

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Sabervel 75 mg tabletki powlekane

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każda tabletki powlekana zawiera 75 mg irbesartanu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:  
każda tabletki powlekana zawiera 20 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Tabletki powlekana.  
Białe, wklęsłe, okrągłe tabletki powlekane o średnicy 7mm.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Sabervel jest wskazany w leczeniu nadciśnienia tętniczego pierwotnego u osób dorosłych. Jest także wskazany w leczeniu choroby nerek u dorosłych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2, jako część przeciwnadciśnieniowego postępowania terapeutycznego (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

#### Dawkowanie

Zalecana zazwyczaj, początkowa i podtrzymująca dawka wynosi 150 mg jeden raz na dobę, w czasie posiłku lub niezależnie od posiłku. Sabervel w jednorazowej dawce dobowej 150 mg zazwyczaj umożliwia lepszą kontrolę dobową ciśnienia tętniczego niż w dawce 75 mg. Podczas rozpoczynania leczenia można jednakże rozważyć podanie produktu w dawce 75 mg, zwłaszcza u pacjentów poddawanych hemodializie i osób w wieku podeszłym, powyżej 75 lat.

U pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli ciśnienia po podaniu jednorazowej dawki dobowej 150 mg, dawkę produktu Sabervel można zwiększyć do 300 mg lub zastosować dodatkowo inny lek przeciwnadciśnieniowy (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1). Zwłaszcza dodatkowe zastosowanie leku moczopędnego, takiego jak hydrochlorotiazyd, wykazało addycyjne działanie z produktem Sabervel (patrz punkt 4.5).

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2, leczenie należy rozpoczynać od dawki 150 mg irbesartanu podawanej raz na dobę i stopniowo zwiększać dawkę do 300 mg raz na dobę, to jest zalecanej dawki podtrzymującej w leczeniu współistniejącej choroby nerek.

Korzystny wpływ produktu Sabervel na czynność nerek u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 wykazano w badaniach klinicznych, w których irbesartan, jeżeli zachodziła taka konieczność, stosowany był w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, w celu uzyskania prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego krwi (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

#### Specjalne grupy pacjentów

*Zaburzenie czynności nerek:* nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów z zaburzoną

czynnością nerek. Należy rozważyć podanie mniejszej dawki początkowej (75 mg) u pacjentów poddawanych hemodializie (patrz punkt 4.4).

*Zaburzenie czynności wątroby:* u pacjentów z niewielkim do umiarkowanego zaburzeniem czynności wątroby nie jest konieczne dostosowanie dawkowania. Brak doświadczeń klinicznych u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

*Pacjenci w podeszłym wieku:* chociaż u pacjentów w wieku powyżej 75 lat należy rozważyć rozpoczynanie leczenia od dawki 75 mg, to zazwyczaj nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku.

*Dzieci i młodzież:* nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Sabervel u dzieci w wieku od 0 do 18 lat. Aktualnie dostępne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

### Sposób podawania

Podanie doustne.

## **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkt 6.1).  
Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Sabervel z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej,  $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej: objawowe niedociśnienie tętnicze, zwłaszcza po podaniu pierwszej dawki produktu, może wystąpić u pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową i(lub) niedoborem sodu spowodowanymi intensywnym leczeniem odwadniającym, ograniczeniem podaży soli w diecie, biegunką lub wymiotami. Takie stany należy wyrównać przed zastosowaniem produktu Sabervel.

Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe: istnieje zwiększone ryzyko ciężkiego niedociśnienia tętniczego i wystąpienia niewydolności nerek u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki, leczonych lekami wpływającymi na układ renina-angiotensyna-aldosteron. Chociaż nie udokumentowano takiego działania po zastosowaniu produktu Sabervel, to można się spodziewać podobnego efektu podczas stosowania antagonistów receptora angiotensyny II.

Zaburzenie czynności nerek i stan po przeszczepie nerki: w przypadku stosowania produktu Sabervel u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek zaleca się okresowe kontrolowanie stężenia potasu i kreatyniny w surowicy krwi. Brak doświadczeń w stosowaniu produktu Sabervel u pacjentów po niedawno wykonanym przeszczepie nerki.

Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą typu 2 i chorobą nerek: w analizie przeprowadzonej w badaniu, w którym brali udział pacjenci z zaawansowaną chorobą nerek, działanie irbesartanu, zarówno w zdarzeniach nerkowych jak i sercowo-naczyniowych, nie było jednakowe we wszystkich badanych podgrupach. Wyniki okazały się mniej korzystne zwłaszcza u kobiet i osób rasy innej niż biała (patrz punkt 5.1).

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. Renin-Angiotensin-Aldosterone-system, RAAS)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEi), antagonistów receptora angiotensyny II (ang. Angiotensin Receptor Blockers, ARB) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.

U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Hiperkaliemia: podobnie jak w przypadku innych leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, podczas leczenia produktem Sabervel może wystąpić hiperkaliemia, zwłaszcza u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, z jawną proteinurią spowodowaną chorobą nerek na tle cukrzycowym i(lub) niewydolnością serca. Zaleca się dokładne kontrolowanie stężenia potasu w surowicy u pacjentów z grupy ryzyka (patrz punkt 4.5).

Lit: nie zaleca się jednoczesnego stosowania litu i produktu Sabervel (patrz punkt 4.5).

Zwężenie zastawki aorty i zastawki mitralnej, kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory: podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia wskazana jest szczególna ostrożność u pacjentów ze zwężeniem zastawki aorty lub zastawki mitralnej lub kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory.

Hiperaldosteronizm pierwotny: pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem zazwyczaj nie odpowiadają na leki przeciwnadciśnieniowe działające poprzez hamowanie układu renina-angiotensyna. Dlatego nie zaleca się stosowania u nich produktu Sabervel.

Uwagi ogólne: u pacjentów, u których napięcie naczyniowe i czynność nerek są zależne od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca lub z chorobami nerek, w tym ze zwężeniem tętnicy nerkowej), leczenie inhibitorami konwertazy angiotensyny lub antagonistami receptora angiotensyny II, które wpływają na ten układ, związane było z gwałtownym obniżeniem ciśnienia tętniczego krwi, azotemią, oligurią, a w rzadkich przypadkach ostrą niewydolnością nerek. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów z kardiomiopatią niedokrwienną lub chorobą niedokrwienną serca może prowadzić do zawału serca lub udaru.

