálneho traktu:

Časté: nauzea/vracanie

Menej časté: hnačka, dyspepsia/pyróza

Neznáme: porucha chuti

Poruchy pečene a žlčových ciest:

Menej časté: žltáčka  
Neznáme: hepatitída, abnormálna funkcia pečene

Poruchy kože a podkožného tkaniva:

Neznáme: leukocytoklastická vaskulitída

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:

Časté: muskuloskeletálna bolesť\*  
Neznáme: artralgia, myalgia (v niektorých prípadoch spájaná so zvýšenými plazmatickými hladinami kreatínkinázy), svalové kŕče

Poruchy obličiek a močových ciest:

Neznáme: porušená funkcia obličiek zahŕňajúca prípady obličkového zlyhania u rizikových pacientov (pozri časť 4.4)

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov:

Menej časté: sexuálna dysfunkcia

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:

Časté: únava  
Menej časté: bolesť na hrudníku

Laboratórne a funkčné vyšetrenia:

Veľmi časté: Hyperkaliémia\* sa vyskytla častejšie u diabetických pacientov liečených irbesartanom než placebo. U diabetických pacientov s hypertenziou s mikroalbuminúriou a normálnou renálnou funkciou sa hyperkaliémia ( $\geq 5,5$  mEq/l) vyskytla u 29,4% pacientov v skupine na irbesartane v dávke 300 mg a u 22% pacientov v skupine na placebe. U diabetických pacientov s hypertenziou s chronickou renálnou insuficienciou a zjavnou proteinúriou sa hyperkaliémia ( $\geq 5,5$  mEq/l) vyskytla u 46,3% pacientov v skupine na irbesartane a 26,3% pacientov v skupine na placebe.

Časté: významné zvýšenia plazmatickej kreatínkinázy boli často pozorované u jedincov liečených irbesartanom (1,7%). Žiadne z týchto zvýšení nebolo spojené s identifikovateľnými klinickými muskuloskeletálnymi udalosťami. U 1,7% hypertenzných pacientov s pokročilým diabetickým ochorením obličiek liečených irbesartanom sa vyskytol pokles hemoglobínu\*, ktorý nebol klinicky významný.

Deti a dospelávajúci:

V randomizovanom skúšaní 318 hypertenzívnych detí a mladistvých vo veku od 6 do 16 rokov sa vyskytli nasledujúce nežiaduce reakcie v 3 týždňovej dvojito zaslepanej fáze: bolesť hlavy (7,9%), hypotenzia (2,2%), závrat (1,9%), kašeľ (0,9%). V 26 týždňovom otvorenom období tohto skúšania sa najčastejšie vyskytli laboratórne abnormality ako zvýšenie kreatinínu (6,5%) a zvýšenie hodnôt CK o 2% u detských príjemcov.

#### 4.9 Predávkovanie

Skúsenosti u dospelých osôb vystavených dávkam až do 900 mg/deň počas 8 týždňov, neodhalili žiadnu toxicitu. Ako najpravdepodobnejšie prejavy predávkovania sa predpokladajú hypotenzia a tachykardia a môže sa vyskytnúť aj bradykardia. O liečbe predávkovania Sabervelom nie sú dostupné špecifické informácie. Pacient musí byť pozorne sledovaný, liečba musí byť symptomatická a podporná. Navrhované opatrenia zahŕňajú indukciu emézy a/alebo gastrickú laváž. Pri predávkovaní môže byť prospešné podanie aktívneho uhlia. Irbesartan nie je možné odstrániť hemodialýzou.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

## 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonisty Angiotenzínu-II, samotné.  
ATC kód C09C A04.

Mechanizmus účinku: Irbesartan je účinný, perorálne aktívny, selektívny receptorový antagonista angiotenzínu-II (typ AT<sub>1</sub>). Predpokladá sa, že blokuje všetky účinky angiotenzínu-II sprostredkované AT<sub>1</sub> receptorom, bez ohľadu na zdroj alebo cestu syntézy angiotenzínu-II. Selektívny antagonizmus receptorov angiotenzínu-II (AT<sub>1</sub>) vedie k zvýšeniu hladiny renínu a angiotenzínu-II v plazme a k zníženiu koncentrácie aldosterónu v plazme. Pri odporúčaných dávkach samotného irbesartanu nie sú významne ovplyvnené sérové hladiny draslíka. Irbesartan neinhibuje ACE (kinináza-II), enzým tvoriaci angiotenzín-II a degradujúci bradykinín na inaktívne metabolity.

Irbesartan pre svoj účinok nevyžaduje metabolickú aktiváciu.

### Klinická účinnosť:

#### Hypertenzia

Irbesartan znižuje tlak krvi s minimálnou zmenou srdcovej frekvencie. Zníženie tlaku krvi je závislé od dávky s tendenciou smerovať k plateau pri dávkach nad 300 mg raz denne. Dávky 150-300 mg raz denne znižujú tlak krvi v sediacej alebo ležiacej polohe v najnižšom bode účinku (t.j. 24 hodín po podaní) v priemere o 8-13/5-8 mm Hg (systolický/diastolický) viac ako placebo. Vrchol poklesu krvného tlaku sa dosiahne do 3-6 hodín po užití a antihypertenzný účinok pretrváva aspoň 24 hodín. Po 24 hodinách bola redukcia krvného tlaku pri odporúčaných dávkach 60-70% maximálnej diastolickej a systolickej odpovede. Najnižšia a priemerná odpoveď po 24 hodinách pri dávke 150 mg raz denne bola podobná, ako pri tej istej celkovej dávke podanej v dvoch denných dávkach. Evidentné zníženie krvného tlaku irbesartanom nastane do 1-2 týždňov s maximálnym účinkom do 4-6 týždňov po zahájení liečby. Počas dlhodobej liečby antihypertenzívny účinok pretrváva. Po prerušení liečby sa krvný tlak postupne vracia na pôvodne hodnoty. Rebound fenomén hypertenzie nebol pozorovaný.

Tiazidové diuretiká majú pri liečbe irbesartanom aditívny účinok na zníženie krvného tlaku. U pacientov nedostatočne kontrolovaných samotným irbesartanom vedie pridanie nízkej dávky hydrochlorotiazidu (12,5 mg) raz denne k irbesartanu k ďalšej redukcii tlaku krvi v najnižšom bode účinku o 7-10/3-6 mm Hg (systolický/diastolický) v porovnaní s placebom. Účinnosť irbesartanu nie je ovplyvnená vekom alebo pohlavím. Tak, ako pri iných liekoch ovplyvňujúcich renín-angiotenzínový systém, pacienti čiernej pleti s hypertenziou odpovedali na monoterapiu irbesartanom v menšej miere. Ak sa irbesartan podáva súčasne s nízkou dávkou hydrochlorotiazidu (napr. 12,5 mg denne), antihypertenzívna odpoveď sa u pacientov čiernej pleti približuje účinku u beloškých pacientov.

Irbesartan nemá klinicky významný účinok na koncentráciu kyseliny močovej v sére alebo na sekréciu kyseliny močovej močom.

#### Deti a dospievajúci

Zníženie krvného tlaku s 0,5 mg/kg (nizkými), 1,5 mg/kg (strednými) a 4,5 mg/kg (vysokými) cieľovými titrovanými dávkami irbesartanu sa pozorovalo u 318 hypertenzívnych alebo rizikových (diabetických, rodinná anamnéza hypertenzie) detí a mladistvých vo veku 6 až 16 rokov počas trojtýždňového obdobia. Na konci troch týždňov bolo priemerné zníženie z pôvodných hodnôt v primárnej účinnosti kolísavé, ustálený systolický krvný tlak (seated systolic blood pressure, SeSBP) bol 11,7 mmHg (nízka dávka), 9,3 mmHg (stredná dávka), 13,2 mmHg (vysoká dávka). Medzi týmito dávkami nie je zrejmy signifikantný rozdiel. Dosiadnutá priemerná zmena ustáleného diastolického krvného tlaku (SeDBP) bola nasledovná: 3,8 mmHg (nízka dávka), 3,2 mmHg (stredná dávka), 5,6 mmHg (vysoká dávka). Počas nasledujúceho dvojtýždňového obdobia boli pacienti randomizovaní buď na liečivo, alebo placebo, pacienti užívajúci placebo mali zvýšenie 2,4 a 2,0 mmHg u SeSBP a SeDBP v porovnaní s +0,1 a -0,3 mmHg zmenami u týchto všetkých dávok irbesartanu (pozri časť 4.2).

### Hypertenzia a diabetes 2. typu s ochorením obličiek

Štúdia „Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)“ ukazuje, že irbesartan znižuje progresiu ochorenia obličiek u pacientov s chronickou renálnou insuficienciou a zjavnou proteinúriou. IDNT bola dvojito zaslepená, kontrolovaná štúdia sledujúca morbiditu a mortalitu, ktorá porovnávala irbesartan, amlodipín a placebo. Štúdie sa zúčastnilo 1 715 hypertenzných pacientov s diabetom 2. typu, proteinúriou  $\geq 900$  mg/deň a hladinou kreatinínu v sére 1,0-3,0 mg/dl, u ktorých sa skúmali dlhodobé účinky (v priemere 2,6 roka) irbesartanu na progresiu ochorenia obličiek a celkovú mortalitu. Pacientom bol titrovaný irbesartan v dávke od 75 mg až po udržiavaciu dávku 300 mg, amlodipín od 2,5 mg do 10 mg alebo placebo podľa tolerancie. Pacientom zo všetkých liečených skupín boli typicky podané 2 až 4 antihypertenzíva (napr. diuretiká, betablokátory, alfablokátory), z dôvodu dosiahnutia cieľových hodnôt krvného tlaku  $\leq 135/85$  mmHg alebo redukcie systolického tlaku o 10 mmHg, ak boli východiskové hodnoty  $> 160$  mmHg. Cieľové hodnoty krvného tlaku dosiahlo v placebo skupine šesťdesiat percent (60%) pacientov, zatiaľ čo v irbesartanovej a v amlodipínovej skupine bola táto hodnota dosiahnutá u 76% a 78%. Irbesartan významne znížil relatívne riziko výskytu primárneho kombinovaného koncového ukazovateľa, zdvojnásobenie hladiny kreatinínu v sére, terminálne štádium ochorenia obličiek (ESRD) alebo celkovej mortality. Približne 33% pacientov v skupine liečenej irbesartanom dosiahlo primárny renálny kombinovaný ukazovateľ v porovnaní s 39% a 41% pacientov v placebovej a amlodipínom liečenej skupine [20% redukcia relatívneho rizika oproti placebo ( $p = 0,024$ ) a 23% redukcia relatívneho rizika v porovnaní s amlodipínom ( $p = 0,006$ )]. Ak boli jednotlivé komponenty primárneho koncového ukazovateľa analyzované samostatne, nebol pozorovaný účinok na celkovú mortalitu, avšak na druhej strane bol pozorovaný pozitívny trend v znížení ESRD a významné zníženie zdvojnásobenia hladín kreatinínu v sére.

Liečebný efekt bol posudzovaný v podskupinách rozdelených podľa pohlavia, rasy, veku, dĺžky trvania diabetu, východiskových hodnôt krvného tlaku, sérového kreatinínu a miery exkrécie albumínu. V ženskej a podskupine pacientov čiernej pleti, ktoré z celkovej populácie zúčastňujúcej sa štúdie predstavovali 32% a 26%, renálny úžitok nebol zrejмый, hoci sa pri hodnotení intervalov spoľahlivosti nedal úplne vylúčiť. Čo sa týka sekundárneho koncového ukazovateľa, výskytu fatálnych a nefatálnych kardiovaskulárnych príhod, nebol v celej sledovanej populácii medzi tromi skupinami pozorovaný žiadny rozdiel. V irbesartanovej skupine bol však pozorovaný zvýšený výskyt nefatálneho IM u žien a znížený výskyt nefatálneho IM u mužov oproti placebo. Zvýšený výskyt nefatálneho IM a cievej mozgovej príhody bol pozorovaný u žien liečených irbesartanom oproti liečbe amlodipínom. V celkovej populácii sa znížil počet hospitalizácií z dôvodu srdcového zlyhania. Pre tieto zistenia u žien sa nenašlo žiadne primerané vysvetlenie.

