

DODATEK I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Sabervel 75 mg filmsko obložene tablete.

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 75 mg irbesartana.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

20 mg laktoze monohidrata na filmsko obloženo tableto.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložene tablete

Bela, konkavna, okrogla, filmsko obložena tableta s premerom 7 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Sabervel je indicirano pri odraslih za zdravljenje esencialne hipertenzije.

Prav tako je indicirano za zdravljenje ledvične bolezni pri odraslih bolnikih s hipertenzijo in diabetesom tipa 2, kot del antihipertenzivnega režima zdravljenja z zdravili (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Običajni priporočeni začetni in vzdrževalni odmerek je 150 mg enkrat na dan, s hrano ali brez. Na splošno zagotavlja odmerek 150 mg zdravila Sabervel enkrat na dan boljši 24 urni nadzor krvnega tlaka kot 75 mg. Vendar pa je treba pretehtati možnost uvajanja zdravljenja s 75 mg, zlasti pri bolnikih na hemodializi in starejših od 75 let.

Pri bolnikih, kjer enkratni dnevni odmerek 150 mg zdravila Sabervel ne zadošča za nadzor krvnega tlaka, se lahko odmerek poveča na 300 mg ali uvede dodatni antihipertenziv (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1). In sicer, se je pri dodatni uvedbi diuretika, kot je hidroklorotiazid, pokazal sinergistični učinek z zdravilom Sabervel (glejte poglavje 4.5).

Pri bolnikih z visokim krvnim tlakom z diabetesom tipa 2 moramo zdravljenje začeti z enkratnim dnevnim odmerkom 150 mg irbesartana in ga postopno povečevati do 300 mg enkrat dnevno, kar je priporočeni vzdrževalni odmerek za zdravljenje ledvične bolezni.

Koristi zdravljenja z zdravilom Sabervel za ledvice pri bolnikih z visokim krvnim tlakom z diabetesom tipa 2 so pokazale študije, kjer so irbesartan uporabljali dodatno z drugimi antihipertenzivi, potrebnimi za doseganje ciljnega krvnega tlaka (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1).

Posebne skupine bolnikov

Ledvična okvara: bolnikom s prizadeto ledvično funkcijo odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih na hemodializi se mora pretehtati možnost uporabe nižjega začetnega odmerka (75 mg) (glejte poglavje 4.4).

Jetrna okvara: bolnikom z lažjo do srednje težko jetrno okvaro odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih

s hudo jetrno okvaro ni kliničnih izkušenj.

Starejši bolniki: čeprav je treba pretehtati možnost uporabe začetnega odmerka 75 mg pri bolnikih starejših od 75 let, običajno pri starejših prilagajanje odmerka ni potrebno.

Pediatrična populacija: varnost in učinkovitost zdravila Sabervel pri otrocih, starih od 0 do 18 let, nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 4.8, 5.1 in 5.2 vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov (glejte poglavje 6.1). Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

Sočasna uporaba zdravila Sabervel in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zmanjšan intravaskularni volumen: pri bolnikih, ki imajo zmanjšan volumen krvi in/ali pomanjkanje natrija zaradi intenzivnega zdravljenja z diuretiki, omejevanja vnosa soli s hrano, driske ali bruhanja, se lahko pojavi simptomatska hipotenzija, zlasti po prvem odmerku. Ta stanja se mora korigirati, preden se uporabi zdravilo Sabervel.

Renovaskularna hipertenzija: pri bolnikih z obojestransko stenozo ledvične arterije ali s stenozo arterije ene same delujoče ledvice, je pri uporabi zdravil z vplivom na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, povečano tveganje za hudo hipotenzijo in ledvično insuficienco. Čeprav to za zdravilo Sabervel ni dokazano, je treba podobne učinke pričakovati pri antagonistih receptorjev za angiotenzin II.

Ledvična okvara in presaditev ledvic: pri dajanju zdravila Sabervel bolnikom s prizadeto ledvično funkcijo se priporoča redno nadzorovanje ravni kalija in kreatinina v serumu. Glede uporabe zdravila Sabervel pri bolnikih po nedavni presaditvi ledvic ni nobenih izkušenj.

Bolniki z visokim krvnim tlakom z diabetesom tipa 2 in ledvično boleznijo: analiza rezultatov študije z bolniki z napredovalo ledvično boleznijo kaže, da učinki irbesartana tako na ledvične kot srčnožilne dogodke niso enotni znotraj podskupin. In sicer, so bili videti manj ugodni pri ženskah in pri ne-belcih (glejte poglavje 5.1).

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojna blokada sistema RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka. Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralcev ACE in blokatorjev receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Hiperkaliemija: kot pri drugih zdravilih, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, se lahko tudi med zdravljenjem z zdravilom Sabervel pojavi hiperkaliemija, zlasti ob prisotnosti ledvične okvare, izrazite proteinurije zaradi diabetične ledvične bolezni in/ali odpovedi srca. Pri ogroženih bolnikih se priporoča stalno spremljanje kalija v serumu (glejte poglavje 4.5).

Litij: sočasna uporaba zdravila Sabrel in litija ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Stenoza aortne in mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija: pri bolnikih, ki imajo aortne ali mitralne stenoze ali obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo, je tako kot pri drugih vazodilatatorjih, potrebna posebna previdnost.

Primarni aldosteronizem: bolniki s primarnim aldosteronizmom se na splošno ne odzivajo na antihipertenzive, ki delujejo preko inhibicije sistema renin-angiotenzin. Zato uporaba zdravila Sabrel ni priporočljiva.

Splošno: pri bolnikih, pri katerih sta žilni tonus in ledvična funkcija pretežno odvisna od delovanja sistema renin-angiotenzin-aldosteron (npr. bolniki s hudim kongestivnim srčnim odpovedovanjem ali primarnimi ledvičnimi boleznimi, vključno s stenozo ledvične arterije), je zdravljenje z zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE) ali antagonisti angiotenzina II, ki vplivajo na ta sistem, povezano z akutno hipotenzijo, azotemijo, oligurijo ali v redkih primerih z akutno odpovedjo ledvic. Kot pri vseh antihipertenzivih, ima lahko izrazito zmanjšanje krvnega tlaka pri bolnikih z ishemično kardiopatijo ali ishemično srčnožilno boleznijo za posledico miokardni infarkt ali kap.

Kot so že opazili pri zaviralcih ACE, so irbesartan in drugi antagonisti angiotenzina izrazito manj učinkoviti pri zniževanju krvnega tlaka pri temnopoltih ljudeh kot pri drugih ne-temnopoltih, verjetno zaradi večje prevalence stanj z nizko vrednostjo renina pri temnopoltih bolnikih z visokim krvnim tlakom (glejte poglavje 5.1).

Nosečnost: Zdravljenja z antagonisti angiotenzina II se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonisti angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonisti angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Laktoza: to zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Pediatrična populacija: irbesartan so raziskovali pri pediatričnih bolnikih, starih od 6 do 16 let, vendar trenutni podatki ne zadoščajo za podporo podaljšane uporabe pri otrocih, dokler ne bo na voljo dodatnih podatkov (glejte poglavja 4.8, 5.1 in 5.2).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Diuretiki in drugi antihipertenzivi: drugi antihipertenzivi lahko povečajo hipotenzivni učinek irbesartana; vendar pa so zdravilo irbesartana varno uporabljali z drugimi antihipertenzivi, kot so antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, zaviralci kalcijevih kanalčkov z dolgotrajnim delovanjem in tiazidnimi diuretiki. Predhodno zdravljenje z visokimi odmerki diuretikov lahko povzroči zmanjšanje volumna in tveganje za hipotenzijo ob uvedbi zdravljenja z zdravilom Sabrel (glejte poglavje 4.4).

Podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povezana z večjo pogostnostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšane delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).

Dodatki kalija in diuretiki, ki varčujejo s kalijem: na podlagi izkušenj z drugimi zdravili, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin, lahko sočasna uporaba diuretikov, ki varčujejo s kalijem, dodatkov kalija, nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali drugih zdravil, ki lahko povečajo koncentracijo kalija v serumu (npr. heparin), zviša kalij v serumu in zato ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Litij: pri sočasni uporabi litija in zaviralcev angiotenzinske konvertaze poročajo o reverzibilnem

povečanju serumske koncentracije litija in o toksičnosti. O podobnih učinkih do sedaj poročajo pri irbesartanu zelo redko. Zato se takšne kombinacije ne priporoča (glejte poglavje 4.4). Če je takšna kombinacija nedvoumno potrebna, se priporoča skrbno nadzorovanje serumske ravni litija.

Nesteroidna protivnetna zdravila: kadar sočasno jemljemo antagoniste angiotenzina II in nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID) (npr. selektivne COX-2 zaviralce, acetylsalicilno kislino (> 3 g dnevno) in neselektivne NSAID) lahko oslabi antihipertenzivni učinek.

Kot z zaviralci ACE, sočasna uporaba antagonistov angiotenzina II in NSAID lahko poveča tveganje za poslabšanje delovanja ledvic, vključno z možno akutno ledvično odpovedjo, in zvišanje kalija v plazmi, predvsem pri bolnikih z obstoječim oslabljenim delovanjem ledvic. Kombinacijo je predvsem pri starejših bolnikih treba uporabljati previdno. Bolniki morajo zaužiti primerno količino tekočine in po uvedbi sočasne uporabe je priporočljivo redno spremljanje delovanja ledvic.

Dodatni podatki o medsebojnem delovanju z irbesartanom: v kliničnih študijah hidroklorotiazid ne vpliva na farmakokinetiko irbesartana. Presnova irbesartana večinoma poteka preko CYP2C9 in v manjšem obsegu z glukuronidacijo. Opazili niso nobenih pomembnih farmakokinetičnih in farmakodinamičnih interakcij pri sočasni uporabi irbesartana in varfarina, zdravila, ki se presnavlja preko CYP2C9. Vpliva CYP2C9 induktorjev, kot je rifampicin, na farmakokinetiko irbesartana niso proučevali. Farmakokinetika digoksina se ob sočasnem dajanju irbesartana ni spremenila.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost:

Uporaba antagonistov angiotenzina II v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba antagonistov angiotenzina II je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti. Čeprav ni na voljo kontrolnih epidemioloških podatkov glede tveganja pri uporabi antagonistov angiotenzina II, lahko podobno tveganje obstaja tudi za to skupino zdravil. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonistom angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonistom angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost antagonistom angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3).

V primeru izpostavljenosti antagonistom angiotenzina II od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic.

Otroke, katerih matere so prejemale antagoniste angiotenzina II, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti pojava hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Dojenje:

Podatkov o uporabi zdravila Sabervel med dojenjem ni na voljo, zato uporaba zdravila Sabervel med dojenjem ni priporočljiva. Med dojenjem je treba dati prednost alternativnim oblikam zdravljenja z bolj poznanim profilom varnosti. To še posebej velja v času dojenja novorojencev ali nedonošenčkov.

Ni znano, ali se irbesartan ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko.

Razpoložljivi farmakodinamični/toksikološki podatki pri podganah kažejo na izločanje irbesartana ali njegovih presnovkov v mleko (za podrobnosti glejte poglavje 5.3).

Plodnost:

Irbesartan ni vplival na plodnost podgan in njihovih potomcev v odmerkih, ki so povzročili prve znake toksičnih učinkov pri starših (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Na podlagi farmakodinamičnih lastnosti ni verjetno, da bi irbesartan poslabšal to sposobnost. Pri upravljanju z vozili ali s stroji se mora upoštevati, da se med zdravljenjem lahko pojavita omotica ali utrujenost.

4.8 Neželeni učinki

V s placebom kontroliranih preskušanih z bolniki s hipertenzijo, se celotna pogostost neželenih dogodkov med skupinama z irbesartanom (56,2%) in placebom (56,5%) ni razlikovala. Prekinitev zaradi kateregakoli kliničnega ali laboratorijskega neželenega dogodka je bila pri bolnikih z irbesartanom manj pogosta (3,3%) kot pri bolnikih s placebom (4,5%). Pogostost neželenih dogodkov ni bila povezana z velikostjo odmerka (v mejah priporočenega odmerjanja), s spolom, starostjo, raso ali trajanjem zdravljenja.

Pri diabetičnih bolnikih z visokim krvnim tlakom z mikroalbuminurijo in normalnim delovanjem ledvic, so poročali o ortostatski omotici in ortostatski hipotenziji pri 0,5% bolnikov (to je občasno), a več kot pri placebu.

Sledeča tabela predstavlja neželene učinke zdravila o katerih so poročali v s placebom kontroliranih preskušanih, v katerih je sodelovalo 1.965 bolnikov z visokim krvnim tlakom, ki so prejeli irbesartan. Učinki označeni z zvezdico (*) se nanašajo na neželene učinke o katerih so dodatno poročali pri > 2% diabetičnih bolnikov z visokim krvnim tlakom s kronično ledvično insuficienco in izraženo proteinurijo in večjim deležem kot pri placebu.

Pogostnost spodaj naštetih neželenih učinkov je opredeljena po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/100$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$). V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni v zaporedju padajoče resnosti.

Prav tako so navedeni dodatni neželeni učinki, o katerih so poročali po pridobitvi dovoljenja za promet. Ti neželeni učinki izhajajo iz spontanah poročil.

Bolezni imunskega sistema:

Neznana: preobčutljivostne reakcije, kot so angioedem, izpuščaj, koprivnica

Presnovne in prehranske motnje:

Neznana: hiperkaliemija

Bolezni živčevja:

Pogosti: omotica, ortostatska omotica*

Neznana: vrtoglavica, glavobol

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta:

Neznana: tinitus

Srčne bolezni:

Občasni: tahikardija

Žilne bolezni:

Pogosti: ortostatska hipotenzija*

Občasni: rdečica

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:

Občasni: kašelj

Bolezni prebavil:

Pogosti: slabost/bruhanje
Občasni: driska, dispepsija/zgaga
Neznana: paragevzija

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:

Občasni: zlatenica
Neznana: hepatitis, motnje v delovanju jeter

Bolezni kože in podkožja:

Neznana: levkocitoklastični vaskulitis

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:

Pogosti: mišičnoskeletna bolečina*
Neznana: artralgiya, mialgiya (v nekaterih primerih sta bili povezani z zvišanjem ravni kreatin-kinaze v plazmi), mišični krči

Bolezni sečil:

Neznana: motnje v delovanju ledvic, vključno s primeri odpovedi ledvic pri ogroženih bolnikih (glejte poglavje 4.4)

Motnje reprodukcije in dojke:

Občasni: motnje spolnosti

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:

Pogosti: utrujenost
Občasni: bolečine v prsih

Preiskave:

Zelo pogosti: Hiperkaliemija* se je pojavljala pri diabetičnih bolnikih zdravljenih z irbesartanom pogosteje kot pri bolnikih, ki so dobivali placebo. Pri diabetičnih bolnikih z visokim krvnim tlakom z mikroalbuminurijo in normalno ledvično funkcijo, se je hiperkaliemija ($\geq 5,5$ mEq/l) pojavila pri 29,4% bolnikov, ki so prejeli 300 mg irbesartana in pri 22% bolnikov v skupini s placebom. Pri diabetičnih bolnikih z visokim krvnim tlakom s kronično ledvično insuficienco in izraženo proteinurijo, se je hiperkaliemija ($\geq 5,5$ mEq/l) pojavila pri 46,3% bolnikov, ki so dobivali irbesartan in pri 26,3% bolnikov v placebo skupini

Pogosti: pri bolnikih zdravljenih z irbesartanom so pogosto (1,7%) opazili pomembno povečanje plazemske kreatinin kinaze. Nobeno od teh povečanj ni bilo povezano s prepoznavnimi kliničnimi mišičnoskeletnimi pojavi. Pri 1,7% bolnikov z visokim krvnim tlakom z napredovalo diabetično ledvično boleznijo, ki so jih zdravili z irbesartanom, so opazili znižanje hemoglobina*, ki ni bilo klinično pomembno.

Pediatrična populacija:

Med randomiziranim preskušanjem pri 318 hipertenzivnih otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 16 let, so se med 3-tedensko dvojno slepo fazo pojavili naslednji neželeni učinki: glavobol (7,9%), hipotenzija (2,2%), omotica (1,9%), kašelj (0,9%). Med 26-tedenskim odprtim obdobjem tega preskušanja so bila najpogostejša laboratorijska odstopanja zvišanje kreatinina (6,5%) in zvišanje vrednosti kreatinin-kinaze (CK) pri 2% otrok.

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušnje pri odraslih, ki so bili 8 tednov izpostavljeni odmerkom do 900 mg/dan, niso odkrile

toksičnosti. Kot manifestacijo prevelikega odmerjanja je najverjetneje pričakovati hipotenzijo in tahikardijo; zaradi prevelikega odmerka se lahko pojavi tudi bradikarija. Specifični podatki o zdravljenju prevelikega odmerjanja z zdravilom Sabervel niso na voljo. Bolnika se mora skrbno nadzorovati, zdravljenje pa mora biti simptomatsko in podporno. Priporočeni ukrepi vključujejo sprožitev bruhanja in/ali izpiranje želodca. Aktivno oglje je lahko koristno pri zdravljenju prevelikega odmerjanja. Irbesartan se s hemodializo ne odstranjuje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antagonisti angiotenzina II, enokomponentna zdravila oznaka ATC: C09CA04.