Podobnie jak obserwowano w przypadku inhibitorów konwertazy angiotensyny, irbesartan i inni antagoniści angiotensyny są mniej skutecznymi w obniżaniu ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów rasy czarnej, w porównaniu z osobnikami rasy innej niż czarna; prawdopodobnie jest to spowodowane częstszym występowaniem małego stężenia reniny w populacji pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym (patrz punkt 5.1).

Ciąża: Nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II (AIIRAs) u pacjentek w ciąży. Jeśli kontynuacja leczenia antagonistą receptora angiotensyny II nie jest niezbędne, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leki przeciwnadciśnieniowe, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie antagonistami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i w razie potrzeby rozpocząć inne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Laktoza: ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Dzieci i młodzież: irbesartan był badany w populacji dzieci w wieku między 6 a 16 rokiem życia, ale dostępne obecnie dane pozostają niewystarczające aby rozszerzyć jego stosowanie na tę populację, do

czasu kiedy dostępne będą dodatkowe informacje (patrz punkt 4.8, 5.1 i 5.2).

#### 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki moczopędne i inne leki przeciwnadciśnieniowe: inne leki przeciwnadciśnieniowe mogą nasilać hipotensyjne działanie irbesartanu; jednakże produkt ten był bezpiecznie stosowany z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, takimi jak beta-adrenolityki, antagoniści kanału wapniowego o przedłużonym działaniu i tiazydowe leki moczopędne. Wcześniejsze leczenie dużymi dawkami leków moczopędnych może spowodować zmniejszenie objętości krwi i ryzyko wystąpienia niedociśnienia tętniczego podczas rozpoczynania leczenia produktem Sabervel (patrz punkt 4.4).

Dane badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1)

Produkty uzupełniające potas i leki moczopędne oszczędzające potas: z doświadczeń ze stosowaniem innych leków działających na układ renina-angiotensyna wynika, że jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas, produktów uzupełniających potas, zamienników soli kuchennej zawierających potas lub innych leków, które mogą zwiększyć stężenie potasu w surowicy (np. heparyna), może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy i dlatego nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Lit: donoszono o występowaniu przemijającego zwiększenia stężenia litu w surowicy i jego toksyczności podczas jednoczesnego podawania litu z inhibitorami konwertazy angiotensyny. Bardzo rzadko donoszono o podobnym działaniu w przypadku stosowania irbesartanu. Dlatego nie zaleca się jednoczesnego stosowania tych leków (patrz punkt 4.4). Jeśli takie skojarzenie leków jest konieczne, zaleca się staranne kontrolowanie stężenia litu w surowicy.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne: w przypadku jednoczesnego podawania antagonistów angiotensyny II z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi [tj. selektywne inhibitory COX-2, kwas acetylosalicylowy (>3 g/dobę) i nieselektywne NLPZ] może wystąpić osłabienie efektu przeciwnadciśnieniowego. Podobnie jak w przypadku inhibitorów ACE, jednoczesne stosowanie antagonistów angiotensyny II i NLPZ może zwiększać ryzyko pogorszenia czynności nerek, w tym ostrej niewydolności nerek oraz może prowadzić do wzrostu stężenia potasu w surowicy, szczególnie u pacjentów z nieprawidłową czynnością nerek. To skojarzenie należy stosować z ostrożnością, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawadniani, a także należy rozważyć monitorowanie czynności nerek po rozpoczęciu równoczesnej terapii oraz okresowo w późniejszym czasie.

Informacje dodatkowe na temat interakcji irbesartanu: w badaniach klinicznych hydrochlorotiazyd nie wpływa na farmakokinetykę irbesartanu. Irbesartan jest metabolizowany głównie przez CYP2C9, a w mniejszym stopniu ulega glukuronidacji. Nie stwierdzono znamiennych farmakokinetycznych ani farmakodynamicznych interakcji po jednoczesnym stosowaniu irbesartanu i warfaryny, leku metabolizowanego przez CYP2C9. Nie badano wpływu induktorów CYP2C9, takich jak ryfampicyna, na farmakokinetykę irbesartanu. Farmakokinetyka digoksyny nie zmieniła się po podaniu irbesartanu.

#### 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

##### Ciąża:

Nie zaleca się stosowania AIIRAs w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie AIIRAs jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na

inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są ostateczne; nie można jednak wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Mimo że nie ma danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka związanego z antagonistami receptora angiotensyny II, z tą grupą leków mogą wiązać się podobne zagrożenia. U pacjentek planujących ciążę należy zastosować leki przeciwnadciśnieniowe, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży, chyba że niezbędna jest kontynuacja leczenia antagonistą receptora angiotensyny II. Po stwierdzeniu ciąży leczenie antagonistami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i w razie potrzeby rozpocząć inne leczenie.

Wiadomo, że narażenie na działanie antagonisty receptora angiotensyny II w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje działanie toksyczne dla płodu (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3).

Jeżeli do narażenia na działanie antagonistów receptora angiotensyny II doszło od drugiego trymestru ciąży, zaleca się badanie ultrasonograficzne nerek i czaszki.

Noworodki, których matki przyjmowały antagonistów receptora angiotensyny II, należy ściśle obserwować za względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

#### Karmienie piersią:

Z powodu braku informacji dotyczących stosowania produktu Sabervel w trakcie karmienia piersią, nie zaleca się jego stosowania w tym okresie. W trakcie karmienia piersią, w szczególności noworodków i dzieci urodzonych przedwcześnie, zaleca się stosowanie innych produktów mających lepszy profil bezpieczeństwa.

Nie wiadomo, czy irbesartan lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego.

Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych/toksykologicznych dotyczących szczurów stwierdzono przenikanie irbesartanu lub jego metabolitów do mleka (szczegóły patrz punkt 5.3).

#### Płodność

Irbesartan nie miał wpływu na płodność leczonych szczurów oraz ich potomstwa do wielkości dawek wywołujących pierwsze objawy toksyczności u rodzica (patrz punkt 5.3).

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Na podstawie właściwości farmakodynamicznych, jest mało prawdopodobne, żeby irbesartan wywierał wpływ na tę zdolność. W przypadku prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn należy wziąć pod uwagę, że w czasie leczenia mogą wystąpić zawroty głowy i uczucie znużenia.