Štúdia „Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus (IRMA 2)“ ukazuje, že irbesartan v dávke 300 mg odďaľuje progresiu mikroalbuminúrie do zjavnej proteinúrie. IRMA 2 bola placebo kontrolovaná, dvojito zaslepená štúdia sledujúca morbiditu, ktorej sa zúčastnilo 590 pacientov s diabetom 2. typu, mikroalbuminúriou (30-300 mg/deň) a normálnou funkciou obličiek (hodnota kreatinínu v sére  $\leq 1,5$  mg/dl u mužov a  $< 1,1$  mg/dl u žien). Štúdia skúmala dlhodobé účinky (2 roky) irbesartanu na progresiu mikroalbuminúrie do klinickej (zjavnej) proteinúrie (miera exkrécie močového albumínu (UAER)  $> 300$  mg/deň a zvýšenie v UAER najmenej o 30% od východiskovej hodnoty). Cieľová hodnota krvného tlaku bola  $\leq 135/85$  mmHg. Ďalšie antihypertenzíva (s vylúčením ACE inhibítorov, antagonistov receptorov angiotenzínu II a kalciových blokátorov dihydropyridínového typu) boli pridané podľa potreby na dosiahnutie cieľovej hodnoty krvného tlaku. Vo všetkých liečebných skupinách boli dosiahnuté podobné hodnoty krvného tlaku, v skupine liečenej irbesartanom s dávkou 300 mg dosiahlo sledovaný ukazovateľ klinickej proteinúrie menej jedincov (5,2%) ako v skupine s placebo (14,9%) alebo irbesartanom v dávke 150 mg (9,7%), čo predstavuje 70% zníženie relatívneho rizika oproti placebo ( $p = 0,0004$ ) v prípade vyššej dávky. Počas prvých troch mesiacov liečby nebolo pozorované sprievodné zlepšenie glomerulárnej filtrácie (GFR). Spomalenie progresie do klinickej proteinúrie bolo zjavné už v prvých troch mesiacoch a pokračovalo počas nasledujúcich 2 rokov. Regresia k normoalbuminúrii ( $< 30$  mg/deň) sa oveľa častejšie vyskytovala v skupine s irbesartanom 300 mg (34%), v porovnaní so skupinou s placebo (21%).

Dve rozsiahle randomizované, kontrolované klinické skúšania (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) skúmali použitie kombinácie inhibítora ACE a blokátora receptorov angiotenzínu II.

Skúšanie ONTARGET sa vykonalo u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou.

Tieto skúšania neukázali významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, zatiaľ čo v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie. Vzhľadom na podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II.

Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa preto nemajú používať súbežne u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Skúšanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bolo navrhnuté na otestovanie prínosu pridania aliskirenu k štandardnej liečbe inhibítormi ACE alebo blokátormi receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bolo predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirenu bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placebo a v skupine aliskirenu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placebo.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálnom užití sa irbesartan dobre absorbuje: štúdie absolútnej biologickej dostupnosti ukázali hodnoty približne 60-80%. Súčasný príjem potravy biologickú dostupnosť irbesartanu významne neovplyvňuje. Väzba na bielkoviny plazmy je približne 96% s nepatrnou väzbou na krvné elementy. Distribučný objem je 53-93 litrov. Po perorálnom alebo intravenóznom podaní irbesartanu značenom  $^{14}\text{C}$ , 80-85% cirkulujúcej plazmatickej rádioaktivity možno pripočítať nezmenenému irbesartanu. Irbesartan sa metabolizuje v pečeni konjugáciou s kyselinou glukuronovou a oxidáciou. Hlavným cirkulujúcim metabolitom je irbesartan glukuronid (približne 6%). *In vitro* štúdie ukázali, že irbesartan je primárne oxidovaný enzýmom CYP2C9 cytochrómu P450; izoenzým CYP3A4 má zanedbateľný efekt.

Farmakokinetika irbesartanu je v dávkovom intervale 10 až 600 mg lineárna a úmerná dávke. Pozorovalo sa menšie ako proporcionálne zvýšenie perorálnej absorpcie v dávke nad 600 mg (dvojnásobok maximálnej odporúčanej dávky); mechanizmus je neznámy. Maximum plazmatickej koncentrácie sa dosiahne 1,5-2 hodiny po perorálnom podaní. Celkový telesný a renálny klírens je 157-176 a 3-3,5 ml/min. Počas terminálnej eliminácie irbesartanu je 11-15 hodín. Rovnovážny stav plazmatickej koncentrácie sa dosiahne do 3 dní od začiatku dávkovania raz denne. Po opakovanom dávkovaní raz denne sa pozoruje limitovaná plazmatická akumulácia irbesartanu (< 20%). V štúdiu bola zistená u žien s hypertenziou o niečo vyššia plazmatická koncentrácia irbesartanu. V polčase a v akumulácii irbesartanu však rozdiel nebol. U žien nie je potrebná úprava dávkovania. Hodnoty AUC a  $C_{\text{max}}$  boli tiež o niečo vyššie u starších jedincov ( $\geq 65$  rokov), v porovnaní s mladými subjektmi (18-40 rokov). Počas terminálnej eliminácie sa však významne nezmenil. U starších pacientov nie je úprava dávky potrebná.

Irbesartan a jeho metabolity sú eliminované žlčou aj obličkami. Po perorálnom alebo i.v. podaní irbesartanu značeného  $^{14}\text{C}$  sa asi 20% rádioaktivity našlo v moči, zvyšok v stolici. Menej ako 2% dávky sa vylúčili močom ako nezmenený irbesartan.

### Deti a dospievajúci

Farmakokinetika irbesartanu sa hodnotila u 23 hypertenzívnych detí po podaní jednotlivej alebo viacnásobnej dennej dávky irbesartanu (2 mg/kg) až do maximálnej dennej dávky 150 mg počas štyroch týždňov. Z týchto 23 detí bolo 21 hodnotených na porovnanie farmakokinetiky s dospelými

(dvanásť detí bolo viac ako 12 ročných, deväť detí bolo od 6 do 12 rokov). Výsledky poukazujú na to, že pomer C<sub>max</sub>, AUC a klírens bol porovnateľný ako u dospelých pacientov užívajúcich 150 mg irbesartanu denne. Limitovaná akumulácia irbesartanu (18%) v plazme sa pozorovala po opakovaní jednej dennej dávky.

Poškodenie funkcie obličiek: u pacientov s poškodenou funkciou obličiek alebo u pacientov podstupujúcich hemodialýzu nie sú farmakokinetické parametre irbesartanu významne zmenené. Irbesartan sa nedá odstrániť hemodialýzou.

Poškodenie funkcie pečene: u pacientov s miernou až stredne ťažkou cirhózou nie sú farmakokinetické parametre irbesartanu významne zmenené. Nie sú klinické skúsenosti u pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Nebola dokázaná abnormálna systémová alebo orgánová toxicita v klinicky relevantných dávkach. V predklinických štúdiách bezpečnosti vysoké dávky irbesartanu ( $\geq 250$  mg/kg/deň u potkanov a  $\geq 100$  mg/kg/deň u makakov) spôsobili pokles parametrov červenej krvnej zložky (erytrocyty, hemoglobín, hematokrit). Veľmi vysoké dávky ( $\geq 500$  mg/kg/deň) spôsobujú u potkanov a makakov degeneratívne zmeny v obličkách (ako napríklad intersticiálnu nefritídu, dilatáciu tubulov, bazofiliu tubulov, zvýšenú plazmatickú koncentráciu urey a kreatinínu), ktoré sú pravdepodobne sekundárne spôsobené hypotenzným účinkom lieku vedúcim k zníženiu renálnej perfúzie. Irbesartan indukuje hyperpláziu/hypertrofiu juxtaglomerulárnych buniek (u potkanov  $\geq 90$  mg/kg/deň, u makakov  $\geq 10$  mg/kg/deň). Všetky tieto zmeny boli považované za výsledok farmakologických účinkov irbesartanu. Terapeutické dávky irbesartanu u ľudí nespôsobujú relevantnú hyperpláziu/hypertrofiu renálnych juxtaglomerulárnych buniek.

Nie sú dôkazy o mutagenite, klastogenite alebo karcinogenite.

Aj napriek tomu, že v štúdiách na samcoch a samiciach potkanov irbesartan pri perorálnych dávkach spôsobil parentálnu toxicitu (od 50 do 650 mg/kg/deň), vrátane úmrtnosti pri najvyššej dávke, fertilita a reprodukčná funkcia neboli ovplyvnené. Neboli pozorované žiadne významné vplyvy na počet žltých teliesok, implantáty alebo živé plody. Irbesartan neovplyvnil prežitie, vývoj alebo reprodukciu potomstva. Štúdie na zvieratách ukazujú, že rádioaktívne označený irbesartan je zistený u plodov potkanov a králikov. Irbesartan sa vylučuje do materského mlieka potkanov.

Štúdie na zvieratách s irbesartanom ukázali prechodný toxický účinok (zvýšená kavitácia obličkovej panvičky, hydroureter alebo subkutánný edém) u plodov potkanov, ktoré sa zistili po narodení. U králikov boli abortus alebo skorá rezorpcia plodu pozorované pri dávkach spôsobujúcich významnú toxicitu u matky, vrátane mortality. U potkanov a králikov nebol pozorovaný žiadny teratogénny účinok.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

Monohydrát laktózy

Mikrokryštalická celulóza

Sodná soľ kroskarmelózy

Koloidný oxid kremičitý bezvodý

Hypromelóza

Magnéziumstearát.

Filmotvorný povlak:

Hypromelóza

Oxid titaničitý (E171)  
Makrogol 400

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

4 roky.

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Škatuľa obsahujúca 28, 56, 90 alebo 98 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC-hliníkovom/PVDC blistri.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

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

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 13. apríla 2012

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry)  
<http://www.ema.europa.eu/>

## 1. NÁZOV LIEKU

Sabrel 300 mg filmom obalené tablety.

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 300 mg irbesartanu.

Pomocná látka so známym účinkom:

80 mg monohydrátu laktózy v jednej filmom obalenej tablete.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalené tablety.

Biele, konkávne, okrúhle, 11 mm dlhé filmom obalené tablety.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Sabrel je indikovaný na liečbu esenciálnej hypertenzie u dospelých.

Tiež je indikovaný na liečbu ochorenia obličiek u dospelých pacientov s hypertenziou a diabetes mellitus 2. typu ako súčasť antihypertenzívneho liekového režimu (pozri časti 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

#### Dávkovanie

Zvyčajná odporúčaná počiatočná a udržiavacia dávka je 150 mg raz denne, užitá s jedlom alebo bez jedla. Sabrel v dávke 150 mg raz denne poskytuje lepšiu 24 hodinovú kontrolu krvného tlaku ako 75 mg. O začatí liečby so 75 mg možno uvažovať najmä u hemodialyzovaných pacientov a u starších ľudí nad 75 rokov.

U pacientov nedostatočne kontrolovaných dávkou 150 mg raz denne je možné dávku Sabrelu zvýšiť na 300 mg alebo pridať iné antihypertenzívum (pozri časti 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1). Preukázalo sa, že pridanie diuretika, ako napríklad hydrochlorotiazidu k Sabrelu má aditívny účinok (pozri časť 4.5). U pacientov s hypertenziou a diabetom 2. typu sa má začať dávkou 150 mg irbesartanu raz denne a postupne sa má zvyšovať na 300 mg raz denne, čo predstavuje uprednostňovanú udržiavaciu dávku pri liečbe ochorenia obličiek.

Renálny úžitok Sabrelu u pacientov s hypertenziou a diabetom 2. typu bol preukázaný v štúdiách, v ktorých sa irbesartan používal súčasne s inými antihypertenzívami, ak bol potrebný na dosiahnutie cieľových hodnôt krvného tlaku (pozri časti 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

#### Osobitné skupiny pacientov

*Poškodenie funkcie obličiek:* nie je potrebné upravovať dávkovanie u pacientov s porušenou funkciou obličiek. U pacientov podstupujúcich hemodialýzu (pozri časť 4.4) sa má zvážiť nižšia úvodná dávka (75 mg).

*Poškodenie funkcie pečene:* u pacientov s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie pečene nie je potrebné upravovať dávkovanie. Nie sú klinické skúsenosti u pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene.



*Starší pacienti:* u pacientov starších ako 75 rokov je možné uvažovať o úvodnej dávke 75 mg, zvyčajne však nie je potrebné dávkovanie u starších ľudí upravovať.

*Deti a dospievajúci:* bezpečnosť a účinnosť Sabervelu detí vo veku od 0 do 18 rokov nebola skúmaná. Aktuálne dostupné údaje sú uvedené v častiach 4.8, 5.1 a 5.2 ale nie je možné urobiť žiadne odporúčania pri dávkovaní.

#### Spôsob podania

Na perorálne použitie.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok (pozri časť 6.1).  
Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).

Súbežné používanie Sabervel s liekmi obsahujúcimi aliskiren je kontraindikované u pacientov s diabetes mellitus alebo poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (pozri časti 4.5 a 5.1).

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Deplécia intravaskulárneho objemu: symptomatická hypotenzia, obzvlášť po prvej dávke, sa môže vyskytnúť u pacientov s depléciou objemu a/alebo sodíka pri intenzívnej diuretickej liečbe, reštrikcii solí v rámci diétnej liečby, pri hnačke alebo zvracaní. Tieto stavy sa majú korigovať pred podaním Sabervelu.