Mehanizem delovanja: Irbesartan je močan, peroralno delujoč, selektivni antagonist receptorjev za angiotenzin II (tip AT₁). Pričakovani učinek je blokada vseh učinkov angiotenzina II, ki se prenašajo preko receptorja AT₁, ne glede na izvor ali sintezno pot angiotenzina-II. Selektivni antagonistični učinek na receptorje angiotenzina II (AT₁) povzroči povečanje plazemske ravni renina in angiotenzina II, in zmanjšanje plazemske koncentracije aldosterona. Na serumsko raven kalija sam irbesartan v priporočenih odmerkih ne vpliva značilno. Irbesartan ne zavira ACE (kininaze-II), to je encima, ki tvori angiotenzin II in tudi razgrajuje bradikinin v neučinkovite metabolite.

Za svojo učinkovitost irbesartan ne potrebuje metabolične aktivacije.

Klinična učinkovitost:

Hipertenzija

Irbesartan znižuje krvni tlak z minimalno spremembo srčnega utripa. Zmanjšanje krvnega tlaka je odvisno od odmerka pri enkratnih dnevni odmerkih in s tendenco doseganja platoja pri odmerkih večjih od 300 mg. Enkratni dnevni odmerki 150-300 mg v povprečju vseskozi (npr. 24 ur po odmerku) znižajo krvni tlak v ležečem ali sedečem položaju za 8-13/5-8 mmHg (sistolčni/diastolični) več, kot se zniža s placebom.

Največje znižanje krvnega tlaka je doseženo v 3-6 urah po jemanju zdravila. Antihipertenzivni učinek traja najmanj 24 ur. Po 24 urah je bilo zmanjšanje krvnega tlaka 60-70% ustreznega največjega diastoličnega in sistoličnega odziva na priporočeni odmerek. Enkratno dnevno odmerjanje 150 mg povzroči podoben celoten in povprečni 24-urni odziv kot dvakrat dnevno odmerjanje istega celotnega odmerka.

Učinek zdravila irbesartana na znižanje krvnega tlaka je viden po 1-2 tednih, največji učinek pa nastopi 4-6 tednov po začetku zdravljenja. Antihipertenzivni učinek se vzdržuje z dolgotrajno terapijo. Po ukinitvi terapije se krvni tlak postopno vrne na začetno vrednost. Ponovnega padca zvečanega krvnega tlaka niso opazili.

Učinki irbesartana in tiazidnih diuretikov na zniževanje krvnega tlaka se seštevajo. Pri bolnikih, ki niso zadostno kontrolirani s samim irbesartanom, se z dodatno uvedbo nizkega odmerka hidroklorotiazida (12,5 mg) enkrat dnevno, poleg enkrat dnevnega odmerka irbesartana, doseže nadaljnje s placebom-uravnano znižanje krvnega tlaka v celoti za 7-10/3-6 mmHg (sistolčni/ diastolični).

Spol in starost ne vplivata na učinkovitost irbesartana. Podobno kot pri drugih zdravilih, ki delujejo na sistem renin-angiotenzin, se temnopolti bolniki z visokim krvnim tlakom izrazito slabše odzivajo na monoterapijo z irbesartanom. Kadar se irbesartan uporablja sočasno z nizkim odmerkom hidroklorotiazida (npr. 12,5 mg dnevno), se antihipertenzivni odziv temnopolnih bolnikov z visokim krvnim tlakom približa odzivu belcev.

Na serumsko sečno kislino ali z urinom izločeno sečno kislino nima klinično pomembnega učinka.

Pediatrična populacija

Znižanje krvnega tlaka s ciljnimi titracijskimi odmerki irbesartana 0,5 mg/kg (nizki odmerek), 1,5 mg/kg (srednji odmerek) in 4,5 mg/kg (visoki odmerek) so v 3-tedenskem obdobju ocenili pri 318 ogroženih (diabetes, družinska anamneza hipertenzije) otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 16 let. Po koncu 3-tedenskega obdobja se je primarna spremenljivka učinkovitosti, najnižji sistolični krvni tlak

sede (SeSBP – seated systolic blood pressure), v primerjavi z izhodiščem znižala za povprečno 11,7 mmHg (nizki odmerek), 9,3 mmHg (srednji odmerek) oz. 13,2 mmHg (visoki odmerek). Razlike med temi odmerki niso bile značilne. Korigirana povprečna sprememba najnižjega diastoličnega krvnega tlaka sede (SeDBP – seated diastolic blood pressure) je bila 3,8 mmHg (nizki odmerek), 3,2 mmHg (srednji odmerek) oz. 5,6 mmHg (visoki odmerek). V naslednjih dveh tednih so bolnike ponovno randomizirali bodisi na zdravilno učinkovino bodisi na placebo; tistim, ki so dobivali placebo, se je SeSBP zvišal za 2,4 mmHg in SeDBP za 2,0 mmHg, medtem ko se je bolnikom na vseh odmerkih irbesartana SeSBP spremenil za +0,1 mmHg in SeDBP za -0,3 mmHg (glejte poglavje 4.2).

Hipertenzija in sladkorna bolezen tipa 2 z ledvično boleznijo

Preskušanje irbesartana pri diabetični nefropatiji "Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial" (IDNT) kaže, da irbesartan pri bolnikih s kronično ledvično insuficienco in izraženo proteinurijo zmanjša napredovanje ledvične bolezni. IDNT je bilo dvojno slepo, kontrolirano preskušanje vpliva irbesartana na obolevnost in smrtnost v primerjavi z amlodipinom in placebom. Pri 1.715 bolnikih z visokim krvnim tlakom z diabetesom tipa 2, proteinurijo ≥ 900 mg/dan in serumskim kreatininom 1,0-3,0 mg/dl, so raziskovali dolgotrajne učinke irbesartana (povprečje 2,6 let) na napredovanje ledvične bolezni in na celokupno smrtnost. Bolnikom so postopoma povečevali odmerek irbesartana od 75 mg do vzdrževalnega odmerka 300 mg, odmerek amlodipina od 2,5 do 10 mg, oziroma placeba, kot so ga prenesli. V vseh zdravljenih skupinah so bolniki običajno prejeli 2 do 4 antihipertenzive (diuretike, antagonist adrenergičnih receptorjev beta, antagonist adrenergičnih receptorjev alfa), da so dosegli ciljni krvni tlak, ki je bil $\leq 135/85$ mmHg, ali znižanje krvnega tlaka za najmanj 10 mmHg, če je bil začetni krvni tlak >160 mmHg. V placebo skupini je doseglo ciljni krvni tlak 60% bolnikov, v skupini z irbesartanom 76% in v skupini z amlodipinom 78%. Irbesartan je pomembno znižal tveganje za primarno povezan izid podvojitve serumskega kreatinina, zadnje faze ledvične bolezni (ESRD) in celokupne smrtnosti. Približno 33% bolnikov v skupini z irbesartanom je doseglo primarno povezan ledvični izid v primerjavi s 39% pri placebu in 41% v skupini z amlodipinom [20% relativno zmanjšanje tveganja v primerjavi s placebom ($p = 0,024$) in 23% relativno zmanjšanje tveganja v primerjavi z amlodipinom ($p = 0,006$)]. Pri podrobnem proučevanju posameznih komponent primarnega izida, niso opazili učinka na celokupno smrtnost, pač pa pozitivno tendenco pri zniževanju ESRD in pomembno zmanjšanje podvojitve serumskega kreatinina.

Učinke zdravljenja so proučevali pri podskupinah, sestavljenih glede na spol, raso, starost, trajanje sladkorne bolezni, začetno vrednost krvnega tlaka, serumski kreatinin in hitrost izločanja albuminov. V podskupinah z ženskami in temnopoltimi, ki so predstavljale 32% oziroma 26% celotne preiskovane populacije, ni bila dokazana koristnost irbesartana za ledvice, čeprav je meje zaupanja ne izključujejo. V sekundarnem izidu fatalnih in nefatalnih srčnožilnih dogodkov med tremi skupinami celotne populacije ni bilo razlik, čeprav je bilo opaziti povečano pogostost nefatalnih MI (miokardni infarkt) pri ženskah in zmanjšano pogostost nefatalnih MI pri moških v skupini z irbesartanom, v primerjavi s placebo skupino. Pri ženskah v skupini z irbesartanom so opazili v primerjavi z ženskami v skupini z amlodipinom povečano pogostost nefatalnih MI in kapi, medtem ko se je v celotni populaciji zmanjšalo število hospitalizacij zaradi odpovedi srca. Za te ugotovitve pri ženskah niso našli ustrezne razlage.

Preskušanje delovanja irbesartana na mikroalbuminurijo pri bolnikih z visokim krvnim tlakom z diabetesom melitusom tipa 2 (IRMA 2), je pokazalo, da pri bolnikih z mikroalbuminurijo, 300 mg irbesartana upočasni napredovanje do izražene proteinurije. IRMA 2 je dvojno slepa, s placebom kontrolirana raziskava smrtnosti pri 590 bolnikih z diabetesom tipa 2, mikroalbuminurijo (30-300 mg/dan) in normalno ledvično funkcijo (serumski kreatinin pri moških $\leq 1,5$ mg/dl, pri ženskah $<1,1$ mg/dl). V raziskavi so proučevali dolgotrajne učinke (2 leti) zdravila irbesartana na napredovanje v klinično proteinurijo (hitrost izločanja albuminov z urinom "urinary albumin excretion rate"-UAER >300 mg/dan in povečanje UAER-a najmanj za 30% začetne vrednosti). Ciljni krvni tlak je bil $\leq 135/85$ mmHg. Po potrebi, so za doseganje načrtovanega krvnega tlaka uporabljali dodatne antihipertenzive (brez zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev za angiotenzin II in dihidropiridinskih zaviralcev kalcija). Medtem ko so dosegli v vseh skupinah podoben krvni tlak, je manj oseb v skupini z irbesartanom 300 mg (5,2%) doseglo izid izražene proteinurije, kot v placebo skupini (14,9%) ali v skupini z irbesartanom 150 mg (9,7%) in s tem pokazalo 70% relativno zmanjšanje tveganja v primerjavi s placebom ($p = 0,0004$) pri višjem odmerku. V prvih treh mesecih zdravljenja niso opazili spremljajočega izboljšanja hitrosti glomerularne filtracije (GFR). Upočasnitev napredovanja v klinično

proteinurijo je bila vidna že v prvih treh mesecih in se je nadaljevala preko dveletnega obdobja. V skupini s 300 mg irbesartana je bila pogostejša (34%) regresija na normoalbuminurijo (<30 mg/dan), kot v placebo skupini (21%).

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z blokatorjem receptorjev angiotenzina II so raziskali v dveh velikih randomiziranih, kontroliranih preskušanjih: ONTARGET (ONGOING Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) in VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).

Študijo ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare končnih organov. Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo.

Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali kardiovaskularnih izidov ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opazili večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in blokatorje receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in blokatorjev receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Študija ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je preučevala koristi dodatka aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali blokatorjem receptorjev angiotenzina II pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, kardiovaskularno boleznijo ali obojim. Študija se je končala predčasno zaradi večjega tveganja za neželene izide. Kardiovaskularna smrt in možganska kap sta bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo. Tudi resni interesantni neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Irbesartan se po peroralni uporabi dobro absorbira: študije absolutne biološke razpoložljivosti so dale vrednosti približno 60-80%. Sočasen vnos hrane ne vpliva pomembno na biološko razpoložljivost irbesartana. Vežava na plazemske beljakovine je približno 96%, z zanemarljivo vežavo na krvne celice. Volumen porazdelitve je 53-93 litrov. Po peroralni ali intravenski uporabi ¹⁴C irbesartana, prispeva 80-85% radioaktivnosti v plazemskem obtoku nespremenjeni irbesartan. Irbesartan se presnavlja v jetrih s konjugacijo z glukuronidom in z oksidacijo. Glavni metabolit v obtoku je irbesartan glukuronid (približno 6%). *In vitro* študije kažejo, da se irbesartan primarno oksidira z citokrom P450 encimom CYP2C9; izoenzim CYP3A4 ima zanemarljiv učinek.

Irbesartan kaže linearno in z odmerkom sorazmerno farmakokinetiko v razponu odmerkov 10 do 600 mg. Pri odmerkih večjih od 600 mg (dvakrat več od priporočenega odmerka), so opazili nesorazmerno manjše povečanje peroralne absorpcije; mehanizem tega pojava ni pojasnjen. Največje plazemske koncentracije so dosežene 1,5-2 uri po peroralni uporabi. Celokupni telesni in ledvični očistek je 157-176 oziroma 3-3,5 ml/min. Končni razpolovni eliminacijski čas irbesartana je 11-15 ur. Ravnotežne koncentracije v plazmi so dosežene v 3 dneh po začetku enkrat-dnevnega režima odmerjanja. Omejeno kopičenje irbesartana (<20%) v plazmi so opazili ob ponovitvah enkrat-dnevnega odmerjanja. V študiji so opazili nekoliko večjo koncentracijo irbesartana pri bolnicah z visokim krvnim tlakom. Vendar pa ni bilo nobene razlike v razpolovnem času in kopičenju irbesartana. Prilaganje odmerka za bolnice ni potrebno. Vrednosti AUC in C_{max} irbesartana so bile pri starejših osebah (≥65 let) nekoliko večje kot pri mlajših (18-40 let). Vendar pa ni bilo pomembnih sprememb končnega razpolovnega časa. Prilaganje odmerka za starejše bolnike ni potrebno.

Irbesartan in njegovi metaboliti se izločajo tako z žolcem kot preko ledvic. Po peroralnem ali i.v. dajanju ¹⁴C irbesartana, se približno 20% radioaktivnosti izloči z urinom in preostanek z blatom. Manj kot 2% odmerka irbesartana se izloči z urinom v nespremenjeni obliki.

Pediatrična populacija

Farmakokinetiko irbesartana so ocenili pri 23 hipertenzivnih otrocih po uporabi posamičnega in večkratnih dnevnih odmerkov irbesartana (2 mg/kg) do največjega dnevnega odmerka 150 mg štiri

tedne. Od teh 23 otrok je bilo pri 21-ih farmakokinetiko možno primerjati s farmakokinetiko pri odraslih (dvanajst otrok starejših od 12 let, devet otrok starih od 6 do 12 let). Rezultati so pokazali, da so bili C_{max} , AUC in očistek primerljivi tistim pri odraslih, ki so dobivali 150 mg irbesartana na dan. Po ponavljajočem odmerjanju enkrat na dan so ugotovili omejeno kopičenje irbesartana (18%) v plazmi.

Ledvična okvara: farmakokinetični parametri irbesartana pri bolnikih z ledvično okvaro ali tistih na hemodializi, niso pomembno spremenjeni. Irbesartan se s hemodializo ne odstranjuje.

Jetrna okvara: pri bolnikih z lažjo do srednjo cirozo, farmakokinetični parametri irbesartana niso pomembno spremenjeni.

Raziskave z bolniki s hudo jetrno okvaro niso bile opravljene.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri klinično relevantnih odmerkih ni bilo dokazov o abnormalni sistemski ali na določen organ usmerjeni toksičnosti. V nekliničnih raziskavah o varnosti, so visoki odmerki irbesartana (≥ 250 mg/kg/dan pri podganah in ≥ 100 mg/kg/dan pri makako opicah) povzročili zmanjšanje parametrov rdečih krvnih celic (eritrociti, hemoglobin, hematokrit). Zelo visoki odmerki irbesartana (≥ 500 mg/kg/dan) so pri podganah in makako opicah sprožili degenerativne spremembe v ledvicah (kot so intersticijski nefritis, razširitev tubulov, bazofilni tubuli, povečana plazemska koncentracija sečnine in kreatinina), za katere domnevajo, da so sekundarne hipotenzivnim učinkom zdravila, ki vodi do zmanjšane pretoka v ledvicah. Poleg tega je irbesartan sprožil hiperplazijo/hipertrofijo jukstaklomerulnih celic (pri podganah pri ≥ 90 mg/kg/dan, pri makako opicah pri ≥ 10 mg/kg/dan). Za vse te spremembe se domneva, da so posledica farmakološkega delovanja irbesartana. Za terapevtske odmerke pri človeku kaže, da je hiperplazija/hipertrofija ledvičnih jukstaklomerulnih celic brez pomena.

O mutagenosti, klastogenosti ali karcinogenosti ni nobenih dokazov.

V študijah pri samcih in samicah podgan plodnost in sposobnost razmnoževanja nista bili prizadeti niti pri peroralnih odmerkih irbesartana, ki so pri starših povzročili toksične učinke (od 50 do 650 mg/kg/dan), vključno s pogini pri največjih odmerkih. Pomembnih učinkov na število rumenih teles, nidacijo ali preživetje zarodkov niso opazili. Irbesartan ni vplival na preživetje, razvoj ali sposobnost razmnoževanja potomcev. V študijah pri živalih so v zarodkih podgan in kunčjih samic odkrili z radioaktivnim izotopom označen irbesartan. Irbesartan se izloča z mlekom doječih podgan.

Poskusi na živalih z irbesartanom kažejo pri podganjih zarodkih prehodne toksične učinke (povečanje ledvično-medenične votline, razširjen sečevod ali podkožne edeme), ki izginejo po rojstvu. Pri zajčjih samicah so opazili splav ali zgodnjo resorpcijo pri odmerkih, pomembno toksičnih za samico, vključno s smrtjo. Pri podganah ali zajcih niso opazili teratogenih učinkov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

laktoza monohidrat

mikrokristalna celuloza

premreženi natrijev karmelozat

Brezvodni koloidni silicijev dioksid

hipromeloza

magnezijev stearat

Filmska obloga:

hipromeloza

titanov dioksid (E171)

makrogol 400

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatle s 28, 56, 90 ali 98 filmsko obloženimi tabletami: v PVC/PVDC-aluminija/PVDC.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve: 13 april 2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>

1. IME ZDRAVILA

Sabervel 150 mg filmsko obložene tablete.