#### **4.8 Działania niepożądane**

W badaniach kontrolowanych placebo u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, całkowita częstość występowania zdarzeń niepożądanych nie różniła się pomiędzy grupą otrzymującą irbesartan (56,2%) i grupą otrzymującą placebo (56,5%). Przypadki przerwania leczenia z powodu klinicznych lub laboratoryjnych zdarzeń niepożądanych były mniej częste u pacjentów leczonych irbesartanem (3,3%), niż w grupie otrzymującej placebo (4,5%). Częstość występowania zdarzeń niepożądanych nie była zależna od dawki (w zalecanym przedziale dawek), płci, wieku, rasy ani czasu trwania leczenia.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą z mikroalbuminurią i prawidłową czynnością nerek, donoszono o występowaniu ortostatycznych zawrotów głowy i hipotonii ortostatycznej u 0,5% pacjentów (tj. niezbyt często), ale częściej niż w grupie placebo.

W poniższej tabeli zebrano działania niepożądane stwierdzone w badaniach kontrolowanych placebo, w których 1965 pacjentów otrzymywało irbesartan. Gwiazdką (\*) oznaczono dodatkowe działania niepożądane występujące u >2% pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą ze współistniejącą

przewlekłą niewydolnością nerek oraz jawnym białkomoczem i występujące częściej niż w grupie placebo.

Częstość występowania działań niepożądanych, wymienionych poniżej, jest określona przy użyciu następującej konwencji: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ). Dla każdej częstości, działania niepożądane przedstawione są w kolejności zgodnej ze zmniejszającą się ich ciężkością.

Wymieniono również dodatkowe działania niepożądane zgłoszone po wprowadzeniu do obrotu. Pochodzą one ze zgłoszeń spontanicznych.

Zaburzenia układu immunologicznego:

Nieznana: reakcje nadwrażliwości, takie jak: obrzęk naczynioruchowy, wysypka, pokrzywka

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Nieznana: hiperkaliemia

Zaburzenia układu nerwowego:

Często: zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, ortostatyczne zawroty głowy\*

Nieznana: zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, bóle głowy

Zaburzenia ucha i błędnika:

Nieznana: szумы uszne

Zaburzenia serca:

Niezbyt często: tachykardia

Zaburzenia naczyniowe:

Często: niedociśnienie ortostatyczne\*

Niezbyt często: nagłe zaczerwienienie twarzy

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Niezbyt często: kaszel

Zaburzenia żołądka i jelit:

Często: nudności/wymioty

Niezbyt często: biegunka, niestrawność/zgaga

Nieznana: zaburzenia smaku

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Niezbyt często: żółtaczka

Nieznana: zapalenie wątroby, nieprawidłowa czynność wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Nieznana: leukocyto-klastyczne zapalenie naczyń krwionośnych

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Często: ból mięśniowo-szkieletowy\*

Nieznana: ból stawów, ból mięśni (w pewnych przypadkach związane ze zwiększeniem aktywności kinazy kreatynowej w osoczu), kurcze mięśni

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

Nieznana: zaburzenie czynności nerek, w tym przypadki niewydolności nerek u pacjentów z czynnikami ryzyka (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:

Niezbyt często: zaburzenia czynności seksualnych

### Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Często: zmęczenie  
Niezbędnie często: ból w klatce piersiowej

### Badania diagnostyczne:

Bardzo często: Hiperkaliemia\* wystąpiła częściej u pacjentów z cukrzycą leczonych irbesartanem niż otrzymujących placebo. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą z mikroalbuminurią i prawidłową czynnością nerek, hiperkaliemia ( $\geq 5,5$  mEq/l) wystąpiła u 29,4% pacjentów w grupie otrzymującej 300 mg irbesartanu i u 22% pacjentów w grupie otrzymującej placebo. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą z przewlekłą niewydolnością nerek i jawnym białkomoczem, hiperkaliemia ( $\geq 5,5$  mEq/l) wystąpiła u 46,3% pacjentów w grupie otrzymującej irbesartan i u 26,3% pacjentów w grupie placebo.

Często: często obserwowano znaczące zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej w osoczu (1,7%) u pacjentów leczonych irbesartanem. Ani jeden z tych przypadków nie miał związku ze zidentyfikowanymi klinicznie zaburzeniami mięśniowo- szkieletowymi. Zmniejszenie stężenia hemoglobiny\*, które nie było znaczące klinicznie, obserwowano u 1,7% nadwrażliwych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i zaawansowaną chorobą nerek na tle cukrzycowym leczonych irbesartanem

### Dzieci i młodzież:

W 3 tygodniowej fazie prowadzonego metodą podwójnej ślepej próby, randomizowanego badania klinicznego obejmującego 318 przypadków nadciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży, w wieku od 6 do 16 roku życia, występowały następujące działania niepożądane: ból głowy (7,9%), niedociśnienie tętnicze krwi (2,2%), zawroty głowy (1,9%), kaszel (0,9%) W 26 tygodniowej otwartej fazie tego badania, najczęstszymi odchyleniami od normy w zakresie wyników badań laboratoryjnych było zwiększenie stężenia kreatyniny (6,5%) i zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej u 2% dzieci.

## **4.9 Przedawkowanie**

Ekspozycja dorosłych pacjentów na dawki do 900 mg/dobę przez 8 tygodni nie ujawniła działania toksycznego. Do najbardziej prawdopodobnych objawów, których można spodziewać się po przedawkowaniu produktu, należy niedociśnienie tętnicze i tachykardia; możliwe jest także wystąpienie bradykardii po przedawkowaniu. Nie są dostępne specyficzne informacje dotyczące leczenia przedawkowania produktu Sabervel. Pacjent powinien być dokładnie obserwowany i należy zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące. Sugerowane postępowanie obejmuje wywołanie wymiotów i(lub) płukanie żołądka. W leczeniu przedawkowania może być przydatne podanie węgla aktywowanego. Irbesartan nie jest usuwany z organizmu przez hemodializę.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści angiotensyny II, produkty proste  
kod ATC C09C A04.

Mechanizm działania: Irbesartan jest silnym, aktywnym po podaniu doustnym, selektywnym antagonistą receptora angiotensyny II (typ  $AT_1$ ). Uważa się, że irbesartan blokuje wszystkie działania angiotensyny II poprzez receptor  $AT_1$ , niezależnie od źródła lub drogi syntezy angiotensyny II. Selektywny antagonizm wobec receptorów angiotensyny II ( $AT_1$ ) powoduje zwiększenie stężenia w osoczu reniny i angiotensyny II oraz zmniejszenie stężenia aldosteronu w osoczu. Irbesartan, w dawkach terapeutycznych, nie wpływa znacząco na stężenie potasu w osoczu. Irbesartan nie hamuje działania ACE (kinaza-II), enzymu, który wytwarza angiotensynę-II oraz rozkłada bradykininę do



nieczynnych metabolitów.