Renovaskulárna hypertenzia: zvýšené riziko ťažkej hypotenzie a renálnej insuficiencie hrozí u pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie jedinej funkčnej obličky, ak sú liečení liekmi ovplyvňujúcimi renín-angiotenzín-aldosterónový systém. Hoci horeuvedené tvrdenie nie je dokumentované v súvislosti so Sabervelom, podobný účinok sa pri receptorových antagonistoch angiotenzínu-II dá predpokladať.

Poškodenie funkcie obličiek a transplantácia obličiek: ak sa Sabervel používa u pacientov s poškodenou funkciou obličiek, odporúča sa pravidelné monitorovanie hladiny draslíka a kreatinínu v sére. Nie sú skúsenosti s podávaním Sabervelu u pacientov po nedávnej transplantácii obličky.

Hypertenzní pacienti s diabetom 2. typu a ochorením obličiek: účinky irbesartanu na výskyt renálnych a kardiovaskulárnych príhod neboli rovnaké u všetkých podskupín podrobených analýze, ktorá sa uskutočnila v rámci štúdie u pacientov s pokročilým ochorením obličiek. Obzvlášť sa účinky javili ako menej priaznivé u žien a u jedincov inej ako bielej rasy (pozri časť 5.1).

#### Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1).

Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak. Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Hyperkaliémia: ako pri terapii inými liekmi, ktoré ovplyvňujú renín-angiotenzín-aldosterónový systém, počas liečby so Sabervelom sa môže vyskytnúť hyperkaliémia, obzvlášť pri renálnom poškodení, vrátane zjavnej proteinúrie spôsobenej diabetickým ochorením obličiek a/alebo pri srdcovom zlyhaní. U rizikových pacientov sa odporúča starostlivé monitorovanie hladiny draslíka v sére (pozri časť 4.5).

Lítium: neodporúča sa kombinácia lítia so Sabervelom (pozri časť 4.5).

Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne, obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia: tak, ako pri podávaní iných vazodilatancií, u pacientov s aortálnou alebo mitrálnou stenózou alebo obštrukčnou hypertrofickou kardiomyopatiou, je potrebná zvláštna opatrnosť.

Primárny aldosteronizmus: pacienti s primárnym aldosteronizmom všeobecne neodpovedajú na antihypertenzívne lieky pôsobiace prostredníctvom inhibície renín-angiotenzínového systému. Preto sa neodporúča používať Sabervel.

Všeobecne: u pacientov, ktorých cievny tonus a renálne funkcie závisia predovšetkým od aktivity renín-angiotenzín-aldosterónového systému (napr. pacienti s ťažkým kongestívnym zlyhaním srdca alebo ochorením obličiek, vrátane stenózy renálnej artérie), liečba inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu alebo receptorovými antagonistami angiotenzínu-II, ktoré pôsobia na tento systém, bola spojená s akútnou hypotenziou, azotémiou, oligúriou alebo zriedkavo s akútnym renálnym zlyhaním. Tak, ako pri iných antihypertenzívach, prudký pokles krvného tlaku u pacientov s ischemickou kardiopatiou alebo ischemickým kardiovaskulárnym ochorením, môže viesť k infarktu myokardu alebo k náhlejšej cievnej mozgovej príhode.

Tak, ako to bolo pozorované pri inhibítoroch enzýmu konvertujúceho angiotenzín, irbesartan a iné antagonizy angiotenzínu sú zrejme menej účinné pri znížení krvného tlaku u ľudí čiernej pleti než u príslušníkov iných rás, pravdepodobne kvôli vyššej prevalencii nízko-renínovej hypertenzie v tejto populácii (pozri časť 5.1).

Gravidita: Antagonizy receptora angiotenzínu II (AIIRAs) sa nemajú začať podávať počas gravidity. Pokiaľ nie je pokračovanie liečby AIIRA nevyhnutné, u pacientok plánujúcich graviditu sa má zmeniť liečba na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má preukázaný profil bezpečnosti na použitie počas gravidity. Ak sa gravidita potvrdí, liečba AIIRAs sa má okamžite ukončiť a ak je vhodné, začať alternatívnu liečbu (pozri časti 4.3 a 4.6).

Laktóza: tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavým dedičným ochorením galaktózovej intolerancie, lapónskym deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nemajú užívať tento liek.

Deti a dospievajúci: irbesartan bol skúmaný v detskej populácii vo veku 6 až 16 rokov, ale súčasné údaje sú nedostatočné, aby dokázali rozšírenie použitia u detí, kým budú dostupné ďalšie údaje (pozri časti 4.8, 5.1 a 5.2).

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Diuretiká a iné antihypertenzíva: iné antihypertenzíva môžu zvýšiť hypotenzné účinky irbesartanu; avšak irbesartan bol bezpečne podávaný s inými antihypertenzívami, akými sú betablokátoary, dlhodobo pôsobiace blokátory kalciových kanálov a tiazidové diuretiká. Predchádzajúca liečba vysokými dávkami diuretik môže viesť k objemovej deplécii a riziko hypotenzie sa zvyšuje v prípade úvodnej terapie Sabervelom.

Údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa spája s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako sú hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek), v porovnaní s použitím látky ovplyvňujúcej RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Náhrady draslíka a draslík šetriace diuretiká: na základe skúseností s užívaním iných liekov ovplyvňujúcich renín-angiotenzínový systém, súčasné podávanie draslík šetriacich diuretik, náhrad draslíka, substitúcia solí obsahujúcich draslík alebo iných liekov, ktoré môžu zvýšiť hladinu draslíka v sére (napr. heparín), môže viesť k zvýšeniu hladiny sérového draslíka, a preto sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Lítium: pri súčasnom podávaní lítia s inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu bolo zaznamenané reverzibilné zvýšenie koncentrácií lítia v sére a toxicity. Podobné účinky s irbesartanom boli doteraz veľmi zriedkavo zaznamenané. Preto sa táto kombinácia neodporúča (pozri časť 4.4). Ak je kombinácia nevyhnutná, odporúča sa starostlivé monitorovanie hladiny lítia v sére.

Nesteroidové protizápalové lieky: ak sa antagonisty angiotenzínu-II zároveň podávajú s nesteroidovými protizápalovými liekmi (napr. selektívne COX-2 inhibítory, kyselina acetylsalicylová (> 3 g/deň) a neselektívne NSAID) môže dôjsť k oslabeniu antihypertenzívneho účinku. Ako u ACE inhibítorov, sprievodné podávanie antagonistov angiotenzínu-II a NSAIDs môže viesť k zvýšeniu rizika zhoršenia renálnych funkcií, zahŕňujúcich možné akútne renálne zlyhanie a zvýšenie sérového draslíka najmä u pacientov so slabou pre-existujúcou renálnou funkciou. Kombinácia sa musí podávať opatrne najmä v pokročilom veku. Pacienti musia byť adekvátne hydratovaní a potom, po zahájení sprievodnej terapie, sa musí zväziť pravidelné monitorovanie renálnych funkcií.

Ďalšie informácie o interakciách irbesartanu: v klinických štúdiách nie je ovplyvnená farmakokinetika irbesartanu hydrochlorotiazidom. Irbesartan je prevažne metabolizovaný CYP2C9 a v menšom rozsahu glukuronidáciou. Neboli pozorované významné farmakokinetické alebo farmakodynamické interakcie, keď sa irbesartan podával s warfarínom metabolizovaným CYP2C9. Účinky induktorov CYP2C9, ako je rifampicín, na farmakokinetiku irbesartanu neboli vyhodnotené. Farmakokinetika digoxínu nebola súčasným podaním irbesartanu zmenená.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### Gravidita:

Použitie AIIRAs sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Použitie AIIRAs je v druhom a treťom trimestri gravidity kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.4).

Epidemiologický dôkaz týkajúci sa rizika teratogenicity po expozícii ACE inhibítormi počas prvého trimestra gravidity nie je presvedčivý, avšak malé zvýšenie rizika nie je možné vylúčiť. Kým nie sú známe kontrolované epidemiologické údaje týkajúce sa rizika Inhibítorov Receptora Angiotenzínu II (AIIRAs), podobné riziká môžu existovať pre celú skupinu liekov. Pokiaľ je liečba AIIRA nevyhnutná, u pacientok plánujúcich graviditu sa má zmeniť liečba na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má preukázaný profil bezpečnosti na použitie počas gravidity. Ak sa gravidita potvrdí, liečba AIIRAs sa má okamžite ukončiť a ak je vhodné, začať alternatívnu liečbu.

Je známe, že expozícia AIIRA liečbe indukuje počas druhého a tretieho trimestra gravidity humánnu fetotoxicitu (znížená renálna funkcia, oligohydramnión, retardácia lebečnej osifikácie) a neonatálnu toxicitu (renálne zlyhanie, hypotenzia, hyperkaliémia). (Pozri časť 5.3).

Odporúča sa sonografická kontrola renálnej funkcie a lebky, ak sa AIIRAs podávajú od druhého trimestra gravidity.

Dojčatá matiek užívajúcich AIIRAs sa majú dôsledne monitorovať na hypotenziu (pozri časť 4.3 a 4.4).

##### Laktácia:

Pretože nie sú dostupné informácie týkajúce sa použitia Sabervelu počas dojčenia, Sabervel sa neodporúča používať a vhodnejšie je zvoliť alternatívnu liečbu s lepšie dokázaným bezpečnostným profilom počas dojčenia, obzvlášť počas dojčenia novorodencov alebo predčasne narodených detí.

Nie je známe, či sa irbesartan alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u potkanov preukázali vylučovanie irbesartanu alebo jeho metabolitov do mlieka (pre podrobné informácie pozri 5.3).

##### Fertilita

Irbesartan nemal vplyv na fertilitu liečených potkanov a ich potomkov až do dávky navodzujúcej prvé príznaky parentálnej toxicity (pozri časť 5.3).

#### 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch irbesartanu na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Vzhľadom na jeho farmakodynamické vlastnosti je nepravdepodobné, že by ju mohol ovplyvniť. Pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov treba vziať do úvahy, že počas liečby sa môžu vyskytnúť závraty a únava.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

V placebo-kontrolovaných štúdiách s hypertenziou nebol rozdiel v celkovom výskyte nežiaducich účinkov medzi skupinami na irbesartane (56,2%) a placebe (56,5%). Ukončenie terapie vzhľadom na nejaký klinický alebo laboratórny nežiaduci účinok malo nižší výskyt u pacientov liečených irbesartanom (3,3%) ako placebom liečených pacientov (4,5%). Výskyt nežiaducich účinkov nesúvisel s dávkou (v rozmedzí odporúčenej dávky), pohlavím, vekom, rasou alebo dĺžkou liečby. U diabetických pacientov s mikroalbuminúriou a normálnou renálnou funkciou sa ortostatický závrat alebo ortostatická hypotenzia vyskytli u 0,5% pacientov (t.j. menej často) ale prevyšujú placebo.

Nasledujúca tabuľka prezentuje nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytli v placebo-kontrolovaných štúdiách, v ktorých 1 965 hypertenzných pacientov používalo irbesartan. Údaje označené hviezdikou (\*) sa vzťahujú na nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytli navyše u > 2% diabetických hypertenzných pacientov s chronickou renálnou insuficienciou a zjavnou proteinúriou a ktoré prevyšovali placebo. Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov uvedených nižšie je definovaná použitím nasledovných konvencií: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tiež sú uvedené nežiaduce reakcie hlásené z postmarketingových skúseností. Nežiaduce reakcie sú získané zo spontánnych hlásení.

##### Poruchy imunitného systému:

Neznáme: hypersenzitívne reakcie ako sú angioedém, vyrážka, urtikária

##### Poruchy metabolizmu a výživy:

Neznáme: hyperkaliémia

##### Poruchy nervového systému:

Časté: závrat, ortostatický závrat\*

Neznáme: vertigo, bolesť hlavy

##### Poruchy ucha a labyrintu:

Neznáme: tinnitus

##### Poruchy srdca a srdcovej činnosti:

Menej časté: tachykardia

##### Poruchy ciev:

Časté: ortostatická hypotenzia\*

Menej časté: sčervenanie pokožky

##### Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:

Menej časté: kašeľ

##### Poruchy gastrointestinálneho traktu:

Časté: nauzea/vracanie

Menej časté: hnačka, dyspepsia/pyróza

Neznáme: porucha chuti

Poruchy pečene a žlčových ciest:

Menej časté: žltáčka

Neznáme: hepatitída, abnormálna funkcia pečene

Poruchy kože a podkožného tkaniva:

Neznáme: leukocytoklastická vaskulitída

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:

Časté: muskuloskeletálna bolesť\*

Neznáme: artralgia, myalgia (v niektorých prípadoch spájaná so zvýšenými plazmatickými hladinami kreatínkinázy), svalové kŕče

Poruchy obličiek a močových ciest:

Neznáme: porušená funkcia obličiek zahŕňajúca prípady obličkového zlyhania u rizikových pacientov (pozri časť 4.4)

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov:

Menej časté: sexuálna dysfunkcia

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:

Časté: únava

Menej časté: bolesť na hrudníku

Laboratórne a funkčné vyšetrenia:

Veľmi časté: Hyperkaliémia\* sa vyskytla častejšie u diabetických pacientov liečených irbesartanom než placebo. U diabetických pacientov s hypertenziou s mikroalbuminúriou a normálnou renálnou funkciou sa hyperkaliémia ( $\geq 5,5$  mEq/l) vyskytla u 29,4% pacientov v skupine na irbesartane v dávke 300 mg a u 22% pacientov v skupine na placebe. U diabetických pacientov s hypertenziou s chronickou renálnou insuficienciou a zjavnou proteinúriou sa hyperkaliémia ( $\geq 5,5$  mEq/l) vyskytla u 46,3% pacientov v skupine na irbesartane a 26,3% pacientov v skupine na placebe.