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg irbesartana.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

40 mg laktoze monohidrata na filmsko obloženo tableto.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložene tablete

Bela, konkavna, okrogla, filmsko obložena tableta s premerom 9 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Sabervel je indicirano pri odraslih za zdravljenje esencialne hipertenzije.

Prav tako je indicirano za zdravljenje ledvične bolezni pri odraslih bolnikih s hipertenzijo in diabetesom tipa 2, kot del antihipertenzivnega režima zdravljenja z zdravili (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Običajni priporočeni začetni in vzdrževalni odmerek je 150 mg enkrat na dan, s hrano ali brez. Na splošno zagotavlja odmerek 150 mg zdravila Sabervel enkrat na dan boljši 24 urni nadzor krvnega tlaka kot 75 mg. Vendar pa je treba pretehtati možnost uvajanja zdravljenja s 75 mg, zlasti pri bolnikih na hemodializi in starejših od 75 let.

Pri bolnikih, kjer enkratni dnevni odmerek 150 mg zdravila Sabervel ne zadošča za nadzor krvnega tlaka, se lahko odmerek poveča na 300 mg ali uvede dodatni antihipertenziv (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1). In sicer, se je pri dodatni uvedbi diuretika, kot je hidroklorotiazid, pokazal sinergistični učinek z zdravilom Sabervel (glejte poglavje 4.5).

Pri bolnikih z visokim krvnim tlakom z diabetesom tipa 2 moramo zdravljenje začeti z enkratnim dnevnim odmerkom 150 mg irbesartana in ga postopno povečevati do 300 mg enkrat dnevno, kar je priporočeni vzdrževalni odmerek za zdravljenje ledvične bolezni.

Koristi zdravljenja z zdravilom Sabervel za ledvice pri bolnikih z visokim krvnim tlakom z diabetesom tipa 2 so pokazale študije, kjer so irbesartan uporabljali dodatno z drugimi antihipertenzivi, potrebnimi za doseganje ciljnega krvnega tlaka (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1).

Posebne skupine bolnikov

Ledvična okvara: bolnikom s prizadeto ledvično funkcijo odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih na hemodializi se mora pretehtati možnost uporabe nižjega začetnega odmerka (75 mg) (glejte poglavje 4.4).

Jetrna okvara: bolnikom z lažjo do srednje težko jetrno okvaro odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih

s hudo jetrno okvaro ni kliničnih izkušenj.

Starejši bolniki: čeprav je treba pretehtati možnost uporabe začetnega odmerka 75 mg pri bolnikih starejših od 75 let, običajno pri starejših prilagajanje odmerka ni potrebno.

Pediatrična populacija: varnost in učinkovitost zdravila Sabervel pri otrocih, starih od 0 do 18 let, nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 4.8, 5.1 in 5.2 vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov (glejte poglavje 6.1). Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

Sočasna uporaba zdravila Sabervel in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zmanjšan intravaskularni volumen: pri bolnikih, ki imajo zmanjšan volumen krvi in/ali pomanjkanje natrija zaradi intenzivnega zdravljenja z diuretiki, omejevanja vnosa soli s hrano, driske ali bruhanja, se lahko pojavi simptomatska hipotenzija, zlasti po prvem odmerku. Ta stanja se mora korigirati, preden se uporabi zdravilo Sabervel.

Renovaskularna hipertenzija: pri bolnikih z obojestransko stenozo ledvične arterije ali s stenozo arterije ene same delujoče ledvice, je pri uporabi zdravil z vplivom na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, povečano tveganje za hudo hipotenzijo in ledvično insuficienco. Čeprav to za zdravilo Sabervel ni dokazano, je treba podobne učinke pričakovati pri antagonistih receptorjev za angiotenzin II.

Ledvična okvara in presaditev ledvic: pri dajanju zdravila Sabervel bolnikom s prizadeto ledvično funkcijo se priporoča redno nadzorovanje ravni kalija in kreatinina v serumu. Glede uporabe zdravila Sabervel pri bolnikih po nedavni presaditvi ledvic ni nobenih izkušenj.

Bolniki z visokim krvnim tlakom z diabetesom tipa 2 in ledvično boleznijo: analiza rezultatov študije z bolniki z napredovalo ledvično boleznijo kaže, da učinki irbesartana tako na ledvične kot srčnožilne dogodke niso enotni znotraj podskupin. In sicer, so bili videti manj ugodni pri ženskah in pri ne-belcih (glejte poglavje 5.1).

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojna blokada sistema RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka. Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralcev ACE in blokatorjev receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Hiperkaliemija: kot pri drugih zdravilih, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, se lahko tudi med zdravljenjem z zdravilom Sabervel pojavi hiperkaliemija, zlasti ob prisotnosti ledvične okvare, izrazite proteinurije zaradi diabetične ledvične bolezni in/ali odpovedi srca. Pri ogroženih bolnikih se priporoča stalno spremljanje kalija v serumu (glejte poglavje 4.5).

Litij: sočasna uporaba zdravila Sabrel in litija ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Stenoza aortne in mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija: pri bolnikih, ki imajo aortne ali mitralne stenoze ali obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo, je tako kot pri drugih vazodilatatorjih, potrebna posebna previdnost.

Primarni aldosteronizem: bolniki s primarnim aldosteronizmom se na splošno ne odzivajo na antihipertenzive, ki delujejo preko inhibicije sistema renin-angiotenzin. Zato uporaba zdravila Sabrel ni priporočljiva.

Splošno: pri bolnikih, pri katerih sta žilni tonus in ledvična funkcija pretežno odvisna od delovanja sistema renin-angiotenzin-aldosteron (npr. bolniki s hudim kongestivnim srčnim odpovedovanjem ali primarnimi ledvičnimi boleznimi, vključno s stenozo ledvične arterije), je zdravljenje z zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE) ali antagonisti angiotenzina II, ki vplivajo na ta sistem, povezano z akutno hipotenzijo, azotemijo, oligurijo ali v redkih primerih z akutno odpovedjo ledvic. Kot pri vseh antihipertenzivih, ima lahko izrazito zmanjšanje krvnega tlaka pri bolnikih z ishemično kardiopatijo ali ishemično srčnožilno boleznijo za posledico miokardni infarkt ali kap.

Kot so že opazili pri zaviralcih ACE, so irbesartan in drugi antagonisti angiotenzina izrazito manj učinkoviti pri zniževanju krvnega tlaka pri temnopoltih ljudeh kot pri drugih ne-temnopoltih, verjetno zaradi večje prevalence stanj z nizko vrednostjo renina pri temnopoltih bolnikih z visokim krvnim tlakom (glejte poglavje 5.1).

Nosečnost: Zdravljenja z antagonisti angiotenzina II se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonisti angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonisti angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Laktoza: to zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Pediatrična populacija: irbesartan so raziskovali pri pediatričnih bolnikih, starih od 6 do 16 let, vendar trenutni podatki ne zadoščajo za podporo podaljšane uporabe pri otrocih, dokler ne bo na voljo dodatnih podatkov (glejte poglavja 4.8, 5.1 in 5.2).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Diuretiki in drugi antihipertenzivi: drugi antihipertenzivi lahko povečajo hipotenzivni učinek irbesartana; vendar pa so zdravilo irbesartana varno uporabljali z drugimi antihipertenzivi, kot so antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, zaviralci kalcijevih kanalčkov z dolgotrajnim delovanjem in tiazidnimi diuretiki. Predhodno zdravljenje z visokimi odmerki diuretikov lahko povzroči zmanjšanje volumna in tveganje za hipotenzijo ob uvedbi zdravljenja z zdravilom Sabrel (glejte poglavje 4.4).

Podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povezana z večjo pogostnostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšanega delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).

Dodatki kalija in diuretiki, ki varčujejo s kalijem: na podlagi izkušenj z drugimi zdravili, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin, lahko sočasna uporaba diuretikov, ki varčujejo s kalijem, dodatkov kalija, nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali drugih zdravil, ki lahko povečajo koncentracijo kalija v serumu (npr. heparin), zviša kalij v serumu in zato ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Litij: pri sočasni uporabi litija in zaviralcev angiotenzinske konvertaze poročajo o reverzibilnem

povečanju serumske koncentracije litija in o toksičnosti. O podobnih učinkih do sedaj poročajo pri irbesartanu zelo redko. Zato se takšne kombinacije ne priporoča (glejte poglavje 4.4). Če je takšna kombinacija nedvoumno potrebna, se priporoča skrbno nadzorovanje serumske ravni litija.

Nesteroidna protivnetna zdravila: kadar sočasno jemljemo antagoniste angiotenzina II in nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID) (npr. selektivne COX-2 zaviralce, acetilsalicilno kislino (> 3 g dnevno) in neselektivne NSAID) lahko oslabi antihipertenzivni učinek.

Kot z zaviralci ACE, sočasna uporaba antagonistov angiotenzina II in NSAID lahko poveča tveganje za poslabšanje delovanja ledvic, vključno z možno akutno ledvično odpovedjo, in zvišanje kalija v plazmi, predvsem pri bolnikih z obstoječim oslabljenim delovanjem ledvic. Kombinacijo je predvsem pri starejših bolnikih treba uporabljati previdno. Bolniki morajo zaužiti primerno količino tekočine in po uvedbi sočasne uporabe je priporočljivo redno spremljanje delovanja ledvic.

Dodatni podatki o medsebojnem delovanju z irbesartanom: v kliničnih študijah hidroklorotiazid ne vpliva na farmakokinetiko irbesartana. Presnova irbesartana večinoma poteka preko CYP2C9 in v manjšem obsegu z glukuronidacijo. Opazili niso nobenih pomembnih farmakokinetičnih in farmakodinamičnih interakcij pri sočasni uporabi irbesartana in varfarina, zdravila, ki se presnavlja preko CYP2C9. Vpliva CYP2C9 induktorjev, kot je rifampicin, na farmakokinetiko irbesartana niso proučevali. Farmakokinetika digoksina se ob sočasnem dajanju irbesartana ni spremenila.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost:

Uporaba antagonistov angiotenzina II v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba antagonistov angiotenzina II je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti. Čeprav ni na voljo kontrolnih epidemioloških podatkov glede tveganja pri uporabi antagonistov angiotenzina II, lahko podobno tveganje obstaja tudi za to skupino zdravil. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonistom angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonistom angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost antagonistom angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3).

V primeru izpostavljenosti antagonistom angiotenzina II od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic.

Otroke, katerih matere so prejemale antagoniste angiotenzina II, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti pojava hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Dojenje:

Podatkov o uporabi zdravila Sabervel med dojenjem ni na voljo, zato uporaba zdravila Sabervel med dojenjem ni priporočljiva. Med dojenjem je treba dati prednost alternativnim oblikam zdravljenja z bolj poznanim profilom varnosti. To še posebej velja v času dojenja novorojencev ali nedonošenčkov.

Ni znano, ali se irbesartan ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko.

Razpoložljivi farmakodinamični/toksikološki podatki pri podganah kažejo na izločanje irbesartana ali njegovih presnovkov v mleko (za podrobnosti glejte poglavje 5.3).

Plodnost:

Irbesartan ni vplival na plodnost podgan in njihovih potomcev v odmerkih, ki so povzročili prve znake toksičnih učinkov pri starših (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Na podlagi farmakodinamičnih lastnosti ni verjetno, da bi irbesartan poslabšal to sposobnost. Pri upravljanju z vozili ali s stroji se mora upoštevati, da se med zdravljenjem lahko pojavita omotica ali utrujenost.

4.8 Neželeni učinki

V s placebom kontroliranih preskušanih z bolniki s hipertenzijo, se celotna pogostost neželenih dogodkov med skupinama z irbesartanom (56,2%) in placebom (56,5%) ni razlikovala. Prekinitev zaradi kateregakoli kliničnega ali laboratorijskega neželenega dogodka je bila pri bolnikih z irbesartanom manj pogosta (3,3%) kot pri bolnikih s placebom (4,5%). Pogostost neželenih dogodkov ni bila povezana z velikostjo odmerka (v mejah priporočenega odmerjanja), s spolom, starostjo, raso ali trajanjem zdravljenja.

Pri diabetičnih bolnikih z visokim krvnim tlakom z mikroalbuminurijo in normalnim delovanjem ledvic, so poročali o ortostatski omotici in ortostatski hipotenziji pri 0,5% bolnikov (to je občasno), a več kot pri placebu.

Sledeča tabela predstavlja neželene učinke zdravila o katerih so poročali v s placebom kontroliranih preskušanih, v katerih je sodelovalo 1.965 bolnikov z visokim krvnim tlakom, ki so prejeli irbesartan. Učinki označeni z zvezdico (*) se nanašajo na neželene učinke o katerih so dodatno poročali pri > 2% diabetičnih bolnikov z visokim krvnim tlakom s kronično ledvično insuficienco in izraženo proteinurijo in večjim deležem kot pri placebu.

Pogostnost spodaj naštetih neželenih učinkov je opredeljena po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/100$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$). V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni v zaporedju padajoče resnosti.

Prav tako so navedeni dodatni neželeni učinki, o katerih so poročali po pridobitvi dovoljenja za promet. Ti neželeni učinki izhajajo iz spontanah poročil.

Bolezni imunskega sistema:

Neznana: preobčutljivostne reakcije, kot so angioedem, izpuščaj, koprivnica

Presnovne in prehranske motnje:

Neznana: hiperkaliemija

Bolezni živčevja:

Pogosti: omotica, ortostatska omotica*

Neznana: vrtoglavica, glavobol

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta:

Neznana: tinitus

Srčne bolezni:

Občasni: tahikardija

Žilne bolezni:

Pogosti: ortostatska hipotenzija*

Občasni: rdečica

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:

Občasni: kašelj

Bolezni prebavil:

Pogosti: slabost/bruhanje
Občasni: driska, dispepsija/zgaga
Neznana: paragevzija

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:

Občasni: zlatenica
Neznana: hepatitis, motnje v delovanju jeter

Bolezni kože in podkožja:

Neznana: levkocitoklastični vaskulitis

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:

Pogosti: mišičnoskeletna bolečina*
Neznana: artralgiya, mialgiya (v nekaterih primerih sta bili povezani z zvišanjem ravni kreatin-kinaze v plazmi), mišični krči

Bolezni sečil:

Neznana: motnje v delovanju ledvic, vključno s primeri odpovedi ledvic pri ogroženih bolnikih (glejte poglavje 4.4)

Motnje reprodukcije in dojke:

Občasni: motnje spolnosti

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:

Pogosti: utrujenost
Občasni: bolečine v prsih

Preiskave:

Zelo pogosti: Hiperkaliemija* se je pojavljala pri diabetičnih bolnikih zdravljenih z irbesartanom pogosteje kot pri bolnikih, ki so dobivali placebo. Pri diabetičnih bolnikih z visokim krvnim tlakom z mikroalbuminurijo in normalno ledvično funkcijo, se je hiperkaliemija ($\geq 5,5$ mEq/l) pojavila pri 29,4% bolnikov, ki so prejeli 300 mg irbesartana in pri 22% bolnikov v skupini s placebo. Pri diabetičnih bolnikih z visokim krvnim tlakom s kronično ledvično insuficienco in izraženo proteinurijo, se je hiperkaliemija ($\geq 5,5$ mEq/l) pojavila pri 46,3% bolnikov, ki so dobivali irbesartan in pri 26,3% bolnikov v placebo skupini

Pogosti: pri bolnikih zdravljenih z irbesartanom so pogosto (1,7%) opazili pomembno povečanje plazemske kreatinin kinaze. Nobeno od teh povečanj ni bilo povezano s prepoznavnimi kliničnimi mišičnoskeletnimi pojavi. Pri 1,7% bolnikov z visokim krvnim tlakom z napredovalo diabetično ledvično boleznijo, ki so jih zdravili z irbesartanom, so opazili znižanje hemoglobina*, ki ni bilo klinično pomembno.

Pediatrična populacija:

Med randomiziranim preskušanjem pri 318 hipertenzivnih otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 16 let, so se med 3-tedensko dvojno slepo fazo pojavili naslednji neželeni učinki: glavobol (7,9%), hipotenzija (2,2%), omotica (1,9%), kašelj (0,9%). Med 26-tedenskim odprtim obdobjem tega preskušanja so bila najpogostejša laboratorijska odstopanja zvišanje kreatinina (6,5%) in zvišanje vrednosti kreatinin-kinaze (CK) pri 2% otrok.

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušnje pri odraslih, ki so bili 8 tednov izpostavljeni odmerkom do 900 mg/dan, niso odkrile

toksičnosti. Kot manifestacijo prevelikega odmerjanja je najverjetneje pričakovati hipotenzijo in tahikardijo; zaradi prevelikega odmerka se lahko pojavi tudi bradikarija. Specifični podatki o zdravljenju prevelikega odmerjanja z zdravilom Sabervel niso na voljo. Bolnika se mora skrbno nadzorovati, zdravljenje pa mora biti simptomatsko in podporno. Priporočeni ukrepi vključujejo sprožitev bruhanja in/ali izpiranje želodca. Aktivno oglje je lahko koristno pri zdravljenju prevelikega odmerjanja. Irbesartan se s hemodializo ne odstranjuje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antagonisti angiotenzina II, enokomponentna zdravila oznaka ATC: C09CA04.

