

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Sabervel 75 mg compresse rivestite con film.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 75 mg di irbesartan.

Eccipiente con effetto noto:

20 mg di lattosio monoidrato per compressa rivestita con film.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Bianco, concava, rotonda, compressa rivestita con film con 7 mm di diametro.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Sabervel è indicato negli adulti per il trattamento dell'ipertensione arteriosa essenziale.

E' indicato anche per il trattamento della malattia renale nei pazienti adulti ipertesi con diabete mellito di tipo 2 come parte di un trattamento farmacologico antipertensivo (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

La usuale dose iniziale e di mantenimento raccomandata è di 150 mg in singola somministrazione giornaliera, indipendentemente dalla contemporanea assunzione di cibo. Sabervel alla dose di 150 mg una volta al giorno generalmente fornisce un migliore controllo della pressione arteriosa nell'arco delle 24 ore rispetto a 75 mg. Tuttavia l'inizio della terapia con 75 mg potrebbe essere preso in considerazione, particolarmente in pazienti emodializzati e nei pazienti anziani di età superiore ai 75 anni.

In pazienti non adeguatamente controllati con 150 mg una volta al giorno, il dosaggio di Sabervel può essere aumentato a 300 mg, oppure possono essere co-somministrati altri agenti antipertensivi (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1). In particolare l'aggiunta di un diuretico come l'idroclorotiazide ha mostrato un effetto additivo con Sabervel (vedere paragrafo 4.5).

Nei pazienti ipertesi con diabete di tipo 2, la terapia deve essere iniziata con 150 mg di irbesartan una volta al giorno e incrementata fino a 300 mg una volta al giorno come dose di mantenimento consigliata per il trattamento della malattia renale. La dimostrazione del beneficio sul rene di Sabervel nei pazienti ipertesi con diabete di tipo 2 si basa su studi nei quali l'irbesartan è stato impiegato in aggiunta ad altri medicinali antipertensivi, al bisogno, per raggiungere la pressione arteriosa desiderata (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

#### Popolazioni speciali

*Insufficienza renale*: nei soggetti con ridotta funzionalità renale non si rende necessaria alcuna variazione del dosaggio. Una dose iniziale più bassa (75 mg) deve essere presa in considerazione nei pazienti sottoposti ad emodialisi (vedere paragrafo 4.4).

*Insufficienza epatica*: nei soggetti con lieve o moderata insufficienza epatica non si rende necessaria alcuna variazione del dosaggio. Non ci sono dati clinici relativi a pazienti con insufficienza epatica grave.

*Pazienti anziani*: sebbene negli anziani di età superiore ai 75 anni debba essere presa in considerazione la possibilità di iniziare la terapia con 75 mg, generalmente non è necessario l'aggiustamento della dose.

*Popolazione pediatrica*: la sicurezza e l'efficacia di Sabervel nei bambini di età compresa tra 0 e 18 anni non sono state stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2 ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

#### Modo di somministrazione

Per uso orale.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti (vedere paragrafo 6.1).  
Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

L'uso concomitante di Sabervel con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Riduzione della volemia: nei pazienti volume e/o sodio-depleti a causa di intenso trattamento diuretico, dieta iposodica, diarrea o vomito, si possono verificare episodi di ipotensione sintomatica, soprattutto dopo la somministrazione della prima dose. In tali casi la condizione di base deve essere corretta prima dell'inizio della terapia con Sabervel.

Ipertensione nefrovascolare: esiste un incremento del rischio di ipotensione grave e insufficienza renale in soggetti portatori di stenosi bilaterale dell'arteria renale, o stenosi dell'arteria renale con unico rene funzionante, trattati con medicinali che agiscono a livello del sistema renina-angiotensina-aldosterone. Sebbene ciò non sia documentato nella terapia con Sabervel, un effetto simile dovrà essere previsto anche con gli antagonisti del recettore per l'angiotensina-II.

Insufficienza renale e trapianto renale: quando Sabervel viene usato in pazienti con insufficienza renale è raccomandato un controllo periodico dei livelli sierici del potassio e della creatinina. Non ci sono dati clinici relativi alla somministrazione di Sabervel a pazienti con trapianto renale recente.

Pazienti ipertesi con diabete di tipo 2 e malattia renale: in un'analisi effettuata nello studio con pazienti con malattia renale avanzata, gli effetti dell'irbesartan sugli eventi renali e cardiovascolari non sono stati uniformi in tutti i sottogruppi. In particolare, essi sono risultati meno favorevoli nelle donne e nei soggetti non di razza bianca (vedere paragrafo 5.1).

#### Duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren non è pertanto raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la

supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna.

Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

Iperpotassiemia: come con altri medicinali che interferiscono con il sistema renina-angiotensina-aldosterone, durante il trattamento con Sabervel si può manifestare iperpotassiemia, specialmente in presenza di disfunzione renale, proteinuria franca a causa della malattia renale diabetica e/o insufficienza cardiaca. Si raccomanda, nei pazienti a rischio, un monitoraggio stretto del potassio sierico (vedere paragrafo 4.5).

Litio: la combinazione di litio e Sabervel non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

Stenosi della valvola aortica e mitralica, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva: come per altri vasodilatatori è richiesta una speciale attenzione nei pazienti affetti da stenosi aortica o mitralica, o cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.

Aldosteronismo primario: i pazienti con aldosteronismo primario in genere non rispondono a medicinali antipertensivi che agiscono attraverso l'inibizione del sistema renina-angiotensina. Quindi, l'uso di Sabervel non è raccomandato.

Generali: in pazienti in cui il tono vasale e la funzionalità renale dipendono prevalentemente dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone (es. pazienti con scompenso cardiaco congestivo grave o con patologia renale di base, inclusa la stenosi dell'arteria renale), il trattamento con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o antagonisti dei recettori dell'angiotensina-II, che interessano tale sistema, è stato associato alla comparsa di ipotensione acuta, azotemia, oliguria o raramente insufficienza renale acuta. Come per qualsiasi antipertensivo, un eccessivo calo della pressione arteriosa in pazienti con cardiopatia ischemica o malattia cardiovascolare ischemica, può determinare infarto del miocardio o ictus.

Come osservato per gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, l'irbesartan e gli altri antagonisti dell'angiotensina sono apparentemente meno efficaci nel diminuire la pressione arteriosa nei pazienti neri rispetto a quelli non neri, probabilmente a causa di una più alta prevalenza di condizioni a bassa renina nella popolazione ipertesa di razza nera (vedere paragrafo 5.1).

Gravidanza: la terapia con antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA) non deve essere iniziata durante la gravidanza. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere ad un trattamento antipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un AIIRA. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con AIIRA deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Lattosio: questo medicinale contiene lattosio. Pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, di mancanza di Lapp lattasi o di malassorbimento di glucosio/galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Popolazione pediatrica: irbesartan è stato studiato nella popolazione pediatrica tra i 6 ed i 16 anni di età ma i dati attuali, fintanto che non se ne rendano disponibili di nuovi, non sono sufficienti a sostenere una sua estensione di utilizzo anche nei bambini (vedere paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2).

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali e d altre forme di interazione

Diuretici ed altri agenti antipertensivi: altri agenti antipertensivi possono aumentare gli effetti ipotensivi dell'irbesartan; comunque irbesartan è stato somministrato senza problemi in combinazione con altri medicinali antipertensivi, come beta-bloccanti, calcio-antagonisti ad azione prolungata e diuretici tiazidici. Precedenti trattamenti con alte dosi di diuretici possono comportare una condizione di ipovolemia e rischio di ipotensione all'inizio della terapia con Sabervel (vedere paragrafo 4.4).

I dati degli studi clinici hanno dimostrato che il duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren, è associato ad una maggiore frequenza di eventi avversi quali ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente attivo sul sistema RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

Integratori di potassio e diuretici risparmiatori di potassio: in base all'esperienza sull'uso di altri medicinali attivi sul sistema renina-angiotensina, l'uso contemporaneo di diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti del sale da cucina contenenti potassio o altri medicinali che possano aumentare la potassiemia (es. eparina) può condurre ad un incremento dei livelli sierici di potassio e, perciò, non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

Litio: sono stati riscontrati aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche di litio e tossicità durante la somministrazione concomitante di litio e inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina. Effetti simili sono stati finora documentati molto raramente con irbesartan. Perciò questa combinazione non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4). In caso di reale necessità della combinazione, si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli sierici di litio.

Medicinali antinfiammatori non-steroidei: quando gli antagonisti dell'angiotensina II sono somministrati contemporaneamente a medicinali antinfiammatori non steroidi (cioè inibitori selettivi COX-2, acido acetilsalicilico ( $> 3$  g/die) e medicinali antinfiammatori non steroidi non selettivi), si può verificare attenuazione dell'effetto antipertensivo.

Come con gli ACE-Inibitori, l'uso simultaneo di antagonisti dell'angiotensina II e di medicinali antinfiammatori non steroidi può portare ad un maggiore rischio di peggioramento della funzione renale, inclusa possibile insufficienza renale acuta, e ad un aumento del potassio sierico particolarmente in pazienti con preesistente modesta funzione renale. La combinazione deve essere somministrata con cautela, specialmente negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e dopo l'inizio della terapia combinata si deve considerare il monitoraggio della funzione renale, da effettuare periodicamente in seguito.

Ulteriori informazioni sulle interazioni di irbesartan: negli studi clinici, la farmacocinetica dell'irbesartan non è stata influenzata dall'idroclorotiazide. Irbesartan è principalmente metabolizzato da CYP2C9 e per una quota minore attraverso la glucuronizzazione. Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche o farmacodinamiche significative in seguito a somministrazioni concomitanti di irbesartan con warfarin, un medicinale metabolizzato dal CYP2C9. Gli effetti degli induttori CYP2C9, come la rifampicina, sulla farmacocinetica dell'irbesartan non sono stati valutati. La farmacocinetica della digossina non è stata alterata dalla somministrazione concomitante di irbesartan.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

L'uso degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA), non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso degli AIIRA è controindicato durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un lieve aumento del rischio. Sebbene non siano disponibili dati epidemiologici controllati sul rischio con antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA), un simile rischio può esistere anche per questa classe di medicinali. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere ad un trattamento antipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un AIIRA. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con AIIRA deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve essere iniziare una terapia alternativa.

E' noto che nella donna l'esposizione ad AIIRA durante il secondo ed il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligodramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3). Se dovesse verificarsi un'esposizione ad un AIIRA dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio.

I neonati le cui madri abbiano assunto AIIRA devono essere attentamente seguiti per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

#### Allattamento

Poiché non sono disponibili dati riguardanti l'uso di Sabervel durante l'allattamento, Sabervel non è raccomandato e sono da preferire trattamenti alternativi con comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento, specialmente in caso di allattamento di neonati e prematuri.

Non è noto se irbesartan o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno.

Dati farmacodinamici/tossicologici disponibili nei ratti hanno mostrato l'escrezione di irbesartan o dei suoi metaboliti nel latte (per dettagli vedere paragrafo 5.3).

#### Fertilità

Irbesartan non ha avuto effetti sulla fertilità dei ratti trattati e sulla loro prole fino a livelli di dose che inducono i primi segni di tossicità parentale (vedere paragrafo 5.3).

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Nessuno studio è stato condotto sugli effetti di irbesartan sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari. In base alle sue proprietà farmacodinamiche è improbabile che irbesartan influenzi tali capacità. In caso di guida di veicoli o uso di macchinari, è da tener presente che, durante il trattamento, possono verificarsi vertigini o stanchezza.

### **4.8 Effetti indesiderati**

Negli studi clinici controllati con placebo su pazienti ipertesi, l'incidenza totale degli eventi avversi nei soggetti trattati con irbesartan (56,2%) è stata sovrapponibile a quella rilevata nei soggetti trattati con il placebo (56,5%). Le interruzioni della terapia dovute ad effetti indesiderati clinici o di laboratorio sono state meno frequenti per i pazienti trattati con irbesartan (3,3%) che per quelli trattati con placebo (4,5%). L'incidenza degli eventi avversi non è dipesa da dose (nel range posologico raccomandato), sesso, età, razza o durata del trattamento.

Nei pazienti diabetici ipertesi con microalbuminuria e funzione renale normale, capogiro e ipotensione ortostatici sono stati riportati nello 0,5% (cioè non comune) dei pazienti stessi, ma superiore al placebo.

La seguente tabella presenta le reazioni avverse farmacologiche riportate negli studi clinici controllati verso placebo nei quali 1.965 pazienti ipertesi hanno ricevuto irbesartan. Le voci contrassegnate con un asterisco (\*) si riferiscono alle reazioni avverse che sono state ulteriormente riportate in > 2% dei pazienti diabetici ipertesi con insufficienza renale cronica e proteinuria franca e maggiormente per il placebo.

La frequenza delle reazioni avverse sottoriportate si definisce in base alla seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); non comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); rara (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); molto rara ( $< 1/10.000$ ). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Sono elencate anche le reazioni avverse ulteriormente riportate dall'esperienza post-marketing. Tali reazioni avverse derivano da segnalazioni spontanee.

*Disturbi del sistema immunitario:*

Non nota: reazioni di ipersensibilità come angioedema, rash, orticaria

*Disturbi del metabolismo e della nutrizione:*

Non nota: iperpotassiemia

*Patologie del sistema nervoso:*

Comune: capogiro, vertigine ortostatica(\*)

Non nota: vertigine, cefalea

*Patologie dell'orecchio e del labirinto:*

Non nota: tinnitus

*Patologie cardiache:*

Non comune: tachicardia

*Patologie vascolari:*

Comune: ipotensione ortostatica(\*)

Non comune: rossore

*Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:*

Non comune: tosse

*Patologie gastrointestinali:*

Comune: nausea/vomito

Non comune: diarrea, dispesia/bruciore

Non nota: disgeusia

*Patologie epatobiliari:*

Non comune: ittero

Non nota: epatite, disfunzione epatica

*Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:*

Non nota: vasculite leucocitoclastica

*Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:*

Comune: dolore muscoloscheletrico

Non nota: artralgia, mialgia (in alcuni casi associata ad aumento dei livelli plasmatici della creatina chinasi), crampi muscolari

*Patologie renali e urinarie:*

Non nota: funzione renale compromessa inclusi casi di insufficienza renale in pazienti a rischio (vedere paragrafo 4.4)

*Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:*

Non comune: disfunzione sessuale

*Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:*

Comune: affaticabilità

Non comune: dolore toracico

*Esami diagnostici:*

Molto comune: L'iperpotassiemia(\*) si è verificata più spesso nei pazienti diabetici trattati con irbesartan rispetto a quelli trattati con placebo. Nei pazienti diabetici

ipertesi con microalbuminuria e funzione renale normale, l'iperpotassiemia ( $\geq 5,5$  mEq/l) si è verificata nel 29,4% dei pazienti nel gruppo irbesartan 300 mg e nel 22% dei pazienti nel gruppo placebo. Nei pazienti diabetici ipertesi con insufficienza renale cronica e proteinuria franca, l'iperpotassiemia ( $\geq 5,5$  mEq/l) si è verificata nel 46,3% dei pazienti nel gruppo irbesartan e nel 26,3% dei pazienti nel gruppo placebo

Comune:

sono stati osservati aumenti significativi della creatin chinasi plasmatica (1,7%) nei soggetti trattati con irbesartan. Nessuno di questi aumenti è stato associato ad eventi clinici muscoloscheletrici identificabili. Nell'1,7% dei pazienti ipertesi con malattia renale diabetica in stato avanzato trattati con irbesartan, è stata osservata una diminuzione dei valori dell'emoglobina\*, non clinicamente significativa.

#### Popolazione pediatrica:

In uno studio clinico randomizzato su 318 bambini ed adolescenti ipertesi, tra i 6 e i 16 anni di età, durante la fase in doppio cieco di tre settimane, si sono verificate le seguenti reazioni avverse: cefalea (7,9%), ipotensione (2,2%), capogiro (1,9%), tosse (0,9%). Nel periodo in aperto di 26 settimane di questo studio clinico, le più frequenti anomalie di laboratorio riportate sono state: incrementi della creatinina (6,5%) ed elevati valori di CK nel 2% dei bambini trattati.

### **4.9 Sovradosaggio**

Studi condotti in soggetti adulti trattati con dosi fino a 900 mg/die per 8 settimane non hanno dimostrato segni di tossicità. Le più probabili manifestazioni del sovradosaggio sono ritenute essere l'ipotensione e la tachicardia; anche la bradicardia può associarsi al sovradosaggio. Non sono disponibili informazioni specifiche per il trattamento del sovradosaggio da Sabervel. Il paziente dovrà essere strettamente controllato ed il trattamento dovrà essere sintomatico e di supporto. Le misure suggerite includono induzione di emesi e/o lavanda gastrica. Nel trattamento del sovradosaggio può essere utilizzato il carbone attivo. Irbesartan non viene rimosso per emodialisi.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antagonisti dell'angiotensina-II, non associati.  
Codice ATC: C09C A04.

Meccanismo d'azione: irbesartan è un antagonista, potente e selettivo, del recettore dell'angiotensina-II (tipo AT1), attivo per somministrazione orale. Si ritiene che blocchi tutti gli effetti dell'angiotensina-II mediati dai recettori di tipo AT1, e ciò indipendentemente dall'origine della sintesi dell'angiotensina-II. L'antagonismo selettivo per i recettori dell'angiotensina-II (AT1) provoca un aumento nei livelli plasmatici di renina e angiotensina-II ed una riduzione nella concentrazione plasmatica dell'aldosterone. La potassiemia non viene invece sostanzialmente modificata dall'irbesartan da solo ai dosaggi raccomandati. L'irbesartan non inibisce l'ACE (kininasi-II), un enzima che genera angiotensina-II e catabolizza la bradichinina con produzione di metaboliti inattivi.