Časté: významné zvýšenia plazmatickej kreatínkinázy boli často pozorované u jedincov liečených irbesartanom (1,7%). Žiadne z týchto zvýšení nebolo spojené s identifikovateľnými klinickými muskuloskeletálnymi udalosťami. U 1,7% hypertenzných pacientov s pokročilým diabetickým ochorením obličiek liečených irbesartanom sa vyskytol pokles hemoglobínu\*, ktorý nebol klinicky významný.

Deti a dospievajúci:

V randomizovanom skúšaní 318 hypertenzívnych detí a mladistvých vo veku od 6 do 16 rokov sa vyskytli nasledujúce nežiaduce reakcie v 3 týždňovej dvojito zaslepanej fáze: bolesť hlavy (7,9%), hypotenzia (2,2%), závrat (1,9%), kašeľ (0,9%). V 26 týždňovom otvorenom období tohto skúšania sa najčastejšie vyskytli laboratórne abnormality ako zvýšenie kreatinínu (6,5%) a zvýšenie hodnôt CK o 2% u detských príjemcov.

#### 4.9 Predávkovanie

Skúsenosti u dospelých osôb vystavených dávkam až do 900 mg/deň počas 8 týždňov, neodhalili žiadnu toxicitu. Ako najpravdepodobnejšie prejavy predávkovania sa predpokladajú hypotenzia a tachykardia a môže sa vyskytnúť aj bradykardia. O liečbe predávkovania Sabervelom nie sú dostupné špecifické informácie. Pacient musí byť pozorne sledovaný, liečba musí byť symptomatická a podporná. Navrhované opatrenia zahŕňajú indukciu emézy a/alebo gastrickú laváž. Pri predávkovaní môže byť prospešné podanie aktívneho uhlia. Irbesartan nie je možné odstrániť hemodialýzou.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonisty Angiotenzínu-II, samotné.

ATC kód C09C A04.

Mechanizmus účinku: Irbesartan je účinný, perorálne aktívny, selektívny receptorový antagonista angiotenzínu-II (typ AT<sub>1</sub>). Predpokladá sa, že blokuje všetky účinky angiotenzínu-II sprostredkované AT<sub>1</sub> receptorom, bez ohľadu na zdroj alebo cestu syntézy angiotenzínu-II. Selektívny antagonizmus receptorov angiotenzínu-II (AT<sub>1</sub>) vedie k zvýšeniu hladiny renínu a angiotenzínu-II v plazme a k zníženiu koncentrácie aldosterónu v plazme. Pri odporúčaných dávkach samotného irbesartanu nie sú významne ovplyvnené sérové hladiny draslíka. Irbesartan neinhibuje ACE (kinináza-II), enzým tvoriaci angiotenzín-II a degrajujúci bradykinín na inaktívne metabolity.

Irbesartan pre svoj účinok nevyžaduje metabolickú aktiváciu.

Klinická účinnosť:

#### Hypertenzia

Irbesartan znižuje tlak krvi s minimálnou zmenou srdcovej frekvencie. Zníženie tlaku krvi je závislé od dávky s tendenciou smerovať k plateau pri dávkach nad 300 mg raz denne. Dávky 150-300 mg raz denne znižujú tlak krvi v sediacej alebo ležiacej polohe v najnižšom bode účinku (t.j. 24 hodín po podaní) v priemere o 8-13/5-8 mm Hg (systolický/diastolický) viac ako placebo. Vrchol poklesu krvného tlaku sa dosiahne do 3-6 hodín po užití a antihypertenzný účinok pretrváva aspoň 24 hodín. Po 24 hodinách bola redukcia krvného tlaku pri odporúčaných dávkach 60-70% maximálnej diastolickej a systolickej odpovede. Najnižšia a priemerná odpoveď po 24 hodinách pri dávke 150 mg raz denne bola podobná, ako pri tej istej celkovej dávke podanej v dvoch denných dávkach. Evidentné zníženie krvného tlaku irbesartanom nastane do 1-2 týždňov s maximálnym účinkom do 4-6 týždňov po zahájení liečby. Počas dlhodobej liečby antihypertenzívny účinok pretrváva. Po prerušení liečby sa krvný tlak postupne vracia na pôvodne hodnoty. Rebound fenomén hypertenzie nebol pozorovaný.

Tiazidové diuretiká majú pri liečbe irbesartanom aditívny účinok na zníženie krvného tlaku. U pacientov nedostatočne kontrolovaných samotným irbesartanom vedie pridanie nízkej dávky hydrochlorotiazidu (12,5 mg) raz denne k irbesartanu k ďalšej redukcii tlaku krvi v najnižšom bode účinku o 7-10/3-6 mm Hg (systolický/diastolický) v porovnaní s placebom. Účinnosť irbesartanu nie je ovplyvnená vekom alebo pohlavím. Tak, ako pri iných liekoch ovplyvňujúcich renín-angiotenzínový systém, pacienti čiernej pleti s hypertenziou odpovedali na monoterapiu irbesartanom v menšej miere. Ak sa irbesartan podáva súčasne s nízkou dávkou hydrochlorotiazidu (napr. 12,5 mg denne), antihypertenzívna odpoveď sa u pacientov čiernej pleti približuje účinku u beloškých pacientov.

Irbesartan nemá klinicky významný účinok na koncentráciu kyseliny močovej v sére alebo na sekréciu kyseliny močovej močom.

#### Deti a dospievajúci

Zníženie krvného tlaku s 0,5 mg/kg (nízkymi), 1,5 mg/kg (strednými) a 4,5 mg/kg (vysokými) cieľovými titrovanými dávkami irbesartanu sa pozorovalo u 318 hypertenzívnych alebo rizikových (diabetických, rodinná anamnéza hypertenzie) detí a mladistvých vo veku 6 až 16 rokov počas trojtýždňového obdobia. Na konci troch týždňov bolo priemerné zníženie z pôvodných hodnôt v primárnej účinnosti kolísavé, ustálený systolický krvný tlak (seated systolic blood pressure, SeSBP) bol 11,7 mmHg (nízka dávka), 9,3 mmHg (stredná dávka), 13,2 mmHg (vysoká dávka). Medzi týmito dávkami nie je zrejмый signifikantný rozdiel. Dosiadnutá priemerná zmena ustáleného diastolického krvného tlaku (SeDBP) bola nasledovná: 3,8 mmHg (nízka dávka), 3,2 mmHg (stredná dávka), 5,6 mmHg (vysoká dávka). Počas nasledujúceho dvojtýždňového obdobia boli pacienti randomizovaní buď na liečivo, alebo placebo, pacienti užívajúci placebo mali zvýšenie 2,4 a 2,0 mmHg u SeSBP a SeDBP v porovnaní s +0,1 a -0,3 mmHg zmenami u týchto všetkých dávok irbesartanu (pozri

časť 4.2).

#### Hypertenzia a diabetes 2. typu s ochorením obličiek

Štúdia „Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)“ ukazuje, že irbesartan znižuje progresiu ochorenia obličiek u pacientov s chronickou renálnou insuficienciou a zjavnou proteinúriou. IDNT bola dvojito zaslepená, kontrolovaná štúdia sledujúca morbiditu a mortalitu, ktorá porovnávala irbesartan, amlodipín a placebo. Štúdie sa zúčastnilo 1 715 hypertenzných pacientov s diabetom 2. typu, proteinúriou  $\geq 900$  mg/deň a hladinou kreatinínu v sére 1,0-3,0 mg/dl, u ktorých sa skúmali dlhodobé účinky (v priemere 2,6 roka) irbesartanu na progresiu ochorenia obličiek a celkovú mortalitu. Pacientom bol titrovaný irbesartan v dávke od 75 mg až po udržiavaciu dávku 300 mg, amlodipín od 2,5 mg do 10 mg alebo placebo podľa tolerancie. Pacientom zo všetkých liečených skupín boli typicky podané 2 až 4 antihypertenzíva (napr. diuretiká, betablokátoary, alfablokátory), z dôvodu dosiahnutia cieľových hodnôt krvného tlaku  $\leq 135/85$  mmHg alebo redukcie systolického tlaku o 10 mmHg, ak boli východiskové hodnoty  $> 160$  mmHg. Cieľové hodnoty krvného tlaku dosiahlo v placebo skupine šesťdesiat percent (60%) pacientov, zatiaľ čo v irbesartanovej a v amlodipínovej skupine bola táto hodnota dosiahnutá u 76% a 78%. Irbesartan významne znížil relatívne riziko výskytu primárneho kombinovaného koncového ukazovateľa, zdvojnásobenie hladiny kreatinínu v sére, terminálne štádium ochorenia obličiek (ESRD) alebo celkovej mortality. Približne 33% pacientov v skupine liečenej irbesartanom dosiahlo primárny renálny kombinovaný ukazovateľ v porovnaní s 39% a 41% pacientov v placebovej a amlodipínom liečenej skupine [20% redukcia relatívneho rizika oproti placebo ( $p = 0,024$ ) a 23% redukcia relatívneho rizika v porovnaní s amlodipínom ( $p = 0,006$ )]. Ak boli jednotlivé komponenty primárneho koncového ukazovateľa analyzované samostatne, nebol pozorovaný účinok na celkovú mortalitu, avšak na druhej strane bol pozorovaný pozitívny trend v znížení ESRD a významné zníženie zdvojnásobenia hladín kreatinínu v sére.

Liečebný efekt bol posudzovaný v podskupinách rozdelených podľa pohlavia, rasy, veku, dĺžky trvania diabetu, východiskových hodnôt krvného tlaku, sérového kreatinínu a miery exkrécie albumínu. V ženskej a podskupine pacientov čiernej pleti, ktoré z celkovej populácie zúčastňujúcej sa štúdie predstavovali 32% a 26%, renálny úžitok nebol zrejмый, hoci sa pri hodnotení intervalov spoľahlivosti nedal úplne vylúčiť. Čo sa týka sekundárneho koncového ukazovateľa, výskytu fatálnych a nefatálnych kardiovaskulárnych príhod, nebol v celej sledovanej populácii medzi tromi skupinami pozorovaný žiadny rozdiel. V irbesartanovej skupine bol však pozorovaný zvýšený výskyt nefatálneho IM u žien a znížený výskyt nefatálneho IM u mužov oproti placebo. Zvýšený výskyt nefatálneho IM a cievej mozgovej príhody bol pozorovaný u žien liečených irbesartanom oproti liečbe amlodipínom. V celkovej populácii sa znížil počet hospitalizácií z dôvodu srdcového zlyhania. Pre tieto zistenia u žien sa nenašlo žiadne primerané vysvetlenie.

Štúdia „Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus (IRMA 2)“ ukazuje, že irbesartan v dávke 300 mg odďaľuje progresiu mikroalbuminúrie do zjavnej proteinúrie. IRMA 2 bola placebo kontrolovaná, dvojito zaslepená štúdia sledujúca morbiditu, ktorej sa zúčastnilo 590 pacientov s diabetom 2. typu, mikroalbuminúriou (30-300 mg/deň) a normálnou funkciou obličiek (hodnota kreatinínu v sére  $\leq 1,5$  mg/dl u mužov a  $< 1,1$  mg/dl u žien). Štúdia skúmala dlhodobé účinky (2 roky) irbesartanu na progresiu mikroalbuminúrie do klinickej (zjavnej) proteinúrie (miera exkrécie močového albumínu (UAER)  $> 300$  mg/deň a zvýšenie v UAER najmenej o 30% od východiskovej hodnoty). Cieľová hodnota krvného tlaku bola  $\leq 135/85$  mmHg. Ďalšie antihypertenzíva (s vylúčením ACE inhibítorov, antagonistov receptorov angiotenzínu II a kalciových blokátorov dihydropyridínového typu) boli pridané podľa potreby na dosiahnutie cieľovej hodnoty krvného tlaku. Vo všetkých liečebných skupinách boli dosiahnuté podobné hodnoty krvného tlaku, v skupine liečenej irbesartanom s dávkou 300 mg dosiahlo sledovaný ukazovateľ klinickej proteinúrie menej jedincov (5,2%) ako v skupine s placebo (14,9%) alebo irbesartanom v dávke 150 mg (9,7%), čo predstavuje 70% zníženie relatívneho rizika oproti placebo ( $p = 0,0004$ ) v prípade vyššej dávky. Počas prvých troch mesiacov liečby nebolo pozorované sprievodné zlepšenie glomerulárnej filtrácie (GFR). Spomalenie progresie do klinickej proteinúrie bolo zjavné už v prvých troch mesiacoch a pokračovalo počas nasledujúcich 2 rokov. Regresia k normoalbuminúrii ( $< 30$  mg/deň) sa oveľa častejšie vyskytovala v skupine s irbesartanom 300 mg (34%), v porovnaní so skupinou s placebo (21%).