Mehanizem delovanja: Irbesartan je močan, peroralno delujoč, selektivni antagonist receptorjev za angiotenzin II (tip AT₁). Pričakovani učinek je blokada vseh učinkov angiotenzina II, ki se prenašajo preko receptorja AT₁, ne glede na izvor ali sintezno pot angiotenzina-II. Selektivni antagonistični učinek na receptorje angiotenzina II (AT₁) povzroči povečanje plazemske ravni renina in angiotenzina II, in zmanjšanje plazemske koncentracije aldosterona. Na serumsko raven kalija sam irbesartan v priporočenih odmerkih ne vpliva značilno. Irbesartan ne zavira ACE (kininaze-II), to je encima, ki tvori angiotenzin II in tudi razgrajuje bradikinin v neučinkovite metabolite.

Za svojo učinkovitost irbesartan ne potrebuje metabolične aktivacije.

Klinična učinkovitost:

Hipertenzija

Irbesartan znižuje krvni tlak z minimalno spremembo srčnega utripa. Zmanjšanje krvnega tlaka je odvisno od odmerka pri enkratnih dnevni odmerkih in s tendenco doseganja platoja pri odmerkih večjih od 300 mg. Enkratni dnevni odmerki 150-300 mg v povprečju vseskozi (npr. 24 ur po odmerku) znižajo krvni tlak v ležečem ali sedečem položaju za 8-13/5-8 mmHg (sistolčni/diastolični) več, kot se zniža s placebom.

Največje znižanje krvnega tlaka je doseženo v 3-6 urah po jemanju zdravila. Antihipertenzivni učinek traja najmanj 24 ur. Po 24 urah je bilo zmanjšanje krvnega tlaka 60-70% ustreznega največjega diastoličnega in sistoličnega odziva na priporočeni odmerek. Enkratno dnevno odmerjanje 150 mg povzroči podoben celoten in povprečni 24-urni odziv kot dvakrat dnevno odmerjanje istega celotnega odmerka.

Učinek zdravila irbesartana na znižanje krvnega tlaka je viden po 1-2 tednih, največji učinek pa nastopi 4-6 tednov po začetku zdravljenja. Antihipertenzivni učinek se vzdržuje z dolgotrajno terapijo. Po ukinitvi terapije se krvni tlak postopno vrne na začetno vrednost. Ponovnega padca zvečanega krvnega tlaka niso opazili.

Učinki irbesartana in tiazidnih diuretikov na zniževanje krvnega tlaka se seštevajo. Pri bolnikih, ki niso zadostno kontrolirani s samim irbesartanom, se z dodatno uvedbo nizkega odmerka hidroklorotiazida (12,5 mg) enkrat dnevno, poleg enkrat dnevnega odmerka irbesartana, doseže nadaljnje s placebom-uravnano znižanje krvnega tlaka v celoti za 7-10/3-6 mmHg (sistolčni/ diastolični).

Spol in starost ne vplivata na učinkovitost irbesartana. Podobno kot pri drugih zdravilih, ki delujejo na sistem renin-angiotenzin, se temnopolti bolniki z visokim krvnim tlakom izrazito slabše odzivajo na monoterapijo z irbesartanom. Kadar se irbesartan uporablja sočasno z nizkim odmerkom hidroklorotiazida (npr. 12,5 mg dnevno), se antihipertenzivni odziv temnopolnih bolnikov z visokim krvnim tlakom približa odzivu belcev.

Na serumsko sečno kislino ali z urinom izločeno sečno kislino nima klinično pomembnega učinka.

Pediatrična populacija

Znižanje krvnega tlaka s ciljnimi titracijskimi odmerki irbesartana 0,5 mg/kg (nizki odmerek), 1,5 mg/kg (srednji odmerek) in 4,5 mg/kg (visoki odmerek) so v 3-tedenskem obdobju ocenili pri 318 ogroženih (diabetes, družinska anamneza hipertenzije) otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 16 let. Po koncu 3-tedenskega obdobja se je primarna spremenljivka učinkovitosti, najnižji sistolični krvni tlak

sede (SeSBP – seated systolic blood pressure), v primerjavi z izhodiščem znižala za povprečno 11,7 mmHg (nizki odmerek), 9,3 mmHg (srednji odmerek) oz. 13,2 mmHg (visoki odmerek). Razlike med temi odmerki niso bile značilne. Korigirana povprečna sprememba najnižjega diastoličnega krvnega tlaka sede (SeDBP – seated diastolic blood pressure) je bila 3,8 mmHg (nizki odmerek), 3,2 mmHg (srednji odmerek) oz. 5,6 mmHg (visoki odmerek). V naslednjih dveh tednih so bolnike ponovno randomizirali bodisi na zdravilno učinkovino bodisi na placebo; tistim, ki so dobivali placebo, se je SeSBP zvišal za 2,4 mmHg in SeDBP za 2,0 mmHg, medtem ko se je bolnikom na vseh odmerkih irbesartana SeSBP spremenil za +0,1 mmHg in SeDBP za -0,3 mmHg (glejte poglavje 4.2).

Hipertenzija in sladkorna bolezen tipa 2 z ledvično boleznijo

Preskušanje irbesartana pri diabetični nefropatiji "Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial" (IDNT) kaže, da irbesartan pri bolnikih s kronično ledvično insuficienco in izraženo proteinurijo zmanjša napredovanje ledvične bolezni. IDNT je bilo dvojno slepo, kontrolirano preskušanje vpliva irbesartana na obolevnost in smrtnost v primerjavi z amlodipinom in placebom. Pri 1.715 bolnikih z visokim krvnim tlakom z diabetesom tipa 2, proteinurijo ≥ 900 mg/dan in serumskim kreatininom 1,0-3,0 mg/dl, so raziskovali dolgotrajne učinke irbesartana (povprečje 2,6 let) na napredovanje ledvične bolezni in na celokupno smrtnost. Bolnikom so postopoma povečevali odmerek irbesartana od 75 mg do vzdrževalnega odmerka 300 mg, odmerek amlodipina od 2,5 do 10 mg, oziroma placeba, kot so ga prenesli. V vseh zdravljenih skupinah so bolniki običajno prejeli 2 do 4 antihipertenzive (diuretike, antagonist adrenergičnih receptorjev beta, antagonist adrenergičnih receptorjev alfa), da so dosegli ciljni krvni tlak, ki je bil $\leq 135/85$ mmHg, ali znižanje krvnega tlaka za najmanj 10 mmHg, če je bil začetni krvni tlak >160 mmHg. V placebo skupini je doseglo ciljni krvni tlak 60% bolnikov, v skupini z irbesartanom 76% in v skupini z amlodipinom 78%. Irbesartan je pomembno znižal tveganje za primarno povezan izid podvojitve serumskega kreatinina, zadnje faze ledvične bolezni (ESRD) in celokupne smrtnosti. Približno 33% bolnikov v skupini z irbesartanom je doseglo primarno povezan ledvični izid v primerjavi s 39% pri placebu in 41% v skupini z amlodipinom [20% relativno zmanjšanje tveganja v primerjavi s placebom ($p = 0,024$) in 23% relativno zmanjšanje tveganja v primerjavi z amlodipinom ($p = 0,006$)]. Pri podrobnem proučevanju posameznih komponent primarnega izida, niso opazili učinka na celokupno smrtnost, pač pa pozitivno tendenco pri zniževanju ESRD in pomembno zmanjšanje podvojitve serumskega kreatinina.

Učinke zdravljenja so proučevali pri podskupinah, sestavljenih glede na spol, raso, starost, trajanje sladkorne bolezni, začetno vrednost krvnega tlaka, serumski kreatinin in hitrost izločanja albuminov. V podskupinah z ženskami in temnopoltimi, ki so predstavljale 32% oziroma 26% celotne preiskovane populacije, ni bila dokazana koristnost irbesartana za ledvice, čeprav je meje zaupanja ne izključujejo. V sekundarnem izidu fatalnih in nefatalnih srčnožilnih dogodkov med tremi skupinami celotne populacije ni bilo razlik, čeprav je bilo opaziti povečano pogostost nefatalnih MI (miokardni infarkt) pri ženskah in zmanjšano pogostost nefatalnih MI pri moških v skupini z irbesartanom, v primerjavi s placebo skupino. Pri ženskah v skupini z irbesartanom so opazili v primerjavi z ženskami v skupini z amlodipinom povečano pogostost nefatalnih MI in kapi, medtem ko se je v celotni populaciji zmanjšalo število hospitalizacij zaradi odpovedi srca. Za te ugotovitve pri ženskah niso našli ustrezne razlage.

Preskušanje delovanja irbesartana na mikroalbuminurijo pri bolnikih z visokim krvnim tlakom z diabetesom melitusom tipa 2 (IRMA 2), je pokazalo, da pri bolnikih z mikroalbuminurijo, 300 mg irbesartana upočasni napredovanje do izražene proteinurije. IRMA 2 je dvojno slepa, s placebom kontrolirana raziskava smrtnosti pri 590 bolnikih z diabetesom tipa 2, mikroalbuminurijo (30-300 mg/dan) in normalno ledvično funkcijo (serumski kreatinin pri moških $\leq 1,5$ mg/dl, pri ženskah $<1,1$ mg/dl). V raziskavi so proučevali dolgotrajne učinke (2 leti) zdravila irbesartana na napredovanje v klinično proteinurijo (hitrost izločanja albuminov z urinom "urinary albumin excretion rate"-UAER >300 mg/dan in povečanje UAER-a najmanj za 30% začetne vrednosti). Ciljni krvni tlak je bil $\leq 135/85$ mmHg. Po potrebi, so za doseganje načrtovanega krvnega tlaka uporabljali dodatne antihipertenzive (brez zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev za angiotenzin II in dihidropiridinskih zaviralcev kalcija). Medtem ko so dosegli v vseh skupinah podoben krvni tlak, je manj oseb v skupini z irbesartanom 300 mg (5,2%) doseglo izid izražene proteinurije, kot v placebo skupini (14,9%) ali v skupini z irbesartanom 150 mg (9,7%) in s tem pokazalo 70% relativno zmanjšanje tveganja v primerjavi s placebom ($p = 0,0004$) pri višjem odmerku. V prvih treh mesecih zdravljenja niso opazili spremljajočega izboljšanja hitrosti glomerularne filtracije (GFR). Upočasnitev napredovanja v klinično

proteinurijo je bila vidna že v prvih treh mesecih in se je nadaljevala preko dveletnega obdobja. V skupini s 300 mg zdravila irbesartana je bila pogostejša (34%) regresija na normoalbuminurijo (<30 mg/dan), kot v placebo skupini (21%).

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z blokatorjem receptorjev angiotenzina II so raziskali v dveh velikih randomiziranih, kontroliranih preskušanjih: ONTARGET (ONGOING Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) in VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).

Študijo ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare končnih organov. Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo.

Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali kardiovaskularnih izidov ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opazili večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in blokatorje receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in blokatorjev receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Študija ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je preučevala koristi dodatka aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali blokatorjem receptorjev angiotenzina II pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, kardiovaskularno boleznijo ali obojim. Študija se je končala predčasno zaradi večjega tveganja za neželene izide. Kardiovaskularna smrt in možganska kap sta bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo. Tudi resni interesantni neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Irbesartan se po peroralni uporabi dobro absorbira: študije absolutne biološke razpoložljivosti so dale vrednosti približno 60-80%. Sočasen vnos hrane ne vpliva pomembno na biološko razpoložljivost irbesartana. Vežava na plazemske beljakovine je približno 96%, z zanemarljivo vežavo na krvne celice. Volumen porazdelitve je 53-93 litrov. Po peroralni ali intravenski uporabi ^{14}C irbesartana, prispeva 80-85% radioaktivnosti v plazemskem obtoku nespremenjeni irbesartan. Irbesartan se presnavlja v jetrih s konjugacijo z glukuronidom in z oksidacijo. Glavni metabolit v obtoku je irbesartan glukuronid (približno 6%). *In vitro* študije kažejo, da se irbesartan primarno oksidira z citokrom P450 encimom CYP2C9; izoenzim CYP3A4 ima zanemarljiv učinek.

Irbesartan kaže linearno in z odmerkom sorazmerno farmakokinetiko v razponu odmerkov 10 do 600 mg. Pri odmerkih večjih od 600 mg (dvakrat več od priporočenega odmerka), so opazili nesorazmerno manjše povečanje peroralne absorpcije; mehanizem tega pojava ni pojasnjen. Največje plazemske koncentracije so dosežene 1,5-2 uri po peroralni uporabi. Celokupni telesni in ledvični očistek je 157-176 oziroma 3-3,5 ml/min. Končni razpolovni eliminacijski čas irbesartana je 11-15 ur. Ravnotežne koncentracije v plazmi so dosežene v 3 dneh po začetku enkrat-dnevnega režima odmerjanja. Omejeno kopičenje irbesartana (<20%) v plazmi so opazili ob ponovitvah enkrat-dnevnega odmerjanja. V študiji so opazili nekoliko večjo koncentracijo irbesartana pri bolnicah z visokim krvnim tlakom. Vendar pa ni bilo nobene razlike v razpolovnem času in kopičenju irbesartana. Prilaganje odmerka za bolnice ni potrebno. Vrednosti AUC in C_{max} irbesartana so bile pri starejših osebah (≥ 65 let) nekoliko večje kot pri mlajših (18-40 let). Vendar pa ni bilo pomembnih sprememb končnega razpolovnega časa. Prilaganje odmerka za starejše bolnike ni potrebno.

Irbesartan in njegovi metaboliti se izločajo tako z žolcem kot preko ledvic. Po peroralnem ali i.v. dajanju ^{14}C irbesartana, se približno 20% radioaktivnosti izloči z urinom in preostanek z blatom. Manj kot 2% odmerka irbesartana se izloči z urinom v nespremenjeni obliki.

Pediatrična populacija

Farmakokinetiko irbesartana so ocenili pri 23 hipertenzivnih otrocih po uporabi posamičnega in večkratnih dnevnih odmerkov irbesartana (2 mg/kg) do največjega dnevnega odmerka 150 mg štiri

tedne. Od teh 23 otrok je bilo pri 21-ih farmakokinetiko možno primerjati s farmakokinetiko pri odraslih (dvanajst otrok starejših od 12 let, devet otrok starih od 6 do 12 let). Rezultati so pokazali, da so bili C_{max} , AUC in očistek primerljivi tistim pri odraslih, ki so dobivali 150 mg irbesartana na dan. Po ponavljajočem odmerjanju enkrat na dan so ugotovili omejeno kopičenje irbesartana (18%) v plazmi.

Ledvična okvara: farmakokinetični parametri irbesartana pri bolnikih z ledvično okvaro ali tistih na hemodializi, niso pomembno spremenjeni. Irbesartan se s hemodializo ne odstranjuje.

Jetrna okvara: pri bolnikih z lažjo do srednjo cirozo, farmakokinetični parametri irbesartana niso pomembno spremenjeni.

Raziskave z bolniki s hudo jetrno okvaro niso bile opravljene.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri klinično relevantnih odmerkih ni bilo dokazov o abnormalni sistemski ali na določen organ usmerjeni toksičnosti. V nekliničnih raziskavah o varnosti, so visoki odmerki irbesartana (≥ 250 mg/kg/dan pri podganah in ≥ 100 mg/kg/dan pri makako opicah) povzročili zmanjšanje parametrov rdečih krvnih celic (eritrociti, hemoglobin, hematokrit). Zelo visoki odmerki irbesartana (≥ 500 mg/kg/dan) so pri podganah in makako opicah sprožili degenerativne spremembe v ledvicah (kot so intersticijski nefritis, razširitev tubulov, bazofilni tubuli, povečana plazemska koncentracija sečnine in kreatinina), za katere domnevajo, da so sekundarne hipotenzivnim učinkom zdravila, ki vodi do zmanjšane pretoka v ledvicah. Poleg tega je irbesartan sprožil hiperplazijo/hipertrofijo jukstaklomerulnih celic (pri podganah pri ≥ 90 mg/kg/dan, pri makako opicah pri ≥ 10 mg/kg/dan). Za vse te spremembe se domneva, da so posledica farmakološkega delovanja irbesartana. Za terapevtske odmerke pri človeku kaže, da je hiperplazija/hipertrofija ledvičnih jukstaklomerulnih celic brez pomena.

O mutagenosti, klastogenosti ali karcinogenosti ni nobenih dokazov.

V študijah pri samcih in samicah podgan plodnost in sposobnost razmnoževanja nista bili prizadeti niti pri peroralnih odmerkih irbesartana, ki so pri starših povzročili toksične učinke (od 50 do 650 mg/kg/dan), vključno s pogini pri največjih odmerkih. Pomembnih učinkov na število rumenih teles, nidacijo ali preživetje zarodkov niso opazili. Irbesartan ni vplival na preživetje, razvoj ali sposobnost razmnoževanja potomcev. V študijah pri živalih so v zarodkih podgan in kunčjih samic odkrili z radioaktivnim izotopom označen irbesartan. Irbesartan se izloča z mlekom doječih podgan.

Poskusi na živalih z irbesartanom kažejo pri podganjih zarodkih prehodne toksične učinke (povečanje ledvično-medenične votline, razširjen sečevod ali podkožne edeme), ki izginejo po rojstvu. Pri zajčjih samicah so opazili splav ali zgodnjo resorpcijo pri odmerkih, pomembno toksičnih za samico, vključno s smrtjo. Pri podganah ali zajcih niso opazili teratogenih učinkov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

laktoza monohidrat

mikrokristalna celuloza

premreženi natrijev karmelozat

Brezvodni koloidni silicijev dioksid

hipromeloza

magnezijev stearat

Filmska obloga:

hipromeloza

titanov dioksid (E171)

makrogol 400

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatle s 28, 56, 90 ali 98 filmsko obloženimi tabletami: v PVC/PVDC-aluminija/PVDC.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve: 13 april 2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>

1. IME ZDRAVILA

Sabervel 300 mg filmsko obložene tablete.