Irbesartan non richiede un'attivazione metabolica per esplicare la propria attività farmacologica.

#### Efficacia clinica:

##### Iipertensione

Irbesartan riduce i valori di pressione arteriosa con minime modificazioni della frequenza cardiaca. La riduzione della pressione arteriosa è dose-dipendente per monosomministrazioni giornaliere con una tendenza verso un plateau a dosi superiori a 300 mg. Dosi di 150-300 mg una volta al giorno sono risultate in grado di ridurre i valori di pressione arteriosa rilevati in posizione supina o seduta per tutto

il periodo considerato (fino a 24 ore dall'ultima assunzione del medicinale), con decrementi medi superiori di 8-13/5-8 mmHg (rispettivamente valori sistolici e diastolici) rispetto a quelli rilevati con placebo.

Il picco della riduzione pressoria viene raggiunto entro 3-6 ore dopo la somministrazione e l'effetto di riduzione della pressione arteriosa viene mantenuto per almeno 24 ore. Ai dosaggi raccomandati, alla 24<sup>a</sup> ora la riduzione della pressione arteriosa è ancora circa il 60-70% del corrispondente picco massimo di riduzione sistolico e diastolico. Una dose di 150 mg in monosomministrazione giornaliera ha prodotto una risposta antipertensiva a valle e media delle 24 ore del tutto simile ad una somministrazione della stessa quantità di medicinale in 2 dosi refratte.

L'effetto antipertensivo di irbesartan è evidente entro 1-2 settimane di trattamento, con un massimo dell'effetto ottenibile entro 4-6 settimane dall'inizio della terapia. L'effetto antipertensivo risulta costante durante la terapia a lungo termine. Dopo sospensione improvvisa del medicinale la pressione arteriosa ritorna gradualmente ai valori di base. Non è stato osservato un effetto "rebound" sui valori pressori.

Gli effetti di riduzione della pressione arteriosa dell'irbesartan e dei diuretici tiazidici si sommano. In pazienti non adeguatamente controllati con irbesartan da solo, l'aggiunta di una bassa dose di idroclorotiazide (12,5 mg) all'irbesartan in monosomministrazione giornaliera, produce una ulteriore riduzione della pressione arteriosa fino ad un massimo di 7-10/3-6 mmHg rispetto a placebo (rispettivamente valori sistolici e diastolici).

L'efficacia di irbesartan non è influenzata dall'età o dal sesso. Come nel caso di altri medicinali che influiscono sul sistema renina-angiotensina, pazienti ipertesi di razza nera hanno una risposta notevolmente inferiore alla monoterapia con irbesartan. Quando irbesartan viene somministrato in associazione ad una bassa dose di idroclorotiazide (es. 12,5 mg/die), la risposta antipertensiva dei pazienti di razza nera riflette quella dei pazienti di razza bianca.

Non c'è un effetto clinico rilevante sui livelli sierici di acido urico o sulla secrezione di acido urico urinario.

#### Popolazione pediatrica

La riduzione della pressione arteriosa con dosaggi titolati stabiliti di irbesartan da 0,5 mg/kg (bassa), 1,5 mg/kg (media) e 4,5 mg/kg (alta), è stata valutata per un periodo di tre settimane su 318 bambini ed adolescenti, tra i 6 ed i 16 anni di età, ipertesi o a rischio (diabetici, storia familiare di ipertensione). Al termine delle tre settimane, la riduzione media rispetto al basale della variabile primaria di efficacia, è stata per la pressione arteriosa sistolica da seduto a valle (SeSBP) di 11,7 mmHg (dose bassa), 9,3 mmHg (dose media), 13,2 mmHg (dose alta). Non si è osservata alcuna differenza significativa tra questi dosaggi. La variazione media aggiustata della pressione arteriosa diastolica da seduto a valle (SeDBP) è stata la seguente: 3,8 mmHg (dose bassa), 3,2 mmHg (dose media), 5,6 mmHg (dose alta). Nel successivo periodo di 2 settimane, durante il quale i pazienti sono stati ri-randomizzati o a principio attivo o a placebo, i pazienti trattati con placebo hanno avuto incrementi pari a 2,4 mmHg di SeSBP e 2,0 mmHg di SeDBP rispetto a variazioni rispettivamente di +0,1 e -0,3 mmHg in quelli trattati con tutti i dosaggi di irbesartan (vedere paragrafo 4.2).

#### Ipertensione e diabete di tipo 2 con malattia renale

L'"Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)" mostra che l'irbesartan diminuisce la progressione della malattia renale nei pazienti con insufficienza renale cronica e proteinuria franca. L'IDNT è stato uno studio controllato, in doppio cieco, di morbilità e mortalità che ha confrontato irbesartan, amlodipina e placebo. Sono stati esaminati gli effetti a lungo termine (media 2,6 anni) di irbesartan sulla progressione della malattia renale e sulla mortalità per tutte le cause in 1.715 pazienti ipertesi con diabete di tipo 2, proteinuria  $\geq$  900 mg/die e creatinina sierica tra 1,0 e 3,0 mg/dl. I pazienti sono stati portati gradualmente da 75 mg ad una dose di mantenimento di 300 mg di irbesartan, da 2,5 mg a 10 mg di amlodipina, o placebo, come tollerato. Generalmente, i pazienti di tutti i gruppi hanno ricevuto tra 2 e 4 medicinali antipertensivi (ad es. diuretici, beta bloccanti, alfa bloccanti) per raggiungere una pressione desiderata  $\leq$  135/85 mmHg o una riduzione di 10 mmHg nella PA sistolica se la pressione era  $>$  160 mmHg. Il 60% dei pazienti nel gruppo placebo ha raggiunto questo obiettivo per la pressione arteriosa laddove il numero era 76% e 78% rispettivamente nel gruppo irbesartan e in quello amlodipina. L'irbesartan ha ridotto significativamente il rischio relativo di insorgenza dell'endpoint primario combinato comprensivo di raddoppio della creatinina sierica, malattia renale terminale (ESRD) o mortalità per tutte le cause. Circa il 33% dei pazienti nel gruppo irbesartan ha raggiunto

l'endpoint primario renale composito in confronto al 39% e al 41% del gruppo placebo e di quello amlodipina [20% di riduzione del rischio relativo verso placebo ( $p=0,024$ ) e 23% di riduzione del rischio relativo in confronto all'amlodipina ( $p=0,006$ )]. Quando ciascun componente l'endpoint primario è stato analizzato singolarmente, non si è osservato alcun effetto sulla mortalità per tutte le cause, mentre si sono notati un andamento positivo nella riduzione dell'ESRD e una significativa riduzione nel raddoppio della creatinina sierica.

Sono stati analizzati sottogruppi sulla base di sesso, razza, età, durata del diabete, pressione basale, creatinina sierica, e tasso di escrezione di albumina per la verifica dell'efficacia. Nelle donne e nei pazienti di razza nera, che rappresentavano rispettivamente il 32% e il 26% della popolazione totale in studio, non si è reso evidente un beneficio a livello renale, sebbene gli intervalli di confidenza non lo escludessero. Come per l'endpoint secondario degli eventi cardiovascolari fatali e non fatali, non si è osservata differenza tra i tre gruppi nella popolazione totale, sebbene nel gruppo irbesartan, rispetto al gruppo placebo, è stata notata un'aumentata incidenza di infarto miocardico non fatale nelle femmine e una diminuzione della sua incidenza negli uomini. Nelle donne nel gruppo irbesartan, rispetto a quello amlodipina, si è osservato un aumento dell'incidenza di infarto miocardico non fatale e di ictus, mentre l'ospedalizzazione a causa di insufficienza cardiaca è risultata ridotta nella popolazione totale. Tuttavia, non è stata identificata alcuna spiegazione per questi risultati nelle donne.

Lo studio "Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (IRMA 2)" mostra che l'irbesartan 300 mg rallenta la progressione verso la proteinuria franca nei pazienti con microalbuminuria. L'IRMA 2 è stato un studio di morbilità controllato con placebo, in doppio cieco, su 590 pazienti con diabete di tipo 2, microalbuminuria, (30-300 mg/die) e funzione renale normale (creatinina sierica  $\leq 1,5$  mg/dl negli uomini e  $< 1,1$  mg/dl nelle donne). Lo studio ha esaminato gli effetti a lungo termine (2 anni) di irbesartan sulla progressione a proteinuria clinica (franca) (tasso di escrezione urinaria di albumina (UAER)  $> 300$  mg/die e un aumento dello stesso di almeno il 30% rispetto al basale). L'obiettivo predefinito in termini di pressione era  $\leq 135/85$  mmHg. Ulteriori medicinali antipertensivi (ad esclusione degli ACE inibitori, degli antagonisti dei recettori dell'angiotensina-II e dei calcio antagonisti diidropiridinici) sono stati aggiunti al bisogno per consentire il raggiungimento della pressione desiderata. Mentre in tutti i gruppi è stata raggiunta una pressione arteriosa simile, meno soggetti nel gruppo irbesartan 300 mg (5,2%) rispetto al placebo (14,9%) o nel gruppo irbesartan 150 mg (9,7%) hanno raggiunto l'endpoint della proteinuria franca, dimostrando una riduzione del rischio relativo del 70% rispetto al placebo ( $p=0,0004$ ) per le dosi più elevate. Durante i primi tre mesi di trattamento, non è stato osservato un parallelo miglioramento del tasso di filtrazione glomerulare (GFR). Il rallentamento della progressione verso la proteinuria clinica è stato evidente già dopo tre mesi ed è continuato durante un periodo di due anni. La regressione alla normoalbuminuria ( $< 30$  mg/die) è stato più frequente nel gruppo irbesartan 300 mg (34%) rispetto al gruppo placebo (21%).

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VA Nephron-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'uso della combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II.

ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VA NEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica.

Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia.

Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche.

Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono quindi essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) è stato uno studio volto a verificare il vantaggio di aggiungere aliskiren ad una terapia standard di un ACE-inibitore o un antagonista del recettore dell'angiotensina II in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica, malattia cardiovascolare, o entrambe. Lo studio è stato interrotto

precoceamente a causa di un aumentato rischio di eventi avversi. Morte cardiovascolare e ictus sono stati entrambi numericamente più frequenti nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo e gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione orale, irbesartan è ben assorbito: studi di biodisponibilità assoluta hanno dato valori di circa 60-80%. La concomitante assunzione di cibo non influenza significativamente la biodisponibilità di irbesartan. Il legame proteico è approssimativamente pari al 96%, con una quota di legame alle cellule ematiche del tutto trascurabile. Il volume di distribuzione è di 53-93 litri. Dopo somministrazione orale o endovenosa di irbesartan marcato con  $^{14}\text{C}$ , una quota pari all'80-85% della radioattività rilevata è attribuibile a irbesartan immodificato. Irbesartan viene metabolizzato per via epatica mediante glucuronoconiugazione e ossidazione. Il metabolita circolante maggiormente rappresentato (approssimativamente 6%) è l'irbesartan glucuronide. Studi *in vitro* indicano che irbesartan viene soprattutto ossidato tramite il citocromo P450-isoenzima CYP2C9. L'isoenzima CYP3A4 ha un effetto trascurabile.

Irbesartan, nell'intervallo di dosaggio da 10 a 600 mg, possiede una farmacocinetica lineare e dose proporzionale. È stato osservato un incremento meno che proporzionale nell'assorbimento orale alle dosi superiori ai 600 mg (due volte la dose massima raccomandata); il meccanismo di ciò risulta sconosciuto. I picchi delle concentrazioni plasmatiche sono raggiunti 1,5-2 ore dopo la somministrazione orale. Le clearance corporea totale e renale sono rispettivamente di 157-176 e 3-3,5 ml/min. L'emivita di eliminazione terminale dell'irbesartan è di 11-15 ore. La concentrazione plasmatica allo stato stazionario viene raggiunta entro 3 giorni dall'inizio della monosomministrazione giornaliera. Un ridotto accumulo di irbesartan (<20%) viene osservato nel plasma dopo ripetute monosomministrazioni giornaliere. In uno studio sono state osservate concentrazioni plasmatiche un po' più alte nelle pazienti ipertese. In ogni caso, non sono emerse differenze nell'emivita ne nell'accumulo di irbesartan. Non sono necessari aggiustamenti del dosaggio nelle pazienti. I valori di AUC e  $C_{\text{max}}$  dell'irbesartan sono risultati un po' più alti anche in pazienti anziani ( $\geq 65$  anni) rispetto ai soggetti giovani (18-40 anni). Comunque l'emivita terminale non è risultata significativamente modificata. Non sono necessari, nei pazienti anziani, aggiustamenti del dosaggio.

Irbesartan e i suoi metaboliti vengono eliminati sia per via biliare che renale. Dopo somministrazione orale o endovenosa di irbesartan  $^{14}\text{C}$ , il 20% circa della radioattività è rinvenuta nelle urine, mentre il rimanente è rilevabile nelle feci. Meno del 2% della dose assunta di farmaco viene escreta nelle urine come irbesartan immodificato.

### Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di irbesartan è stata valutata su 23 bambini ipertesi dopo somministrazione singola e multipla di dosi giornaliere di irbesartan (2 mg/kg) fino ad un massimo dosaggio giornaliero di 150 mg per quattro settimane. Di quei 23 bambini, 21 sono stati valutati per confronto con la farmacocinetica degli adulti (dodici bambini avevano più di 12 anni, nove bambini avevano tra i 6 e i 12 anni di età). I risultati hanno mostrato che la  $C_{\text{max}}$ , l'AUC ed i livelli di clearance erano comparabili con quelli osservati in pazienti adulti ai quali erano stati somministrati 150 mg di irbesartan al giorno. Un accumulo limitato di irbesartan nel plasma (18%) è stato osservato dopo una dose giornaliera ripetuta una volta.

Insufficienza renale: in soggetti con insufficienza renale o emodializzati, i parametri di farmacocinetica di irbesartan non risultano significativamente modificati. Irbesartan non viene rimosso durante il processo di emodialisi.

Insufficienza epatica: in soggetti con cirrosi epatica di grado lieve-moderato, i parametri di farmacocinetica di irbesartan non risultano significativamente modificati. Non sono stati condotti studi in pazienti con grave insufficienza epatica.

## 5.3 Dati pre clinici di sicurezza

Non c'è evidenza di abnorme tossicità d'organo bersaglio o sistemica a dosi clinicamente appropriate. In studi preclinici di sicurezza, alte dosi di irbesartan ( $\geq 250$  mg/kg/die nei ratti e  $\geq 100$  mg/kg/die nei macachi) hanno causato una riduzione dei parametri relativi ai globuli rossi (eritrociti, emoglobina, ematocrito). A dosi molto alte ( $\geq 500$  mg/kg/die) cambiamenti degenerativi nel rene (come nefrite interstiziale, distensione tubulare, tubuli basofili, aumentate concentrazioni plasmatiche di urea e creatinina) sono state indotte dall'irbesartan nel ratto e nel macaco e sono considerate secondarie all'effetto ipotensivo del medicinale che comporta una diminuita perfusione renale. Inoltre, l'irbesartan ha indotto iperplasia/iperfisi delle cellule juxtaglomerulari (nei ratti  $\geq 90$  mg/kg/die, nei macachi  $\geq 10$  mg/kg/die). Tutti questi cambiamenti sono stati considerati causati dall'azione farmacologica dell'irbesartan. Alle dosi terapeutiche di irbesartan nell'uomo, l'iperplasia/iperfisi delle cellule renali juxtaglomerulari non sembra avere rilevanza.

Non sono stati rilevati effetti di mutagenicità, clastogenicità o carcinogenicità.

Fertilità e capacità riproduttiva non sono state influenzate in studi su ratti maschi e femmine anche a dosi di irbesartan che causano qualche tossicità parentale (da 50 a 650 mg/kg/giorno), inclusa mortalità alla dose più alta. Non sono stati osservati effetti significativi sul numero di corpi lutei, impianti, o feti vivi. Irbesartan non ha influenzato sopravvivenza, sviluppo, o riproduzione della prole. Studi negli animali indicano che irbesartan radiomarcato è rilevato nei feti di ratto e coniglio. Irbesartan è escreto nel latte di ratti in allattamento.

Gli studi con irbesartan su animali evidenziano, nei feti di ratto, effetti tossici transitori (dilatazione della pelvi renale, idrouretere e edema sottocutaneo), che regrediscono dopo la nascita. Nei conigli è stato riscontrato aborto o precoce riassorbimento dell'embrione a dosi alle quali si associa significativa tossicità materna, inclusa la morte. Non sono stati osservati effetti teratogeni ne' nel ratto ne' nel coniglio.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Compressa:

Lattosio monoidrato  
Cellulosa microcristallina  
Croscarmellosio sodico  
Silice colloidale anidra  
Ipromellosio  
Magnesio stearato.

Rivestimento:

Ipromellosio  
Biossido di titanio (E171)  
Macrogol 400

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

4 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Astucci da 28, 56, 90 o 98 compresse rivestite con film in blister PVC/PVDC-alluminio/PVDC.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il prodotto non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Pharmathen S.A.

6, Dervenakion str.,

153 51 Pallini

Attiki, Grecia

Tel: +30 210 66 65 067

## **8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/12/765/001

EU/1/12/765/002

EU/1/12/765/007

EU/1/12/765/010

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima Autorizzazione : 13 Aprile 2012

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Sabervel 150 mg compresse rivestite con film.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di irbesartan.

Eccipiente con effetto noto:

40 mg di lattosio monoidrato per compressa rivestita con film.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Bianco, concava, rotonda, compressa rivestita con film con 9 mm di diametro.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Sabervel è indicato negli adulti per il trattamento dell'ipertensione arteriosa essenziale.