Irbesartan nie wymaga aktywacji metabolicznej do swojej aktywności.

#### Skuteczność kliniczna:

##### Nadciśnienie tętnicze

Irbesartan obniża ciśnienie tętnicze krwi, wywołując jednocześnie niewielkie zmiany częstości akcji serca. Podczas podawania produktu raz na dobę istnieje zależność pomiędzy obniżeniem ciśnienia krwi a dawką, z tendencją do osiągnięcia stężenia w stanie stacjonarnym podczas stosowania dawek większych niż 300 mg. Dawki 150-300 mg, podawane jeden raz na dobę, obniżają ciśnienie tętnicze krwi w pozycji stojącej lub siedzącej, mierzone w okresie najmniejszej aktywności produktu (tj. 24 godziny od podania dawki) średnio o 8-13/5-8 mmHg (skurczowe/rozkurczowe) więcej niż w grupie placebo.

Największe obniżenie ciśnienia krwi występuje w ciągu 3-6 godzin od podania irbesartanu, a działanie obniżające ciśnienie utrzymuje się przez co najmniej 24 godziny. Po upływie 24 godzin, obniżenie ciśnienia krwi wynosiło 60-70% odpowiedniego maksymalnego obniżenia ciśnienia rozkurczowego i skurczowego, występującego podczas stosowania zalecanych dawek. Podawanie dawki 150 mg raz na dobę powodowało podobne działanie w okresie najmniejszej aktywności produktu i średnio w ciągu 24 godzin, jak podanie tej samej dawki całkowitej w dwóch dawkach na dobę.

Hipotensyjne działanie irbesartanu występuje wyraźnie w ciągu 1-2 tygodni, największa skuteczność występuje w ciągu 4-6 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Przeciwnadciśnieniowe działanie produktu utrzymuje się podczas długotrwałego podawania. Po odstawieniu produktu ciśnienie krwi stopniowo powraca do wartości początkowych. Nie obserwowano nadciśnienia z odbicia.

Działania obniżające ciśnienie krwi irbesartanu i tiazydowych leków moczopędnych sumują się. U pacjentów, u których po zastosowaniu irbesartanu w monoterapii nie wystąpiło zadowalające obniżenie ciśnienia krwi dodanie małej dawki hydrochlorotiazydu (12,5 mg) do irbesartanu raz na dobę, powoduje dalsze, skorygowane względem placebo, obniżenie ciśnienia mierzonego w okresie najmniejszej aktywności leku o 7-10/3-6 mm Hg (skurczowe/rozkurczowe).

Skuteczność irbesartanu nie zależy od wieku ani płci. Podobnie jednak jak w przypadku innych leków wpływających na układ renina-angiotensyna, pacjenci z nadciśnieniem tętniczym należący do rasy czarnej, słabiej odpowiadają na irbesartan stosowany w monoterapii. Podczas jednoczesnego podawania irbesartanu z hydrochlorotiazydem w małej dawce (np. 12,5 mg na dobę), u pacjentów rasy czarnej działanie przeciwnadciśnieniowe jest zbliżone do obserwowanego u pacjentów rasy białej. Nie stwierdzono klinicznie istotnego wpływu na stężenie kwasu moczowego w surowicy ani na jego wydalanie z moczem.

##### Dzieci i młodzież

Obniżanie ciśnienia tętniczego krwi po zastosowaniu dawek docelowych irbesartanu dobranych na poziomie 0,5 mg/kg (mała), 1,5 mg/kg (średnia) i 4,5 mg/kg (duża) było oceniane w grupie dzieci i młodzieży, w wieku od 6 do 16 roku życia, przez okres trzech tygodni u 318 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lub występującymi czynnikami ryzyka (cukrzyca, wywiad rodzinny w kierunku nadciśnienia tętniczego). W końcu okresu tych trzech tygodni średnie obniżenie, w stosunku do wartości wyjściowej, pierwszorzędowej zmiennej skuteczności, skurczowego ciśnienia tętniczego krwi w pozycji siedzącej (ang. seated systolic blood pressure, SeSBP), mierzonego w okresie najmniejszej aktywności produktu, wynosiło 11,7 mmHg (dla dawki małej), 9,3 mmHg (dla dawki średniej), 13,2 mmHg (dla dawki dużej). Istotna różnica pomiędzy poszczególnymi dawkami nie była widoczna. Uśredniona zmiana rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi w pozycji siedzącej (ang. seated diastolic blood pressure, SeDBP), mierzonego w okresie najmniejszej aktywności produktu, wynosiła: 3,8 mmHg (dla dawki małej), 3,2 mmHg (dla dawki średniej), 5,6 mmHg (dla dawki dużej). W ciągu następnych dwóch tygodni, pacjenci, na zasadzie randomizacji, zostali ponownie włączeni albo do grupy otrzymującej lek albo placebo. U pacjentów otrzymujących placebo obserwowano zwiększenie SeSBP i SeDBP o 2,4 oraz 2,0 mmHg w porównaniu do zmian, odpowiednio, o +0,1 oraz -0,3 mmHg u pacjentów z grup otrzymujących wszystkie trzy dawki irbesartanu (patrz punkt 4.2).