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 300 mg irbesartana.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

80 mg laktoze monohidrata na filmsko obloženo tableto.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložene tablete

Bela, konkavna, okrogla, filmsko obložena tableta s 11 premerom mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Sabervel je indicirano pri odraslih za zdravljenje esencialne hipertenzije.

Prav tako je indicirano za zdravljenje ledvične bolezni pri odraslih bolnikih s hipertenzijo in diabetesom tipa 2, kot del antihipertenzivnega režima zdravljenja z zdravili (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Običajni priporočeni začetni in vzdrževalni odmerek je 150 mg enkrat na dan, s hrano ali brez. Na splošno zagotavlja odmerek 150 mg zdravila Sabervel enkrat na dan boljši 24 urni nadzor krvnega tlaka kot 75 mg. Vendar pa je treba pretehtati možnost uvajanja zdravljenja s 75 mg, zlasti pri bolnikih na hemodializi in starejših od 75 let.

Pri bolnikih, kjer enkratni dnevni odmerek 150 mg zdravila Sabervel ne zadošča za nadzor krvnega tlaka, se lahko odmerek poveča na 300 mg ali uvede dodatni antihipertenziv (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1). In sicer, se je pri dodatni uvedbi diuretika, kot je hidroklorotiazid, pokazal sinergistični učinek z zdravilom Sabervel (glejte poglavje 4.5).

Pri bolnikih z visokim krvnim tlakom z diabetesom tipa 2 moramo zdravljenje začeti z enkratnim dnevnim odmerkom 150 mg irbesartana in ga postopno povečevati do 300 mg enkrat dnevno, kar je priporočeni vzdrževalni odmerek za zdravljenje ledvične bolezni.

Koristi zdravljenja z zdravilom Sabervel za ledvice pri bolnikih z visokim krvnim tlakom z diabetesom tipa 2 so pokazale študije, kjer so irbesartan uporabljali dodatno z drugimi antihipertenzivi, potrebnimi za doseganje ciljnega krvnega tlaka (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1).

Posebne skupine bolnikov

Ledvična okvara: bolnikom s prizadeto ledvično funkcijo odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih na hemodializi se mora pretehtati možnost uporabe nižjega začetnega odmerka (75 mg) (glejte poglavje 4.4).

Jetrna okvara: bolnikom z lažjo do srednje težko jetrno okvaro odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih

s hudo jetrno okvaro ni kliničnih izkušenj.

Starejši bolniki: čeprav je treba pretehtati možnost uporabe začetnega odmerka 75 mg pri bolnikih starejših od 75 let, običajno pri starejših prilagajanje odmerka ni potrebno.

Pediatrična populacija: varnost in učinkovitost zdravila Sabervel pri otrocih, starih od 0 do 18 let, nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 4.8, 5.1 in 5.2 vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov (glejte poglavje 6.1). Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

Sočasna uporaba zdravila Sabervel in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zmanjšan intravaskularni volumen: pri bolnikih, ki imajo zmanjšan volumen krvi in/ali pomanjkanje natrija zaradi intenzivnega zdravljenja z diuretiki, omejevanja vnosa soli s hrano, driske ali bruhanja, se lahko pojavi simptomatska hipotenzija, zlasti po prvem odmerku. Ta stanja se mora korigirati, preden se uporabi zdravilo Sabervel.

Renovaskularna hipertenzija: pri bolnikih z obojestransko stenozo ledvične arterije ali s stenozo arterije ene same delujoče ledvice, je pri uporabi zdravil z vplivom na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, povečano tveganje za hudo hipotenzijo in ledvično insuficienco. Čeprav to za zdravilo Sabervel ni dokazano, je treba podobne učinke pričakovati pri antagonistih receptorjev za angiotenzin II.

Ledvična okvara in presaditev ledvic: pri dajanju zdravila Sabervel bolnikom s prizadeto ledvično funkcijo se priporoča redno nadzorovanje ravni kalija in kreatinina v serumu. Glede uporabe zdravila Sabervel pri bolnikih po nedavni presaditvi ledvic ni nobenih izkušenj.

Bolniki z visokim krvnim tlakom z diabetesom tipa 2 in ledvično boleznijo: analiza rezultatov študije z bolniki z napredovalo ledvično boleznijo kaže, da učinki irbesartana tako na ledvične kot srčnožilne dogodke niso enotni znotraj podskupin. In sicer, so bili videti manj ugodni pri ženskah in pri ne-belcih (glejte poglavje 5.1).

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojna blokada sistema RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka. Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralcev ACE in blokatorjev receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Hiperkaliemija: kot pri drugih zdravilih, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, se lahko tudi med zdravljenjem z zdravilom Sabervel pojavi hiperkaliemija, zlasti ob prisotnosti ledvične okvare, izrazite proteinurije zaradi diabetične ledvične bolezni in/ali odpovedi srca. Pri ogroženih bolnikih se priporoča stalno spremljanje kalija v serumu (glejte poglavje 4.5).

Litij: sočasna uporaba zdravila Sabervel in litija ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Stenoza aortne in mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija: pri bolnikih, ki imajo aortne ali mitralne stenoze ali obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo, je tako kot pri drugih vazodilatatorjih, potrebna posebna previdnost.

Primarni aldosteronizem: bolniki s primarnim aldosteronizmom se na splošno ne odzivajo na antihipertenzive, ki delujejo preko inhibicije sistema renin-angiotenzin. Zato uporaba zdravila Sabervel ni priporočljiva.

Splošno: pri bolnikih, pri katerih sta žilni tonus in ledvična funkcija pretežno odvisna od delovanja sistema renin-angiotenzin-aldosteron (npr. bolniki s hudim kongestivnim srčnim odpovedovanjem ali primarnimi ledvičnimi boleznimi, vključno s stenozo ledvične arterije), je zdravljenje z zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE) ali antagonisti angiotenzina II, ki vplivajo na ta sistem, povezano z akutno hipotenzijo, azotemijo, oligurijo ali v redkih primerih z akutno odpovedjo ledvic. Kot pri vseh antihipertenzivih, ima lahko izrazito zmanjšanje krvnega tlaka pri bolnikih z ishemično kardiopatijo ali ishemično srčnožilno boleznijo za posledico miokardni infarkt ali kap.

Kot so že opazili pri zaviralcih ACE, so irbesartan in drugi antagonisti angiotenzina izrazito manj učinkoviti pri zniževanju krvnega tlaka pri temnopoltih ljudeh kot pri drugih ne-temnopoltih, verjetno zaradi večje prevalence stanj z nizko vrednostjo renina pri temnopoltih bolnikih z visokim krvnim tlakom (glejte poglavje 5.1).

Nosečnost: Zdravljenja z antagonisti angiotenzina II se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonisti angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonisti angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Laktoza: to zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Pediatrična populacija: irbesartan so raziskovali pri pediatričnih bolnikih, starih od 6 do 16 let, vendar trenutni podatki ne zadoščajo za podporo podaljšane uporabe pri otrocih, dokler ne bo na voljo dodatnih podatkov (glejte poglavja 4.8, 5.1 in 5.2).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Diuretiki in drugi antihipertenzivi: drugi antihipertenzivi lahko povečajo hipotenzivni učinek irbesartana; vendar pa so zdravilo irbesartana varno uporabljali z drugimi antihipertenzivi, kot so antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, zaviralci kalcijevih kanalčkov z dolgotrajnim delovanjem in tiazidnimi diuretiki. Predhodno zdravljenje z visokimi odmerki diuretikov lahko povzroči zmanjšanje volumna in tveganje za hipotenzijo ob uvedbi zdravljenja z zdravilom Sabervel (glejte poglavje 4.4).

Podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povezana z večjo pogostnostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšanega delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).

Dodatki kalija in diuretiki, ki varčujejo s kalijem: na podlagi izkušenj z drugimi zdravili, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin, lahko sočasna uporaba diuretikov, ki varčujejo s kalijem, dodatkov kalija, nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali drugih zdravil, ki lahko povečajo koncentracijo kalija v serumu (npr. heparin), zviša kalij v serumu in zato ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Litij: pri sočasni uporabi litija in zaviralcev angiotenzinske konvertaze poročajo o reverzibilnem

povečanju serumske koncentracije litija in o toksičnosti. O podobnih učinkih do sedaj poročajo pri irbesartanu zelo redko. Zato se takšne kombinacije ne priporoča (glejte poglavje 4.4). Če je takšna kombinacija nedvoumno potrebna, se priporoča skrbno nadzorovanje serumske ravni litija.

Nesteroidna protivnetna zdravila: kadar sočasno jemljemo antagoniste angiotenzina II in nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID) (npr. selektivne COX-2 zaviralce, acetilsalicilno kislino (> 3 g dnevno) in neselektivne NSAID) lahko oslabi antihipertenzivni učinek.

Kot z zaviralci ACE, sočasna uporaba antagonistov angiotenzina II in NSAID lahko poveča tveganje za poslabšanje delovanja ledvic, vključno z možno akutno ledvično odpovedjo, in zvišanje kalija v plazmi, predvsem pri bolnikih z obstoječim oslabljenim delovanjem ledvic. Kombinacijo je predvsem pri starejših bolnikih treba uporabljati previdno. Bolniki morajo zaužiti primerno količino tekočine in po uvedbi sočasne uporabe je priporočljivo redno spremljanje delovanja ledvic.

Dodatni podatki o medsebojnem delovanju z irbesartanom: v kliničnih študijah hidroklorotiazid ne vpliva na farmakokinetiko irbesartana. Presnova irbesartana večinoma poteka preko CYP2C9 in v manjšem obsegu z glukuronidacijo. Opazili niso nobenih pomembnih farmakokinetičnih in farmakodinamičnih interakcij pri sočasni uporabi irbesartana in varfarina, zdravila, ki se presnavlja preko CYP2C9. Vpliva CYP2C9 induktorjev, kot je rifampicin, na farmakokinetiko irbesartana niso proučevali. Farmakokinetika digoksina se ob sočasnem dajanju irbesartana ni spremenila.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost:

Uporaba antagonistov angiotenzina II v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba antagonistov angiotenzina II je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti. Čeprav ni na voljo kontrolnih epidemioloških podatkov glede tveganja pri uporabi antagonistov angiotenzina II, lahko podobno tveganje obstaja tudi za to skupino zdravil. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonistom angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonistom angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost antagonistom angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3).

V primeru izpostavljenosti antagonistom angiotenzina II od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic.

Otroke, katerih matere so prejemale antagoniste angiotenzina II, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti pojava hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Dojenje:

Podatkov o uporabi zdravila Sabervel med dojenjem ni na voljo, zato uporaba zdravila Sabervel med dojenjem ni priporočljiva. Med dojenjem je treba dati prednost alternativnim oblikam zdravljenja z bolj poznanim profilom varnosti. To še posebej velja v času dojenja novorojencev ali nedonošenčkov.

Ni znano, ali se irbesartan ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko.

Razpoložljivi farmakodinamični/toksikološki podatki pri podganah kažejo na izločanje irbesartana ali njegovih presnovkov v mleko (za podrobnosti glejte poglavje 5.3).

Plodnost:

Irbesartan ni vplival na plodnost podgan in njihovih potomcev v odmerkih, ki so povzročili prve znake toksičnih učinkov pri starših (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Na podlagi farmakodinamičnih lastnosti ni verjetno, da bi irbesartan poslabšal to sposobnost. Pri upravljanju z vozili ali s stroji se mora upoštevati, da se med zdravljenjem lahko pojavita omotica ali utrujenost.

4.8 Neželeni učinki

V s placebom kontroliranih preskušanih z bolniki s hipertenzijo, se celotna pogostost neželenih dogodkov med skupinama z irbesartanom (56,2%) in placebom (56,5%) ni razlikovala. Prekinitev zaradi kateregakoli kliničnega ali laboratorijskega neželenega dogodka je bila pri bolnikih z irbesartanom manj pogosta (3,3%) kot pri bolnikih s placebom (4,5%). Pogostost neželenih dogodkov ni bila povezana z velikostjo odmerka (v mejah priporočenega odmerjanja), s spolom, starostjo, raso ali trajanjem zdravljenja.

Pri diabetičnih bolnikih z visokim krvnim tlakom z mikroalbuminurijo in normalnim delovanjem ledvic, so poročali o ortostatski omotici in ortostatski hipotenziji pri 0,5% bolnikov (to je občasno), a več kot pri placebu.

Sledeča tabela predstavlja neželene učinke zdravila o katerih so poročali v s placebom kontroliranih preskušanih, v katerih je sodelovalo 1.965 bolnikov z visokim krvnim tlakom, ki so prejeli irbesartan. Učinki označeni z zvezdico (*) se nanašajo na neželene učinke o katerih so dodatno poročali pri > 2% diabetičnih bolnikov z visokim krvnim tlakom s kronično ledvično insuficienco in izraženo proteinurijo in večjim deležem kot pri placebu.

Pogostnost spodaj naštetih neželenih učinkov je opredeljena po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/100$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$). V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni v zaporedju padajoče resnosti.

Prav tako so navedeni dodatni neželeni učinki, o katerih so poročali po pridobitvi dovoljenja za promet. Ti neželeni učinki izhajajo iz spontanah poročil.

Bolezni imunskega sistema:

Neznana: preobčutljivostne reakcije, kot so angioedem, izpuščaj, koprivnica

Presnovne in prehranske motnje:

Neznana: hiperkaliemija

Bolezni živčevja:

Pogosti: omotica, ortostatska omotica*

Neznana: vrtoglavica, glavobol

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta:

Neznana: tinitus

Srčne bolezni:

Občasni: tahikardija

Žilne bolezni:

Pogosti: ortostatska hipotenzija*

Občasni: rdečica

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:

Občasni: kašelj

Bolezni prebavil:

Pogosti: slabost/bruhanje
Občasni: driska, dispepsija/zgaga
Neznana: paragevzija

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:

Občasni: zlatenica
Neznana: hepatitis, motnje v delovanju jeter

Bolezni kože in podkožja:

Neznana: levkocitoklastični vaskulitis

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:

Pogosti: mišičnoskeletna bolečina*
Neznana: artralgiya, mialgiya (v nekaterih primerih sta bili povezani z zvišanjem ravni kreatin-kinaze v plazmi), mišični krči

Bolezni sečil:

Neznana: motnje v delovanju ledvic, vključno s primeri odpovedi ledvic pri ogroženih bolnikih (glejte poglavje 4.4)

Motnje reprodukcije in dojke:

Občasni: motnje spolnosti

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:

Pogosti: utrujenost
Občasni: bolečine v prsih

Preiskave:

Zelo pogosti: Hiperkaliemija* se je pojavljala pri diabetičnih bolnikih zdravljenih z irbesartanom pogosteje kot pri bolnikih, ki so dobivali placebo. Pri diabetičnih bolnikih z visokim krvnim tlakom z mikroalbuminurijo in normalno ledvično funkcijo, se je hiperkaliemija ($\geq 5,5$ mEq/l) pojavila pri 29,4% bolnikov, ki so prejeli 300 mg irbesartana in pri 22% bolnikov v skupini s placebo. Pri diabetičnih bolnikih z visokim krvnim tlakom s kronično ledvično insuficienco in izraženo proteinurijo, se je hiperkaliemija ($\geq 5,5$ mEq/l) pojavila pri 46,3% bolnikov, ki so dobivali irbesartan in pri 26,3% bolnikov v placebo skupini

Pogosti: pri bolnikih zdravljenih z irbesartanom so pogosto (1,7%) opazili pomembno povečanje plazemske kreatinin kinaze. Nobeno od teh povečanj ni bilo povezano s prepoznavnimi kliničnimi mišičnoskeletnimi pojavi. Pri 1,7% bolnikov z visokim krvnim tlakom z napredovalo diabetično ledvično boleznijo, ki so jih zdravili z irbesartanom, so opazili znižanje hemoglobina*, ki ni bilo klinično pomembno.

Pediatrična populacija:

Med randomiziranim preskušanjem pri 318 hipertenzivnih otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 16 let, so se med 3-tedensko dvojno slepo fazo pojavili naslednji neželeni učinki: glavobol (7,9%), hipotenzija (2,2%), omotica (1,9%), kašelj (0,9%). Med 26-tedenskim odprtim obdobjem tega preskušanja so bila najpogostejša laboratorijska odstopanja zvišanje kreatinina (6,5%) in zvišanje vrednosti kreatinin-kinaze (CK) pri 2% otrok.

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušnje pri odraslih, ki so bili 8 tednov izpostavljeni odmerkom do 900 mg/dan, niso odkrile

toksičnosti. Kot manifestacijo prevelikega odmerjanja je najverjetneje pričakovati hipotenzijo in tahikardijo; zaradi prevelikega odmerka se lahko pojavi tudi bradikarija. Specifični podatki o zdravljenju prevelikega odmerjanja z zdravilom Sabervel niso na voljo. Bolnika se mora skrbno nadzorovati, zdravljenje pa mora biti simptomatsko in podporno. Priporočeni ukrepi vključujejo sprožitev bruhanja in/ali izpiranje želodca. Aktivno oglje je lahko koristno pri zdravljenju prevelikega odmerjanja. Irbesartan se s hemodializo ne odstranjuje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antagonisti angiotenzina II, enokomponentna zdravila oznaka ATC: C09CA04.