E' indicato anche per il trattamento della malattia renale nei pazienti adulti ipertesi con diabete mellito di tipo 2 come parte di un trattamento farmacologico antipertensivo (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

La usuale dose iniziale e di mantenimento raccomandata è di 150 mg in singola somministrazione giornaliera, indipendentemente dalla contemporanea assunzione di cibo. Sabervel alla dose di 150 mg una volta al giorno generalmente fornisce un migliore controllo della pressione arteriosa nell'arco delle 24 ore rispetto a 75 mg. Tuttavia l'inizio della terapia con 75 mg potrebbe essere preso in considerazione, particolarmente in pazienti emodializzati e nei pazienti anziani di età superiore ai 75 anni.

In pazienti non adeguatamente controllati con 150 mg una volta al giorno, il dosaggio di Sabervel può essere aumentato a 300 mg, oppure possono essere co-somministrati altri agenti antipertensivi (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1). In particolare l'aggiunta di un diuretico come l'idroclorotiazide ha mostrato un effetto additivo con Sabervel (vedere paragrafo 4.5).

Nei pazienti ipertesi con diabete di tipo 2, la terapia deve essere iniziata con 150 mg di irbesartan una volta al giorno e incrementata fino a 300 mg una volta al giorno come dose di mantenimento consigliata per il trattamento della malattia renale. La dimostrazione del beneficio sul rene di Sabervel nei pazienti ipertesi con diabete di tipo 2 si basa su studi nei quali l'irbesartan è stato impiegato in aggiunta ad altri medicinali antipertensivi, al bisogno, per raggiungere la pressione arteriosa desiderata (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

#### Popolazioni speciali

*Insufficienza renale*: nei soggetti con ridotta funzionalità renale non si rende necessaria alcuna variazione del dosaggio. Una dose iniziale più bassa (75 mg) deve essere presa in considerazione nei pazienti sottoposti ad emodialisi (vedere paragrafo 4.4).

*Insufficienza epatica*: nei soggetti con lieve o moderata insufficienza epatica non si rende necessaria alcuna variazione del dosaggio. Non ci sono dati clinici relativi a pazienti con insufficienza epatica grave.

*Pazienti anziani*: sebbene negli anziani di età superiore ai 75 anni debba essere presa in considerazione la possibilità di iniziare la terapia con 75 mg, generalmente non è necessario l'aggiustamento della dose.

*Popolazione pediatrica*: la sicurezza e l'efficacia di Sabervel nei bambini di età compresa tra 0 e 18 anni non sono state stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2 ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

#### Modo di somministrazione

Per uso orale.

#### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli excipienti (vedere paragrafo 6.1).  
Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

L'uso concomitante di Sabervel con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Riduzione della volemia: nei pazienti volume e/o sodio-depleti a causa di intenso trattamento diuretico, dieta iposodica, diarrea o vomito, si possono verificare episodi di ipotensione sintomatica, soprattutto dopo la somministrazione della prima dose. In tali casi la condizione di base deve essere corretta prima dell'inizio della terapia con Sabervel.

Ipertensione nefrovascolare: esiste un incremento del rischio di ipotensione grave e insufficienza renale in soggetti portatori di stenosi bilaterale dell'arteria renale, o stenosi dell'arteria renale con unico rene funzionante, trattati con medicinali che agiscono a livello del sistema renina-angiotensina-aldosterone. Sebbene ciò non sia documentato nella terapia con Sabervel, un effetto simile dovrà essere previsto anche con gli antagonisti del recettore per l'angiotensina-II.

Insufficienza renale e trapianto renale: quando Sabervel viene usato in pazienti con insufficienza renale è raccomandato un controllo periodico dei livelli sierici del potassio e della creatinina. Non ci sono dati clinici relativi alla somministrazione di Sabervel a pazienti con trapianto renale recente.

Pazienti ipertesi con diabete di tipo 2 e malattia renale: in un'analisi effettuata nello studio con pazienti con malattia renale avanzata, gli effetti dell'irbesartan sugli eventi renali e cardiovascolari non sono stati uniformi in tutti i sottogruppi. In particolare, essi sono risultati meno favorevoli nelle donne e nei soggetti non di razza bianca (vedere paragrafo 5.1).

#### Duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren non è pertanto raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale,

degli elettroliti e della pressione sanguigna.

Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

Iperpotassiemia: come con altri medicinali che interferiscono con il sistema renina-angiotensina-aldosterone, durante il trattamento con Sabervel si può manifestare iperpotassiemia, specialmente in presenza di disfunzione renale, proteinuria franca a causa della malattia renale diabetica e/o insufficienza cardiaca. Si raccomanda, nei pazienti a rischio, un monitoraggio stretto del potassio sierico (vedere paragrafo 4.5).

Litio: la combinazione di litio e Sabervel non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

Stenosi della valvola aortica e mitralica, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva: come per altri vasodilatatori è richiesta una speciale attenzione nei pazienti affetti da stenosi aortica o mitralica, o cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.

Aldosteronismo primario: i pazienti con aldosteronismo primario in genere non rispondono a medicinali antipertensivi che agiscono attraverso l'inibizione del sistema renina-angiotensina. Quindi, l'uso di Sabervel non è raccomandato.

Generali: in pazienti in cui il tono vasale e la funzionalità renale dipendono prevalentemente dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone (es. pazienti con scompenso cardiaco congestivo grave o con patologia renale di base, inclusa la stenosi dell'arteria renale), il trattamento con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o antagonisti dei recettori dell'angiotensina-II, che interessano tale sistema, è stato associato alla comparsa di ipotensione acuta, azotemia, oliguria o raramente insufficienza renale acuta. Come per qualsiasi antipertensivo, un eccessivo calo della pressione arteriosa in pazienti con cardiopatia ischemica o malattia cardiovascolare ischemica, può determinare infarto del miocardio o ictus.

Come osservato per gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, l'irbesartan e gli altri antagonisti dell'angiotensina sono apparentemente meno efficaci nel diminuire la pressione arteriosa nei pazienti neri rispetto a quelli non neri, probabilmente a causa di una più alta prevalenza di condizioni a bassa renina nella popolazione ipertesa di razza nera (vedere paragrafo 5.1).

Gravidanza: la terapia con antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA) non deve essere iniziata durante la gravidanza. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere ad un trattamento antipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un AIIRA. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con AIIRA deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Lattosio: questo medicinale contiene lattosio. Pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, di mancanza di Lapp lattasi o di malassorbimento di glucosio/galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Popolazione pediatrica: irbesartan è stato studiato nella popolazione pediatrica tra i 6 ed i 16 anni di età ma i dati attuali, fintanto che non se ne rendano disponibili di nuovi, non sono sufficienti a sostenere una sua estensione di utilizzo anche nei bambini (vedere paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2).

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali e d altre forme di interazione

Diuretici ed altri agenti antipertensivi: altri agenti antipertensivi possono aumentare gli effetti ipotensivi dell'irbesartan; comunque irbesartan è stato somministrato senza problemi in combinazione con altri medicinali antipertensivi, come beta-bloccanti, calcio-antagonisti ad azione prolungata e diuretici tiazidici. Precedenti trattamenti con alte dosi di diuretici possono comportare una condizione di ipovolemia e rischio di ipotensione all'inizio della terapia con Sabervel (vedere paragrafo 4.4).

I dati degli studi clinici hanno dimostrato che il duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren, è associato ad una maggiore frequenza di eventi avversi quali ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente attivo sul sistema RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

Integratori di potassio e diuretici risparmiatori di potassio: in base all'esperienza sull'uso di altri medicinali attivi sul sistema renina-angiotensina, l'uso contemporaneo di diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti del sale da cucina contenenti potassio o altri medicinali che possano aumentare la potassiemia (es. eparina) può condurre ad un incremento dei livelli sierici di potassio e, perciò, non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

Litio: sono stati riscontrati aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche di litio e tossicità durante la somministrazione concomitante di litio e inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina. Effetti simili sono stati finora documentati molto raramente con irbesartan. Perciò questa combinazione non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4). In caso di reale necessità della combinazione, si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli sierici di litio.

Medicinali antinfiammatori non-steroidi: quando gli antagonisti dell'angiotensina II sono somministrati contemporaneamente a medicinali antinfiammatori non steroidi (cioè inibitori selettivi COX-2, acido acetilsalicilico ( $> 3$  g/die) e medicinali antinfiammatori non steroidi non selettivi), si può verificare attenuazione dell'effetto antipertensivo.

Come con gli ACE-Inibitori, l'uso simultaneo di antagonisti dell'angiotensina II e di medicinali antinfiammatori non steroidi può portare ad un maggiore rischio di peggioramento della funzione renale, inclusa possibile insufficienza renale acuta, e ad un aumento del potassio sierico particolarmente in pazienti con preesistente modesta funzione renale. La combinazione deve essere somministrata con cautela, specialmente negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e dopo l'inizio della terapia combinata si deve considerare il monitoraggio della funzione renale, da effettuare periodicamente in seguito.

Ulteriori informazioni sulle interazioni di irbesartan: negli studi clinici, la farmacocinetica dell'irbesartan non è stata influenzata dall'idroclorotiazide. Irbesartan è principalmente metabolizzato da CYP2C9 e per una quota minore attraverso la glucuronizzazione. Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche o farmacodinamiche significative in seguito a somministrazioni concomitanti di irbesartan con warfarin, un medicinale metabolizzato dal CYP2C9. Gli effetti degli induttori CYP2C9, come la rifampicina, sulla farmacocinetica dell'irbesartan non sono stati valutati. La farmacocinetica della digossina non è stata alterata dalla somministrazione concomitante di irbesartan.

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

##### Gravidanza

L'uso degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA), non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso degli AIIRA è controindicato durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un lieve aumento del rischio. Sebbene non siano disponibili dati epidemiologici controllati sul rischio con antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA), un simile rischio può esistere anche per questa classe di medicinali. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere ad un trattamento antipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un AIIRA. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con AIIRA deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve essere iniziare una terapia alternativa.

E' noto che nella donna l'esposizione ad AIIRA durante il secondo ed il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligodramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3). Se dovesse verificarsi un'esposizione ad un AIIRA dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio.

I neonati le cui madri abbiano assunto AIIRA devono essere attentamente seguiti per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

#### Allattamento

Poiché non sono disponibili dati riguardanti l'uso di Sabervel durante l'allattamento, Sabervel non è raccomandato e sono da preferire trattamenti alternativi con comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento, specialmente in caso di allattamento di neonati e prematuri.

Non è noto se irbesartan o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno.

Dati farmacodinamici/tossicologici disponibili nei ratti hanno mostrato l'escrezione di irbesartan o dei suoi metaboliti nel latte (per dettagli vedere paragrafo 5.3).

#### Fertilità

Irbesartan non ha avuto effetti sulla fertilità dei ratti trattati e sulla loro prole fino a livelli di dose che inducono i primi segni di tossicità parentale (vedere paragrafo 5.3).

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Nessuno studio è stato condotto sugli effetti di irbesartan sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari. In base alle sue proprietà farmacodinamiche è improbabile che irbesartan influenzi tali capacità. In caso di guida di veicoli o uso di macchinari, è da tener presente che, durante il trattamento, possono verificarsi vertigini o stanchezza.

### **4.8 Effetti indesiderati**

Negli studi clinici controllati con placebo su pazienti ipertesi, l'incidenza totale degli eventi avversi nei soggetti trattati con irbesartan (56,2%) è stata sovrapponibile a quella rilevata nei soggetti trattati con il placebo (56,5%). Le interruzioni della terapia dovute ad effetti indesiderati clinici o di laboratorio sono state meno frequenti per i pazienti trattati con irbesartan (3,3%) che per quelli trattati con placebo (4,5%). L'incidenza degli eventi avversi non è dipesa da dose (nel range posologico raccomandato), sesso, età, razza o durata del trattamento.

Nei pazienti diabetici ipertesi con microalbuminuria e funzione renale normale, capogiro e ipotensione ortostatici sono stati riportati nello 0,5% (cioè non comune) dei pazienti stessi, ma superiore al placebo.

La seguente tabella presenta le reazioni avverse farmacologiche riportate negli studi clinici controllati verso placebo nei quali 1.965 pazienti ipertesi hanno ricevuto irbesartan. Le voci contrassegnate con un asterisco (\*) si riferiscono alle reazioni avverse che sono state ulteriormente riportate in > 2% dei pazienti diabetici ipertesi con insufficienza renale cronica e proteinuria franca e maggiormente per il placebo.

La frequenza delle reazioni avverse sottoriportate si definisce in base alla seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); non comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); rara (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); molto rara ( $< 1/10.000$ ). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Sono elencate anche le reazioni avverse ulteriormente riportate dall'esperienza post-marketing. Tali reazioni avverse derivano da segnalazioni spontanee.

*Disturbi del sistema immunitario:*

Non nota: reazioni di ipersensibilità come angioedema, rash, orticaria

*Disturbi del metabolismo e della nutrizione:*

Non nota: iperpotassiemia

*Patologie del sistema nervoso:*

Comune: capogiro, vertigine ortostatica(\*)

Non nota: vertigine, cefalea

*Patologie dell'orecchio e del labirinto:*

Non nota: tinnitus

*Patologie cardiache:*

Non comune: tachicardia

*Patologie vascolari:*

Comune: ipotensione ortostatica(\*)

Non comune: rossore

*Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:*

Non comune: tosse

*Patologie gastrointestinali:*

Comune: nausea/vomito

Non comune: diarrea, dispesia/bruciore

Non nota: disgeusia

*Patologie epatobiliari:*

Non comune: ittero

Non nota: epatite, disfunzione epatica

*Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:*

Non nota: vasculite leucocitoclastica

*Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:*

Comune: dolore muscoloscheletrico

Non nota: artralgia, mialgia (in alcuni casi associata ad aumento dei livelli plasmatici della creatina chinasi), crampi muscolari

*Patologie renali e urinarie:*

Non nota: funzione renale compromessa inclusi casi di insufficienza renale in pazienti a rischio (vedere paragrafo 4.4)

*Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:*

Non comune: disfunzione sessuale

*Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:*

Comune: affaticabilità

Non comune: dolore toracico

*Esami diagnostici:*

Molto comune: L'iperpotassiemia(\*) si è verificata più spesso nei pazienti diabetici trattati con irbesartan rispetto a quelli trattati con placebo. Nei pazienti diabetici ipertesi con microalbuminuria e funzione renale normale, l'iperpotassiemia ( $\geq 5,5$  mEq/l) si è verificata nel 29,4% dei pazienti nel gruppo irbesartan

300 mg e nel 22% dei pazienti nel gruppo placebo. Nei pazienti diabetici ipertesi con insufficienza renale cronica e proteinuria franca, l'iperpotassiemia ( $\geq 5,5$  mEq/l) si è verificata nel 46,3% dei pazienti nel gruppo irbesartan e nel 26,3% dei pazienti nel gruppo placebo

Comune: sono stati osservati aumenti significativi della creatin chinasi plasmatica (1,7%) nei soggetti trattati con irbesartan. Nessuno di questi aumenti è stato associato ad eventi clinici muscoloscheletrici identificabili. Nell'1,7% dei pazienti ipertesi con malattia renale diabetica in stato avanzato trattati con irbesartan, è stata osservata una diminuzione dei valori dell'emoglobina\*, non clinicamente significativa.

#### Popolazione pediatrica:

In uno studio clinico randomizzato su 318 bambini ed adolescenti ipertesi, tra i 6 e i 16 anni di età, durante la fase in doppio cieco di tre settimane, si sono verificate le seguenti reazioni avverse: cefalea (7,9%), ipotensione (2,2%), capogiro (1,9%), tosse (0,9%). Nel periodo in aperto di 26 settimane di questo studio clinico, le più frequenti anomalie di laboratorio riportate sono state: incrementi della creatinina (6,5%) ed elevati valori di CK nel 2% dei bambini trattati.

### **4.9 Sovradosaggio**

Studi condotti in soggetti adulti trattati con dosi fino a 900 mg/die per 8 settimane non hanno dimostrato segni di tossicità. Le più probabili manifestazioni del sovradosaggio sono ritenute essere l'ipotensione e la tachicardia; anche la bradicardia può associarsi al sovradosaggio. Non sono disponibili informazioni specifiche per il trattamento del sovradosaggio da Sabervel. Il paziente dovrà essere strettamente controllato ed il trattamento dovrà essere sintomatico e di supporto. Le misure suggerite includono induzione di emesi e/o lavanda gastrica. Nel trattamento del sovradosaggio può essere utilizzato il carbone attivo. Irbesartan non viene rimosso per emodialisi.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antagonisti dell'angiotensina-II, non associati.

Codice ATC: C09C A04.

Meccanismo d'azione: irbesartan è un antagonista, potente e selettivo, del recettore dell'angiotensina-II (tipo AT1), attivo per somministrazione orale. Si ritiene che blocchi tutti gli effetti dell'angiotensina-II mediati dai recettori di tipo AT1, e ciò indipendentemente dall'origine della sintesi dell'angiotensina-II. L'antagonismo selettivo per i recettori dell'angiotensina-II (AT1) provoca un aumento nei livelli plasmatici di renina e angiotensina-II ed una riduzione nella concentrazione plasmatica dell'aldosterone. La potassiemia non viene invece sostanzialmente modificata dall'irbesartan da solo ai dosaggi raccomandati. L'irbesartan non imbisce l'ACE (kininasi-II), un enzima che genera angiotensina-II e catabolizza la bradichinina con produzione di metaboliti inattivi.

Irbesartan non richiede un'attivazione metabolica per esplicare la propria attività farmacologica.

#### Efficacia clinica:

##### Iipertensione

Irbesartan riduce i valori di pressione arteriosa con minime modificazioni della frequenza cardiaca. La riduzione della pressione arteriosa è dose-dipendente per monosomministrazioni giornaliere con una tendenza verso un plateau a dosi superiori a 300 mg. Dosi di 150-300 mg una volta al giorno sono risultate in grado di ridurre i valori di pressione arteriosa rilevati in posizione supina o seduta per tutto il periodo considerato (fino a 24 ore dall'ultima assunzione del medicinale), con decrementi medi

superiori di 8-13/5-8 mmHg (rispettivamente valori sistolici e diastolici) rispetto a quelli rilevati con placebo.