Dve rozsiahle randomizované, kontrolované klinické skúšania (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) skúmali použitie kombinácie inhibítora ACE a blokátora receptorov angiotenzínu II.

Skúšanie ONTARGET sa vykonalo u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou.

Tieto skúšania neukázali významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, zatiaľ čo v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie. Vzhľadom na podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II.

Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa preto nemajú používať súbežne u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Skúšanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bolo navrhnuté na otestovanie prínosu pridania aliskirenu k štandardnej liečbe inhibítormi ACE alebo blokátormi receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bolo predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirenu bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placebo a v skupine aliskirenu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placebo.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálnom užití sa irbesartan dobre absorbuje: štúdie absolútnej biologickej dostupnosti ukázali hodnoty približne 60-80%. Súčasný príjem potravy biologickú dostupnosť irbesartanu významne neovplyvňuje. Väzba na bielkoviny plazmy je približne 96% s nepatrnou väzbou na krvné elementy. Distribučný objem je 53-93 litrov. Po perorálnom alebo intravenóznom podaní irbesartanu značenom  $^{14}\text{C}$ , 80-85% cirkulujúcej plazmatickej rádioaktivity možno pripočítať nezmenenému irbesartanu. Irbesartan sa metabolizuje v pečeni konjugáciou s kyselinou glukurónovou a oxidáciou. Hlavným cirkulujúcim metabolitom je irbesartan glukuronid (približne 6%). *In vitro* štúdie ukázali, že irbesartan je primárne oxidovaný enzýmom CYP2C9 cytochrómu P450; izoenzým CYP3A4 má zanedbateľný efekt.

Farmakokinetika irbesartanu je v dávkovom intervale 10 až 600 mg lineárna a úmerná dávke. Pozorovalo sa menšie ako proporcionálne zvýšenie perorálnej absorpcie v dávke nad 600 mg (dvojnásobok maximálnej odporúčanej dávky); mechanizmus je neznámy. Maximum plazmatickej koncentrácie sa dosiahne 1,5-2 hodiny po perorálnom podaní. Celkový telesný a renálny klírens je 157-176 a 3-3,5 ml/min. Počas terminálnej eliminácie irbesartanu je 11-15 hodín. Rovnovážny stav plazmatickej koncentrácie sa dosiahne do 3 dní od začiatku dávkovania raz denne. Po opakovanom dávkovaní raz denne sa pozoruje limitovaná plazmatická akumulácia irbesartanu (< 20%). V štúdiu bola zistená u žien s hypertenziou o niečo vyššia plazmatická koncentrácia irbesartanu. V polčase a v akumulácii irbesartanu však rozdiel nebol. U žien nie je potrebná úprava dávkovania. Hodnoty AUC a  $C_{\text{max}}$  boli tiež o niečo vyššie u starších jedincov ( $\geq 65$  rokov), v porovnaní s mladými subjektmi (18-40 rokov). Počas terminálnej eliminácie sa však významne nezmenil. U starších pacientov nie je úprava dávky potrebná.

Irbesartan a jeho metabolity sú eliminované žlčou aj obličkami. Po perorálnom alebo i.v. podaní irbesartanu značeného  $^{14}\text{C}$  sa asi 20% rádioaktivity našlo v moči, zvyšok v stolici. Menej ako 2% dávky sa vylúčilo močom ako nezmenený irbesartan.

### Deti a dospelí

Farmakokinetika irbesartanu sa hodnotila u 23 hypertenzívnych detí po podaní jednotlivej alebo viacnásobnej dennej dávky irbesartanu (2 mg/kg) až do maximálnej dennej dávky 150 mg počas



štyroch týždňov. Z týchto 23 detí bolo 21 hodnotených na porovnanie farmakokinetiky s dospelými (dvanásť detí bolo viac ako 12 ročných, deväť detí bolo od 6 do 12 rokov). Výsledky poukazujú na to, že pomer C<sub>max</sub>, AUC a klirensu bol porovnateľný ako u dospelých pacientov užívajúcich 150 mg irbesartanu denne. Limitovaná akumulácia irbesartanu (18%) v plazme sa pozorovala po opakovaní jednej dennej dávky.

Poškodenie funkcie obličiek: u pacientov s poškodenou funkciou obličiek alebo u pacientov podstupujúcich hemodialýzu nie sú farmakokinetické parametre irbesartanu významne zmenené. Irbesartan sa nedá odstrániť hemodialýzou.

Poškodenie funkcie pečene: u pacientov s miernou až stredne ťažkou cirhózou nie sú farmakokinetické parametre irbesartanu významne zmenené. Nie sú klinické skúsenosti u pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Nebola dokázaná abnormálna systémová alebo orgánová toxicita v klinicky relevantných dávkach. V predklinických štúdiách bezpečnosti vysoké dávky irbesartanu ( $\geq 250$  mg/kg/deň u potkanov a  $\geq 100$  mg/kg/deň u makakov) spôsobili pokles parametrov červenej krvnej zložky (erytrocyty, hemoglobín, hematokrit). Veľmi vysoké dávky ( $\geq 500$  mg/kg/deň) spôsobujú u potkanov a makakov degeneratívne zmeny v obličkách (ako napríklad intersticiálnu nefritídu, dilatáciu tubulov, bazofiliu tubulov, zvýšenú plazmatickú koncentráciu urey a kreatinínu), ktoré sú pravdepodobne sekundárne spôsobené hypotenzným účinkom lieku vedúcim k zníženiu renálnej perfúzie. Irbesartan indukuje hyperpláziu/hypertrofiu juxtaglomerulárnych buniek (u potkanov  $\geq 90$  mg/kg/deň, u makakov  $\geq 10$  mg/kg/deň). Všetky tieto zmeny boli považované za výsledok farmakologických účinkov irbesartanu. Terapeutické dávky irbesartanu u ľudí nespôsobujú relevantnú hyperpláziu/hypertrofiu renálnych juxtaglomerulárnych buniek.

Nie sú dôkazy o mutagenite, klastogenite alebo karcinogenite.

Aj napriek tomu, že v štúdiách na samcoch a samiciach potkanov irbesartan pri perorálnych dávkach spôsobil parentálnu toxicitu (od 50 do 650 mg/kg/deň), vrátane úmrtnosti pri najvyššej dávke, fertilita a reprodukčná funkcia neboli ovplyvnené. Neboli pozorované žiadne významné vplyvy na počet žltých teliesok, implantáty alebo živé plody. Irbesartan neovplyvnil prežitie, vývoj alebo reprodukciu potomstva. Štúdie na zvieratách ukazujú, že rádioaktívne označený irbesartan je zistený u plodov potkanov a králikov. Irbesartan sa vylučuje do materského mlieka potkanov.

Štúdie na zvieratách s irbesartanom ukázali prechodný toxický účinok (zvýšená kavitácia obličkovej panvičky, hydroureter alebo subkutánný edém) u plodov potkanov, ktoré sa zistili po narodení. U králikov boli abortus alebo skorá rezorpcia plodu pozorované pri dávkach spôsobujúcich významnú toxicitu u matky, vrátane mortality. U potkanov a králikov nebol pozorovaný žiadny teratogénny účinok.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

Monohydrát laktózy

Mikrokryštalická celulóza

Sodná soľ kroskarmelózy

Koloidný oxid kremičitý bezvodý

Hypromelóza

Magnéziumstearát.

Filmotvorný povlak:

Hypromelóza  
Oxid titaničitý (E171)  
Makrogol 400

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

4 roky.

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Škatuľa obsahujúca 28, 56, 90 alebo 98 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC-hliníkovom/PVDC blistri.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

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

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 13. apríla 2012

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry)  
<http://www.ema.europa.eu/>

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. OSOBITNÉ PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

## **A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného(zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

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

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

Tlačená písomná informácia pre používateľov lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis

## **C. OSOBITNÉ PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

### Systém dohľadu nad liekmi

Držiteľ rozhodnutia o registrácii lieku musí zabezpečiť zavedenie systému dohľadu nad liekmi predloženého v rámci modulu 1.8.1. žiadosti o registráciu lieku ako aj jeho fungovanie pred uvedením lieku na trh a v čase, keď už je uvedený na trhu.

### Plán riadenia rizík (Risk management plan, RMP)

Neaplikovateľné.

### PSUR

Plán predkladania PSUR sa má riadiť podľa plánu predkladania PSUR pre referenčný liek.

- **PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA S OHĽADOM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽITIE LIEKU**

Neaplikovateľné.

**PRÍLOHA III**  
**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠÍ OBAL/ŠKATUEA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Sabervel 75 mg filmom obalené tablety  
irbesartan

**2. LIEČIVO(LIEČIVÁ)**

Každá tableta obsahuje 75 mg irbesartanu

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Pomocné látky: tiež obsahuje monohydrát laktózy  
Ďalšie informácie pozri písomnú informáciu pre používateľov.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

28 filmom obalené tablety  
56 filmom obalené tablety  
90 filmom obalené tablety  
98 filmom obalené tablety

**5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODANIA**

Na vnútorné použitie. Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO  
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(ČÍSLA)**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Sabervel 75 mg



**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**1. NÁZOV LIEKU**

Sabrel 75 mg filmom obalené tablety  
irbesartan

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Pharmathen S.A.

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠÍ OBAL/ŠKATUEA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Sabervel 150 mg filmom obalené tablety  
irbesartan

**2. LIEČIVO(LIEČIVÁ)**

Každá tableta obsahuje 150 mg irbesartanu

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Pomocné látky: tiež obsahuje monohydrát laktózy  
Ďalšie informácie pozri písomnú informáciu pre používateľov.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

28 filmom obalené tablety  
56 filmom obalené tablety  
90 filmom obalené tablety  
98 filmom obalené tablety

**5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODANIA**

Na vnútorné použitie. Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO  
ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(ČÍSLA)**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Sabervel 150 mg

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**1. NÁZOV LIEKU**

Sabrel 150 mg filmom obalené tablety  
irbesartan

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Pharmathen S.A.

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠÍ OBAL/ŠKATUEA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Sabervel 300 mg filmom obalené tablety  
irbesartan

**2. LIEČIVO(LIEČIVÁ)**

Každá tableta obsahuje 300 mg irbesartanu

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Pomocné látky: tiež obsahuje monohydrát laktózy  
Ďalšie informácie pozri písomnú informáciu pre používateľov.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

28 filmom obalené tablety  
56 filmom obalené tablety  
90 filmom obalené tablety  
98 filmom obalené tablety

**5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODANIA**

Na vnútorné použitie. Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(ČÍSLA)**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Sabervel 300 mg

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**1. NÁZOV LIEKU**

Sabrel 300 mg filmom obalené tablety  
irbesartan

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Pharmathen S.A.

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV**



**PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV**  
**Sabervel 75 mg filmom obalené tablety**  
irbesartan

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete užívať Váš liek.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

**V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete:**

1. Čo je Sabervel a na čo sa používa
2. Skôr ako užíjete Sabervel
3. Ako užívať Sabervel
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Sabervel
6. Ďalšie informácie

## **1. ČO JE SABERVEL A NA ČO SA POUŽÍVA**

Sabervel patrí do skupiny liekov známych ako antagonisti receptorov angiotenzínu-II. Angiotenzín-II je látka produkovaná v organizme, ktorá sa viaže na receptory v krvných cievach a tým spôsobuje ich zúženie. Výsledkom je zvýšenie krvného tlaku. Sabervel zabraňuje naviazaniu angiotenzínu-II na tieto receptory, čím spôsobuje rozšírenie krvných ciev a zníženie krvného tlaku. Sabervel spomaľuje zhoršovanie funkcie obličiek u pacientov s vysokým krvným tlakom a diabetom (cukrovkou) 2. typu. Sabervel sa používa u dospelých pacientov na

- liečbu vysokého krvného tlaku (*esenciálnej hypertenzie*)
- ochranu obličiek u pacientov s vysokým krvným tlakom, diabetom 2. typu a ktorí majú laboratórne dôkazy o zhoršenej funkcii obličiek.