Mehanizem delovanja: Irbesartan je močan, peroralno delujoč, selektivni antagonist receptorjev za angiotenzin II (tip AT₁). Pričakovani učinek je blokada vseh učinkov angiotenzina II, ki se prenašajo preko receptorja AT₁, ne glede na izvor ali sintezno pot angiotenzina-II. Selektivni antagonistični učinek na receptorje angiotenzina II (AT₁) povzroči povečanje plazemske ravni renina in angiotenzina II, in zmanjšanje plazemske koncentracije aldosterona. Na serumsko raven kalija sam irbesartan v priporočenih odmerkih ne vpliva značilno. Irbesartan ne zavira ACE (kininaze-II), to je encima, ki tvori angiotenzin II in tudi razgrajuje bradikinin v neučinkovite metabolite.

Za svojo učinkovitost irbesartan ne potrebuje metabolične aktivacije.

Klinična učinkovitost:

Hipertenzija

Irbesartan znižuje krvni tlak z minimalno spremembo srčnega utripa. Zmanjšanje krvnega tlaka je odvisno od odmerka pri enkratnih dnevni odmerkih in s tendenco doseganja platoja pri odmerkih večjih od 300 mg. Enkratni dnevni odmerki 150-300 mg v povprečju vseskozi (npr. 24 ur po odmerku) znižajo krvni tlak v ležečem ali sedečem položaju za 8-13/5-8 mmHg (sistolčni/diastolični) več, kot se zniža s placebom.

Največje znižanje krvnega tlaka je doseženo v 3-6 urah po jemanju zdravila. Antihipertenzivni učinek traja najmanj 24 ur. Po 24 urah je bilo zmanjšanje krvnega tlaka 60-70% ustreznega največjega diastoličnega in sistoličnega odziva na priporočeni odmerek. Enkratno dnevno odmerjanje 150 mg povzroči podoben celoten in povprečni 24-urni odziv kot dvakrat dnevno odmerjanje istega celotnega odmerka.

Učinek zdravila irbesartana na znižanje krvnega tlaka je viden po 1-2 tednih, največji učinek pa nastopi 4-6 tednov po začetku zdravljenja. Antihipertenzivni učinek se vzdržuje z dolgotrajno terapijo. Po ukinitvi terapije se krvni tlak postopno vrne na začetno vrednost. Ponovnega padca zvečanega krvnega tlaka niso opazili.

Učinki irbesartana in tiazidnih diuretikov na zniževanje krvnega tlaka se seštevajo. Pri bolnikih, ki niso zadostno kontrolirani s samim irbesartanom, se z dodatno uvedbo nizkega odmerka hidroklorotiazida (12,5 mg) enkrat dnevno, poleg enkrat dnevnega odmerka irbesartana, doseže nadaljnje s placebom-uravnano znižanje krvnega tlaka v celoti za 7-10/3-6 mmHg (sistolčni/ diastolični).

Spol in starost ne vplivata na učinkovitost irbesartana. Podobno kot pri drugih zdravilih, ki delujejo na sistem renin-angiotenzin, se temnopolti bolniki z visokim krvnim tlakom izrazito slabše odzivajo na monoterapijo z irbesartanom. Kadar se irbesartan uporablja sočasno z nizkim odmerkom hidroklorotiazida (npr. 12,5 mg dnevno), se antihipertenzivni odziv temnopolnih bolnikov z visokim krvnim tlakom približa odzivu belcev.

Na serumsko sečno kislino ali z urinom izločeno sečno kislino nima klinično pomembnega učinka.

Pediatrična populacija

Znižanje krvnega tlaka s ciljnimi titracijskimi odmerki irbesartana 0,5 mg/kg (nizki odmerek), 1,5 mg/kg (srednji odmerek) in 4,5 mg/kg (visoki odmerek) so v 3-tedenskem obdobju ocenili pri 318 ogroženih (diabetes, družinska anamneza hipertenzije) otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 16 let. Po koncu 3-tedenskega obdobja se je primarna spremenljivka učinkovitosti, najnižji sistolični krvni tlak

sede (SeSBP – seated systolic blood pressure), v primerjavi z izhodiščem znižala za povprečno 11,7 mmHg (nizki odmerek), 9,3 mmHg (srednji odmerek) oz. 13,2 mmHg (visoki odmerek). Razlike med temi odmerki niso bile značilne. Korigirana povprečna sprememba najnižjega diastoličnega krvnega tlaka sede (SeDBP – seated diastolic blood pressure) je bila 3,8 mmHg (nizki odmerek), 3,2 mmHg (srednji odmerek) oz. 5,6 mmHg (visoki odmerek). V naslednjih dveh tednih so bolnike ponovno randomizirali bodisi na zdravilno učinkovino bodisi na placebo; tistim, ki so dobivali placebo, se je SeSBP zvišal za 2,4 mmHg in SeDBP za 2,0 mmHg, medtem ko se je bolnikom na vseh odmerkih irbesartana SeSBP spremenil za +0,1 mmHg in SeDBP za -0,3 mmHg (glejte poglavje 4.2).

Hipertenzija in sladkorna bolezen tipa 2 z ledvično boleznijo

Preskušanje irbesartana pri diabetični nefropatiji "Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial" (IDNT) kaže, da irbesartan pri bolnikih s kronično ledvično insuficienco in izraženo proteinurijo zmanjša napredovanje ledvične bolezni. IDNT je bilo dvojno slepo, kontrolirano preskušanje vpliva irbesartana na obolevnost in smrtnost v primerjavi z amlodipinom in placebom. Pri 1.715 bolnikih z visokim krvnim tlakom z diabetesom tipa 2, proteinurijo ≥ 900 mg/dan in serumskim kreatininom 1,0-3,0 mg/dl, so raziskovali dolgotrajne učinke irbesartana (povprečje 2,6 let) na napredovanje ledvične bolezni in na celokupno smrtnost. Bolnikom so postopoma povečevali odmerek irbesartana od 75 mg do vzdrževalnega odmerka 300 mg, odmerek amlodipina od 2,5 do 10 mg, oziroma placebo, kot so ga prenesli. V vseh zdravljenih skupinah so bolniki običajno prejeli 2 do 4 antihipertenzive (diuretike, antagonist adrenergičnih receptorjev beta, antagonist adrenergičnih receptorjev alfa), da so dosegli ciljni krvni tlak, ki je bil $\leq 135/85$ mmHg, ali znižanje krvnega tlaka za najmanj 10 mmHg, če je bil začetni krvni tlak >160 mmHg. V placebo skupini je doseglo ciljni krvni tlak 60% bolnikov, v skupini z irbesartanom 76% in v skupini z amlodipinom 78%. Irbesartan je pomembno znižal tveganje za primarno povezan izid podvojitve serumskega kreatinina, zadnje faze ledvične bolezni (ESRD) in celokupne smrtnosti. Približno 33% bolnikov v skupini z irbesartanom je doseglo primarno povezan ledvični izid v primerjavi s 39% pri placebo in 41% v skupini z amlodipinom [20% relativno zmanjšanje tveganja v primerjavi s placebom ($p = 0,024$) in 23% relativno zmanjšanje tveganja v primerjavi z amlodipinom ($p = 0,006$)]. Pri podrobnem proučevanju posameznih komponent primarnega izida, niso opazili učinka na celokupno smrtnost, pač pa pozitivno tendenco pri zniževanju ESRD in pomembno zmanjšanje podvojitve serumskega kreatinina.

Učinke zdravljenja so proučevali pri podskupinah, sestavljenih glede na spol, raso, starost, trajanje sladkorne bolezni, začetno vrednost krvnega tlaka, serumski kreatinin in hitrost izločanja albuminov. V podskupinah z ženskami in temnopoltimi, ki so predstavljale 32% oziroma 26% celotne preiskovane populacije, ni bila dokazana koristnost irbesartana za ledvice, čeprav je meje zaupanja ne izključujejo. V sekundarnem izidu fatalnih in nefatalnih srčnožilnih dogodkov med tremi skupinami celotne populacije ni bilo razlik, čeprav je bilo opaziti povečano pogostost nefatalnih MI (miokardni infarkt) pri ženskah in zmanjšano pogostost nefatalnih MI pri moških v skupini z irbesartanom, v primerjavi s placebo skupino. Pri ženskah v skupini z irbesartanom so opazili v primerjavi z ženskami v skupini z amlodipinom povečano pogostost nefatalnih MI in kapi, medtem ko se je v celotni populaciji zmanjšalo število hospitalizacij zaradi odpovedi srca. Za te ugotovitve pri ženskah niso našli ustrezne razlage.

Preskušanje delovanja irbesartana na mikroalbuminurijo pri bolnikih z visokim krvnim tlakom z diabetesom melitusom tipa 2 (IRMA 2), je pokazalo, da pri bolnikih z mikroalbuminurijo, 300 mg irbesartana upočasni napredovanje do izražene proteinurije. IRMA 2 je dvojno slepa, s placebom kontrolirana raziskava smrtnosti pri 590 bolnikih z diabetesom tipa 2, mikroalbuminurijo (30-300 mg/dan) in normalno ledvično funkcijo (serumski kreatinin pri moških $\leq 1,5$ mg/dl, pri ženskah $<1,1$ mg/dl). V raziskavi so proučevali dolgotrajne učinke (2 leti) zdravila irbesartana na napredovanje v klinično proteinurijo (hitrost izločanja albuminov z urinom "urinary albumin excretion rate"-UAER >300 mg/dan in povečanje UAER-a najmanj za 30% začetne vrednosti). Ciljni krvni tlak je bil $\leq 135/85$ mmHg. Po potrebi, so za doseganje načrtovanega krvnega tlaka uporabljali dodatne antihipertenzive (brez zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev za angiotenzin II in dihidropiridinskih zaviralcev kalcija). Medtem ko so dosegli v vseh skupinah podoben krvni tlak, je manj oseb v skupini z irbesartanom 300 mg (5,2%) doseglo izid izražene proteinurije, kot v placebo skupini (14,9%) ali v skupini z irbesartanom 150 mg (9,7%) in s tem pokazalo 70% relativno zmanjšanje tveganja v primerjavi s placebom ($p = 0,0004$) pri višjem odmerku. V prvih treh mesecih zdravljenja niso opazili spremljajočega izboljšanja hitrosti glomerularne filtracije (GFR). Upočasnitev napredovanja v klinično

proteinurijo je bila vidna že v prvih treh mesecih in se je nadaljevala preko dveletnega obdobja. V skupini s 300 mg irbesartana je bila pogostejša (34%) regresija na normoalbuminurijo (<30 mg/dan), kot v placebo skupini (21%).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Irbesartan se po peroralni uporabi dobro absorbira: študije absolutne biološke razpoložljivosti so dale vrednosti približno 60-80%. Sočasen vnos hrane ne vpliva pomembno na biološko razpoložljivost irbesartana. Vezava na plazemske beljakovine je približno 96%, z zanemarljivo vezavo na krvne celice. Volumen porazdelitve je 53-93 litrov. Po peroralni ali intravenski uporabi ¹⁴C irbesartana, prispeva 80-85% radioaktivnosti v plazemskem obtoku nespremenjeni irbesartan. Irbesartan se presnavlja v jetrih s konjugacijo z glukuronidom in z oksidacijo. Glavni metabolit v obtoku je irbesartan glukuronid (približno 6%). *In vitro* študije kažejo, da se irbesartan primarno oksidira z citokrom P450 encimom CYP2C9; izoencim CYP3A4 ima zanemarljiv učinek.

Irbesartan kaže linearno in z odmerkom sorazmerno farmakokinetiko v razponu odmerkov 10 do 600 mg. Pri odmerkih večjih od 600 mg (dvakrat več od priporočenega odmerka), so opazili nesorazmerno manjše povečanje peroralne absorpcije; mehanizem tega pojava ni pojasnjen. Največje plazemske koncentracije so dosežene 1,5-2 uri po peroralni uporabi. Celokupni telesni in ledvični očistek je 157-176 oziroma 3-3,5 ml/min. Končni razpolovni eliminacijski čas irbesartana je 11-15 ur. Ravnotežne koncentracije v plazmi so dosežene v 3 dneh po začetku enkrat-dnevnega režima odmerjanja. Omejeno kopičenje irbesartana (<20%) v plazmi so opazili ob ponovitvah enkrat-dnevnega odmerjanja. V študiji so opazili nekoliko večjo koncentracijo irbesartana pri bolnicah z visokim krvnim tlakom. Vendar pa ni bilo nobene razlike v razpolovnem času in kopičenju irbesartana. Prilagajanje odmerka za bolnice ni potrebno. Vrednosti AUC in C_{max} irbesartana so bile pri starejših osebah (≥65 let) nekoliko večje kot pri mlajših (18-40 let). Vendar pa ni bilo pomembnih sprememb končnega razpolovnega časa. Prilagajanje odmerka za starejše bolnike ni potrebno.

Irbesartan in njegovi metaboliti se izločajo tako z žolčem kot preko ledvic. Po peroralnem ali i.v. dajanju ¹⁴C irbesartana, se približno 20% radioaktivnosti izloči z urinom in preostanek z blatom. Manj kot 2% odmerka irbesartana se izloči z urinom v nespremenjeni obliki.

Pediatrična populacija

Farmakokinetiko irbesartana so ocenili pri 23 hipertenzivnih otrocih po uporabi posamičnega in večkratnih dnevnih odmerkov irbesartana (2 mg/kg) do največjega dnevnega odmerka 150 mg štiri tedne. Od teh 23 otrok je bilo pri 21-ih farmakokinetiko možno primerjati s farmakokinetiko pri odraslih (dvanajst otrok starejših od 12 let, devet otrok starih od 6 do 12 let). Rezultati so pokazali, da so bili C_{max}, AUC in očistek primerljivi tistim pri odraslih, ki so dobivali 150 mg irbesartana na dan. Po ponavljajočem odmerjanju enkrat na dan so ugotovili omejeno kopičenje irbesartana (18%) v plazmi.

Ledvična okvara: farmakokinetični parametri irbesartana pri bolnikih z ledvično okvaro ali tistih na hemodializi, niso pomembno spremenjeni. Irbesartan se s hemodializo ne odstranjuje.

Jetrna okvara: pri bolnikih z lažjo do srednjo cirozo, farmakokinetični parametri irbesartana niso pomembno spremenjeni.

Raziskave z bolniki s hudo jetrno okvaro niso bile opravljene.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri klinično relevantnih odmerkih ni bilo dokazov o abnormalni sistemski ali na določen organ usmerjeni toksičnosti. V nekliničnih raziskavah o varnosti, so visoki odmerki irbesartana (≥250 mg/kg/dan pri podganah in ≥100 mg/kg/dan pri makako opicah) povzročili zmanjšanje parametrov rdečih krvnih celic (eritrociti, hemoglobin, hematokrit). Zelo visoki odmerki irbesartana (≥500 mg/kg/dan) so pri podganah in makako opicah sprožili degenerativne spremembe v ledvicah (kot so intersticijski nefritis, razširitev tubulov, bazofilni tubuli, povečana plazemska koncentracija sečnine in kreatinina), za katere domnevajo, da so sekundarne hipotenzivnim učinkom zdravila, ki vodi do zmanjšane pretoka v ledvicah. Poleg tega je irbesartan sprožil hiperplazijo/hipertrofijo

jukstaglomerulnih celic (pri podganah pri ≥ 90 mg/kg/dan, pri makako opicah pri ≥ 10 mg/kg/dan). Za vse te spremembe se domneva, da so posledica farmakološkega delovanja irbesartana. Za terapevtske odmerke pri človeku kaže, da je hiperplazija/hipertrofija ledvičnih jukstaglomerulnih celic brez pomena.

O mutagenosti, klastogenosti ali karcinogenosti ni nobenih dokazov.

V študijah pri samcih in samicah podgan plodnost in sposobnost razmnoževanja nista bili prizadeti niti pri peroralnih odmerkih irbesartana, ki so pri starših povzročili toksične učinke (od 50 do 650 mg/kg/dan), vključno s pogini pri največjih odmerkih. Pomembnih učinkov na število rumenih telesc, nidacijo ali preživetje zarodkov niso opazili. Irbesartan ni vplival na preživetje, razvoj ali sposobnost razmnoževanja potomcev. V študijah pri živalih so v zarodkih podgan in kunčjih samic odkrili z radioaktivnim izotopom označen irbesartan. Irbesartan se izloča z mlekom doječih podgan.

Poskusi na živalih z irbesartanom kažejo pri podganjih zarodkih prehodne toksične učinke (povečanje ledvično-medenične votline, razširjen sečevod ali podkožne edeme), ki izginejo po rojstvu. Pri zajčjih samicah so opazili splav ali zgodnjo resorpcijo pri odmerkih, pomembno toksičnih za samico, vključno s smrtjo. Pri podganah ali zajcih niso opazili teratogenih učinkov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

laktoza monohidrat

mikrokristalna celuloza

premreženi natrijev karmelozat

Brezvodni koloidni silicijev dioksid

hipromeloza

magnezijev stearat

Filmska obloga:

hipromeloza

titanov dioksid (E171)

makrogol 400

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatle s 28, 56, 90 ali 98 filmsko obloženimi tabletami: v PVC/PVDC-aluminija/PVDC.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve: 13 april 2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sistem farmakovigilance

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da je sistem farmakovigilance, predložen v modulu 1.8.1 dovoljenja za promet z zdravilom, vzpostavljen in deluje, preden da zdravilo v promet in ves čas trženja zdravila.

Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Navedba smiselno ni potrebna.