Il picco della riduzione pressoria viene raggiunto entro 3-6 ore dopo la somministrazione e l'effetto di riduzione della pressione arteriosa viene mantenuto per almeno 24 ore. Ai dosaggi raccomandati, alla 24<sup>a</sup> ora la riduzione della pressione arteriosa è ancora circa il 60-70% del corrispondente picco massimo di riduzione sistolico e diastolico. Una dose di 150 mg in monosomministrazione giornaliera ha prodotto una risposta antipertensiva a valle e media delle 24 ore del tutto simile ad una somministrazione della stessa quantità di medicinale in 2 dosi refratte.

L'effetto antipertensivo di irbesartan è evidente entro 1-2 settimane di trattamento, con un massimo dell'effetto ottenibile entro 4-6 settimane dall'inizio della terapia. L'effetto antipertensivo risulta costante durante la terapia a lungo termine. Dopo sospensione improvvisa del medicinale la pressione arteriosa ritorna gradualmente ai valori di base. Non è stato osservato un effetto "rebound" sui valori pressori.

Gli effetti di riduzione della pressione arteriosa dell'irbesartan e dei diuretici tiazidici si sommano. In pazienti non adeguatamente controllati con irbesartan da solo, l'aggiunta di una bassa dose di idroclorotiazide (12,5 mg) all'irbesartan in monosomministrazione giornaliera, produce una ulteriore riduzione della pressione arteriosa fino ad un massimo di 7-10/3-6 mmHg rispetto a placebo (rispettivamente valori sistolici e diastolici).

L'efficacia di irbesartan non è influenzata dall'età o dal sesso. Come nel caso di altri medicinali che influiscono sul sistema renina-angiotensina, pazienti ipertesi di razza nera hanno una risposta notevolmente inferiore alla monoterapia con irbesartan. Quando irbesartan viene somministrato in associazione ad una bassa dose di idroclorotiazide (es. 12,5 mg/die), la risposta antipertensiva dei pazienti di razza nera riflette quella dei pazienti di razza bianca.

Non c'è un effetto clinico rilevante sui livelli sierici di acido urico o sulla secrezione di acido urico urinario.

#### Popolazione pediatrica

La riduzione della pressione arteriosa con dosaggi titolati stabiliti di irbesartan da 0,5 mg/kg (bassa), 1,5 mg/kg (media) e 4,5 mg/kg (alta), è stata valutata per un periodo di tre settimane su 318 bambini ed adolescenti, tra i 6 ed i 16 anni di età, ipertesi o a rischio (diabetici, storia familiare di ipertensione). Al termine delle tre settimane, la riduzione media rispetto al basale della variabile primaria di efficacia, è stata per la pressione arteriosa sistolica da seduto a valle (SeSBP) di 11,7 mmHg (dose bassa), 9,3 mmHg (dose media), 13,2 mmHg (dose alta). Non si è osservata alcuna differenza significativa tra questi dosaggi. La variazione media aggiustata della pressione arteriosa diastolica da seduto a valle (SeDBP) è stata la seguente: 3,8 mmHg (dose bassa), 3,2 mmHg (dose media), 5,6 mmHg (dose alta). Nel successivo periodo di 2 settimane, durante il quale i pazienti sono stati ri-randomizzati o a principio attivo o a placebo, i pazienti trattati con placebo hanno avuto incrementi pari a 2,4 mmHg di SeSBP e 2,0 mmHg di SeDBP rispetto a variazioni rispettivamente di +0,1 e -0,3 mmHg in quelli trattati con tutti i dosaggi di irbesartan (vedere paragrafo 4.2).

#### Ipertensione e diabete di tipo 2 con malattia renale

L'"Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)" mostra che l'irbesartan diminuisce la progressione della malattia renale nei pazienti con insufficienza renale cronica e proteinuria franca. L'IDNT è stato uno studio controllato, in doppio cieco, di morbilità e mortalità che ha confrontato irbesartan, amlodipina e placebo. Sono stati esaminati gli effetti a lungo termine (media 2,6 anni) di irbesartan sulla progressione della malattia renale e sulla mortalità per tutte le cause in 1.715 pazienti ipertesi con diabete di tipo 2, proteinuria  $\geq$  900 mg/die e creatinina sierica tra 1,0 e 3,0 mg/dl. I pazienti sono stati portati gradualmente da 75 mg ad una dose di mantenimento di 300 mg di irbesartan, da 2,5 mg a 10 mg di amlodipina, o placebo, come tollerato. Generalmente, i pazienti di tutti i gruppi hanno ricevuto tra 2 e 4 medicinali antipertensivi (ad es. diuretici, beta bloccanti, alfa bloccanti) per raggiungere una pressione desiderata  $\leq$  135/85 mmHg o una riduzione di 10 mmHg nella PA sistolica se la pressione era  $>$  160 mmHg. Il 60% dei pazienti nel gruppo placebo ha raggiunto questo obiettivo per la pressione arteriosa laddove il numero era 76% e 78% rispettivamente nel gruppo irbesartan e in quello amlodipina. L'irbesartan ha ridotto significativamente il rischio relativo di insorgenza dell'endpoint primario combinato comprensivo di raddoppio della creatinina sierica, malattia renale terminale (ESRD) o mortalità per tutte le cause. Circa il 33% dei pazienti nel gruppo irbesartan ha raggiunto l'endpoint primario renale composito in confronto al 39% e al 41% del gruppo placebo e di quello

amlodipina [20% di riduzione del rischio relativo verso placebo ( $p=0,024$ ) e 23% di riduzione del rischio relativo in confronto all'amlodipina ( $p=0,006$ )]. Quando ciascun componente l'endpoint primario è stato analizzato singolarmente, non si è osservato alcun effetto sulla mortalità per tutte le cause, mentre si sono notati un andamento positivo nella riduzione dell'ESRD e una significativa riduzione nel raddoppio della creatinina sierica.

Sono stati analizzati sottogruppi sulla base di sesso, razza, età, durata del diabete, pressione basale, creatinina sierica, e tasso di escrezione di albumina per la verifica dell'efficacia. Nelle donne e nei pazienti di razza nera, che rappresentavano rispettivamente il 32% e il 26% della popolazione totale in studio, non si è reso evidente un beneficio a livello renale, sebbene gli intervalli di confidenza non lo escludessero. Come per l'endpoint secondario degli eventi cardiovascolari fatali e non fatali, non si è osservata differenza tra i tre gruppi nella popolazione totale, sebbene nel gruppo irbesartan, rispetto al gruppo placebo, è stata notata un'aumentata incidenza di infarto miocardico non fatale nelle femmine e una diminuzione della sua incidenza negli uomini. Nelle donne nel gruppo irbesartan, rispetto a quello amlodipina, si è osservato un aumento dell'incidenza di infarto miocardico non fatale e di ictus, mentre l'ospedalizzazione a causa di insufficienza cardiaca è risultata ridotta nella popolazione totale. Tuttavia, non è stata identificata alcuna spiegazione per questi risultati nelle donne.

Lo studio "Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (IRMA 2)" mostra che l'irbesartan 300 mg rallenta la progressione verso la proteinuria franca nei pazienti con microalbuminuria. L'IRMA 2 è stato un studio di morbilità controllato con placebo, in doppio cieco, su 590 pazienti con diabete di tipo 2, microalbuminuria, (30-300 mg/die) e funzione renale normale (creatinina sierica  $\leq 1,5$  mg/dl negli uomini e  $< 1,1$  mg/dl nelle donne). Lo studio ha esaminato gli effetti a lungo termine (2 anni) di irbesartan sulla progressione a proteinuria clinica (franca) (tasso di escrezione urinaria di albumina (UAER)  $> 300$  mg/die e un aumento dello stesso di almeno il 30% rispetto al basale). L'obiettivo predefinito in termini di pressione era  $\leq 135/85$  mmHg. Ulteriori medicinali antipertensivi (ad esclusione degli ACE inibitori, degli antagonisti dei recettori dell'angiotensina-II e dei calcio antagonisti diidropiridinici) sono stati aggiunti al bisogno per consentire il raggiungimento della pressione desiderata. Mentre in tutti i gruppi è stata raggiunta una pressione arteriosa simile, meno soggetti nel gruppo irbesartan 300 mg (5,2%) rispetto al placebo (14,9%) o nel gruppo irbesartan 150 mg (9,7%) hanno raggiunto l'endpoint della proteinuria franca, dimostrando una riduzione del rischio relativo del 70% rispetto al placebo ( $p=0,0004$ ) per le dosi più elevate. Durante i primi tre mesi di trattamento, non è stato osservato un parallelo miglioramento del tasso di filtrazione glomerulare (GFR). Il rallentamento della progressione verso la proteinuria clinica è stato evidente già dopo tre mesi ed è continuato durante un periodo di due anni. La regressione alla normoalbuminuria ( $< 30$  mg/die) è stato più frequente nel gruppo irbesartan 300 mg (34%) rispetto al gruppo placebo (21%).

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VA Nephron-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'uso della combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II.

ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VA NEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica.

Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia.

Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche.

Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono quindi essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) è stato uno studio volto a verificare il vantaggio di aggiungere aliskiren ad una terapia standard di un ACE-inibitore o un antagonista del recettore dell'angiotensina II in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica, malattia cardiovascolare, o entrambe. Lo studio è stato interrotto precocemente a causa di un aumentato rischio di eventi avversi. Morte cardiovascolare e ictus sono

stati entrambi numericamente più frequenti nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo e gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione orale, irbesartan è ben assorbito: studi di biodisponibilità assoluta hanno dato valori di circa 60-80%. La concomitante assunzione di cibo non influenza significativamente la biodisponibilità di irbesartan. Il legame proteico è approssimativamente pari al 96%, con una quota di legame alle cellule ematiche del tutto trascurabile. Il volume di distribuzione è di 53-93 litri. Dopo somministrazione orale o endovenosa di irbesartan marcato con  $^{14}\text{C}$ , una quota pari all'80-85% della radioattività rilevata è attribuibile a irbesartan immodificato. Irbesartan viene metabolizzato per via epatica mediante glucurononidazione e ossidazione. Il metabolita circolante maggiormente rappresentato (approssimativamente 6%) è l'irbesartan glucuronide. Studi *in vitro* indicano che irbesartan viene soprattutto ossidato tramite il citocromo P450-isoenzima CYP2C9. L'isoenzima CYP3A4 ha un effetto trascurabile.

Irbesartan, nell'intervallo di dosaggio da 10 a 600 mg, possiede una farmacocinetica lineare e dose proporzionale. È stato osservato un incremento meno che proporzionale nell'assorbimento orale alle dosi superiori ai 600 mg (due volte la dose massima raccomandata); il meccanismo di ciò risulta sconosciuto. I picchi delle concentrazioni plasmatiche sono raggiunti 1,5-2 ore dopo la somministrazione orale. Le clearance corporea totale e renale sono rispettivamente di 157-176 e 3-3,5 ml/min. L'emivita di eliminazione terminale dell'irbesartan è di 11-15 ore. La concentrazione plasmatica allo stato stazionario viene raggiunta entro 3 giorni dall'inizio della monosomministrazione giornaliera. Un ridotto accumulo di irbesartan (< 20%) viene osservato nel plasma dopo ripetute monosomministrazioni giornaliere. In uno studio sono state osservate concentrazioni plasmatiche un po' più alte nelle pazienti ipertese. In ogni caso, non sono emerse differenze nell'emivita né nell'accumulo di irbesartan. Non sono necessari aggiustamenti del dosaggio nelle pazienti. I valori di AUC e  $C_{\max}$  dell'irbesartan sono risultati un po' più alti anche in pazienti anziani ( $\geq 65$  anni) rispetto ai soggetti giovani (18-40 anni). Comunque l'emivita terminale non è risultata significativamente modificata. Non sono necessari, nei pazienti anziani, aggiustamenti del dosaggio.

Irbesartan e i suoi metaboliti vengono eliminati sia per via biliare che renale. Dopo somministrazione orale o endovenosa di irbesartan  $^{14}\text{C}$ , il 20% circa della radioattività è rinvenuta nelle urine, mentre il rimanente è rilevabile nelle feci. Meno del 2% della dose assunta di farmaco viene escreta nelle urine come irbesartan immodificato.

### Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di irbesartan è stata valutata su 23 bambini ipertesi dopo somministrazione singola e multipla di dosi giornaliere di irbesartan (2 mg/kg) fino ad un massimo dosaggio giornaliero di 150 mg per quattro settimane. Di quei 23 bambini, 21 sono stati valutati per confronto con la farmacocinetica degli adulti (dodici bambini avevano più di 12 anni, nove bambini avevano tra i 6 e i 12 anni di età). I risultati hanno mostrato che la  $C_{\max}$ , l'AUC ed i livelli di clearance erano comparabili con quelli osservati in pazienti adulti ai quali erano stati somministrati 150 mg di irbesartan al giorno. Un accumulo limitato di irbesartan nel plasma (18%) è stato osservato dopo una dose giornaliera ripetuta una volta.

**Insufficienza renale:** in soggetti con insufficienza renale o emodializzati, i parametri di farmacocinetica di irbesartan non risultano significativamente modificati. Irbesartan non viene rimosso durante il processo di emodialisi.

**Insufficienza epatica:** in soggetti con cirrosi epatica di grado lieve-moderato, i parametri di farmacocinetica di irbesartan non risultano significativamente modificati. Non sono stati condotti studi in pazienti con grave insufficienza epatica.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non c'è evidenza di abnorme tossicità d'organo bersaglio o sistemica a dosi clinicamente appropriate. In studi preclinici di sicurezza, alte dosi di irbesartan ( $\geq 250$  mg/kg/die nei ratti e  $\geq 100$  mg/kg/die nei macachi) hanno causato una riduzione dei parametri relativi ai globuli rossi (eritrociti, emoglobina, ematocrito). A dosi molto alte ( $\geq 500$  mg/kg/die) cambiamenti degenerativi nel rene (come nefrite interstiziale, distensione tubulare, tubuli basofili, aumentate concentrazioni plasmatiche di urea e creatinina) sono state indotte dall'irbesartan nel ratto e nel macaco e sono considerate secondarie all'effetto ipotensivo del medicinale che comporta una diminuita perfusione renale. Inoltre, l'irbesartan ha indotto iperplasia/ipertrfia delle cellule juxtaglomerulari (nei ratti  $\geq 90$  mg/kg/die, nei macachi  $\geq 10$  mg/kg/die). Tutti questi cambiamenti sono stati considerati causati dall'azione farmacologica dell'irbesartan. Alle dosi terapeutiche di irbesartan nell'uomo, l'iperplasia/ipertrfia delle cellule renali juxtaglomerulari non sembra avere rilevanza.

Non sono stati rilevati effetti di mutagenicità, clastogenicità o carcinogenicità.

Fertilità e capacità riproduttiva non sono state influenzate in studi su ratti maschi e femmine anche a dosi di irbesartan che causano qualche tossicità parentale (da 50 a 650 mg/kg/giorno), inclusa mortalità alla dose più alta. Non sono stati osservati effetti significativi sul numero di corpi lutei, impianti, o feti vivi. Irbesartan non ha influenzato sopravvivenza, sviluppo, o riproduzione della prole. Studi negli animali indicano che irbesartan radiomarcato è rilevato nei feti di ratto e coniglio.

Irbesartan è escreto nel latte di ratti in allattamento.

Gli studi con irbesartan su animali evidenziano, nei feti di ratto, effetti tossici transitori (dilatazione della pelvi renale, idrouretere e edema sottocutaneo), che regrediscono dopo la nascita. Nei conigli è stato riscontrato aborto o precoce riassorbimento dell'embrione a dosi alle quali si associa significativa tossicità materna, inclusa la morte. Non sono stati osservati effetti teratogeni ne' nel ratto ne' nel coniglio.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Compressa:

Lattosio monoidrato  
Cellulosa microcristallina  
Croscarmellosio sodico  
Silice colloidale anidra  
Ipromellosio  
Magnesio stearato.

Rivestimento:

Ipromellosio  
Biossido di titanio (E171)  
Macrogol 400

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

4 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Astucci da 28, 56, 90 o 98 compresse rivestite con film in blister PVC/PVDC-alluminio/PVDC.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il prodotto non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Pharmathen S.A.

6, Dervenakion str.,

153 51 Pallini

Attiki, Grecia

Tel.: +30 210 66 65 067

## **8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/12/765/003

EU/1/12/765/004

EU/1/12/765/008

EU/1/12/765/011

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima Autorizzazione : 13 Aprile 2012

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Sabervel 300 mg compresse rivestite con film.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 300 mg di irbesartan.

Eccipiente con effetto noto:

80 mg di lattosio monoidrato per compressa rivestita con film.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Bianco, concava, rotonda, compressa rivestita con film con 11 mm di diametro.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Sabervel è indicato negli adulti per il trattamento dell'ipertensione arteriosa essenziale.

E' indicato anche per il trattamento della malattia renale nei pazienti adulti ipertesi con diabete mellito di tipo 2 come parte di un trattamento farmacologico antipertensivo (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

La usuale dose iniziale e di mantenimento raccomandata è di 150 mg in singola somministrazione giornaliera, indipendentemente dalla contemporanea assunzione di cibo. Sabervel alla dose di 150 mg una volta al giorno generalmente fornisce un migliore controllo della pressione arteriosa nell'arco delle 24 ore rispetto a 75 mg. Tuttavia l'inizio della terapia con 75 mg potrebbe essere preso in considerazione, particolarmente in pazienti emodializzati e nei pazienti anziani di età superiore ai 75 anni.