##### Nadciśnienie tętnicze i cukrzyca typu 2 ze współistniejącą chorobą nerek

„Badanie Irbesartanu w Nefropatii Cukrzycowej” (ang. "Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial", IDNT) pokazuje, że irbesartan spowalnia postęp choroby nerek u pacjentów z przewlekłą

niewydolnością nerek i jawną proteinurią. IDNT było podwójnie ślepe, kontrolowanym badaniem, oceniającym zachorowalność i śmiertelność, w którym porównywano irbesartan, amlodypinę i placebo. U 1715 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, z cukrzycą typu 2, proteinurią >900 mg/dobę i stężeniem kreatyniny w surowicy w zakresie 1,0-3,0 mg/dl, badano długotrwały wpływ (średnio 2,6 roku) irbesartanu na postęp choroby nerek i śmiertelność, niezależnie od przyczyny. Pacjentom stopniowo zwiększano dawkę irbesartanu od 75 mg do dawki podtrzymującej 300 mg, dawkę amlodypiny od 2,5 mg do 10 mg lub podawano placebo, jako tolerowane. Pacjenci ze wszystkich leczonych grup otrzymywali typowo od 2 do 4 leków przeciwnadciśnieniowych (np. leki moczopędne, beta-adrenolityki, alfa-adrenolityki) w celu osiągnięcia docelowego ciśnienia tętniczego krwi  $\leq 135/85$  mmHg lub zmniejszenia ciśnienia skurczowego o 10 mmHg, w przypadku gdy początkowe ciśnienie skurczowe wynosiło >160 mmHg. U sześćdziesięciu procent (60%) pacjentów z grupy placebo uzyskano te docelowe wartości ciśnienia tętniczego krwi, natomiast ten odsetek wyniósł 76% u pacjentów otrzymujących irbesartan i 78% w grupie amlodypiny. Irbesartan znacząco zmniejszał względne ryzyko wystąpienia pierwotnego złożonego punktu końcowego, na który się składały: podwojenia stężenia kreatyniny w surowicy, końcowe stadium choroby nerek lub śmiertelność, niezależnie od jej przyczyny. U około 33% pacjentów z grupy otrzymującej irbesartan wystąpił powyższy pierwotny złożony punkt końcowy, w porównaniu z 39% w grupie placebo i 41% w grupie amlodypiny [względne zmniejszenie ryzyka o 20% w porównaniu z placebo ( $p = 0,024$ ) i o 23% w porównaniu z amlodypiną ( $p = 0,006$ )]. Podczas analizowania poszczególnych składowych pierwotnego złożonego punktu końcowego, nie stwierdzono wpływu na ogólną śmiertelność, zaobserwowano, pozytywną tendencję w zmniejszeniu wystąpienia końcowego stadium choroby nerek oraz znamienne zmniejszenie przypadków podwojonego stężenia kreatyniny w surowicy.

Podgrupy pacjentów zgodne pod względem płci, rasy, wieku, czasu trwania cukrzycy, początkowych wartości ciśnienia tętniczego krwi, stężenia kreatyniny w surowicy i stopnia wydalania albumin z moczem były oceniane pod kątem skuteczności leczenia. W podgrupach kobiet i pacjentów rasy czarnej, które stanowiły odpowiednio 32% i 26% ogólnej populacji biorącej udział w badaniu, nie stwierdzono korzystnego wpływu na nerki, chociaż przedział ufności tego nie wyklucza. W przypadku drugorzędowego punktu końcowego, obejmującego śmiertelne i niekończące się zgonem zdarzenia sercowo-naczyniowe, nie było różnic pomiędzy trzema grupami w ogólnej populacji, chociaż obserwowano zwiększenie częstości występowania niekończących się śmiercią zawałów mięśnia sercowego u kobiet i zmniejszenie częstości niekończących się śmiercią zawałów mięśnia sercowego u mężczyzn w grupie leczonej irbesartanem w porównaniu do grupy, w której podstawowym postępowaniem było podawanie placebo. Zwiększenie częstości występowania niekończących się śmiercią zawałów mięśnia sercowego i udarów obserwowano u kobiet otrzymujących, jako podstawowe leczenie, irbesartan w porównaniu do pacjentów, u których podstawowym leczeniem była amlodypina, podczas gdy częstość hospitalizacji z powodu niewydolności serca zmniejszyła się w ogólnej populacji. Jednakże nie ustalono odpowiedniego wyjaśnienia tych danych u kobiet.

Badanie kliniczne „Wpływ Irbesartanu na Mikroalbuminurię u Pacjentów z Nadciśnieniem Tętniczym i Cukrzycą typu 2” (ang. “Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus, IRMA 2”) pokazuje, że irbesartan w dawce 300 mg opóźnia wystąpienie jawnej proteinurii u pacjentów z mikroalbuminurią. IRMA 2 było badaniem kontrolowanym placebo, z użyciem podwójnie ślepej próby, oceniającym zachorowalność u 590 pacjentów z cukrzycą typu 2, mikroalbuminurią (30-300 mg/dobę) i prawidłową czynnością nerek (stężenie kreatyniny w surowicy  $\leq 1,5$  mg/dl u mężczyzn i  $<1,1$  mg/dl u kobiet). W badaniu oceniano długotrwały wpływ (2 lata) irbesartanu na progresję zaburzeń nerkowych prowadzących do wystąpienia klinicznej (jawnej) proteinurii (wydalanie albumin z moczem (UAER) >300 mg/dobę i zwiększenia UAER o co najmniej 30% w stosunku do wartości początkowych). Wartość docelowego ciśnienia tętniczego krwi ustalono na  $\leq 135/85$  mmHg. Pacjenci, jeżeli zachodziła taka konieczność, otrzymywali dodatkowe leki przeciwnadciśnieniowe (z wyłączeniem inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II i antagonistów kanału wapniowego pochodnych dihydropirydyny) w celu osiągnięcia docelowego ciśnienia tętniczego krwi. Podczas gdy we wszystkich leczonych grupach uzyskano podobne wartości ciśnienia tętniczego krwi, u mniej osób w grupie otrzymującej irbesartan w dawce 300 mg (5,2%), w porównaniu do grupy placebo (14,9%) lub grupy otrzymującej irbesartan w dawce 150 mg (9,7%), osiągnęło punkt końcowy jawnej proteinurii, wykazując dla większej dawki względne zmniejszenie ryzyka o 70% w porównaniu z placebo ( $p = 0,0004$ ). Podczas trzech pierwszych miesięcy leczenia nie

obserwowano towarzyszącą poprawę w szybkości filtracji kłębuszkowej (glomerular filtration rate, GFR). Zwolnienie progresji prowadzącej do klinicznej proteinurii było widoczne po trzech miesiącach i utrzymywało się przez okres ponad 2 lat. Regresja do normoalbuminurii (<30 mg/dobę) występowała częściej w grupie otrzymującej irbesartan w dawce 300 mg (34%) niż w grupie placebo (21%).