PSUR

Predložitev PSUR mora slediti časovnici predložitve PSUR referenčnega zdravila

• POGOJI IN OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

Navedba smiselno ni potrebna.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Sabervel 75 mg filmsko obložene tablete
irbesartan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 75 mg irbesartana.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: vsebuje tudi laktozo monohidrat.
Glejte navodilo za dodatne informacije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

28 filmsko obloženih tablet
56 filmsko obloženih tablet
90 filmsko obloženih tablet
98 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba. Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH**

ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sabervel 75 mg

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

1. IME ZDRAVILA

Sabervel 75 mg filmsko obložene tablete
irbesartan

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pharmathen S.A.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serija

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Sabervel 150 mg filmsko obložene tablete
irbesartan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 150 mg irbesartana,

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: vsebuje tudi laktozo monohidrat.
Glejte navodilo za dodatne informacije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

28 filmsko obloženih tablet
56 filmsko obloženih tablet
90 filmsko obloženih tablet
98 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba. Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH**

ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sabervel 150 mg

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

1. IME ZDRAVILA

Sabervel 150 mg filmsko obložene tablete
irbesartan

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pharmathen S.A.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serija

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Sabervel 300 mg filmsko obložene tablete
irbesartan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 300 mg irbesartana.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: vsebuje tudi laktozo monohidrat.
Glejte navodilo za dodatne informacije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

28 filmsko obloženih tablet
56 filmsko obloženih tablet
90 filmsko obloženih tablet
98 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba. Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH**

ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sabervel 300 mg

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

1. IME ZDRAVILA

Sabervel 300 mg filmsko obložene tablete
irbesartan

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pharmathen S.A.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serija

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

NAVODILO ZA UPORABO
Sabrel 75 mg filmsko obložene tablete
irbesartan

Pred začetkom je manja natančno preberete navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujete z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo Sabrel in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Sabrel
3. Kako jemati zdravilo Sabrel
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Sabrel
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO SABREL IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Zdravilo Sabrel spada v skupino zdravil, ki so znana kot antagonisti angiotenzina-II. Angiotenzin-II je snov, ki nastaja v telesu in z vezavo na receptorje v krvnih žilah povzroči oženje žil ter posledično zvišanje krvnega tlaka. Zdravilo Sabrel preprečuje vezavo angiotenzina-II na te receptorje in tako sprošča krvne žile ter znižuje krvni tlak. Pri bolnikih z visokim krvnim tlakom in sladkorno boleznijo tipa 2 zdravilo Sabrel upočasni pešanje delovanja ledvic.

Zdravilo Sabrel uporabljamo pri odraslih bolnikih:

- za zdravljenje povečanega krvnega tlaka (primarne hipertenzije).
- za zaščito ledvic pri bolnikih z visokim krvnim tlakom, ki imajo sladkorno bolezen tipa 2 in laboratorijsko potrjeno okvaro delovanja ledvic.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE VZELI ZDRAVILO SABREL Ne jemljite zdravila Sabrel

- če ste **alergični na** (preobčutljivi za) irbesartan ali katerikoli sestavino zdravila Sabrel
- če ste **noseči dlje kot tri mesece**. (Jemanju zdravila Sabrel se je bolje izogniti tudi med zgodnjo nosečnostjo – glejte poglavje o nosečnosti)
- če imate sladkorno bolezen ali okvarjeno delovanje ledvic in se zdravite z zdravilom za znižanje krvnega tlaka, ki vsebuje aliskiren.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Obvestite svojega zdravnika, če se karkoli od naslednjega nanaša na vas:

- če začnete **prekomerno bruhati ali dobite hudo drisko**
- če imate **težave z ledvicami**
- če imate **težave s srcem**
- če zdravilo Sabrel jemljete zaradi **diabetične bolezni ledvic**. V tem primeru bo zdravnik morda moral redno opravljati krvne preiskave, še posebej tiste, s katerimi bo v primeru slabega delovanja ledvic spremljal vrednosti kalija v krvi.
- če imate **predvideno operacijo** (kirurški poseg) ali **boste dobili anestetik**
- če jemljete katero od naslednjih zdravil, ki se uporabljajo za zdravljenje visokega krvnega tlaka:
 - zaviralec ACE (na primer enalapril, lizinopril ali ramipril), zlasti če imate kakšne težave z ledvicami, ki so povezane s sladkorno boleznijo

- aliskiren

Zdravnik vam bo morda v rednih presledkih kontroliral delovanje ledvic, krvni tlak in količino elektrolitov (npr. kalija) v krvi.

Glejte tudi informacije pod naslovom "Ne <jemljite> <uporablajte> zdravila Sabervel.

Zdravniku morate povedati, če mislite, da ste noseči (ali bi lahko zanosili). V zgodnjem obdobju nosečnosti uporaba zdravila Sabervel ni priporočljiva. Zdravila Sabervel ne smete jemati, če ste noseči dlje kot 3 mesece, saj lahko zdravilo v tem obdobju resno škoduje vašemu otroku (glejte poglavje o nosečnosti).

Uporaba pri otrocih

Tega zdravila se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih (mlajši od 18 let), ker varnost in učinkovitost še nista bili popolnoma ugotovljeni.

Druga zdravila in zdravilo Sabervel

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Zdravnik vam bo morda moral spremeniti odmerek in/ali upoštevati druge previdnostne ukrepe:

Če jemljete zaviralec ACE ali aliskiren (glejte tudi informacije pod naslovoma "Ne <jemljite> <uporablajte> zdravila Sabervel" in "Opozorila in previdnostni ukrepi").

Morda bodo potrebne krvne preiskave, če jemljete:

- dodatke kalija
- nadomestke soli, ki vsebujejo kalij
- zdravila, ki varčujejo s kalijem (kot so nekateri diuretiki)
- zdravila, ki vsebujejo litij

Če jemljete zdravila proti bolečinam iz skupine nesteroidnih protivnetnih zdravil, se učinek irbesartana lahko zmanjša.

Jemanje zdravila Sabervel skupaj s hrano in pijačo

Zdravilo Sabervel lahko jemljete s hrano ali brez nje.

Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravniku morate povedati, če mislite, da ste noseči (ali bi lahko zanosili). Zdravnik vam bo praviloma svetoval, da zdravljenje z zdravilom Sabervel prekinete še preden zanosite ali takoj, ko se izkaže, da ste zanosili in vam predpisal zdravljenje z drugim zdravilom. V zgodnjem obdobju nosečnosti uporaba zdravila Sabervel ni priporočljiva. Zdravila Sabervel ne smete jemati, če ste noseči dlje kot 3 mesece, saj lahko zdravilo po tretjem mesecu nosečnosti resno škoduje vašemu otroku.

Dojenje

Obvestite svojega zdravnika, če dojite ali boste začeli dojit. Med dojenjem zdravljenje z zdravilom Sabervel ni priporočljivo. Če nameravate dojit, še posebej novorojenca ali nedonošenčka, vam zdravnik lahko predpiše zdravljenje z drugim zdravilom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Verjetnost, da bi zdravilo Sabervel vplivalo na sposobnost upravljanja vozil ali strojev, je majhna. Vendar pa se med zdravljenjem visokega krvnega tlaka občasno lahko pojavi omotica ali utrujenost. V tem primeru se morate pred upravljanjem vozil ali strojev posvetovati s svojim zdravnikom.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Sabervel

Zdravilo Sabervel vsebuje laktozo. Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje (laktozo), se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

3. KAKO JEMATI ZDRAVILO SABERVEL

Pri jemanju zdravila Sabervel natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Način uporabe

Zdravilo Sabervel je potrebno **zaužiti**. Tablete morate pogoltniti z zadostno količino tekočine (npr. z enim kozarcem vode). Zdravilo Sabervel lahko jemljete s hrano ali brez nje. Dnevni odmerek poskušajte vzeti vsak dan ob približno istem času. Pomembno je, da zdravilo Sabervel jemljete redno, vse dokler vam zdravnik ne predpiše drugače.

- **Bolniki z visokim krvnim tlakom**
Običajen odmerek je 150 mg enkrat na dan. Odmerek se lahko kasneje poveča na 300 mg enkrat na dan, odvisno od odziva krvnega tlaka.
- **Bolniki z visokim krvnim tlakom in sladkorno boleznijo tipa 2 z boleznijo ledvic**
Priporočen vzdrževalni odmerek za zdravljenje bolezni ledvic, povezane z visokim krvnim tlakom in sladkorno boleznijo tipa 2, je 300 mg enkrat na dan.

Nekaterim bolnikom, kot so bolniki, ki se zdravijo s **hemodializo**, in bolniki, **starejši od 75 let**, lahko zdravnik predpiše manjši odmerek, še posebej na začetku zdravljenja.

Največji učinek na znižanje krvnega tlaka se običajno pojavi v 4-6 tednih po začetku zdravljenja.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Sabervel, kot bi smeli

Če ste pomotoma vzeli preveč tablet, se nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom.

Otroci ne smejo jemati zdravila Sabervel

Otroci in mladostniki, mlajši od 18 let, zdravila Sabervel ne smejo jemati. Če tablete pogoltno otrok, se nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Sabervel

Če ste pozabili vzeti dnevni odmerek, vzemite le naslednji predvideni odmerek ob običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Sabervel neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nekateri neželeni učinki so lahko resni in lahko zahtevajo zdravniško pomoč.

Kot pri drugih podobnih zdravilih so tudi pri uporabi irbesartana pri bolnikih poročali o redkih primerih alergijskih kožnih reakcij (izpuščaj, koprivnica) in lokaliziranih oteklinah obraza, ustnic in/ali jezika. Če opazite kateregakoli od teh simptomov ali se pojavi občutek težkega dihanja, **zdravilo Sabervel takoj prenehajte uporabljati in nemudoma poiščite zdravniško pomoč.**

V nadaljevanju so neželeni učinki navedeni po pogostnosti v skladu z naslednjim dogovorom:

zelo pogosti: pri vsaj 1 od 10 bolnikov ali več

pogosti: pri vsaj 1 od 100 in manj kot 1 od 10 bolnikov

občasni: pri vsaj 1 od 1.000 in manj kot 1 od 100 bolnikov

V kliničnih preskušanjih so pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Sabervel, poročali o naslednjih neželenih učinkih:

- Zelo pogosti: če imate visok krvni tlak in sladkorno bolezen tipa 2 z boleznijo ledvic lahko krvne preiskave pokažejo zvišanje vrednosti kalija v krvi.
- Pogosti: omotica, siljenje na bruhanje, bruhanje in utrujenost. Krvne preiskave lahko pokažejo zvišanje vrednosti encima, ki kaže na delovanje mišic in srca (encim kreatin-kinaza). Pri bolnikih z visokim krvnim tlakom in sladkorno boleznijo tipa 2 z ledvično boleznijo so poročali tudi o omotici pri vstajanju iz ležečega ali sedečega položaja, nizkem krvnem tlaku pri vstajanju iz ležečega ali sedečega položaja, bolečinah v sklepih ali mišicah in zmanjšanju ravni hemoglobina v rdečih krvnih celicah.
- Občasni: hitro utripanje srca, rdečica, kašelj, driska, motnje prebave/zgaga, motnje pri spolnih aktivnostih, bolečina v prsnem košu.

Po prihodu irbesartana na tržišče so poročali še o nekaterih drugih neželenih učinkih. Neželeni učinki, katerih pogostost ni znana so: vrtoglavica, glavobol, motnje okušanja, zvonjenje v ušesih, mišični krči, bolečine v sklepih in mišicah, nenormalno delovanje jeter, zvišane vrednosti kalija v krvi, okvara delovanja ledvic in vnetje malih krvnih žil, predvsem kože (bolezen, znana kot levkocitoklastični vaskulitis). Poročali so tudi o zlatenici (rumeno obarvanje kože in/ali očesnih beločnic), ki se je pojavila občasno.

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA SABERVEL

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila Sabervel ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli ali pretisnem omotu poleg oznake "Upor. do:". Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo Sabervel

- Zdravilna učinkovina je irbesartan. Ena tableta zdravila Sabervel 75 mg vsebuje 75 mg irbesartana.
- Pomožne snovi so:
Jedro tablete: laktoza monohidrat, mikrokristalna celuloza, premreženi natrijev karmelozat, brezvodni koloidni silicijev dioksid, hipromeloza, magnezijev stearat
Filmska obloga: hipromeloza, titanov dioksid (E171), makrogol 400

Izgled zdravila Sabervel in vsebina pakiranja

Sabervel 75 mg filmsko obložene tablete so bele, konkavne, okrogle, s premerom 7 mm.

Sabervel 75 mg filmsko obložene tablete so na voljo v pretisnih omotih s 28, 56, 90 ali 98 filmsko obloženimi tabletami.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet:

Pharmathen S.A.

6 Dervenakion str.
15351 Pallini Attiki, Grčija

Izde lovalec:

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

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

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

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.

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

Tel: +30 210 66 65 067

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Navodilo je bilo odobreno

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>

NAVODILO ZA UPORABO
Sabervel 150 mg filmsko obložene tablete
irbesartan

Pred začetkom je manja natančno preberete navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujete z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo Sabervel in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Sabervel
3. Kako jemati zdravilo Sabervel
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Sabervel
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO SABERVEL IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Zdravilo Sabervel spada v skupino zdravil, ki so znana kot antagonisti angiotenzina-II. Angiotenzin-II je snov, ki nastaja v telesu in z vezavo na receptorje v krvnih žilah povzroči oženje žil ter posledično zvišanje krvnega tlaka. Zdravilo Sabervel preprečuje vezavo angiotenzina-II na te receptorje in tako sprošča krvne žile ter znižuje krvni tlak. Pri bolnikih z visokim krvnim tlakom in sladkorno boleznijo tipa 2 zdravilo Sabervel upočasni pešanje delovanja ledvic.

Zdravilo Sabervel uporabljamo pri odraslih bolnikih:

- za zdravljenje povečanega krvnega tlaka (primarne hipertenzije).
- za zaščito ledvic pri bolnikih z visokim krvnim tlakom, ki imajo sladkorno bolezen tipa 2 in laboratorijsko potrjeno okvaro delovanja ledvic.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE VZELI ZDRAVILO SABERVEL Ne jemljite zdravila Sabervel

- če ste **alergični na** (preobčutljivi za) irbesartan ali katerikoli sestavino zdravila Sabervel
- če ste **noseči dlje kot tri mesece**. (Jemanju zdravila Sabervel se je bolje izogniti tudi med zgodnjo nosečnostjo – glejte poglavje o nosečnosti)
- če imate sladkorno bolezen ali okvarjeno delovanje ledvic in se zdravite z zdravilom za znižanje krvnega tlaka, ki vsebuje aliskiren.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Obvestite svojega zdravnika, če se karkoli od naslednjega nanaša na vas:

- če začnete **prekomerno bruhati ali dobite hudo drisko**
- če imate **težave z ledvicami**
- če imate **težave s srcem**
- če zdravilo Sabervel jemljete zaradi **diabetične bolezni ledvic**. V tem primeru bo zdravnik morda moral redno opravljati krvne preiskave, še posebej tiste, s katerimi bo v primeru slabega delovanja ledvic spremljal vrednosti kalija v krvi.
- če imate **predvideno operacijo** (kirurški poseg) ali **boste dobili anestetik**
- če jemljete katero od naslednjih zdravil, ki se uporabljajo za zdravljenje visokega krvnega tlaka:
 - zaviralec ACE (na primer enalapril, lizinopril ali ramipril), zlasti če imate kakšne težave z ledvicami, ki so povezane s sladkorno boleznijo

- aliskiren

Zdravnik vam bo morda v rednih presledkih kontroliral delovanje ledvic, krvni tlak in količino elektrolitov (npr. kalija) v krvi.

Glejte tudi informacije pod naslovom "Ne <jemljite> <uporabljajte> zdravila Sabervel.

Zdravniku morate povedati, če mislite, da ste noseči (ali bi lahko zanosili). V zgodnjem obdobju nosečnosti uporaba zdravila Sabervel ni priporočljiva. Zdravila Sabervel ne smete jemati, če ste noseči dlje kot 3 mesece, saj lahko zdravilo v tem obdobju resno škoduje vašemu otroku (glejte poglavje o nosečnosti).

Uporaba pri otrocih

Tega zdravila se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih (mlajši od 18 let), ker varnost in učinkovitost še nista bili popolnoma ugotovljeni.

Druga zdravila in zdravilo Sabervel

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Zdravnik vam bo morda moral spremeniti odmerek in/ali upoštevati druge previdnostne ukrepe:

Če jemljete zaviralec ACE ali aliskiren (glejte tudi informacije pod naslovoma "Ne <jemljite> <uporabljajte> zdravila Sabervel" in "Opozorila in previdnostni ukrepi").

Morda bodo potrebne krvne preiskave, če jemljete:

- dodatke kalija
- nadomestke soli, ki vsebujejo kalij
- zdravila, ki varčujejo s kalijem (kot so nekateri diuretiki)
- zdravila, ki vsebujejo litij

Če jemljete zdravila proti bolečinam iz skupine nesteroidnih protivnetnih zdravil, se učinek irbesartana lahko zmanjša.

Jemanje zdravila Sabervel skupaj s hrano in pijačo

Zdravilo Sabervel lahko jemljete s hrano ali brez nje.

Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravniku morate povedati, če mislite, da ste noseči (ali bi lahko zanosili). Zdravnik vam bo praviloma svetoval, da zdravljenje z zdravilom Sabervel prekinete še preden zanosite ali takoj, ko se izkaže, da ste zanosili in vam predpisal zdravljenje z drugim zdravilom. V zgodnjem obdobju nosečnosti uporaba zdravila Sabervel ni priporočljiva. Zdravila Sabervel ne smete jemati, če ste noseči dlje kot 3 mesece, saj lahko zdravilo po tretjem mesecu nosečnosti resno škoduje vašemu otroku.