In pazienti non adeguatamente controllati con 150 mg una volta al giorno, il dosaggio di Sabervel può essere aumentato a 300 mg, oppure possono essere co-somministrati altri agenti antipertensivi (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1). In particolare l'aggiunta di un diuretico come l'idroclorotiazide ha mostrato un effetto additivo con Sabervel (vedere paragrafo 4.5).

Nei pazienti ipertesi con diabete di tipo 2, la terapia deve essere iniziata con 150 mg di irbesartan una volta al giorno e incrementata fino a 300 mg una volta al giorno come dose di mantenimento consigliata per il trattamento della malattia renale. La dimostrazione del beneficio sul rene di Sabervel nei pazienti ipertesi con diabete di tipo 2 si basa su studi nei quali l'irbesartan è stato impiegato in aggiunta ad altri medicinali antipertensivi, al bisogno, per raggiungere la pressione arteriosa desiderata (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

#### Popolazioni speciali

*Insufficienza renale*: nei soggetti con ridotta funzionalità renale non si rende necessaria alcuna variazione del dosaggio. Una dose iniziale più bassa (75 mg) deve essere presa in considerazione nei pazienti sottoposti ad emodialisi (vedere paragrafo 4.4).

*Insufficienza epatica*: nei soggetti con lieve o moderata insufficienza epatica non si rende necessaria alcuna variazione del dosaggio. Non ci sono dati clinici relativi a pazienti con insufficienza epatica grave.

*Pazienti anziani*: sebbene negli anziani di età superiore ai 75 anni debba essere presa in considerazione la possibilità di iniziare la terapia con 75 mg, generalmente non è necessario l'aggiustamento della dose.

*Popolazione pediatrica*: la sicurezza e l'efficacia di Sabervel nei bambini di età compresa tra 0 e 18 anni non sono state stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2 ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

#### Modo di somministrazione

Per uso orale.

#### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli excipienti (vedere paragrafo 6.1).  
Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

L'uso concomitante di Sabervel con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Riduzione della volemia: nei pazienti volume e/o sodio-depleti a causa di intenso trattamento diuretico, dieta iposodica, diarrea o vomito, si possono verificare episodi di ipotensione sintomatica, soprattutto dopo la somministrazione della prima dose. In tali casi la condizione di base deve essere corretta prima dell'inizio della terapia con Sabervel.

Ipertensione nefrovascolare: esiste un incremento del rischio di ipotensione grave e insufficienza renale in soggetti portatori di stenosi bilaterale dell'arteria renale, o stenosi dell'arteria renale con unico rene funzionante, trattati con medicinali che agiscono a livello del sistema renina-angiotensina-aldosterone. Sebbene ciò non sia documentato nella terapia con Sabervel, un effetto simile dovrà essere previsto anche con gli antagonisti del recettore per l'angiotensina-II.

Insufficienza renale e trapianto renale: quando Sabervel viene usato in pazienti con insufficienza renale è raccomandato un controllo periodico dei livelli sierici del potassio e della creatinina. Non ci sono dati clinici relativi alla somministrazione di Sabervel a pazienti con trapianto renale recente.

Pazienti ipertesi con diabete di tipo 2 e malattia renale: in un'analisi effettuata nello studio con pazienti con malattia renale avanzata, gli effetti dell'irbesartan sugli eventi renali e cardiovascolari non sono stati uniformi in tutti i sottogruppi. In particolare, essi sono risultati meno favorevoli nelle donne e nei soggetti non di razza bianca (vedere paragrafo 5.1).

#### Duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren non è pertanto raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale,

degli elettroliti e della pressione sanguigna.

Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

Iperpotassiemia: come con altri medicinali che interferiscono con il sistema renina-angiotensina-aldosterone, durante il trattamento con Sabervel si può manifestare iperpotassiemia, specialmente in presenza di disfunzione renale, proteinuria franca a causa della malattia renale diabetica e/o insufficienza cardiaca. Si raccomanda, nei pazienti a rischio, un monitoraggio stretto del potassio sierico (vedere paragrafo 4.5).

Litio: la combinazione di litio e Sabervel non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

Stenosi della valvola aortica e mitralica, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva: come per altri vasodilatatori è richiesta una speciale attenzione nei pazienti affetti da stenosi aortica o mitralica, o cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.

Aldosteronismo primario: i pazienti con aldosteronismo primario in genere non rispondono a medicinali antipertensivi che agiscono attraverso l'inibizione del sistema renina-angiotensina. Quindi, l'uso di Sabervel non è raccomandato.

Generali: in pazienti in cui il tono vasale e la funzionalità renale dipendono prevalentemente dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone (es. pazienti con scompenso cardiaco congestivo grave o con patologia renale di base, inclusa la stenosi dell'arteria renale), il trattamento con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o antagonisti dei recettori dell'angiotensina-II, che interessano tale sistema, è stato associato alla comparsa di ipotensione acuta, azotemia, oliguria o raramente insufficienza renale acuta. Come per qualsiasi antipertensivo, un eccessivo calo della pressione arteriosa in pazienti con cardiopatia ischemica o malattia cardiovascolare ischemica, può determinare infarto del miocardio o ictus.

Come osservato per gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, l'irbesartan e gli altri antagonisti dell'angiotensina sono apparentemente meno efficaci nel diminuire la pressione arteriosa nei pazienti neri rispetto a quelli non neri, probabilmente a causa di una più alta prevalenza di condizioni a bassa renina nella popolazione ipertesa di razza nera (vedere paragrafo 5.1).

Gravidanza: la terapia con antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA) non deve essere iniziata durante la gravidanza. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere ad un trattamento antipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un AIIRA. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con AIIRA deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Lattosio: questo medicinale contiene lattosio. Pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, di mancanza di Lapp lattasi o di malassorbimento di glucosio/galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Popolazione pediatrica: irbesartan è stato studiato nella popolazione pediatrica tra i 6 ed i 16 anni di età ma i dati attuali, fintanto che non se ne rendano disponibili di nuovi, non sono sufficienti a sostenere una sua estensione di utilizzo anche nei bambini (vedere paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2).

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali e d altre forme di interazione

Diuretici ed altri agenti antipertensivi: altri agenti antipertensivi possono aumentare gli effetti ipotensivi dell'irbesartan; comunque irbesartan è stato somministrato senza problemi in combinazione con altri medicinali antipertensivi, come beta-bloccanti, calcio-antagonisti ad azione prolungata e diuretici tiazidici. Precedenti trattamenti con alte dosi di diuretici possono comportare una condizione di ipovolemia e rischio di ipotensione all'inizio della terapia con Sabervel (vedere paragrafo 4.4).

I dati degli studi clinici hanno dimostrato che il duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren, è associato ad una maggiore frequenza di eventi avversi quali ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente attivo sul sistema RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

Integratori di potassio e diuretici risparmiatori di potassio: in base all'esperienza sull'uso di altri medicinali attivi sul sistema renina-angiotensina, l'uso contemporaneo di diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti del sale da cucina contenenti potassio o altri medicinali che possano aumentare la potassiemia (es. eparina) può condurre ad un incremento dei livelli sierici di potassio e, perciò, non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

Litio: sono stati riscontrati aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche di litio e tossicità durante la somministrazione concomitante di litio e inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina. Effetti simili sono stati finora documentati molto raramente con irbesartan. Perciò questa combinazione non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4). In caso di reale necessità della combinazione, si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli sierici di litio.

Medicinali antinfiammatori non-steroidi: quando gli antagonisti dell'angiotensina II sono somministrati contemporaneamente a medicinali antinfiammatori non steroidi (cioè inibitori selettivi COX-2, acido acetilsalicilico ( $> 3$  g/die) e medicinali antinfiammatori non steroidi non selettivi), si può verificare attenuazione dell'effetto antipertensivo.

Come con gli ACE-Inibitori, l'uso simultaneo di antagonisti dell'angiotensina II e di medicinali antinfiammatori non steroidi può portare ad un maggiore rischio di peggioramento della funzione renale, inclusa possibile insufficienza renale acuta, e ad un aumento del potassio sierico particolarmente in pazienti con preesistente modesta funzione renale. La combinazione deve essere somministrata con cautela, specialmente negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e dopo l'inizio della terapia combinata si deve considerare il monitoraggio della funzione renale, da effettuare periodicamente in seguito.

Ulteriori informazioni sulle interazioni di irbesartan: negli studi clinici, la farmacocinetica dell'irbesartan non è stata influenzata dall'idroclorotiazide. Irbesartan è principalmente metabolizzato da CYP2C9 e per una quota minore attraverso la glucuronizzazione. Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche o farmacodinamiche significative in seguito a somministrazioni concomitanti di irbesartan con warfarin, un medicinale metabolizzato dal CYP2C9. Gli effetti degli induttori CYP2C9, come la rifampicina, sulla farmacocinetica dell'irbesartan non sono stati valutati. La farmacocinetica della digossina non è stata alterata dalla somministrazione concomitante di irbesartan.

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

##### Gravidanza

L'uso degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA), non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso degli AIIRA è controindicato durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un lieve aumento del rischio. Sebbene non siano disponibili dati epidemiologici controllati sul rischio con antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA), un simile rischio può esistere anche per questa classe di medicinali. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere ad un trattamento antipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un AIIRA. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con AIIRA deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve essere iniziare una terapia alternativa.

E' noto che nella donna l'esposizione ad AIIRA durante il secondo ed il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligodramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3). Se dovesse verificarsi un'esposizione ad un AIIRA dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio.

I neonati le cui madri abbiano assunto AIIRA devono essere attentamente seguiti per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

#### Allattamento

Poiché non sono disponibili dati riguardanti l'uso di Sabervel durante l'allattamento, Sabervel non è raccomandato e sono da preferire trattamenti alternativi con comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento, specialmente in caso di allattamento di neonati e prematuri.

Non è noto se irbesartan o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno.

Dati farmacodinamici/tossicologici disponibili nei ratti hanno mostrato l'escrezione di irbesartan o dei suoi metaboliti nel latte (per dettagli vedere paragrafo 5.3).

#### Fertilità

Irbesartan non ha avuto effetti sulla fertilità dei ratti trattati e sulla loro prole fino a livelli di dose che inducono i primi segni di tossicità parentale (vedere paragrafo 5.3).

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Nessuno studio è stato condotto sugli effetti di irbesartan sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari. In base alle sue proprietà farmacodinamiche è improbabile che irbesartan influenzi tali capacità. In caso di guida di veicoli o uso di macchinari, è da tener presente che, durante il trattamento, possono verificarsi vertigini o stanchezza.

### **4.8 Effetti indesiderati**

Negli studi clinici controllati con placebo su pazienti ipertesi, l'incidenza totale degli eventi avversi nei soggetti trattati con irbesartan (56,2%) è stata sovrapponibile a quella rilevata nei soggetti trattati con il placebo (56,5%). Le interruzioni della terapia dovute ad effetti indesiderati clinici o di laboratorio sono state meno frequenti per i pazienti trattati con irbesartan (3,3%) che per quelli trattati con placebo (4,5%). L'incidenza degli eventi avversi non è dipesa da dose (nel range posologico raccomandato), sesso, età, razza o durata del trattamento.

Nei pazienti diabetici ipertesi con microalbuminuria e funzione renale normale, capogiro e ipotensione ortostatici sono stati riportati nello 0,5% (cioè non comune) dei pazienti stessi, ma superiore al placebo.

La seguente tabella presenta le reazioni avverse farmacologiche riportate negli studi clinici controllati verso placebo nei quali 1.965 pazienti ipertesi hanno ricevuto irbesartan. Le voci contrassegnate con un asterisco (\*) si riferiscono alle reazioni avverse che sono state ulteriormente riportate in > 2% dei pazienti diabetici ipertesi con insufficienza renale cronica e proteinuria franca e maggiormente per il placebo.

La frequenza delle reazioni avverse sottoriportate si definisce in base alla seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); non comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); rara (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); molto rara ( $< 1/10.000$ ). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Sono elencate anche le reazioni avverse ulteriormente riportate dall'esperienza post-marketing. Tali reazioni avverse derivano da segnalazioni spontanee.

*Disturbi del sistema immunitario:*

Non nota: reazioni di ipersensibilità come angioedema, rash, orticaria

*Disturbi del metabolismo e della nutrizione:*

Non nota: iperpotassiemia

*Patologie del sistema nervoso:*

Comune: capogiro, vertigine ortostatica(\*)

Non nota: vertigine, cefalea

*Patologie dell'orecchio e del labirinto:*

Non nota: tinnitus

*Patologie cardiache:*

Non comune: tachicardia

*Patologie vascolari:*

Comune: ipotensione ortostatica(\*)

Non comune: rossore

*Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:*

Non comune: tosse

*Patologie gastrointestinali:*

Comune: nausea/vomito

Non comune: diarrea, dispesia/bruciore

Non nota: disgeusia

*Patologie epatobiliari:*

Non comune: ittero

Non nota: epatite, disfunzione epatica

*Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:*

Non nota: vasculite leucocitoclastica

*Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:*

Comune: dolore muscoloscheletrico

Non nota: artralgia, mialgia (in alcuni casi associata ad aumento dei livelli plasmatici della creatina chinasi), crampi muscolari

*Patologie renali e urinarie:*

Non nota: funzione renale compromessa inclusi casi di insufficienza renale in pazienti a rischio (vedere paragrafo 4.4)

*Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:*

Non comune: disfunzione sessuale

*Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:*

Comune: affaticabilità

Non comune: dolore toracico

*Esami diagnostici:*

Molto comune: L'iperpotassiemia(\*) si è verificata più spesso nei pazienti diabetici trattati con irbesartan rispetto a quelli trattati con placebo. Nei pazienti diabetici ipertesi con microalbuminuria e funzione renale normale, l'iperpotassiemia ( $\geq 5,5$  mEq/l) si è verificata nel 29,4% dei pazienti nel gruppo irbesartan

300 mg e nel 22% dei pazienti nel gruppo placebo. Nei pazienti diabetici ipertesi con insufficienza renale cronica e proteinuria franca, l'iperpotassiemia ( $\geq 5,5$  mEq/l) si è verificata nel 46,3% dei pazienti nel gruppo irbesartan e nel 26,3% dei pazienti nel gruppo placebo

Comune: sono stati osservati aumenti significativi della creatin chinasi plasmatica (1,7%) nei soggetti trattati con irbesartan. Nessuno di questi aumenti è stato associato ad eventi clinici muscoloscheletrici identificabili. Nell'1,7% dei pazienti ipertesi con malattia renale diabetica in stato avanzato trattati con irbesartan, è stata osservata una diminuzione dei valori dell'emoglobina\*, non clinicamente significativa.

#### Popolazione pediatrica:

In uno studio clinico randomizzato su 318 bambini ed adolescenti ipertesi, tra i 6 e i 16 anni di età, durante la fase in doppio cieco di tre settimane, si sono verificate le seguenti reazioni avverse: cefalea (7,9%), ipotensione (2,2%), capogiro (1,9%), tosse (0,9%). Nel periodo in aperto di 26 settimane di questo studio clinico, le più frequenti anomalie di laboratorio riportate sono state: incrementi della creatinina (6,5%) ed elevati valori di CK nel 2% dei bambini trattati.

### **4.9 Sovradosaggio**

Studi condotti in soggetti adulti trattati con dosi fino a 900 mg/die per 8 settimane non hanno dimostrato segni di tossicità. Le più probabili manifestazioni del sovradosaggio sono ritenute essere l'ipotensione e la tachicardia; anche la bradicardia può associarsi al sovradosaggio. Non sono disponibili informazioni specifiche per il trattamento del sovradosaggio da Sabervel. Il paziente dovrà essere strettamente controllato ed il trattamento dovrà essere sintomatico e di supporto. Le misure suggerite includono induzione di emesi e/o lavanda gastrica. Nel trattamento del sovradosaggio può essere utilizzato il carbone attivo. Irbesartan non viene rimosso per emodialisi.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antagonisti dell'angiotensina-II, non associati.

Codice ATC: C09C A04.

Meccanismo d'azione: irbesartan è un antagonista, potente e selettivo, del recettore dell'angiotensina-II (tipo AT1), attivo per somministrazione orale. Si ritiene che blocchi tutti gli effetti dell'angiotensina-II mediati dai recettori di tipo AT1, e ciò indipendentemente dall'origine della sintesi dell'angiotensina-II. L'antagonismo selettivo per i recettori dell'angiotensina-II (AT1) provoca un aumento nei livelli plasmatici di renina e angiotensina-II ed una riduzione nella concentrazione plasmatica dell'aldosterone. La potassiemia non viene invece sostanzialmente modificata dall'irbesartan da solo ai dosaggi raccomandati. L'irbesartan non imbisce l'ACE (kininasi-II), un enzima che genera angiotensina-II e catabolizza la bradichinina con produzione di metaboliti inattivi.

Irbesartan non richiede un'attivazione metabolica per esplicare la propria attività farmacologica.

#### Efficacia clinica:

##### Iipertensione

Irbesartan riduce i valori di pressione arteriosa con minime modificazioni della frequenza cardiaca. La riduzione della pressione arteriosa è dose-dipendente per monosomministrazioni giornaliere con una tendenza verso un plateau a dosi superiori a 300 mg. Dosi di 150-300 mg una volta al giorno sono risultate in grado di ridurre i valori di pressione arteriosa rilevati in posizione supina o seduta per tutto il periodo considerato (fino a 24 ore dall'ultima assunzione del medicinale), con decrementi medi

superiori di 8-13/5-8 mmHg (rispettivamente valori sistolici e diastolici) rispetto a quelli rilevati con placebo.