## **2. SKÔR AKO UŽIJETE SABERVEL**

### **Neužívajte Sabervel**

- keď ste **alergický** (precitlivený) na irbesartan alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek Sabervelu
- keď ste **tehotná viac ako 3 mesiace**. (Je lepšie vyhnúť sa používaniu Sabervelu na začiatku tehotenstva - pozri časť tehotenstvo)
- ak máte cukrovku alebo poruchu funkcie obličiek a užívate liek na zníženie krvného tlaku obsahujúci aliskiren

### **Upozornenia a opatrenia**

**Povedzte svojmu lekárovi** ak sa Vás týka nasledovné:

- keď **nadmerne zvraciate alebo máte hnačku**
- keď trpíte **obličkovými problémami**
- keď trpíte **srdcovými problémami**
- ak dostávate Sabervel na **diabetické obličkové ochorenie**. V tomto prípade Vám má lekár pravidelne kontrolovať krvné testy, najmä hladinu draslíka v krvi v prípade zhoršenej funkcie obličiek
- ak **idete na operáciu** (chirurgický zákrok) **alebo dostávate anestetiká**
- ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov, ktoré sa používajú na liečbu vysokého tlaku krvi:
  - inhibítor ACE (napríklad enalapril, lizinopril, ramipril), najmä ak máte problémy s obličkami súvisiace s cukrovkou.

- aliskiren

Lekár vám môže pravidelne kontrolovať funkciu obličiek, krvný tlak a množstvo elektrolytov (napríklad draslíka) v krvi.

Pozri tiež informácie v časti „<Neužívajte> <Nepoužívajte> Sabervel

Povedzte Vášmu lekárovi, ak si myslíte, že ste (alebo môžete byť) tehotná. Sabervel sa neodporúča používať na začiatku tehotenstva a nesmie sa používať, ak ste tehotná viac ako 3 mesiace, pretože môže zapríčiniť závažné poškodenie Vášho dieťaťa, ak sa používa počas tohto obdobia (pozri časť tehotenstvo).

### **Použitie u detí**

Tento liek nemá byť použitý u detí a dospievajúcich (do 18 rokov), pretože bezpečnosť a účinnosť nebola stanovená.

### **Iné lieky a Sabervel**

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, prosím, oznámte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Lekár vám možno bude musieť zmeniť dávku a/alebo urobiť iné opatrenia:

Ak užívate inhibítor ACE alebo aliskiren (pozri tiež informácie v častiach “<Neužívajte> <Nepoužívajte> Sabervel“ a „Upozornenia a opatrenia“).

### **Môžete potrebovať skontrolovať krv, ak užívate:**

- draslíkové výživové doplnky
- soli obsahujúce draslík
- draslík šetriace lieky (také ako určité diuretiká)
- lieky obsahujúce lítium.

Ak používate lieky proti bolesti nazývané nesteroidové protizápalové lieky môže sa účinok irbesartanu znižovať.

### **Užívanie Sabervelu s jedlom a nápojmi**

Sabervel sa môže užiť s jedlom alebo bez jedla.

### **Tehotenstvo a dojčenie**

#### **Tehotenstvo**

Povedzte Vášmu lekárovi, ak si myslíte, že ste (alebo môžete byť) tehotná. Váš lekár Vám poradí, aby ste prestali užívať Sabervel predtým ako otehotniete alebo hneď ako sa dozviete, že ste tehotná a poradí Vám aký liek máte užívať namiesto Sabervelu. Sabervel sa neodporúča užívať na začiatku tehotenstva a nesmie sa používať, keď ste tehotná viac ako 3 mesiace, pretože môže zapríčiniť závažné poškodenie Vášho dieťaťa, ak sa používa po 3. mesiaci tehotenstva.

#### **Dojčenie**

Povedzte Vášmu lekárovi, že dojčíte alebo plánujete začať dojčiť. Sabervel sa neodporúča užívať u dojčiacich matiek a Váš lekár Vám zvolí inú liečbu, ak chcete dojčiť, obzvlášť ak je Vaše dieťa novorodenec alebo predčasne narodené dieťa.

### **Vedenie vozidla a obsluha strojov**

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri liečbe Sabervelom sa nepredpokladá ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlo a obsluhovať stroje. Príležitostne sa však môže pri liečbe vysokého krvného tlaku vyskytnúť závrat alebo únava. Ak sa u Vás prejavia uvedené ťažkosti, povedzte to svojmu lekárovi predtým, než budete šoférovať auto alebo používať stroje.

### **Dôležité informácie o niektorých zložkách Sabervelu**

**Sabervel obsahuje laktózu.** Ak Vám Váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry (napr. laktózu), kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

### **3. AKO UŽÍVAŤ SABERVEL**

Vždy užívajte Sabervel presne tak, ako Vám povedal Váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

#### **Spôsob používania**

Sabervel sa používa **perorálne**. Tablety sa majú prehltnúť a zapiť dostatočným množstvom tekutiny (napr. jeden pohár). Sabervel sa môže používať s jedlom alebo bez jedla. Vašu dennú dávku sa snažte užívať každý deň približne v rovnakom čase. Je dôležité, aby ste pokračovali v užívaní Sabervelu, pokiaľ Váš lekár nerozhodne inak.

- **Pacienti s vysokým krvným tlakom**  
Zvyčajná dávka je 150 mg raz denne. Dávka môže byť neskôr zvýšená na 300 mg raz denne v závislosti na odozve Vášho krvného tlaku.
- **Pacienti s vysokým krvným tlakom, diabetom 2. typu a ochorením obličiek**  
U pacientov s vysokým krvným tlakom a diabetom 2. typu predstavuje dávka 300 mg raz denne uprednostňovanú udržiavaciu dávku pri liečbe pridruženého ochorenia obličiek.

Lekár môže odporučiť nižšiu dávku, hlavne na začiatku liečby u určitých pacientov, ako u pacientov podstupujúcich **hemodialýzu** alebo u ľudí **starších ako 75 rokov**.

Maximálne zníženie krvného tlaku sa dosiahne 4-6 týždňov po začatí liečby.

#### **Ak užíjete viac Sabervelu ako máte**

Ak ste náhodou užili príliš veľa tabliet, kontaktujte ihneď svojho lekára.

#### **Sabervel nesmú užívať deti**

Sabervel sa nemá používať u deti mladších ako 18 rokov. Ak nejaké tablety prehltno dieťa, ihneď kontaktujte lekára.

#### **Ak zabudnete užiť Sabervel**

Ak ste náhodou vynechali dennú dávku, nasledujúcu dávku užite ako zvyčajne. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

### **4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY**

Tak ako všetky lieky, aj Sabervel môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Niektoré z týchto účinkov môžu byť závažne a budú vyžadovať lekársku starostlivosť.

Ako u podobných liekov, vyskytli sa prípady alergických kožných reakcií (vyrážka, žihľavka) ako aj lokalizované svrbenie na tvári, perách a/alebo jazyku u pacientov používajúcich irbesartan. Ak máte nejaký z týchto symptómov alebo máte krátke dýchanie, **prestaňte používať Sabervel a ihneď kontaktujte svojho lekára.**

Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov uvedených nižšie je definovaná nasledovným spôsobom:

Veľmi časté: aspoň 1 z 10 pacientov alebo viac

Časté: aspoň 1 zo 100 a menej ako 1 z 10 pacientov

Menej časté: aspoň 1 z 1000 a menej ako 1 zo 100 pacientov

Nežiaduce účinky hlásené z klinických štúdií u pacientov liečených irbesartanom boli:

- Veľmi časté: ak trpíte na vysoký krvný tlak a diabetes 2. typu s ochorením obličiek môžu krvné testy ukázať zvýšenú hladinu draslíka
- Časté: závrat, nutkanie na vracanie/vracanie, únava a krvné testy môžu ukázať zvýšenie hladín enzýmov, ktoré kontrolujú funkciu svalov a srdca (enzým kreatínkináza). U pacientov s vysokým krvným tlakom a diabetes 2. typu s ochorením obličiek sa pozoroval závrat najmä pri vstávaní z ležiacej alebo sediacej polohy, bolesť kĺbov alebo svalov a zníženie hladín bielkoviny červených buniek krvi (hemoglobín).
- Menej časté: rýchle búšenie srdca, začervenanie, kašeľ, hnačka, porucha trávenia/pálenie záhy, sexuálna dysfunkcia (problémy sexuálneho správania), bolesť na hrudníku.

Niektoré vedľajšie účinky boli hlásené od uvedenia irbesartanu na trh. Vedľajšie účinky ktorých frekvencia nie je známa sú: pocit točenia, bolesť hlavy, porucha chuti, zvonenie v ušiach, svalové kŕče, bolesť kĺbov a svalov, neobvyklé poruchy funkcie pečene, zvýšená hladina draslíka v krvi, zhoršená funkcia obličiek a zápal drobných krvných ciev postihujúci najmä kožu (stav nazývaný leukocytoklastická vaskulitída). Boli hlásené aj menej časté prípady žltacky (ožltnutie kože a/alebo očných bielok).

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

## 5. AKO UCHOVÁVAŤ SABERVEL

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

Nepoužívajte Sabervel po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a na blistri: po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Lieky sa nesmú likvidovať odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## 6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

### Čo Sabervel obsahuje

- Liečivo je irbesartan. Každá tableta Sabervelu 75 mg obsahuje 75 mg irbesartanu.
- Ďalšie zložky sú:  
Jadro tablety: Monohydrát laktózy, Mikrokryštalická celulóza, Sodná soľ kroskarmelózy, Koloidný oxid kremičitý bezvodý, hypromelóza, magnéziumstearát.  
Filmotvorný povlak: Hypromelóza, Oxid titaničitý (E171), Makrogol 400

### Ako vyzerá Sabervel a obsah balenia

Sabervel 75 mg filmom obalené tablety sú biele, konkávne (vypuklé), okrúhle a 7 mm dlhé.

Sabervel 75 mg filmom obalené tablety sú dodávané v blistroch v balení po 28, 56, 90 alebo 98 filmom obalených tabliet.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

### Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

Pharmathen S.A.  
6 Dervenakion str.

15351 Pallini Attiki, Grécko

**Výrobca:**

J. Uriach y Compañía, S.A.

Av. Camí Reial, 51-57

ES-08184 – Palau-solità i Plegamans, Barcelona, Španielsko

Pharmathen S.A.

6 Dervenakion str.

15351 Pallini Attiki, Grécko

Pharmathen International S.A.

Industrial Park Sapes,

Rodopi Prefecture, Block No 5, Rodopi 69300, Grécko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

**België/Belgique/Belgien**

Pharmathen S.A.

Tél/Tel: +30 210 66 65 067

**Lietuva**

Portfarma ehf.

Tel: +354 534 4030

**България**

Pharmathen S.A.

Тел.: +30 210 66 65 067

**Luxembourg/Luxemburg**

Portfarma ehf.

Tel: +354 534 4030

**Česká republika**

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 65 067

**Magyarország**

Pharmathen S.A.

Tel.: +30 210 66 65 067

**Danmark**

Portfarma ehf.

Tlf: +354 534 4030

**Malta**

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 65 067

**Deutschland**

Glenmark Arzneimittel GmbH

Tel: +49 8142 44392 0

**Nederland**

Glenmark Generics B.V.

Tel: 0031 20 5226030

**Eesti (Estonia)**

Portfarma ehf.

Tel: +354 534 4030

**Norge**

Pharmathen S.A.

Tlf: +30 210 66 65 067

**Ελλάδα**

Pharmathen Hellas S.A.

Τηλ: +30 210 66 04 300

**Österreich**

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 65 067

**España**

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 65 067

**Polska**

Pharmathen S.A.

Tel.: +30 210 66 65 067

**France**

Pharmathen S.A.

Tél: +30 210 66 65 067

**Portugal**

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 65 067

**Hrvatska**

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 65 067

**România**

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 65 067

**Ireland**

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

**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

**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

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry  
<http://www.ema.europa.eu/>

**PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV**  
**Sabervel 150 mg filmom obalené tablety**  
irbesartan

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete užívať Váš liek.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik.
- Tento liek bol predpísaný Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

**V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete:**

1. Čo je Sabervel a na čo sa používa
2. Skôr ako užíjete Sabervel
3. Ako užívať Sabervel
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Sabervel
6. Ďalšie informácie

## 1. ČO JE SABERVEL A NA ČO SA POUŽÍVA

Sabervel patrí do skupiny liekov známych ako antagonisty receptorov angiotenzínu-II. Angiotenzín-II je látka produkovaná v organizme, ktorá sa viaže na receptory v krvných cievach a tým spôsobuje ich zúženie. Výsledkom je zvýšenie krvného tlaku. Sabervel zabraňuje naviazaniu angiotenzínu-II na tieto receptory, čím spôsobuje rozšírenie krvných ciev a zníženie krvného tlaku. Sabervel spomaľuje zhoršovanie funkcie obličiek u pacientov s vysokým krvným tlakom a diabetom (cukrovkou) 2. typu. Sabervel sa používa u dospelých pacientov na

- liečbu vysokého krvného tlaku (*esenciálnej hypertenzie*)
- ochranu obličiek u pacientov s vysokým krvným tlakom, diabetom 2. typu a ktorí majú laboratórne dôkazy o zhoršenej funkcii obličiek.