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. ONgoing Telmista<sup>1</sup>rtan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) badały jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych. Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Badanie ALTITUDE (ang. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz/lub z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Irbesartan dobrze wchłania się po podaniu doustnym: jego bezwzględną dostępność biologiczną określono w badaniach klinicznych na około 60-80%. Jednoczesne spożywanie pokarmu nie wpływa znacząco na biodostępność irbesartanu. Wiązanie z białkami osocza wynosi około 96%, z nieistotnym wiązaniem z elementami morfotycznymi krwi. Objętość dystrybucji wynosi 53-93 litry. Po doustnym lub dożylnym podaniu irbesartanu znakowanego <sup>14</sup>C, 80-85% radioaktywności stwierdzanej w osoczu krwi krążącej przypadało na niezmienny irbesartan. Irbesartan jest metabolizowany w wątrobie przez sprzęganie z kwasem glukuronowym i utlenianie. Głównym jego metabolitem krążącym we krwi jest glukuronid irbesartanu (około 6%). Badania in vitro wskazują, że irbesartan jest głównie utleniany przez enzym CYP2C9 cytochromu P450; izoenzym CYP3A4 ma nieistotny wpływ.

Farmakokinetyka irbesartanu jest liniowa i proporcjonalna do dawki w zakresie dawek od 10 do 600 mg. W dawkach większych niż 600 mg (dwukrotność maksymalnej zalecanej dawki) obserwowano proporcjonalne, ale mniejsze zwiększenie wchłaniania po doustnym podaniu; mechanizm tego zjawiska jest nieznany. Maksymalne stężenie w osoczu jest osiągane po upływie 1,5-2 godzin po podaniu doustnym. Klirens całkowity i klirens nerkowy wynoszą odpowiednio 157-176 i 3-3,5 ml/min. Końcowy okres połowicznej eliminacji irbesartanu wynosi 11-15 godzin. Stężenie produktu w osoczu w stanie stacjonarnym jest osiągane w ciągu 3 dni od rozpoczęcia podawania raz na dobę. Podczas wielokrotnego podawania produktu raz na dobę obserwuje się jego ograniczoną (<20%) kumulację w osoczu. W badaniu obserwowano nieco większe stężenia irbesartanu w osoczu u pacjentów płci żeńskiej z nadciśnieniem tętniczym. Jednakże nie było różnic w okresie półtrwania i kumulacji irbesartanu. U pacjentów płci żeńskiej nie jest konieczne dostosowanie dawkowania. Wartości AUC i C<sub>max</sub> irbesartanu były również nieco większe u osób w podeszłym wieku (≥65 lat), niż u osób młodych (18-40 lat). Jednocześnie końcowy okres półtrwania był nieznacznie zmieniony. Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów w podeszłym

wieku.

Irbesartan i jego metabolity są wydalone zarówno z żółcią, jak i przez nerki. Zarówno po doustnym jak i dożylnym (iv.) podaniu irbesartanu znakowanego  $^{14}\text{C}$ , około 20% radioaktywności jest odzyskiwane w moczu, a reszta w kale. Mniej niż 2% dawki jest wydalone w moczu jako niezmieniony irbesartan.

#### Dzieci i młodzież

Farmakokinetyka irbesartanu była oceniana u 23 dzieci z nadciśnieniem tętniczym, po podaniu pojedynczej i wielokrotnych dawek dobowych irbesartanu (2 mg/kg), do maksymalnej dawki dobowej 150 mg, podawanej przez cztery tygodnie. Spośród tych 23 dzieci ocena 21 mogła zostać przeprowadzona dla porównania z farmakokinetyką osób dorosłych (dwanaścioro dzieci w wieku ponad 12 lat, dziewięścioro pomiędzy 6 i 12 rokiem życia). Wyniki wykazały, że  $C_{\text{max}}$ , AUC i wartości klirensu były porównywalne z tymi obserwowanymi u pacjentów dorosłych otrzymujących 150 mg irbesartanu na dobę. Po powtarzanym dawkowaniu, raz na dobę, obserwowano ograniczone gromadzenie irbesartanu w osoczu (18%).

Zaburzenie czynności nerek: u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek lub poddawanych hemodializie, parametry farmakokinetyczne irbesartanu są nieznaczaco zmienione. Irbesartan nie jest usuwany przez hemodializę.

Zaburzenie czynności wątroby: u pacjentów z łagodną do umiarkowanej marskością wątroby, parametry farmakokinetyczne irbesartanu są nieznaczaco zmienione. Nie przeprowadzono badań u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Brak danych wskazujących na toksyczność ogólnoustrojową, jak i narządową irbesartanu w dawkach istotnych klinicznie. W przedklinicznych badaniach bezpieczeństwa stwierdzono, że duże dawki irbesartanu ( $\geq 250$  mg/kg/dobę u szczurów i  $\geq 100$  mg/kg/dobę u makaków) powodowały zmniejszenie parametrów krwinek czerwonych (erytrocyty, hemoglobina, hematokryt). Bardzo duże dawki ( $\geq 500$  mg/kg/dobę) irbesartanu powodowały u szczurów i makaków zmiany zwyrodnieniowe w nerkach (takie jak śródmiąższowe zapalenie nerek, poszerzenie kanalików nerkowych, nacieki z bazofilów w kanalikach nerkowych, zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w osoczu) i uważa się, że są one wtórne w stosunku do przeciwnadciśnieniowego działania produktu, które powoduje zmniejszenie przepływu przez nerki. Ponadto, irbesartan powodował rozrost/przerost komórek aparatu przykłębuszkowego (u szczurów w dawce  $\geq 90$  mg/kg/dobę, u makaków w dawce  $\geq 10$  mg/kg/dobę). Wszystkie te zmiany uznano za skutek farmakologicznego działania irbesartanu. Dla terapeutycznych dawek irbesartanu stosowanych u ludzi, rozrost/przerost komórek aparatu przykłębuszkowego nerek wydaje się nie mieć żadnego odniesienia.

Nie było dowodów na mutagenność, klastogenność ani rakotwórczość.

W badaniach na szczurach płci męskiej i żeńskiej nie obserwowano wpływu na płodność oraz wydajność rozmnażania, nawet po podaniu dawek doustnych irbesartanu powodujących pewne objawy toksyczności u rodzica (od 50 do 650 mg/kg/dobę), w tym zgon po największych dawkach. Nie odnotowano znaczącego działania na liczbę ciałek żółtych, implantacji zarodka lub żywych płodów. Irbesartan nie miał wpływu na przeżycie, rozwój ani rozmnażanie potomstwa. Badania na zwierzętach wskazują, że znakowany izotopowo irbesartan jest wykrywany w płodach szczura i królika. Irbesartan przenika do mleka karmiących szczurów.