Il picco della riduzione pressoria viene raggiunto entro 3-6 ore dopo la somministrazione e l'effetto di riduzione della pressione arteriosa viene mantenuto per almeno 24 ore. Ai dosaggi raccomandati, alla 24<sup>a</sup> ora la riduzione della pressione arteriosa è ancora circa il 60-70% del corrispondente picco massimo di riduzione sistolico e diastolico. Una dose di 150 mg in monosomministrazione giornaliera ha prodotto una risposta antipertensiva a valle e media delle 24 ore del tutto simile ad una somministrazione della stessa quantità di medicinale in 2 dosi refratte.

L'effetto antipertensivo di irbesartan è evidente entro 1-2 settimane di trattamento, con un massimo dell'effetto ottenibile entro 4-6 settimane dall'inizio della terapia. L'effetto antipertensivo risulta costante durante la terapia a lungo termine. Dopo sospensione improvvisa del medicinale la pressione arteriosa ritorna gradualmente ai valori di base. Non è stato osservato un effetto "rebound" sui valori pressori.

Gli effetti di riduzione della pressione arteriosa dell'irbesartan e dei diuretici tiazidici si sommano. In pazienti non adeguatamente controllati con irbesartan da solo, l'aggiunta di una bassa dose di idroclorotiazide (12,5 mg) all'irbesartan in monosomministrazione giornaliera, produce una ulteriore riduzione della pressione arteriosa fino ad un massimo di 7-10/3-6 mmHg rispetto a placebo (rispettivamente valori sistolici e diastolici).

L'efficacia di irbesartan non è influenzata dall'età o dal sesso. Come nel caso di altri medicinali che influiscono sul sistema renina-angiotensina, pazienti ipertesi di razza nera hanno una risposta notevolmente inferiore alla monoterapia con irbesartan. Quando irbesartan viene somministrato in associazione ad una bassa dose di idroclorotiazide (es. 12,5 mg/die), la risposta antipertensiva dei pazienti di razza nera riflette quella dei pazienti di razza bianca.

Non c'è un effetto clinico rilevante sui livelli sierici di acido urico o sulla secrezione di acido urico urinario.

#### Popolazione pediatrica

La riduzione della pressione arteriosa con dosaggi titolati stabiliti di irbesartan da 0,5 mg/kg (bassa), 1,5 mg/kg (media) e 4,5 mg/kg (alta), è stata valutata per un periodo di tre settimane su 318 bambini ed adolescenti, tra i 6 ed i 16 anni di età, ipertesi o a rischio (diabetici, storia familiare di ipertensione). Al termine delle tre settimane, la riduzione media rispetto al basale della variabile primaria di efficacia, è stata per la pressione arteriosa sistolica da seduto a valle (SeSBP) di 11,7 mmHg (dose bassa), 9,3 mmHg (dose media), 13,2 mmHg (dose alta). Non si è osservata alcuna differenza significativa tra questi dosaggi. La variazione media aggiustata della pressione arteriosa diastolica da seduto a valle (SeDBP) è stata la seguente: 3,8 mmHg (dose bassa), 3,2 mmHg (dose media), 5,6 mmHg (dose alta). Nel successivo periodo di 2 settimane, durante il quale i pazienti sono stati ri-randomizzati o a principio attivo o a placebo, i pazienti trattati con placebo hanno avuto incrementi pari a 2,4 mmHg di SeSBP e 2,0 mmHg di SeDBP rispetto a variazioni rispettivamente di +0,1 e -0,3 mmHg in quelli trattati con tutti i dosaggi di irbesartan (vedere paragrafo 4.2).

#### Ipertensione e diabete di tipo 2 con malattia renale

L'"Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)" mostra che l'irbesartan diminuisce la progressione della malattia renale nei pazienti con insufficienza renale cronica e proteinuria franca. L'IDNT è stato uno studio controllato, in doppio cieco, di morbilità e mortalità che ha confrontato irbesartan, amlodipina e placebo. Sono stati esaminati gli effetti a lungo termine (media 2,6 anni) di irbesartan sulla progressione della malattia renale e sulla mortalità per tutte le cause in 1.715 pazienti ipertesi con diabete di tipo 2, proteinuria  $\geq$  900 mg/die e creatinina sierica tra 1,0 e 3,0 mg/dl. I pazienti sono stati portati gradualmente da 75 mg ad una dose di mantenimento di 300 mg di irbesartan, da 2,5 mg a 10 mg di amlodipina, o placebo, come tollerato. Generalmente, i pazienti di tutti i gruppi hanno ricevuto tra 2 e 4 medicinali antipertensivi (ad es. diuretici, beta bloccanti, alfa bloccanti) per raggiungere una pressione desiderata  $\leq$  135/85 mmHg o una riduzione di 10 mmHg nella PA sistolica se la pressione era  $>$  160 mmHg. Il 60% dei pazienti nel gruppo placebo ha raggiunto questo obiettivo per la pressione arteriosa laddove il numero era 76% e 78% rispettivamente nel gruppo irbesartan e in quello amlodipina. L'irbesartan ha ridotto significativamente il rischio relativo di insorgenza dell'endpoint primario combinato comprensivo di raddoppio della creatinina sierica, malattia renale terminale (ESRD) o mortalità per tutte le cause. Circa il 33% dei pazienti nel gruppo irbesartan ha raggiunto l'endpoint primario renale composito in confronto al 39% e al 41% del gruppo placebo e di quello

amlodipina [20% di riduzione del rischio relativo verso placebo ( $p=0,024$ ) e 23% di riduzione del rischio relativo in confronto all'amlodipina ( $p=0,006$ )]. Quando ciascun componente l'endpoint primario è stato analizzato singolarmente, non si è osservato alcun effetto sulla mortalità per tutte le cause, mentre si sono notati un andamento positivo nella riduzione dell'ESRD e una significativa riduzione nel raddoppio della creatinina sierica.

Sono stati analizzati sottogruppi sulla base di sesso, razza, età, durata del diabete, pressione basale, creatinina sierica, e tasso di escrezione di albumina per la verifica dell'efficacia. Nelle donne e nei pazienti di razza nera, che rappresentavano rispettivamente il 32% e il 26% della popolazione totale in studio, non si è reso evidente un beneficio a livello renale, sebbene gli intervalli di confidenza non lo escludessero. Come per l'endpoint secondario degli eventi cardiovascolari fatali e non fatali, non si è osservata differenza tra i tre gruppi nella popolazione totale, sebbene nel gruppo irbesartan, rispetto al gruppo placebo, è stata notata un'aumentata incidenza di infarto miocardico non fatale nelle femmine e una diminuzione della sua incidenza negli uomini. Nelle donne nel gruppo irbesartan, rispetto a quello amlodipina, si è osservato un aumento dell'incidenza di infarto miocardico non fatale e di ictus, mentre l'ospedalizzazione a causa di insufficienza cardiaca è risultata ridotta nella popolazione totale. Tuttavia, non è stata identificata alcuna spiegazione per questi risultati nelle donne.

Lo studio "Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (IRMA 2)" mostra che l'irbesartan 300 mg rallenta la progressione verso la proteinuria franca nei pazienti con microalbuminuria. L'IRMA 2 è stato un studio di morbilità controllato con placebo, in doppio cieco, su 590 pazienti con diabete di tipo 2, microalbuminuria, (30-300 mg/die) e funzione renale normale (creatinina sierica  $\leq 1,5$  mg/dl negli uomini e  $< 1,1$  mg/dl nelle donne). Lo studio ha esaminato gli effetti a lungo termine (2 anni) di irbesartan sulla progressione a proteinuria clinica (franca) (tasso di escrezione urinaria di albumina (UAER)  $> 300$  mg/die e un aumento dello stesso di almeno il 30% rispetto al basale). L'obiettivo predefinito in termini di pressione era  $\leq 135/85$  mmHg. Ulteriori medicinali antipertensivi (ad esclusione degli ACE inibitori, degli antagonisti dei recettori dell'angiotensina-II e dei calcio antagonisti diidropiridinici) sono stati aggiunti al bisogno per consentire il raggiungimento della pressione desiderata. Mentre in tutti i gruppi è stata raggiunta una pressione arteriosa simile, meno soggetti nel gruppo irbesartan 300 mg (5,2%) rispetto al placebo (14,9%) o nel gruppo irbesartan 150 mg (9,7%) hanno raggiunto l'endpoint della proteinuria franca, dimostrando una riduzione del rischio relativo del 70% rispetto al placebo ( $p=0,0004$ ) per le dosi più elevate. Durante i primi tre mesi di trattamento, non è stato osservato un parallelo miglioramento del tasso di filtrazione glomerulare (GFR). Il rallentamento della progressione verso la proteinuria clinica è stato evidente già dopo tre mesi ed è continuato durante un periodo di due anni. La regressione alla normoalbuminuria ( $< 30$  mg/die) è stato più frequente nel gruppo irbesartan 300 mg (34%) rispetto al gruppo placebo (21%).

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VA Nephron-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'uso della combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II.

ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VA NEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica.

Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia.

Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche.

Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono quindi essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

ALTIITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) è stato uno studio volto a verificare il vantaggio di aggiungere aliskiren ad una terapia standard di un ACE-inibitore o un antagonista del recettore dell'angiotensina II in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica, malattia cardiovascolare, o entrambe. Lo studio è stato interrotto precocemente a causa di un aumentato rischio di eventi avversi. Morte cardiovascolare e ictus sono

stati entrambi numericamente più frequenti nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo e gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione orale, irbesartan è ben assorbito: studi di biodisponibilità assoluta hanno dato valori di circa 60-80%. La concomitante assunzione di cibo non influenza significativamente la biodisponibilità di irbesartan. Il legame proteico è approssimativamente pari al 96%, con una quota di legame alle cellule ematiche del tutto trascurabile. Il volume di distribuzione è di 53-93 litri. Dopo somministrazione orale o endovenosa di irbesartan marcato con  $^{14}\text{C}$ , una quota pari all'80-85% della radioattività rilevata è attribuibile a irbesartan immodificato. Irbesartan viene metabolizzato per via epatica mediante glucurononidazione e ossidazione. Il metabolita circolante maggiormente rappresentato (approssimativamente 6%) è l'irbesartan glucuronide. Studi *in vitro* indicano che irbesartan viene soprattutto ossidato tramite il citocromo P450-isoenzima CYP2C9. L'isoenzima CYP3A4 ha un effetto trascurabile.

Irbesartan, nell'intervallo di dosaggio da 10 a 600 mg, possiede una farmacocinetica lineare e dose proporzionale. È stato osservato un incremento meno che proporzionale nell'assorbimento orale alle dosi superiori ai 600 mg (due volte la dose massima raccomandata); il meccanismo di ciò risulta sconosciuto. I picchi delle concentrazioni plasmatiche sono raggiunti 1,5-2 ore dopo la somministrazione orale. Le clearance corporea totale e renale sono rispettivamente di 157-176 e 3-3,5 ml/min. L'emivita di eliminazione terminale dell'irbesartan è di 11-15 ore. La concentrazione plasmatica allo stato stazionario viene raggiunta entro 3 giorni dall'inizio della monosomministrazione giornaliera. Un ridotto accumulo di irbesartan (< 20%) viene osservato nel plasma dopo ripetute monosomministrazioni giornaliere. In uno studio sono state osservate concentrazioni plasmatiche un po' più alte nelle pazienti ipertese. In ogni caso, non sono emerse differenze nell'emivita né nell'accumulo di irbesartan. Non sono necessari aggiustamenti del dosaggio nelle pazienti. I valori di AUC e  $C_{\max}$  dell'irbesartan sono risultati un po' più alti anche in pazienti anziani ( $\geq 65$  anni) rispetto ai soggetti giovani (18-40 anni). Comunque l'emivita terminale non è risultata significativamente modificata. Non sono necessari, nei pazienti anziani, aggiustamenti del dosaggio.

Irbesartan e i suoi metaboliti vengono eliminati sia per via biliare che renale. Dopo somministrazione orale o endovenosa di irbesartan  $^{14}\text{C}$ , il 20% circa della radioattività è rinvenuta nelle urine, mentre il rimanente è rilevabile nelle feci. Meno del 2% della dose assunta di farmaco viene escreta nelle urine come irbesartan immodificato.

### Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di irbesartan è stata valutata su 23 bambini ipertesi dopo somministrazione singola e multipla di dosi giornaliere di irbesartan (2 mg/kg) fino ad un massimo dosaggio giornaliero di 150 mg per quattro settimane. Di quei 23 bambini, 21 sono stati valutati per confronto con la farmacocinetica degli adulti (dodici bambini avevano più di 12 anni, nove bambini avevano tra i 6 e i 12 anni di età). I risultati hanno mostrato che la  $C_{\max}$ , l'AUC ed i livelli di clearance erano comparabili con quelli osservati in pazienti adulti ai quali erano stati somministrati 150 mg di irbesartan al giorno. Un accumulo limitato di irbesartan nel plasma (18%) è stato osservato dopo una dose giornaliera ripetuta una volta.

Insufficienza renale: in soggetti con insufficienza renale o emodializzati, i parametri di farmacocinetica di irbesartan non risultano significativamente modificati. Irbesartan non viene rimosso durante il processo di emodialisi.

Insufficienza epatica: in soggetti con cirrosi epatica di grado lieve-moderato, i parametri di farmacocinetica di irbesartan non risultano significativamente modificati. Non sono stati condotti studi in pazienti con grave insufficienza epatica.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non c'è evidenza di abnorme tossicità d'organo bersaglio o sistemica a dosi clinicamente appropriate. In studi preclinici di sicurezza, alte dosi di irbesartan ( $\geq 250$  mg/kg/die nei ratti e  $\geq 100$  mg/kg/die nei macachi) hanno causato una riduzione dei parametri relativi ai globuli rossi (eritrociti, emoglobina, ematocrito). A dosi molto alte ( $\geq 500$  mg/kg/die) cambiamenti degenerativi nel rene (come nefrite interstiziale, distensione tubulare, tubuli basofili, aumentate concentrazioni plasmatiche di urea e creatinina) sono state indotte dall'irbesartan nel ratto e nel macaco e sono considerate secondarie all'effetto ipotensivo del medicinale che comporta una diminuita perfusione renale. Inoltre, l'irbesartan ha indotto iperplasia/ipertrfia delle cellule juxtaglomerulari (nei ratti  $\geq 90$  mg/kg/die, nei macachi  $\geq 10$  mg/kg/die). Tutti questi cambiamenti sono stati considerati causati dall'azione farmacologica dell'irbesartan. Alle dosi terapeutiche di irbesartan nell'uomo, l'iperplasia/ipertrfia delle cellule renali juxtaglomerulari non sembra avere rilevanza.

Non sono stati rilevati effetti di mutagenicità, clastogenicità o carcinogenicità.

Fertilità e capacità riproduttiva non sono state influenzate in studi su ratti maschi e femmine anche a dosi di irbesartan che causano qualche tossicità parentale (da 50 a 650 mg/kg/giorno), inclusa mortalità alla dose più alta. Non sono stati osservati effetti significativi sul numero di corpi lutei, impianti, o feti vivi. Irbesartan non ha influenzato sopravvivenza, sviluppo, o riproduzione della prole. Studi negli animali indicano che irbesartan radiomarcato è rilevato nei feti di ratto e coniglio.

Irbesartan è escreto nel latte di ratti in allattamento.

Gli studi con irbesartan su animali evidenziano, nei feti di ratto, effetti tossici transitori (dilatazione della pelvi renale, idrouretere e edema sottocutaneo), che regrediscono dopo la nascita. Nei conigli è stato riscontrato aborto o precoce riassorbimento dell'embrione a dosi alle quali si associa significativa tossicità materna, inclusa la morte. Non sono stati osservati effetti teratogeni ne' nel ratto ne' nel coniglio.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Compressa:

Lattosio monoidrato  
Cellulosa microcristallina  
Croscarmellosio sodico  
Silice colloidale anidra  
Ipromellosio  
Magnesio stearato.

Rivestimento:

Ipromellosio  
Biossido di titanio (E171)  
Macrogol 400

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

4 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Astucci da 28, 56, 90 o 98 compresse rivestite con film in blister PVC/PVDC-alluminio/PVDC.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il prodotto non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Pharmathen S.A.

6, Dervenakion str.,

153 51 Pallini

Attiki, Grecia

Tel.: +30 210 66 65 067

## **8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/12/765/005

EU/1/12/765/006

EU/1/12/765/009

EU/1/12/765/012

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima Autorizzazione : 13 Aprile 2012

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>

**ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

## A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

### Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

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

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

## B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

### Sistema di farmacovigilanza

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che il sistema di farmacovigilanza presentato nel modulo 1.8.1 dell'autorizzazione all'immissione in commercio, esista e sia operativo prima e durante la commercializzazione del medicinale.

### Piano di gestione del rischio (Risk Management Plan, RMP)

Non pertinente.

### PSUR

Lo schema di presentazione dello PSUR deve seguire quello relativo al medicinale di riferimento

### **• CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

Non pertinente.

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

#### **A. ETICHETTATURA**

Medicinale non più autorizzato

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**ASTUCCIO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Sabervel 75 mg compresse rivestite con film  
irbesartan

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 75 mg irbesartan

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti: contiene inoltre lattosio monoidrato.  
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

28 compresse rivestite con film  
56 compresse rivestite con film  
90 compresse rivestite con film  
98 compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Sabervel 75 mg

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Sabervel 75 mg compresse rivestite con film  
irbesartan

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Pharmathen S.A.

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. ALTRO**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**ASTUCCIO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Sabervel 150 mg compresse rivestite con film  
irbesartan

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 150 mg irbesartan

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti: contiene inoltre lattosio monoidrato.  
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

28 compresse rivestite con film  
56 compresse rivestite con film  
90 compresse rivestite con film  
98 compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Sabervel 150 mg

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Sabervel 150 mg compresse rivestite con film  
irbesartan

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Pharmathen S.A.