Dojenje

Obvestite svojega zdravnika, če dojite ali boste začeli dojit. Med dojenjem zdravljenje z zdravilom Sabervel ni priporočljivo. Če nameravate dojit, še posebej novorojenca ali nedonošenčka, vam zdravnik lahko predpiše zdravljenje z drugim zdravilom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Verjetnost, da bi zdravilo Sabervel vplivalo na sposobnost upravljanja vozil ali strojev, je majhna. Vendar pa se med zdravljenjem visokega krvnega tlaka občasno lahko pojavi omotica ali utrujenost. V tem primeru se morate pred upravljanjem vozil ali strojev posvetovati s svojim zdravnikom.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Sabervel

Zdravilo Sabervel vsebuje laktozo. Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje (laktozo), se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

3. KAKO JEMATI ZDRAVILO SABERVEL

Pri jemanju zdravila Sabervel natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Način uporabe

Zdravilo Sabervel je potrebno **zaužiti**. Tablete morate pogoltniti z zadostno količino tekočine (npr. z enim kozarcem vode). Zdravilo Sabervel lahko jemljete s hrano ali brez nje. Dnevni odmerek poskušajte vzeti vsak dan ob približno istem času. Pomembno je, da zdravilo Sabervel jemljete redno, vse dokler vam zdravnik ne predpiše drugače.

- **Bolniki z visokim krvnim tlakom**
Običajen odmerek je 150 mg enkrat na dan. Odmerek se lahko kasneje poveča na 300 mg enkrat na dan, odvisno od odziva krvnega tlaka.
- **Bolniki z visokim krvnim tlakom in sladkorno boleznijo tipa 2 z boleznijo ledvic**
Priporočen vzdrževalni odmerek za zdravljenje bolezni ledvic, povezane z visokim krvnim tlakom in sladkorno boleznijo tipa 2, je 300 mg enkrat na dan.

Nekaterim bolnikom, kot so bolniki, ki se zdravijo s **hemodializo**, in bolniki, **starejši od 75 let**, lahko zdravnik predpiše manjši odmerek, še posebej na začetku zdravljenja.

Največji učinek na znižanje krvnega tlaka se običajno pojavi v 4-6 tednih po začetku zdravljenja.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Sabervel, kot bi smeli

Če ste pomotoma vzeli preveč tablet, se nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom.

Otroci ne smejo jemati zdravila Sabervel

Otroci in mladostniki, mlajši od 18 let, zdravila Sabervel ne smejo jemati. Če tablete pogoltne otrok, se nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Sabervel

Če ste pozabili vzeti dnevni odmerek, vzemite le naslednji predvideni odmerek ob običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Sabervel neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nekateri neželeni učinki so lahko resni in lahko zahtevajo zdravniško pomoč.

Kot pri drugih podobnih zdravilih so tudi pri uporabi irbesartana pri bolnikih poročali o redkih primerih alergijskih kožnih reakcij (izpuščaj, koprivnica) in lokaliziranih oteklinah obraza, ustnic in/ali jezika. Če opazite kateregakoli od teh simptomov ali se pojavi občutek težkega dihanja, **zdravilo Sabervel takoj prenehajte uporabljati in nemudoma poiščite zdravniško pomoč.**

V nadaljevanju so neželeni učinki navedeni po pogostnosti v skladu z naslednjim dogovorom:

zelo pogosti: pri vsaj 1 od 10 bolnikov ali več

pogosti: pri vsaj 1 od 100 in manj kot 1 od 10 bolnikov

občasni: pri vsaj 1 od 1.000 in manj kot 1 od 100 bolnikov

V kliničnih preskušanjih so pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Sabervel, poročali o naslednjih neželenih učinkih:

- Zelo pogosti: če imate visok krvni tlak in sladkorno bolezen tipa 2 z boleznijo ledvic lahko krvne preiskave pokažejo zvišanje vrednosti kalija v krvi.
- Pogosti: omotica, siljenje na bruhanje, bruhanje in utrujenost. Krvne preiskave lahko pokažejo zvišanje vrednosti encima, ki kaže na delovanje mišic in srca (encim kreatin-kinaza). Pri bolnikih z visokim krvnim tlakom in sladkorno boleznijo tipa 2 z ledvično boleznijo so poročali tudi o omotici pri vstajanju iz ležečega ali sedečega položaja, nizkem krvnem tlaku pri vstajanju iz ležečega ali sedečega položaja, bolečinah v sklepih ali mišicah in zmanjšanju ravni hemoglobina v rdečih krvnih celicah.
- Občasni: hitro utripanje srca, rdečica, kašelj, driska, motnje prebave/zgaga, motnje pri spolnih aktivnostih, bolečina v prsnem košu.

Po prihodu irbesartanana tržišče so poročali še o nekaterih drugih neželenih učinkih. Neželeni učinki, katerih pogostnost ni znana so: vrtoglavica, glavobol, motnje okušanja, zvonjenje v ušesih, mišični krči, bolečine v sklepih in mišicah, nenormalno delovanje jeter, zvišane vrednosti kalija v krvi, okvara delovanja ledvic in vnetje malih krvnih žil, predvsem kože (bolezen, znana kot levkocitoklastični vaskulitis). Poročali so tudi o zlatenici (rumeno obarvanje kože in/ali očesnih beločnic), ki se je pojavila občasno.

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA SABERVEL

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila Sabervel ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli ali pretisnem omotu poleg oznake "Upor. do:". Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo Sabervel

- Zdravilna učinkovina je irbesartan. Ena tableta zdravila Sabervel 150 mg vsebuje 150 mg irbesartana.
- Pomožne snovi so:
Jedro tablete: laktoza monohidrat, mikrokristalna celuloza, premreženi natrijev karmelozat, brezvodni koloidni silicijev dioksid, hipromeloza, magnezijev stearat
Filmska obloga: hipromeloza, titanov dioksid (E171), makrogol 400

Izgled zdravila Sabervel in vsebina pakiranja

Sabervel 150 mg filmsko obložene tablete so bele, konkavne, okrogle, s premerom 9 mm.

Sabervel 150 mg filmsko obložene tablete so na voljo v pretisnih omotih s 28, 56, 90 ali 98 filmsko obloženimi tabletami.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet:

Pharmathen S.A.

6 Dervenakion str.
15351 Pallini Attiki, Grčija

Izde lovalec:

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

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

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

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.

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

Tel: +30 210 66 65 067

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Navodilo je bilo odobreno

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>

NAVODILO ZA UPORABO
Sabervel 300 mg filmsko obložene tablete
irbesartan

Pred začetkom je manja natančno preberete navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujete z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo Sabervel in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Sabervel
3. Kako jemati zdravilo Sabervel
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Sabervel
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO SABERVEL IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Zdravilo Sabervel spada v skupino zdravil, ki so znana kot antagonisti angiotenzina-II. Angiotenzin-II je snov, ki nastaja v telesu in z vezavo na receptorje v krvnih žilah povzroči oženje žil ter posledično zvišanje krvnega tlaka. Zdravilo Sabervel preprečuje vezavo angiotenzina-II na te receptorje in tako sprošča krvne žile ter znižuje krvni tlak. Pri bolnikih z visokim krvnim tlakom in sladkorno boleznijo tipa 2 zdravilo Sabervel upočasni pešanje delovanja ledvic.

Zdravilo Sabervel uporabljamo pri odraslih bolnikih:

- za zdravljenje povečanega krvnega tlaka (primarne hipertenzije).
- za zaščito ledvic pri bolnikih z visokim krvnim tlakom, ki imajo sladkorno bolezen tipa 2 in laboratorijsko potrjeno okvaro delovanja ledvic.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE VZELI ZDRAVILO SABERVEL Ne jemljite zdravila Sabervel

- če ste **alergični na** (preobčutljivi za) irbesartan ali katerikoli sestavino zdravila Sabervel
- če ste **noseči dlje kot tri mesece**. (Jemanju zdravila Sabervel se je bolje izogniti tudi med zgodnjo nosečnostjo – glejte poglavje o nosečnosti)
- če imate sladkorno bolezen ali okvarjeno delovanje ledvic in se zdravite z zdravilom za znižanje krvnega tlaka, ki vsebuje aliskiren.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Obvestite svojega zdravnika, če se karkoli od naslednjega nanaša na vas:

- če začnete **prekomerno bruhati ali dobite hudo drisko**
- če imate **težave z ledvicami**
- če imate **težave s srcem**
- če zdravilo Sabervel jemljete zaradi **diabetične bolezni ledvic**. V tem primeru bo zdravnik morda moral redno opravljati krvne preiskave, še posebej tiste, s katerimi bo v primeru slabega delovanja ledvic spremljal vrednosti kalija v krvi.
- če imate **predvideno operacijo** (kirurški poseg) ali **boste dobili anestetik**
- če jemljete katero od naslednjih zdravil, ki se uporabljajo za zdravljenje visokega krvnega tlaka:
 - zaviralec ACE (na primer enalapril, lizinopril ali ramipril), zlasti če imate kakšne težave z ledvicami, ki so povezane s sladkorno boleznijo

- aliskiren

Zdravnik vam bo morda v rednih presledkih kontroliral delovanje ledvic, krvni tlak in količino elektrolitov (npr. kalija) v krvi.

Glejte tudi informacije pod naslovom "Ne <jemljite> <uporabljajte> zdravila Sabervel.

Zdravniku morate povedati, če mislite, da ste noseči (ali bi lahko zanosili). V zgodnjem obdobju nosečnosti uporaba zdravila Sabervel ni priporočljiva. Zdravila Sabervel ne smete jemati, če ste noseči dlje kot 3 mesece, saj lahko zdravilo v tem obdobju resno škoduje vašemu otroku (glejte poglavje o nosečnosti).

Uporaba pri otrocih

Tega zdravila se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih (mlajši od 18 let), ker varnost in učinkovitost še nista bili popolnoma ugotovljeni.

Druga zdravila in zdravilo Sabervel

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Zdravnik vam bo morda moral spremeniti odmerek in/ali upoštevati druge previdnostne ukrepe:

Če jemljete zaviralec ACE ali aliskiren (glejte tudi informacije pod naslovoma "Ne <jemljite> <uporabljajte> zdravila Sabervel" in "Opozorila in previdnostni ukrepi").

Morda bodo potrebne krvne preiskave, če jemljete:

- dodatke kalija
- nadomestke soli, ki vsebujejo kalij
- zdravila, ki varčujejo s kalijem (kot so nekateri diuretiki)
- zdravila, ki vsebujejo litij

Če jemljete zdravila proti bolečinam iz skupine nesteroidnih protivnetnih zdravil, se učinek irbesartana lahko zmanjša.

Jemanje zdravila Sabervel skupaj s hrano in pijačo

Zdravilo Sabervel lahko jemljete s hrano ali brez nje.

Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravniku morate povedati, če mislite, da ste noseči (ali bi lahko zanosili). Zdravnik vam bo praviloma svetoval, da zdravljenje z zdravilom Sabervel prekinete še preden zanosite ali takoj, ko se izkaže, da ste zanosili in vam predpisal zdravljenje z drugim zdravilom. V zgodnjem obdobju nosečnosti uporaba zdravila Sabervel ni priporočljiva. Zdravila Sabervel ne smete jemati, če ste noseči dlje kot 3 mesece, saj lahko zdravilo po tretjem mesecu nosečnosti resno škoduje vašemu otroku.

Dojenje

Obvestite svojega zdravnika, če dojite ali boste začeli dojit. Med dojenjem zdravljenje z zdravilom Sabervel ni priporočljivo. Če nameravate dojit, še posebej novorojenca ali nedonošenčka, vam zdravnik lahko predpiše zdravljenje z drugim zdravilom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Verjetnost, da bi zdravilo Sabervel vplivalo na sposobnost upravljanja vozil ali strojev, je majhna. Vendar pa se med zdravljenjem visokega krvnega tlaka občasno lahko pojavi omotica ali utrujenost. V tem primeru se morate pred upravljanjem vozil ali strojev posvetovati s svojim zdravnikom.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Sabervel

Zdravilo Sabervel vsebuje laktozo. Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje (laktozo), se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

3. KAKO JEMATI ZDRAVILO SABERVEL

Pri jemanju zdravila Sabervel natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Način uporabe

Zdravilo Sabervel je potrebno **zaužiti**. Tablete morate pogoltniti z zadostno količino tekočine (npr. z enim kozarcem vode). Zdravilo Sabervel lahko jemljete s hrano ali brez nje. Dnevni odmerek poskušajte vzeti vsak dan ob približno istem času. Pomembno je, da zdravilo Sabervel jemljete redno, vse dokler vam zdravnik ne predpiše drugače.

- **Bolniki z visokim krvnim tlakom**
Običajen odmerek je 150 mg enkrat na dan. Odmerek se lahko kasneje poveča na 300 mg enkrat na dan, odvisno od odziva krvnega tlaka.
- **Bolniki z visokim krvnim tlakom in sladkorno boleznijo tipa 2 z boleznijo ledvic**
Priporočen vzdrževalni odmerek za zdravljenje bolezni ledvic, povezane z visokim krvnim tlakom in sladkorno boleznijo tipa 2, je 300 mg enkrat na dan.

Nekaterim bolnikom, kot so bolniki, ki se zdravijo s **hemodializo**, in bolniki, **starejši od 75 let**, lahko zdravnik predpiše manjši odmerek, še posebej na začetku zdravljenja.

Največji učinek na znižanje krvnega tlaka se običajno pojavi v 4-6 tednih po začetku zdravljenja.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Sabervel, kot bi smeli

Če ste pomotoma vzeli preveč tablet, se nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom.

Otroci ne smejo jemati zdravila Sabervel

Otroci in mladostniki, mlajši od 18 let, zdravila Sabervel ne smejo jemati. Če tablete pogoltno otrok, se nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Sabervel

Če ste pozabili vzeti dnevni odmerek, vzemite le naslednji predvideni odmerek ob običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Sabervel neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nekateri neželeni učinki so lahko resni in lahko zahtevajo zdravniško pomoč.

Kot pri drugih podobnih zdravilih so tudi pri uporabi irbesartana pri bolnikih poročali o redkih primerih alergijskih kožnih reakcij (izpuščaj, koprivnica) in lokaliziranih oteklinah obraza, ustnic in/ali jezika. Če opazite kateregakoli od teh simptomov ali se pojavi občutek težkega dihanja, **zdravilo Sabervel takoj prenehajte uporabljati in nemudoma poiščite zdravniško pomoč.**

V nadaljevanju so neželeni učinki navedeni po pogostnosti v skladu z naslednjim dogovorom:

zelo pogosti: pri vsaj 1 od 10 bolnikov ali več

pogosti: pri vsaj 1 od 100 in manj kot 1 od 10 bolnikov

občasni: pri vsaj 1 od 1.000 in manj kot 1 od 100 bolnikov

V kliničnih preskušanjih so pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Sabervel, poročali o naslednjih neželenih učinkih:

- Zelo pogosti: če imate visok krvni tlak in sladkorno bolezen tipa 2 z boleznijo ledvic lahko krvne preiskave pokažejo zvišanje vrednosti kalija v krvi.
- Pogosti: omotica, siljenje na bruhanje, bruhanje in utrujenost. Krvne preiskave lahko pokažejo zvišanje vrednosti encima, ki kaže na delovanje mišic in srca (encim kreatin-kinaza). Pri bolnikih z visokim krvnim tlakom in sladkorno boleznijo tipa 2 z ledvično boleznijo so poročali tudi o omotici pri vstajanju iz ležečega ali sedečega položaja, nizkem krvnem tlaku pri vstajanju iz ležečega ali sedečega položaja, bolečinah v sklepih ali mišicah in zmanjšanju ravni hemoglobina v rdečih krvnih celicah.
- Občasni: hitro utripanje srca, rdečica, kašelj, driska, motnje prebave/zgaga, motnje pri spolnih aktivnostih, bolečina v prsnem košu.

Po prihodu irbesartana na tržišče so poročali še o nekaterih drugih neželenih učinkih. Neželeni učinki, katerih pogostost ni znana so: vrtoglavica, glavobol, motnje okušanja, zvonjenje v ušesih, mišični krči, bolečine v sklepih in mišicah, nenormalno delovanje jeter, zvišane vrednosti kalija v krvi, okvara delovanja ledvic in vnetje malih krvnih žil, predvsem kože (bolezen, znana kot levkocitoklastični vaskulitis). Poročali so tudi o zlatenici (rumeno obarvanje kože in/ali očesnih beločnic), ki se je pojavila občasno.

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA SABERVEL

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila Sabervel ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli ali pretisnem omotu poleg oznake "Upor. do:". Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo Sabervel

- Zdravilna učinkovina je irbesartan. Ena tableta zdravila Sabervel 300 mg vsebuje 300 mg irbesartana.
- Pomožne snovi so:
Jedro tablete: laktoza monohidrat, mikrokristalna celuloza, premreženi natrijev karmelozat, brezvodni koloidni silicijev dioksid, hipromeloza, magnezijev stearat
Filmska obloga: hipromeloza, titanov dioksid (E171), makrogol 400

Izgled zdravila Sabervel in vsebina pakiranja

Sabervel 300 mg filmsko obložene tablete so bele, konkavne, okrogle, s 11 premerom mm.

Sabervel 300 mg filmsko obložene tablete so na voljo v pretisnih omotih s 28, 56, 90 ali 98 filmsko obloženimi tabletami.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet:

Pharmathen S.A.

6 Dervenakion str.
15351 Pallini Attiki, Grčija

Izde lovalec:

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

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

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

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.

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

Tel: +30 210 66 65 067

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Navodilo je bilo odobreno

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>