## 2. SKÔR AKO UŽIJETE SABERVEL

### Neužívajte Sabervel

- keď ste **alergický** (precitlivý) na irbesartan alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek Sabervelu
- keď ste **tehotná viac ako 3 mesiace**. (Je lepšie vyhnúť sa používaniu Sabervelu na začiatku tehotenstva - pozri časť tehotenstvo)
- ak máte cukrovku alebo poruchu funkcie obličiek a užívate liek na zníženie krvného tlaku obsahujúci aliskiren

### Upozornenia a opatrenia

**Povedzte svojmu lekárovi** ak sa Vás týka nasledovné:

- keď **nadmerne zvraciate alebo máte hnačku**
- keď trpíte **obličkovými problémami**
- keď trpíte **srdcovými problémami**
- ak dostávate Sabervel na **diabetické obličkové ochorenie**. V tomto prípade Vám má lekár pravidelne kontrolovať krvné testy, najmä hladinu draslíka v krvi v prípade zhoršenej funkcie obličiek
- ak **idete na operáciu** (chirurgický zákrok) **alebo dostávate anestetiká**
- ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov, ktoré sa používajú na liečbu vysokého tlaku krvi:
  - inhibítor ACE (napríklad enalapril, lizinopril, ramipril), najmä ak máte problémy s obličkami súvisiace s cukrovkou.

- aliskiren

Lekár vám môže pravidelne kontrolovať funkciu obličiek, krvný tlak a množstvo elektrolytov (napríklad draslíka) v krvi.

Pozri tiež informácie v časti „<Neužívajte> <Nepoužívajte> Sabervel

Povedzte Vášmu lekárovi, ak si myslíte, že ste (alebo môžete byť) tehotná. Sabervel sa neodporúča používať na začiatku tehotenstva a nesmie sa používať, ak ste tehotná viac ako 3 mesiace, pretože môže zapríčiniť závažné poškodenie Vášho dieťaťa, ak sa používa počas tohto obdobia (pozri časť tehotenstvo).

### **Použitie u detí**

Tento liek nemá byť použitý u detí a dospievajúcich (do 18 rokov), pretože bezpečnosť a účinnosť nebola stanovená.

### **Iné lieky a Sabervel**

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, prosím, oznámte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Lekár vám možno bude musieť zmeniť dávku a/alebo urobiť iné opatrenia:

Ak užívate inhibítor ACE alebo aliskiren (pozri tiež informácie v častiach “<Neužívajte> <Nepoužívajte> Sabervel“ a „Upozornenia a opatrenia“)..

### **Môžete potrebovať skontrolovať krv, ak užívate:**

- draslíkové výživové doplnky
- soli obsahujúce draslík
- draslík šetriace lieky (také ako určité diuretiká)
- lieky obsahujúce lítium.

Ak používate lieky proti bolesti nazývané nesteroidové protizápalové lieky môže sa účinok irbesartanu znižovať.

### **Užívanie Sabervelu s jedlom a nápojmi**

Sabervel sa môže užiť s jedlom alebo bez jedla.

### **Tehotenstvo a dojčenie**

#### **Tehotenstvo**

Povedzte Vášmu lekárovi, ak si myslíte, že ste (alebo môžete byť) tehotná. Váš lekár Vám poradí, aby ste prestali užívať Sabervel predtým ako otehotniete alebo hneď ako sa dozviete, že ste tehotná a poradí Vám aký liek máte užívať namiesto Sabervelu. Sabervel sa neodporúča užívať na začiatku tehotenstva a nesmie sa používať, keď ste tehotná viac ako 3 mesiace, pretože môže zapríčiniť závažné poškodenie Vášho dieťaťa, ak sa používa po 3. mesiaci tehotenstva.

#### **Dojčenie**

Povedzte Vášmu lekárovi, že dojčíte alebo plánujete začať dojčiť. Sabervel sa neodporúča užívať u dojčiacich matiek a Váš lekár Vám zvolí inú liečbu, ak chcete dojčiť, obzvlášť ak je Vaše dieťa novorodenec alebo predčasne narodené dieťa.

### **Vedenie vozidla a obsluha strojov**

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri liečbe Sabervelom sa nepredpokladá ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlo a obsluhovať stroje. Príležitostne sa však môže pri liečbe vysokého krvného tlaku vyskytnúť závrat alebo únava. Ak sa u Vás prejavia uvedené ťažkosti, povedzte to svojmu lekárovi predtým, než budete šoférovať auto alebo používať stroje.



### **Dôležité informácie o niektorých zložkách Sabervelu**

**Sabavel obsahuje laktózu.** Ak Vám Váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry (napr. laktózu), kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

### **3. AKO UŽÍVAŤ SABERVEL**

Vždy užívajte Sabavel presne tak, ako Vám povedal Váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

#### **Spôsob používania**

Sabavel sa používa **perorálne**. Tablety sa majú prehltnúť a zapiť dostatočným množstvom tekutiny (napr. jeden pohár). Sabavel sa môže používať s jedlom alebo bez jedla. Vašu dennú dávku sa snažte užívať každý deň približne v rovnakom čase. Je dôležité, aby ste pokračovali v užívaní Sabervelu, pokiaľ Váš lekár nerozhodne inak.

- **Pacienti s vysokým krvným tlakom**  
Zvyčajná dávka je 150 mg raz denne. Dávka môže byť neskôr zvýšená na 300 mg raz denne v závislosti na odozve Vášho krvného tlaku.
- **Pacienti s vysokým krvným tlakom, diabetom 2. typu a ochorením obličiek**  
U pacientov s vysokým krvným tlakom a diabetom 2. typu predstavuje dávka 300 mg raz denne uprednostňovanú udržiavaciu dávku pri liečbe pridruženého ochorenia obličiek.

Lekár môže odporučiť nižšiu dávku, hlavne na začiatku liečby u určitých pacientov, ako u pacientov podstupujúcich **hemodialýzu** alebo u ľudí **starších ako 75 rokov**.

Maximálne zníženie krvného tlaku sa dosiahne 4-6 týždňov po začatí liečby.

#### **Ak užíjete viac Sabervelu ako máte**

Ak ste náhodou užili príliš veľa tabliet, kontaktujte ihneď svojho lekára.

#### **Sabavel nesmú užívať deti**

Sabavel sa nemá používať u deti mladších ako 18 rokov. Ak nejaké tablety prehltnú dieťa, ihneď kontaktujte lekára.

#### **Ak zabudnete užiť Sabavel**

Ak ste náhodou vynechali dennú dávku, nasledujúcu dávku užite ako zvyčajne. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

### **4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY**

Tak ako všetky lieky, aj Sabavel môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého. Niektoré z týchto účinkov môžu byť závažné a budú vyžadovať lekársku starostlivosť.

Ako u podobných liekov, vyskytli sa prípady alergických kožných reakcií (vyrážka, žihľavka) ako aj lokalizované svrbenie na tvári, perách a/alebo jazyku u pacientov používajúcich irbesartan. Ak máte nejaký z týchto symptómov alebo máte krátke dýchanie, **prestaňte používať Sabavel a ihneď kontaktujte svojho lekára.**

Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov uvedených nižšie je definovaná nasledovným spôsobom:

Veľmi časté: aspoň 1 z 10 pacientov alebo viac

Časté: aspoň 1 zo 100 a menej ako 1 z 10 pacientov

Menej časté: aspoň 1 z 1000 a menej ako 1 zo 100 pacientov

Nežiaduce účinky hlásené z klinických štúdií u pacientov liečených irbesartanom boli:

- Veľmi časté: ak trpíte na vysoký krvný tlak a diabetes 2. typu s ochorením obličiek môžu krvné testy ukázať zvýšenú hladinu draslíka
- Časté: závrat, nutkanie na vracanie/vracanie, únava a krvné testy môžu ukázať zvýšenie hladín enzýmov, ktoré kontrolujú funkciu svalov a srdca (enzým kreatínkináza). U pacientov s vysokým krvným tlakom a diabetes 2. typu s ochorením obličiek sa pozoroval závrat najmä pri vstávaní z ležiacej alebo sediacej polohy, bolesť kĺbov alebo svalov a zníženie hladín bielkoviny červených buniek krvi (hemoglobín).
- Menej časté: rýchle búšenie srdca, začervenanie, kašeľ, hnačka, porucha trávenia/pálenie záhy, sexuálna dysfunkcia (problémy sexuálneho správania), bolesť na hrudníku.

Niektoré vedľajšie účinky boli hlásené od uvedenia irbesartanu na trh. Vedľajšie účinky ktorých frekvencia nie je známa sú: pocit točenia, bolesť hlavy, porucha chuti, zvonenie v ušiach, svalové kŕče, bolesť kĺbov a svalov, neobvyklé poruchy funkcie pečene, zvýšená hladina draslíka v krvi, zhoršená funkcia obličiek a zápal drobných krvných ciev postihujúci najmä kožu (stav nazývaný leukocytoklastická vaskulitída). Boli hlásené aj menej časté prípady žltacky (zožltnutie kože a/alebo očných bielok).

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

## 5. AKO UCHOVÁVAŤ SABERVEL

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

Nepoužívajte Sabervel po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a na blistri: po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Lieky sa nesmú likvidovať odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## 6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

### Čo Sabervel obsahuje

- Liečivo je irbesartan. Každá tableta Sabervelu 150 mg obsahuje 150 mg irbesartanu.
- Ďalšie zložky sú:  
Jadro tablety: Monohydrát laktózy, Mikrokryštalická celulóza, Sodná soľ kroskarmelózy, Koloidný oxid kremičitý bezvodý, hypromelóza, magnéziumstearát.  
Filmotvorný povlak: Hypromelóza, Oxid titaničitý (E171), Makrogol 400

### Ako vyzerá Sabervel a obsah balenia

Sabervel 150 mg filmom obalené tablety sú biele, konkávne (vypuklé), okrúhle a 9 mm dlhé.

Sabervel 150 mg filmom obalené tablety sú dodávané v blistroch v balení po 28, 56, 90 alebo 98 filmom obalených tabliet.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

### Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

Pharmathen S.A.  
6 Dervenakion str.

15351 Pallini Attiki, Grécko

**Výrobca:**

J. Uriach y Compañía, S.A.

Av. Camí Reial, 51-57

ES-08184 – Palau-solità i Plegamans, Barcelona, Španielsko

Pharmathen S.A.

6 Dervenakion str.

15351 Pallini Attiki, Grécko

Pharmathen International S.A.

Industrial Park Sapes,

Rodopi Prefecture, Block No 5, Rodopi 69300, Grécko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

**België/Belgique/Belgien**

Pharmathen S.A.

Tél/Tel: +30 210 66 65 067

**Lietuva**

Portfarma ehf.

Tel: +354 534 4030

**България**

Pharmathen S.A.

Тел.: +30 210 66 65 067

**Luxembourg/Luxemburg**

Portfarma ehf.

Tel: +354 534 4030

**Česká republika**

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 65 067

**Magyarország**

Pharmathen S.A.

Tel.: +30 210 66 65 067

**Danmark**

Portfarma ehf.

Tlf: +354 534 4030

**Malta**

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 65 067

**Deutschland**

Glenmark Arzneimittel GmbH

Tel: +49 8142 44392 0

**Nederland**

Glenmark Generics B.V.

Tel: 0031 20 5226030

**Eesti (Estonia)**

Portfarma ehf.

Tel: +354 534 4030

**Norge**

Pharmathen S.A.

Tlf: +30 210 66 65 067

**Ελλάδα**

Pharmathen Hellas S.A.

Τηλ: +30 210 66 04 300

**Österreich**

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 65 067

**España**

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 65 067

**Polska**

Pharmathen S.A.

Tel.: +30 210 66 65 067

**France**

Pharmathen S.A.