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. ALTRO**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****ASTUCCIO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Sabervel 300 mg compresse rivestite con film  
irbesartan

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 300 mg irbesartan

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti: contiene inoltre lattosio monoidrato.  
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

28 compresse rivestite con film  
56 compresse rivestite con film  
90 compresse rivestite con film  
98 compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Sabervel 300 mg

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Sabervel 300 mg compresse rivestite con film  
irbesartan

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Pharmathen S.A.

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. ALTRO**

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Medicinale non più autorizzato

**FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE**  
**Sabervel 75 mg compresse rivestite con film**  
irbesartan

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

**Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è Sabervel e a che cosa serve
2. Prima di prendere Sabervel
3. Come prendere Sabervel
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Sabervel
6. Altre informazioni

## **1. CHE COS'È SABERVEL E A CHE COSA SERVE**

Sabervel appartiene ad un gruppo di medicinali conosciuti come antagonisti dei recettori dell'angiotensina-II. L'angiotensina-II è una sostanza prodotta dall'organismo che si lega ai recettori dei vasi sanguigni causandone la costrizione. Ciò si traduce in un aumento della pressione sanguigna. Sabervel impedisce che l'angiotensina-II si leggi a questi recettori, permettendo che i vasi sanguigni si dilatino e che la pressione sanguigna si riduca. Sabervel rallenta il decadimento della funzione renale nei pazienti con pressione sanguigna elevata e diabete di tipo 2.

Sabervel viene usato nei pazienti adulti

- per trattare livelli elevati di pressione sanguigna (*ipertensione arteriosa essenziale*)
- per proteggere il rene nei pazienti ipertesi con pressione sanguigna elevata, diabete di tipo 2 e con evidenza di disfunzione renale agli esami di laboratorio.

## **2. PRIMA DI PRENDERE SABERVEL**

**Non prenda Sabervel:**

- se è **allergico** (ipersensibile) all'irbesartan o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Sabervel
- se è in stato di **gravidanza da più di 3 mesi** (è meglio evitare di prendere Sabervel anche nella fase iniziale della gravidanza - vedere paragrafo Gravidanza)
- se soffre di diabete o la sua funzione renale è compromessa ed è in trattamento con un medicinale che abbassa la pressione del sangue, contenente aliskiren.

**Avvertenze e precauzioni**

**Informi il medico** se si trova in una delle seguenti condizioni:

- **vomito o diarre a eccessivi**
- se soffre di **disturbi renali**
- se soffre di **disturbi cardiaci**
- se assume Sabervel per **disordini diabetici renali**. In questo caso, il medico può prescriverle regolari esami del sangue, soprattutto per misurare i livelli sierici del potassio in caso di scarsa funzionalità renale
- se **deve essere sottoposto ad un intervento** (chirurgico) o **prendere anestetici**.
- se sta assumendo uno dei seguenti medicinali usati per trattare la pressione alta del sangue:  
- un "ACE inibitore" (per esempio enalapril, lisinopril, ramipril), in particolare se soffre di

problemi renali correlati al diabete.

- aliskiren

Il medico può controllare la sua funzionalità renale, la pressione del sangue, e la quantità di elettroliti (ad esempio il potassio) nel sangue a intervalli regolari.

Vedere anche quanto riportato alla voce "Non prenda Sabervel"

Deve informare il medico se pensa di essere in stato di gravidanza (o se vi è la possibilità di dare inizio ad una gravidanza). Sabervel non è raccomandato all'inizio della gravidanza e non deve essere assunto se è in stato di gravidanza da più di 3 mesi, poiché può causare gravi danni al bambino se preso in questo periodo (vedere il paragrafo Gravidanza).

### **Uso nei bambini**

Questo medicinale non deve essere utilizzato nei bambini e negli adolescenti (di età inferiore ai 18 anni) poiché la sicurezza e l'efficacia non sono state ancora completamente stabilite.

### **Altri medicinali e Sabervel :**

Informi il suo medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Il medico potrebbe ritenere necessario modificare la dose e / o prendere altre precauzioni:

Se sta assumendo un ACE inibitore o aliskiren (vedere anche quanto riportato alla voce: "Non prenda Sabervel " e "Avvertenze e precauzioni")

### **Può avere bisogno di esami del sangue se sta usando:**

- integratori di potassio
- sostitutivi del sale da cucina contenenti potassio
- medicinali risparmiatori di potassio (come alcuni diuretici)
- medicinali contenenti litio

In caso di assunzione di alcuni antidolorifici, chiamati medicinali antinfiammatori non steroidei, l'efficacia di irbesartan può essere ridotta.

### **Assunzione di Sabervel con cibi e bevande**

Sabervel può essere preso con o senza cibo.

### **Gravidanza e allattamento**

#### **Gravidanza**

Deve informare il medico se pensa di essere in stato di gravidanza (o se vi è la possibilità di dare inizio ad una gravidanza); il medico di norma le consiglierà di interrompere l'assunzione di Sabervel prima di dare inizio alla gravidanza o appena verrà a conoscenza di essere in stato di gravidanza e le consiglierà di prendere un altro medicinale al posto di Sabervel. Sabervel non è raccomandato all'inizio della gravidanza e non deve essere assunto se è in stato di gravidanza da più di 3 mesi poiché può causare gravi danni al bambino se preso dopo il terzo mese di gravidanza.

#### **Allattamento**

Informi il medico se sta allattando o se sta per iniziare l'allattamento. Sabervel non è raccomandato per le donne che stanno allattando e il medico può scegliere un altro trattamento se desidera allattare, soprattutto se il bambino è neonato o è nato prematuro.

### **Guida di veicoli ed utilizzo di macchinari:**

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

È improbabile che Sabervel influenzi la capacità di guidare o di utilizzare macchinari. Tuttavia, occasionalmente, possono verificarsi durante il trattamento per la cura della pressione arteriosa elevata vertigini o stanchezza. Se ciò si verificasse, ne parli con il medico prima di guidare veicoli o usare

macchinari.

### **Informazioni importanti su alcuni e cipienti di Sabervel**

**Sabervel contiene lattosio.** Se il medico le ha detto che lei ha un'intolleranza ad alcuni zuccheri (ad es.: lattosio), lo contatti prima di assumere questo medicinale.

## **3. COME PRENDERE SABERVEL**

Prenda sempre Sabervel seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi deve consultare il medico o il farmacista.

### **Modo di somministrazione**

Sabervel è per **uso orale**. Ingerire le compresse con una quantità sufficiente di fluidi (per es.: un bicchiere d'acqua). Può prendere Sabervel con o senza cibo. Cerchi di assumere il medicinale ogni giorno alla stessa ora. Il trattamento deve essere continuato finché il medico lo ritiene necessario.

- Pazienti con pressione sanguigna elevata**

La dose abituale è 150 mg una volta al giorno. Il dosaggio può essere in seguito incrementato a 300 mg una volta al giorno a seconda della riduzione dei livelli della pressione arteriosa.

- Pazienti con pressione sanguigna elevata e diabete di tipo 2 con malattia renale**

Nei pazienti con pressione sanguigna elevata e diabete di tipo 2, la dose di mantenimento indicata è di 300 mg una volta al giorno per il trattamento della malattia renale associata.

Il medico può decidere di impiegare dosi più basse, specialmente all'inizio del trattamento, in particolari pazienti come quelli in **emodialisi**, o in **pazienti con più di 75 anni di età**.

L'effetto antipertensivo massimo dovrebbe essere raggiunto 4-6 settimane dopo l'inizio della terapia.

### **Se prende più Sabervel di quanto deve**

Se accidentalmente dovesse assumere troppe compresse, contatti immediatamente il medico.

### **I bambini non devono assumere Sabervel**

Sabervel non deve essere dato a bambini al di sotto dei 18 anni di età. Se un bambino ingerisce delle compresse, contatti immediatamente il medico.

### **Se dimentica di prendere Sabervel**

Se accidentalmente dimentica di prendere una dose, prosegua normalmente con la terapia. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo prodotto, si rivolga al medico o al farmacista.

## **4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI**

Come tutti i medicinali, Sabervel può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Alcuni di questi effetti possono essere gravi e possono richiedere l'intervento del medico.

Come con medicinali simili, nei pazienti in trattamento con irbesartan sono stati riportati rari casi di reazioni allergiche della pelle (arrossamento, orticaria) così come gonfiore localizzato al viso, alle labbra e/o alla lingua. Se ha qualcuno di questi sintomi o se ha difficoltà a respirare, **smetta di prendere Sabervel e contatti immediatamente il medico**.

La frequenza degli effetti indesiderati sotto elencati è definita usando la seguente convenzione:  
Molto comune: che possono manifestarsi in almeno 1 paziente su 10 o più

Comune: che possono manifestarsi in almeno 1 paziente su 100 e meno di 1 paziente su 10  
Non comune: che possono manifestarsi in almeno 1 paziente su 1000 e meno di 1 paziente su 100

Gli effetti indesiderati riportati negli studi clinici per pazienti trattati con irbesartan sono stati:

- Molto comune: se soffre di pressione sanguigna elevata e diabete di tipo 2 con malattia renale, gli esami del sangue possono mostrare livelli elevati di potassio.
- Comune: vertigine, sensazione di malessere/vomito, affaticamento e gli esami del sangue possono mostrare un aumento dei livelli di un enzima che misura la funzione muscolare e cardiaca (creatina chinasi). In pazienti con pressione sanguigna elevata e diabete di tipo 2 con malattia renale, sono stati riportati anche vertigine al momento di alzarsi dalla posizione sdraiata o seduta, pressione sanguigna bassa al momento di alzarsi dalla posizione sdraiata o seduta, dolore alle articolazioni o ai muscoli e diminuzione dei livelli di una proteina nei globuli rossi (emoglobina).
- Non comune: aumento del battito cardiaco, rossore, tosse, diarrea, indigestione/bruciore di stomaco, disfunzione sessuale (problemi relativi al rendimento sessuale), dolore toracico.

Dalla commercializzazione di irbesartan sono stati riportati alcuni effetti indesiderati. Gli effetti indesiderati con frequenza non nota sono: sensazione di giramento di testa, mal di testa, disturbi del gusto, suoni nelle orecchie, crampi muscolari, dolore alle articolazioni e ai muscoli, funzionalità anormale del fegato, aumento dei livelli del potassio nel sangue, disturbi della funzione renale e infiammazione dei piccoli vasi sanguigni riguardante soprattutto la cute (condizione nota come vasculite leucocitoclastica). Sono stati riportati anche casi non comuni di ittero (ingiallimento della pelle e/o del bianco degli occhi).

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

## 5. COME CONSERVARE SABERVEL

Tenere Sabervel fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Sabervel dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone e sul blister dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. ALTRE INFORMAZIONI

### Cosa contiene Sabervel

- Il principio attivo è l'irbesartan. Ogni compressa di Sabervel 75 mg contiene 75 mg di irbesartan.
- Gli eccipienti sono:  
Compressa: lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, croscarmellosio sodico, silice colloidale anidra, ipromellosio, magnesio stearato.  
Rivestimento: ipromellosio, biossido di titanio (E171), macrogol 400

### Descrizione dell'aspetto di Sabervel e contenuto della confezione

Le compresse rivestite con film di Sabervel 75 mg sono bianchi, concavi, rotondi con 7 mm di diametro.

Sabervel 75 mg compresse rivestite con film è disponibile in confezioni da 28, 56, 90 o 98 compresse rivestite con film in blister.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:**

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

**Produttore:**

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

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

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

Portfarma ehf.  
Tlf: +354 534 4030

**Deutschland**

Glenmark Arzneimittel GmbH  
Tel: +49 8142 44392 0

**Eesti (Estonia)**

Portfarma ehf.  
Tel: +354 534 4030

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**Lietuva**

Portfarma ehf.  
Tel: +354 534 4030

**Luxembourg/Luxemburg**

Portfarma ehf.  
Tel: +354 534 4030

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

Glenmark Generics B.V.  
Tel: 0031 20 5226030

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polka**

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

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

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

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

**Ísland**  
Portfarma ehf.  
Tel: +354 534 4030

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

**Κύπρος**  
C.V. MEDILINE LTD  
Τηλ: +357 25761699

**Latvija**  
Portfarma ehf.  
Tel: +354 534 4030

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

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

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

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

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

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

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

**Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta a**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>

**FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE**  
**Sabervel 150 mg compresse rivestite con film**  
irbesartan

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

**Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è Sabervel e a che cosa serve
2. Prima di prendere Sabervel
3. Come prendere Sabervel
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Sabervel
6. Altre informazioni

## **1. CHE COS'È SABERVEL E A CHE COSA SERVE**

Sabervel appartiene ad un gruppo di medicinali conosciuti come antagonisti dei recettori dell'angiotensina-II. L'angiotensina-II è una sostanza prodotta dall'organismo che si lega ai recettori dei vasi sanguigni causandone la costrizione. Ciò si traduce in un aumento della pressione sanguigna. Sabervel impedisce che l'angiotensina-II si leggi a questi recettori, permettendo che i vasi sanguigni si dilatino e che la pressione sanguigna si riduca. Sabervel rallenta il decadimento della funzione renale nei pazienti con pressione sanguigna elevata e diabete di tipo 2.

Sabervel viene usato nei pazienti adulti

- per trattare livelli elevati di pressione sanguigna (*ipertensione arteriosa essenziale*)
- per proteggere il rene nei pazienti ipertesi con pressione sanguigna elevata, diabete di tipo 2 e con evidenza di disfunzione renale agli esami di laboratorio.

## **2. PRIMA DI PRENDERE SABERVEL**

**Non prenda Sabervel:**

- se è **allergico** (ipersensibile) all'irbesartan o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Sabervel
- se è in stato di **gravidanza da più di 3 mesi** (è meglio evitare di prendere Sabervel anche nella fase iniziale della gravidanza - vedere paragrafo Gravidanza)
- se soffre di diabete o la sua funzione renale è compromessa ed è in trattamento con un medicinale che abbassa la pressione del sangue, contenente aliskiren

**Avvertenze e precauzioni**

**Informi il medico** se si trova in una delle seguenti condizioni:

- **vomito o diarre a eccessivi**
- se soffre di **disturbi renali**
- se soffre di **disturbi cardiaci**
- se assume Sabervel per **disordini diabetici renali**. In questo caso, il medico può prescriverle regolari esami del sangue, soprattutto per misurare i livelli sierici del potassio in caso di scarsa funzionalità renale
- se **deve essere sottoposto ad un intervento** (chirurgico) o **prendere anestetici**.
- se sta assumendo uno dei seguenti medicinali usati per trattare la pressione alta del sangue:  
- un "ACE inibitore" (per esempio enalapril, lisinopril, ramipril), in particolare se soffre di

problemi renali correlati al diabete.

- aliskiren

Il medico può controllare la sua funzionalità renale, la pressione del sangue, e la quantità di elettroliti (ad esempio il potassio) nel sangue a intervalli regolari.

Vedere anche quanto riportato alla voce "Non prenda Sabervel"

Deve informare il medico se pensa di essere in stato di gravidanza (o se vi è la possibilità di dare inizio ad una gravidanza). Sabervel non è raccomandato all'inizio della gravidanza e non deve essere assunto se è in stato di gravidanza da più di 3 mesi, poiché può causare gravi danni al bambino se preso in questo periodo (vedere il paragrafo Gravidanza).

### **Uso nei bambini**

Questo medicinale non deve essere utilizzato nei bambini e negli adolescenti (di età inferiore ai 18 anni) poiché la sicurezza e l'efficacia non sono state ancora completamente stabilite.

### **Altri medicinali e Sabervel :**

Informi il suo medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Il medico potrebbe ritenere necessario modificare la dose e / o prendere altre precauzioni:

Se sta assumendo un ACE inibitore o aliskiren (vedere anche quanto riportato alla voce: "Non prenda Sabervel " e "Avvertenze e precauzioni").

### **Può avere bisogno di esami del sangue se sta usando:**

- integratori di potassio
- sostitutivi del sale da cucina contenenti potassio
- medicinali risparmiatori di potassio (come alcuni diuretici)
- medicinali contenenti litio

In caso di assunzione di alcuni antidolorifici, chiamati medicinali antinfiammatori non steroidei, l'efficacia di irbesartan può essere ridotta.

### **Assunzione di Sabervel con cibi e bevande**

Sabervel può essere preso con o senza cibo.

### **Gravidanza e allattamento**

#### **Gravidanza**

Deve informare il medico se pensa di essere in stato di gravidanza (o se vi è la possibilità di dare inizio ad una gravidanza); il medico di norma le consiglierà di interrompere l'assunzione di Sabervel prima di dare inizio alla gravidanza o appena verrà a conoscenza di essere in stato di gravidanza e le consiglierà di prendere un altro medicinale al posto di Sabervel. Sabervel non è raccomandato all'inizio della gravidanza e non deve essere assunto se è in stato di gravidanza da più di 3 mesi poiché può causare gravi danni al bambino se preso dopo il terzo mese di gravidanza.

#### **Allattamento**

Informi il medico se sta allattando o se sta per iniziare l'allattamento. Sabervel non è raccomandato per le donne che stanno allattando e il medico può scegliere un altro trattamento se desidera allattare, soprattutto se il bambino è neonato o è nato prematuro.

### **Guida di veicoli ed utilizzo di macchinari:**

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

È improbabile che Sabervel influenzi la capacità di guidare o di utilizzare macchinari. Tuttavia, occasionalmente, possono verificarsi durante il trattamento per la cura della pressione arteriosa elevata vertigini o stanchezza. Se ciò si verificasse, ne parli con il medico prima di guidare veicoli o usare

macchinari.

### **Informazioni importanti su alcuni e cipienti di Sabervel**

**Sabervel contiene lattosio.** Se il medico le ha detto che lei ha un'intolleranza ad alcuni zuccheri (ad es.: lattosio), lo contatti prima di assumere questo medicinale.