Badania na zwierzętach z irbesartanem wykazały przemijające działanie toksyczne (poszerzenie miedniczek nerkowych, wodniak moczowodu lub obrzęk podskórny) u szczurzych płodów, które ustępowało po porodzie. U królików, poronienia lub wczesne resorpcje płodów notowano po dawkach powodujących znaczącą toksyczność u matek, włącznie ze śmiertelnością. Nie obserwowano działania teratogenne u szczura i królika.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna

Celuloza mikrokrystaliczna

Kroskarmeloza sodowa

Krzemionka koloidalna bezwodna

Hypromeloza

Magnezu stearynian

Otoczka:

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek (E171)

Makrogol 400

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

4 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Pudełko tekturowe zawierające 28, 56, 90 lub 98 tabletek powlekanych w blisterze PVC/PVDC-Aluminium/PVDC.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pharmathen S.A.

6, Dervenakion str.,

153 51 Pallini

Attiki, Grecja

Tel.: +30 210 66 65 067

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/12/765/001

EU/1/12/765/002

EU/1/12/765/007  
EU/1/12/765/010

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu : 13 kwietnia 2012

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Sabervel 150 mg tabletki powlekane

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każda tabletka powlekana zawiera 150 mg irbesartanu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:  
każda tabletka powlekana zawiera 40 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Tabletka powlekana.

Białe, wklęsłe, okrągłe tabletki powlekane o średnicy 9 mm.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Sabervel jest wskazany w leczeniu nadciśnienia tętniczego pierwotnego u osób dorosłych. Jest także wskazany w leczeniu choroby nerek u dorosłych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2, jako część przeciwnadciśnieniowego postępowania terapeutycznego (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

#### Dawkowanie

Zalecana zazwyczaj, początkowa i podtrzymująca dawka wynosi 150 mg jeden raz na dobę, w czasie posiłku lub niezależnie od posiłku. Sabervel w jednorazowej dawce dobowej 150 mg zazwyczaj umożliwia lepszą kontrolę dobową ciśnienia tętniczego niż w dawce 75 mg. Podczas rozpoczynania leczenia można jednakże rozważyć podanie produktu w dawce 75 mg, zwłaszcza u pacjentów poddawanych hemodializie i osób w wieku podeszłym powyżej 75 lat.

U pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli ciśnienia po podaniu jednorazowej dawki dobowej 150 mg, dawkę produktu Sabervel można zwiększyć do 300 mg lub zastosować dodatkowo inny lek przeciwnadciśnieniowy (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1). Zwłaszcza dodatkowe zastosowanie leku moczopędnego, takiego jak hydrochlorotiazyd, wykazało addycyjne działanie z produktem Sabervel (patrz punkt 4.5).

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2, leczenie należy rozpoczynać od dawki 150 mg irbesartanu podawanej raz na dobę i stopniowo zwiększać dawkę do 300 mg raz na dobę, to jest zalecanej dawki podtrzymującej w leczeniu współistniejącej choroby nerek.

Korzystny wpływ produktu Sabervel na czynność nerek u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 wykazano w badaniach klinicznych, w których irbesartan, jeżeli zachodziła taka konieczność, stosowany był w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, w celu uzyskania prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego krwi (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

#### Specjalne grupy pacjentów

*Zaburzenie czynności nerek:* nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów z zaburzoną

czynnością nerek. Należy rozważyć podanie mniejszej dawki początkowej (75 mg) u pacjentów poddawanych hemodializie (patrz punkt 4.4).

*Zaburzenie czynności wątroby:* u pacjentów z niewielkim do umiarkowanego zaburzeniem czynności wątroby nie jest konieczne dostosowanie dawkowania. Brak doświadczeń klinicznych u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

*Pacjenci w podeszłym wieku:* chociaż u pacjentów w wieku powyżej 75 lat należy rozważyć rozpoczynanie leczenia od dawki 75 mg, to zazwyczaj nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku.

*Dzieci i młodzież:* nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Sabervel u dzieci w wieku od 0 do 18 lat. Aktualnie dostępne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

### Sposób podawania

Podanie doustne.

## **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkt 6.1).  
Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Sabervel z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej,  $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej: objawowe niedociśnienie tętnicze, zwłaszcza po podaniu pierwszej dawki produktu, może wystąpić u pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową i(lub) niedoborem sodu spowodowanymi intensywnym leczeniem odwadniającym, ograniczeniem podaży soli w diecie, biegunką lub wymiotami. Takie stany należy wyrównać przed zastosowaniem produktu Sabervel.

Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe: istnieje zwiększone ryzyko ciężkiego niedociśnienia tętniczego i wystąpienia niewydolności nerek u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki, leczonych lekami wpływającymi na układ renina-angiotensyna-aldosteron. Chociaż nie udokumentowano takiego działania po zastosowaniu produktu Sabervel, to można się spodziewać podobnego efektu podczas stosowania antagonistów receptora angiotensyny II.

Zaburzenie czynności nerek i stan po przeszczepie nerki: w przypadku stosowania produktu Sabervel u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek zaleca się okresowe kontrolowanie stężenia potasu i kreatyniny w surowicy krwi. Brak doświadczeń w stosowaniu produktu Sabervel u pacjentów po niedawno wykonanym przeszczepie nerki.

Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą typu 2 i chorobą nerek: w analizie przeprowadzonej w badaniu, w którym brali udział pacjenci z zaawansowaną chorobą nerek, działanie irbesartanu, zarówno w zdarzeniach nerkowych jak i sercowo-naczyniowych, nie było jednakowe we wszystkich badanych podgrupach. Wyniki okazały się mniej korzystne zwłaszcza u kobiet i osób rasy innej niż biała (patrz punkt 5.1).

### Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. Renin-Angiotensin-Aldosterone-system, RAAS)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) (ang.



Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEi), antagonistów receptora angiotensyny II (ang. Angiotensin Receptor Blockers, ARB) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.

U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Hiperkaliemia: podobnie jak w przypadku innych leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, podczas leczenia produktem Sabervel może wystąpić hiperkaliemia, zwłaszcza u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, z jawną proteinurią spowodowaną chorobą nerek na tle cukrzycowym i(lub) niewydolnością serca. Zaleca się dokładne kontrolowanie stężenia potasu w surowicy krwi u pacjentów z grupy ryzyka (patrz punkt 4.5).