Tél: +30 210 66 65 067

**Portugal**

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 65 067

**Hrvatska**

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 65 067

**România**

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 65 067

**Ireland**

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

**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

**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

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry  
<http://www.ema.europa.eu/>

**PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV**  
**Sabervel 300 mg filmom obalené tablety**  
irbesartan

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete užívať Váš liek.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik.
- Tento liek bol predpísaný Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

**V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete:**

1. Čo je Sabervel a na čo sa používa
2. Skôr ako užíjete Sabervel
3. Ako užívať Sabervel
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Sabervel
6. Ďalšie informácie

## **1. ČO JE SABERVEL A NA ČO SA POUŽÍVA**

Sabervel patrí do skupiny liekov známych ako antagonisty receptorov angiotenzínu-II. Angiotenzín-II je látka produkovaná v organizme, ktorá sa viaže na receptory v krvných cievach a tým spôsobuje ich zúženie. Výsledkom je zvýšenie krvného tlaku. Sabervel zabraňuje naviazaniu angiotenzínu-II na tieto receptory, čím spôsobuje rozšírenie krvných ciev a zníženie krvného tlaku. Sabervel spomaľuje zhoršovanie funkcie obličiek u pacientov s vysokým krvným tlakom a diabetom (cukrovkou) 2. typu. Sabervel sa používa u dospelých pacientov na

- liečbu vysokého krvného tlaku (*esenciálnej hypertenzie*)
- ochranu obličiek u pacientov s vysokým krvným tlakom, diabetom 2. typu a ktorí majú laboratórne dôkazy o zhoršenej funkcii obličiek.

## **2. SKÔR AKO UŽIJETE SABERVEL**

### **Neužívajte Sabervel**

- keď ste **alergický** (precitlivený) na irbesartan alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek Sabervelu
- keď ste **tehotná viac ako 3 mesiace**. (Je lepšie vyhnúť sa používaniu Sabervelu na začiatku tehotenstva - pozri časť tehotenstvo)
- ak máte cukrovku alebo poruchu funkcie obličiek a užívate liek na zníženie krvného tlaku obsahujúci aliskiren

### **Upozornenia a opatrenia**

**Povedzte svojmu lekárovi** ak sa Vás týka nasledovné:

- keď **nadmerne zvraciate alebo máte hnačku**
- keď trpíte **obličkovými problémami**
- keď trpíte **srdcovými problémami**
- ak dostávate Sabervel na **diabetické obličkové ochorenie**. V tomto prípade Vám má lekár pravidelne kontrolovať krvné testy, najmä hladinu draslíka v krvi v prípade zhoršenej funkcie obličiek
- ak **idete na operáciu** (chirurgický zákrok) **alebo dostávate anestetiká**
- ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov, ktoré sa používajú na liečbu vysokého tlaku krvi:
  - inhibítor ACE (napríklad enalapril, lizinopril, ramipril), najmä ak máte problémy s obličkami súvisiace s cukrovkou.

- aliskiren

Lekár vám môže pravidelne kontrolovať funkciu obličiek, krvný tlak a množstvo elektrolytov (napríklad draslíka) v krvi.

Pozri tiež informácie v časti „<Neužívajte> <Nepoužívajte> Sabervel

Povedzte Vášmu lekárovi, ak si myslíte, že ste (alebo môžete byť) tehotná. Sabervel sa neodporúča používať na začiatku tehotenstva a nesmie sa používať, ak ste tehotná viac ako 3 mesiace, pretože môže zapríčiniť závažné poškodenie Vášho dieťaťa, ak sa používa počas tohto obdobia (pozri časť tehotenstvo).

### **Použitie u detí**

Tento liek nemá byť použitý u detí a dospievajúcich (do 18 rokov), pretože bezpečnosť a účinnosť nebola stanovená.

### **Iné lieky a Sabervel**

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, prosím, oznámte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Lekár vám možno bude musieť zmeniť dávku a/alebo urobiť iné opatrenia:

Ak užívate inhibítor ACE alebo aliskiren (pozri tiež informácie v častiach “<Neužívajte> <Nepoužívajte> Sabervel“ a „Upozornenia a opatrenia“).

### **Môžete potrebovať skontrolovať krv, ak užívate:**

- draslíkové výživové doplnky
- soli obsahujúce draslík
- draslík šetriace lieky (také ako určité diuretiká)
- lieky obsahujúce lítium.

Ak používate lieky proti bolesti nazývané nesteroidové protizápalové lieky môže sa účinok irbesartanu znižovať.

### **Užívanie Sabervelu s jedlom a nápojmi**

Sabervel sa môže užiť s jedlom alebo bez jedla.

### **Tehotenstvo a dojčenie**

#### **Tehotenstvo**

Povedzte Vášmu lekárovi, ak si myslíte, že ste (alebo môžete byť) tehotná. Váš lekár Vám poradí, aby ste prestali užívať Sabervel predtým ako otehotniete alebo hneď ako sa dozviete, že ste tehotná a poradí Vám aký liek máte užívať namiesto Sabervelu. Sabervel sa neodporúča užívať na začiatku tehotenstva a nesmie sa používať, keď ste tehotná viac ako 3 mesiace, pretože môže zapríčiniť závažné poškodenie Vášho dieťaťa, ak sa používa po 3. mesiaci tehotenstva.

#### **Dojčenie**

Povedzte Vášmu lekárovi, že dojčíte alebo plánujete začať dojčiť. Sabervel sa neodporúča užívať u dojčiacich matiek a Váš lekár Vám zvolí inú liečbu, ak chcete dojčiť, obzvlášť ak je Vaše dieťa novorodenec alebo predčasne narodené dieťa.

### **Vedenie vozidla a obsluha strojov**

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri liečbe Sabervelom sa nepredpokladá ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlo a obsluhovať stroje. Príležitostne sa však môže pri liečbe vysokého krvného tlaku vyskytnúť závrat alebo únava. Ak sa u Vás prejavia uvedené ťažkosti, povedzte to svojmu lekárovi predtým, než budete šoférovať auto alebo používať stroje.

### **Dôležité informácie o niektorých zložkách Sabervelu**

**Sabervel obsahuje laktózu.** Ak Vám Váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry (napr. laktózu), kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

### **3. AKO UŽÍVAŤ SABERVEL**

Vždy užívajte Sabervel presne tak, ako Vám povedal Váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

#### **Spôsob používania**

Sabervel sa používa **perorálne**. Tablety sa majú prehltnúť a zapiť dostatočným množstvom tekutiny (napr. jeden pohár). Sabervel sa môže používať s jedlom alebo bez jedla. Vašu dennú dávku sa snažte užívať každý deň približne v rovnakom čase. Je dôležité, aby ste pokračovali v užívaní Sabervelu, pokiaľ Váš lekár nerozhodne inak.

- **Pacienti s vysokým krvným tlakom**  
Zvyčajná dávka je 150 mg raz denne. Dávka môže byť neskôr zvýšená na 300 mg raz denne v závislosti na odozve Vášho krvného tlaku.
- **Pacienti s vysokým krvným tlakom, diabetom 2. typu a ochorením obličiek**  
U pacientov s vysokým krvným tlakom a diabetom 2. typu predstavuje dávka 300 mg raz denne uprednostňovanú udržiavaciu dávku pri liečbe pridruženého ochorenia obličiek.

Lekár môže odporučiť nižšiu dávku, hlavne na začiatku liečby u určitých pacientov, ako u pacientov podstupujúcich **hemodialýzu** alebo u ľudí **starších ako 75 rokov**.

Maximálne zníženie krvného tlaku sa dosiahne 4-6 týždňov po začatí liečby.

#### **Ak užíjete viac Sabervelu ako máte**

Ak ste náhodou užili príliš veľa tabliet, kontaktujte ihneď svojho lekára.

#### **Sabervel nesmú užívať deti**

Sabervel sa nemá používať u deti mladších ako 18 rokov. Ak nejaké tablety prehltnú dieťa, ihneď kontaktujte lekára.

#### **Ak zabudnete užiť Sabervel**

Ak ste náhodou vynechali dennú dávku, nasledujúcu dávku užite ako zvyčajne. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

### **4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY**

Tak ako všetky lieky, aj Sabervel môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého. Niektoré z týchto účinkov môžu byť závažné a budú vyžadovať lekársku starostlivosť.

Ako u podobných liekov, vyskytli sa prípady alergických kožných reakcií (vyrážka, žihľavka) ako aj lokalizované svrbenie na tvári, perách a/alebo jazyku u pacientov používajúcich irbesartan. Ak máte nejaký z týchto symptómov alebo máte krátke dýchanie, **prestaňte používať Sabervel a ihneď kontaktujte svojho lekára.**

Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov uvedených nižšie je definovaná nasledovným spôsobom:

Veľmi časté: aspoň 1 z 10 pacientov alebo viac

Časté: aspoň 1 zo 100 a menej ako 1 z 10 pacientov

Menej časté: aspoň 1 z 1000 a menej ako 1 zo 100 pacientov

Nežiaduce účinky hlásené z klinických štúdií u pacientov liečených irbesartanom boli:

- Veľmi časté: ak trpíte na vysoký krvný tlak a diabetes 2. typu s ochorením obličiek môžu krvné testy ukázať zvýšenú hladinu draslíka
- Časté: závrat, nutkanie na vracanie/vracanie, únava a krvné testy môžu ukázať zvýšenie hladín enzýmov, ktoré kontrolujú funkciu svalov a srdca (enzým kreatínkináza). U pacientov s vysokým krvným tlakom a diabetom 2. typu s ochorením obličiek sa pozoroval závrat najmä pri vstávaní z ležiacej alebo sediacej polohy, bolesť kĺbov alebo svalov a zníženie hladín bielkoviny červených buniek krvi (hemoglobín).
- Menej časté: rýchle búšenie srdca, začervenanie, kašeľ, hnačka, porucha trávenia/pálenie záhy, sexuálna dysfunkcia (problémy sexuálneho správania), bolesť na hrudníku.

Niektoré vedľajšie účinky boli hlásené od uvedenia irbesartanu na trh. Vedľajšie účinky ktorých frekvencia nie je známa sú: pocit točenia, bolesť hlavy, porucha chuti, zvonenie v ušiach, svalové kŕče, bolesť kĺbov a svalov, neobvyklé poruchy funkcie pečene, zvýšená hladina draslíka v krvi, zhoršená funkcia obličiek a zápal drobných krvných ciev postihujúci najmä kožu (stav nazývaný leukocytoklastická vaskulitída). Boli hlásené aj menej časté prípady žltacky (zožltnutie kože a/alebo očných bielok).

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

## 5. AKO UCHOVÁVAŤ SABERVEL

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

Nepoužívajte Sabervel po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a na blistri: po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Lieky sa nesmú likvidovať odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## 6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

### Čo Sabervel obsahuje

- Liečivo je irbesartan. Každá tableta Sabervelu 300 mg obsahuje 300 mg irbesartanu.
- Ďalšie zložky sú:  
Jadro tablety: Monohydrát laktózy, Mikrokryštalická celulóza, Sodná soľ kroskarmelózy, Koloidný oxid kremičitý, hypromelóza, magnéziumstearát.  
Filmotvorný povlak: Hypromelóza, Oxid titaničitý (E171), Makrogol 400

### Ako vyzerá Sabervel a obsah balenia

Sabervel 300 mg filmom obalené tablety sú biele, konkávne (vypuklé), okrúhle a 11 mm dlhé.

Sabervel 300 mg filmom obalené tablety sú dodávané v blistroch v balení po 28, 56, 90 alebo 98 filmom obalených tabliet.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

### Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

Pharmathen S.A.  
6 Dervenakion str.



15351 Pallini Attiki, Grécko

**Výrobca:**

J. Uriach y Compañía, S.A.

Av. Camí Reial, 51-57

ES-08184 – Palau-solità i Plegamans, Barcelona, Španielsko

Pharmathen S.A.

6 Dervenakion str.

15351 Pallini Attiki, Grécko

Pharmathen International S.A.

Industrial Park Sapes,

Rodopi Prefecture, Block No 5, Rodopi 69300, Grécko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

**België/Belgique/Belgien**

Pharmathen S.A.

Tél/Tel: +30 210 66 65 067

**Lietuva**

Portfarma ehf.

Tel: +354 534 4030

**България**

Pharmathen S.A.

Тел.: +30 210 66 65 067

**Luxembourg/Luxemburg**

Portfarma ehf.

Tel: +354 534 4030

**Česká republika**

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 65 067

**Magyarország**

Pharmathen S.A.

Tel.: +30 210 66 65 067

**Danmark**

Portfarma ehf.

Tlf: +354 534 4030

**Malta**

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 65 067

**Deutschland**

Glenmark Arzneimittel GmbH

Tel: +49 8142 44392 0

**Nederland**

Glenmark Generics B.V.

Tel: 0031 20 5226030

**Eesti (Estonia)**

Portfarma ehf.

Tel: +354 534 4030

**Norge**

Pharmathen S.A.

Tlf: +30 210 66 65 067

**Ελλάδα**

Pharmathen Hellas S.A.

Τηλ: +30 210 66 04 300

**Österreich**

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 65 067

**España**

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 65 067

**Polska**

Pharmathen S.A.

Tel.: +30 210 66 65 067

**France**

Pharmathen S.A.

Tél: +30 210 66 65 067

**Portugal**

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 65 067

**Hrvatska**

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 65 067

**România**

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 65 067

**Ireland**

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

**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

**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

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry  
<http://www.ema.europa.eu/>