## **3. COME PRENDERE SABERVEL**

Prenda sempre Sabervel seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi deve consultare il medico o il farmacista.

### **Modo di somministrazione**

Sabervel è per **uso orale**. Ingerire le compresse con una quantità sufficiente di fluidi (per es.: un bicchiere d'acqua). Può prendere Sabervel con o senza cibo. Cerchi di assumere il medicinale ogni giorno alla stessa ora. Il trattamento deve essere continuato finché il medico lo ritiene necessario.

- Pazienti con pressione sanguigna elevata**

La dose abituale è 150 mg una volta al giorno. Il dosaggio può essere in seguito incrementato a 300 mg una volta al giorno a seconda della riduzione dei livelli della pressione arteriosa.

- Pazienti con pressione sanguigna elevata e diabete di tipo 2 con malattia renale**

Nei pazienti con pressione sanguigna elevata e diabete di tipo 2, la dose di mantenimento indicata è di 300 mg una volta al giorno per il trattamento della malattia renale associata.

Il medico può decidere di impiegare dosi più basse, specialmente all'inizio del trattamento, in particolari pazienti come quelli in **emodialisi**, o in **pazienti con più di 75 anni di età**.

L'effetto antipertensivo massimo dovrebbe essere raggiunto 4-6 settimane dopo l'inizio della terapia.

### **Se prende più Sabervel di quanto deve**

Se accidentalmente dovesse assumere troppe compresse, contatti immediatamente il medico.

### **I bambini non devono assumere Sabervel**

Sabervel non deve essere dato a bambini al di sotto dei 18 anni di età. Se un bambino ingerisce delle compresse, contatti immediatamente il medico.

### **Se dimentica di prendere Sabervel**

Se accidentalmente dimentica di prendere una dose, prosegua normalmente con la terapia. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo prodotto, si rivolga al medico o al farmacista.

## **4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI**

Come tutti i medicinali, Sabervel può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Alcuni di questi effetti possono essere gravi e possono richiedere l'intervento del medico.

Come con medicinali simili, nei pazienti in trattamento con irbesartan sono stati riportati rari casi di reazioni allergiche della pelle (arrossamento, orticaria) così come gonfiore localizzato al viso, alle labbra e/o alla lingua. Se ha qualcuno di questi sintomi o se ha difficoltà a respirare, **smetta di prendere Sabervel e contatti immediatamente il medico**.

La frequenza degli effetti indesiderati sotto elencati è definita usando la seguente convenzione:  
Molto comune: che possono manifestarsi in almeno 1 paziente su 10 o più

Comune: che possono manifestarsi in almeno 1 paziente su 100 e meno di 1 paziente su 10  
Non comune: che possono manifestarsi in almeno 1 paziente su 1000 e meno di 1 paziente su 100

Gli effetti indesiderati riportati negli studi clinici per pazienti trattati con irbesartan sono stati:

- Molto comune: se soffre di pressione sanguigna elevata e diabete di tipo 2 con malattia renale, gli esami del sangue possono mostrare livelli elevati di potassio.
- Comune: vertigine, sensazione di malessere/vomito, affaticamento e gli esami del sangue possono mostrare un aumento dei livelli di un enzima che misura la funzione muscolare e cardiaca (creatina chinasi). In pazienti con pressione sanguigna elevata e diabete di tipo 2 con malattia renale, sono stati riportati anche vertigine al momento di alzarsi dalla posizione sdraiata o seduta, pressione sanguigna bassa al momento di alzarsi dalla posizione sdraiata o seduta, dolore alle articolazioni o ai muscoli e diminuzione dei livelli di una proteina nei globuli rossi (emoglobina).
- Non comune: aumento del battito cardiaco, rossore, tosse, diarrea, indigestione/bruciore di stomaco, disfunzione sessuale (problemi relativi al rendimento sessuale), dolore toracico.

Dalla commercializzazione di irbesartan sono stati riportati alcuni effetti indesiderati. Gli effetti indesiderati con frequenza non nota sono: sensazione di giramento di testa, mal di testa, disturbi del gusto, suoni nelle orecchie, crampi muscolari, dolore alle articolazioni e ai muscoli, funzionalità anormale del fegato, aumento dei livelli del potassio nel sangue, disturbi della funzione renale e infiammazione dei piccoli vasi sanguigni riguardante soprattutto la cute (condizione nota come vasculite leucocitoclastica). Sono stati riportati anche casi non comuni di ittero (ingiallimento della pelle e/o del bianco degli occhi).

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

## 5. COME CONSERVARE SABERVEL

Tenere Sabervel fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Sabervel dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone e sul blister dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. ALTRE INFORMAZIONI

### Cosa contiene Sabervel

- Il principio attivo è l'irbesartan. Ogni compressa di Sabervel 150 mg contiene 150 mg di irbesartan.
- Gli eccipienti sono:  
Compressa: lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, croscarmellosio sodico, silice colloidale anidra, ipromellosio, magnesio stearato.  
Rivestimento: ipromellosio, biossido di titanio (E171), macrogol 400

### Descrizione dell'aspetto di Sabervel e contenuto della confezione

Le compresse rivestite con film di Sabervel 150 mg sono bianchi, concavi, rotondi con 9 mm di diametro.

Sabervel 150 mg compresse rivestite con film è disponibile in confezioni da 28, 56, 90 o 98 compresse rivestite con film in blister.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:**

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

**Produttore:**

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

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

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

Portfarma ehf.  
Tlf: +354 534 4030

**Deutschland**

Glenmark Arzneimittel GmbH  
Tel: +49 8142 44392 0

**Eesti (Estonia)**

Portfarma ehf.  
Tel: +354 534 4030

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**Lietuva**

Portfarma ehf.  
Tel: +354 534 4030

**Luxembourg/Luxemburg**

Portfarma ehf.  
Tel: +354 534 4030

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

Glenmark Generics B.V.  
Tel: 0031 20 5226030

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polka**

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

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

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

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

**Ísland**  
Portfarma ehf.  
Tel: +354 534 4030

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

**Κύπρος**  
C.V. MEDILINE LTD  
Τηλ: +357 25761699

**Latvija**  
Portfarma ehf.  
Tel: +354 534 4030

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

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

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

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

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

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

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

**Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta a**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>

**FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE**  
**Sabervel 300 mg compresse rivestite con film**  
**irbesartan**

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

**Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è Sabervel e a che cosa serve
2. Prima di prendere Sabervel
3. Come prendere Sabervel
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Sabervel
6. Altre informazioni

**1. CHE COS'È SABERVEL E A CHE COSA SERVE**

Sabervel appartiene ad un gruppo di medicinali conosciuti come antagonisti dei recettori dell'angiotensina-II. L'angiotensina-II è una sostanza prodotta dall'organismo che si lega ai recettori dei vasi sanguigni causandone la costrizione. Ciò si traduce in un aumento della pressione sanguigna. Sabervel impedisce che l'angiotensina-II si leggi a questi recettori, permettendo che i vasi sanguigni si dilatino e che la pressione sanguigna si riduca. Sabervel rallenta il decadimento della funzione renale nei pazienti con pressione sanguigna elevata e diabete di tipo 2.

Sabervel viene usato nei pazienti adulti

- per trattare livelli elevati di pressione sanguigna (*ipertensione arteriosa essenziale*)
- per proteggere il rene nei pazienti ipertesi con pressione sanguigna elevata, diabete di tipo 2 e con evidenza di disfunzione renale agli esami di laboratorio.

**2. PRIMA DI PRENDERE SABERVEL**

**Non prenda Sabervel:**

- se è **allergico** (ipersensibile) all'irbesartan o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Sabervel
- se è in stato di **gravidanza da più di 3 mesi** (è meglio evitare di prendere Sabervel anche nella fase iniziale della gravidanza - vedere paragrafo Gravidanza)
- se soffre di diabete o la sua funzione renale è compromessa ed è in trattamento con un medicinale che abbassa la pressione del sangue, contenente aliskiren

**Avvertenze e precauzioni**

**Informi il medico** se si trova in una delle seguenti condizioni:

- **vomito o diarre a eccessivi**
- se soffre di **disturbi renali**
- se soffre di **disturbi cardiaci**
- se assume Sabervel per **disordini diabetici renali**. In questo caso, il medico può prescriverle regolari esami del sangue, soprattutto per misurare i livelli sierici del potassio in caso di scarsa funzionalità renale
- se **deve essere sottoposto ad un intervento** (chirurgico) o **prendere anestetici**.
- se sta assumendo uno dei seguenti medicinali usati per trattare la pressione alta del sangue:  
- un "ACE inibitore" (per esempio enalapril, lisinopril, ramipril), in particolare se soffre di

problemi renali correlati al diabete.

- aliskiren

Il medico può controllare la sua funzionalità renale, la pressione del sangue, e la quantità di elettroliti (ad esempio il potassio) nel sangue a intervalli regolari.

Vedere anche quanto riportato alla voce "Non prenda Sabervel"

Deve informare il medico se pensa di essere in stato di gravidanza (o se vi è la possibilità di dare inizio ad una gravidanza). Sabervel non è raccomandato all'inizio della gravidanza e non deve essere assunto se è in stato di gravidanza da più di 3 mesi, poiché può causare gravi danni al bambino se preso in questo periodo (vedere il paragrafo Gravidanza).

### **Uso nei bambini**

Questo medicinale non deve essere utilizzato nei bambini e negli adolescenti (di età inferiore ai 18 anni) poiché la sicurezza e l'efficacia non sono state ancora completamente stabilite.

### **Altri medicinali e Sabervel :**

Informi il suo medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Il medico potrebbe ritenere necessario modificare la dose e / o prendere altre precauzioni:

Se sta assumendo un ACE inibitore o aliskiren (vedere anche quanto riportato alla voce: "Non prenda Sabervel" e "Avvertenze e precauzioni")

### **Può avere bisogno di esami del sangue se sta usando:**

- integratori di potassio
- sostitutivi del sale da cucina contenenti potassio
- medicinali risparmiatori di potassio (come alcuni diuretici)
- medicinali contenenti litio

In caso di assunzione di alcuni antidolorifici, chiamati medicinali antinfiammatori non steroidei, l'efficacia di irbesartan può essere ridotta.

### **Assunzione di Sabervel con cibi e bevande**

Sabervel può essere preso con o senza cibo.

### **Gravidanza e allattamento**

#### **Gravidanza**

Deve informare il medico se pensa di essere in stato di gravidanza (o se vi è la possibilità di dare inizio ad una gravidanza); il medico di norma le consiglierà di interrompere l'assunzione di Sabervel prima di dare inizio alla gravidanza o appena verrà a conoscenza di essere in stato di gravidanza e le consiglierà di prendere un altro medicinale al posto di Sabervel. Sabervel non è raccomandato all'inizio della gravidanza e non deve essere assunto se è in stato di gravidanza da più di 3 mesi poiché può causare gravi danni al bambino se preso dopo il terzo mese di gravidanza.

#### **Allattamento**

Informi il medico se sta allattando o se sta per iniziare l'allattamento. Sabervel non è raccomandato per le donne che stanno allattando e il medico può scegliere un altro trattamento se desidera allattare, soprattutto se il bambino è neonato o è nato prematuro.

### **Guida di veicoli ed utilizzo di macchinari:**

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

È improbabile che Sabervel influenzi la capacità di guidare o di utilizzare macchinari. Tuttavia, occasionalmente, possono verificarsi durante il trattamento per la cura della pressione arteriosa elevata vertigini o stanchezza. Se ciò si verificasse, ne parli con il medico prima di guidare veicoli o usare

macchinari.

### **Informazioni importanti su alcuni e cipienti di Sabervel**

**Sabervel contiene lattosio.** Se il medico le ha detto che lei ha un'intolleranza ad alcuni zuccheri (ad es.: lattosio), lo contatti prima di assumere questo medicinale.

## **3. COME PRENDERE SABERVEL**

Prenda sempre Sabervel seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi deve consultare il medico o il farmacista.

### **Modo di somministrazione**

Sabervel è per **uso orale**. Ingerire le compresse con una quantità sufficiente di fluidi (per es.: un bicchiere d'acqua). Può prendere Sabervel con o senza cibo. Cerchi di assumere il medicinale ogni giorno alla stessa ora. Il trattamento deve essere continuato finché il medico lo ritiene necessario.

- Pazienti con pressione sanguigna elevata**

La dose abituale è 150 mg una volta al giorno. Il dosaggio può essere in seguito incrementato a 300 mg una volta al giorno a seconda della riduzione dei livelli della pressione arteriosa.

- Pazienti con pressione sanguigna elevata e diabete di tipo 2 con malattia renale**

Nei pazienti con pressione sanguigna elevata e diabete di tipo 2, la dose di mantenimento indicata è di 300 mg una volta al giorno per il trattamento della malattia renale associata.

Il medico può decidere di impiegare dosi più basse, specialmente all'inizio del trattamento, in particolari pazienti come quelli in **emodialisi**, o in **pazienti con più di 75 anni di età**.

L'effetto antipertensivo massimo dovrebbe essere raggiunto 4-6 settimane dopo l'inizio della terapia.

### **Se prende più Sabervel di quanto deve**

Se accidentalmente dovesse assumere troppe compresse, contatti immediatamente il medico.

### **I bambini non devono assumere Sabervel**

Sabervel non deve essere dato a bambini al di sotto dei 18 anni di età. Se un bambino ingerisce delle compresse, contatti immediatamente il medico.

### **Se dimentica di prendere Sabervel**

Se accidentalmente dimentica di prendere una dose, prosegua normalmente con la terapia. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo prodotto, si rivolga al medico o al farmacista.

## **4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI**

Come tutti i medicinali, Sabervel può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Alcuni di questi effetti possono essere gravi e possono richiedere l'intervento del medico.

Come con medicinali simili, nei pazienti in trattamento con irbesartan sono stati riportati rari casi di reazioni allergiche della pelle (arrossamento, orticaria) così come gonfiore localizzato al viso, alle labbra e/o alla lingua. Se ha qualcuno di questi sintomi o se ha difficoltà a respirare, **smetta di prendere Sabervel e contatti immediatamente il medico**.

La frequenza degli effetti indesiderati sotto elencati è definita usando la seguente convenzione:  
Molto comune: che possono manifestarsi in almeno 1 paziente su 10 o più

Comune: che possono manifestarsi in almeno 1 paziente su 100 e meno di 1 paziente su 10  
Non comune: che possono manifestarsi in almeno 1 paziente su 1000 e meno di 1 paziente su 100

Gli effetti indesiderati riportati negli studi clinici per pazienti trattati con irbesartan sono stati:

- Molto comune: se soffre di pressione sanguigna elevata e diabete di tipo 2 con malattia renale, gli esami del sangue possono mostrare livelli elevati di potassio.
- Comune: vertigine, sensazione di malessere/vomito, affaticamento e gli esami del sangue possono mostrare un aumento dei livelli di un enzima che misura la funzione muscolare e cardiaca (creatina chinasi). In pazienti con pressione sanguigna elevata e diabete di tipo 2 con malattia renale, sono stati riportati anche vertigine al momento di alzarsi dalla posizione sdraiata o seduta, pressione sanguigna bassa al momento di alzarsi dalla posizione sdraiata o seduta, dolore alle articolazioni o ai muscoli e diminuzione dei livelli di una proteina nei globuli rossi (emoglobina).
- Non comune: aumento del battito cardiaco, rossore, tosse, diarrea, indigestione/bruciore di stomaco, disfunzione sessuale (problemi relativi al rendimento sessuale), dolore toracico.

Dalla commercializzazione di irbesartan sono stati riportati alcuni effetti indesiderati. Gli effetti indesiderati con frequenza non nota sono: sensazione di giramento di testa, mal di testa, disturbi del gusto, suoni nelle orecchie, crampi muscolari, dolore alle articolazioni e ai muscoli, funzionalità anormale del fegato, aumento dei livelli del potassio nel sangue, disturbi della funzione renale e infiammazione dei piccoli vasi sanguigni riguardante soprattutto la cute (condizione nota come vasculite leucocitoclastica). Sono stati riportati anche casi non comuni di ittero (ingiallimento della pelle e/o del bianco degli occhi).

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

## 5. COME CONSERVARE SABERVEL

Tenere Sabervel fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Sabervel dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone e sul blister dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. ALTRE INFORMAZIONI

### Cosa contiene Sabervel

- Il principio attivo è l'irbesartan. Ogni compressa di Sabervel 300 mg contiene 300 mg di irbesartan.
- Gli eccipienti sono:  
Compressa: lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, croscarmellosio sodico, silice colloidale anidra, ipromellosio, magnesio stearato.  
Rivestimento: ipromellosio, biossido di titanio (E171), macrogol 400

### Descrizione dell'aspetto di Sabervel e contenuto della confezione

Le compresse rivestite con film di Sabervel 300 mg sono bianchi, concavi, rotondi con 11 mm di diametro.

Sabervel 300 mg compresse rivestite con film è disponibile in confezioni da 28, 56, 90 o 98 compresse rivestite con film in blister.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:**

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

**Produttore:**

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

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

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

Portfarma ehf.  
Tlf: +354 534 4030

**Deutschland**

Glenmark Arzneimittel GmbH  
Tel: +49 8142 44392 0

**Eesti (Estonia)**

Portfarma ehf.  
Tel: +354 534 4030

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**Lietuva**

Portfarma ehf.  
Tel: +354 534 4030

**Luxembourg/Luxemburg**

Portfarma ehf.  
Tel: +354 534 4030

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

Glenmark Generics B.V.  
Tel: 0031 20 5226030

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polka**

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

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

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

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

**Ísland**  
Portfarma ehf.  
Tel: +354 534 4030

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

**Κύπρος**  
C.V. MEDILINE LTD  
Τηλ: +357 25761699

**Latvija**  
Portfarma ehf.  
Tel: +354 534 4030

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

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

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

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

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

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

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

**Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta a**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>