Lit: nie zaleca się jednoczesnego stosowania litu i produktu Sabervel (patrz punkt 4.5).

Zwężenie zastawki aorty i zastawki mitralnej, kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory: podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia wskazana jest szczególna ostrożność u pacjentów ze zwężeniem zastawki aorty lub zastawki mitralnej lub kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory.

Hiperaldosteronizm pierwotny: pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem zazwyczaj nie odpowiadają na leki przeciwnadciśnieniowe działające poprzez hamowanie układu renina-angiotensyna. Dlatego nie zaleca się stosowania u nich produktu Sabervel.

Uwagi ogólne: u pacjentów, u których napięcie naczyniowe i czynność nerek są zależne od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca lub z chorobami nerek, w tym ze zwężeniem tętnicy nerkowej), leczenie inhibitorami konwertazy angiotensyny lub antagonistami receptora angiotensyny II, które wpływają na ten układ, związane było z gwałtownym obniżeniem ciśnienia tętniczego krwi, azotemią, oligurią, a w rzadkich przypadkach ostrą niewydolnością nerek. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów z kardiomiopatią niedokrwienną lub chorobą niedokrwienną serca może prowadzić do zawału serca lub udaru.

Podobnie jak obserwowano w przypadku inhibitorów konwertazy angiotensyny, irbesartan i inni antagoniści angiotensyny są mniej skutecznymi w obniżaniu ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów rasy czarnej, w porównaniu z osobnikami rasy innej niż czarna; prawdopodobnie jest to spowodowane częstszym występowaniem małego stężenia reniny w populacji pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym (patrz punkt 5.1).

Ciąża: Nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II (AIIRAs) u pacjentek w ciąży. Jeśli kontynuacja leczenia antagonistą receptora angiotensyny II nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leki przeciwnadciśnieniowe, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie antagonistami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i w razie potrzeby rozpocząć inne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Laktoza: ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Dzieci i młodzież: irbesartan był badany w populacji dzieci w wieku między 6 a 16 rokiem życia, ale dostępne obecnie dane pozostają niewystarczające aby rozszerzyć jego stosowanie na tę populację, do czasu kiedy dostępne będą dodatkowe informacje (patrz punkt 4.8, 5.1 i 5.2).

#### 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki moczopędne i inne leki przeciwnadciśnieniowe: inne leki przeciwnadciśnieniowe mogą nasilać hipotensyjne działanie irbesartanu; jednakże produkt ten był bezpiecznie stosowany z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, takimi jak beta-adrenolityki, antagoniści kanału wapniowego o przedłużonym działaniu i tiazydowe leki moczopędne. Wcześniejsze leczenie dużymi dawkami leków moczopędnych może spowodować zmniejszenie objętości krwi i ryzyko wystąpienia niedociśnienia tętniczego podczas rozpoczynania leczenia produktem Sabervel (patrz punkt 4.4).

Dane badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1)

Produkty uzupełniające potas i leki moczopędne oszczędzające potas: z doświadczeń ze stosowaniem innych leków działających na układ renina-angiotensyna wynika, że jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas, produktów uzupełniających potas, zamienników soli kuchennej zawierających potas lub innych leków, które mogą zwiększyć stężenie potasu w surowicy (np. heparyna), może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy i dlatego nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Lit: donoszono o występowaniu przemijającego zwiększenia stężenia litu w surowicy i jego toksyczności podczas jednoczesnego podawania litu z inhibitorami konwertazy angiotensyny. Bardzo rzadko donoszono o podobnym działaniu w przypadku stosowania irbesartanu. Dlatego nie zaleca się jednoczesnego stosowania tych leków (patrz punkt 4.4). Jeśli takie skojarzenie leków jest konieczne, zaleca się staranne kontrolowanie stężenia litu w surowicy.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne: w przypadku jednoczesnego podawania antagonistów angiotensyny II z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi [tj. selektywne inhibitory COX-2, kwas acetylosalicylowy (>3 g/dobę) i nieselektywne NLPZ] może wystąpić osłabienie efektu przeciwnadciśnieniowego. Podobnie jak w przypadku inhibitorów ACE, jednoczesne stosowanie antagonistów angiotensyny II i NLPZ może zwiększać ryzyko pogorszenia czynności nerek, w tym ostrej niewydolności nerek, oraz może prowadzić do wzrostu stężenia potasu w surowicy, szczególnie u pacjentów z nieprawidłową czynnością nerek. To skojarzenie należy stosować z ostrożnością, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawadniani, a także należy rozważyć monitorowanie czynności nerek po rozpoczęciu równoczesnej terapii oraz okresowo w późniejszym czasie.

Informacje dodatkowe na temat interakcji irbesartanu: w badaniach klinicznych hydrochlorotiazyd nie wpływa na farmakokinetykę irbesartanu. Irbesartan jest metabolizowany głównie przez CYP2C9, a w mniejszym stopniu ulega glukuronidacji. Nie stwierdzono znamiennych farmakokinetycznych ani farmakodynamicznych interakcji po jednoczesnym stosowaniu irbesartanu i warfaryny, leku metabolizowanego przez CYP2C9. Nie badano wpływu induktorów CYP2C9, takich jak ryfampicyna, na farmakokinetykę irbesartanu. Farmakokinetyka digoksyny nie zmieniła się po podaniu irbesartanu.

#### 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża:

Nie zaleca się stosowania AIIRAs w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie AIIRAs jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są ostateczne; nie można jednak wykluczyć

niewielkiego zwiększenia ryzyka. Mimo że nie ma danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka związanego z antagonistami receptora angiotensyny II, z tą grupą leków mogą wiązać się podobne zagrożenia. U pacjentek planujących ciążę należy zastosować leki przeciwnadciśnieniowe, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży, chyba że niezbędna jest kontynuacja leczenia antagonistą receptora angiotensyny II. Po stwierdzeniu ciąży leczenie antagonistami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i w razie potrzeby rozpocząć inne leczenie.

Wiadomo, że narażenie na działanie antagonisty receptora angiotensyny II w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje działanie toksyczne dla płodu (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3).

Jeżeli do narażenia na działanie antagonistów receptora angiotensyny II doszło od drugiego trymestru ciąży, zaleca się badanie ultrasonograficzne nerek i czaszki.

Noworodki, których matki przyjmowały antagonistów receptora angiotensyny II, należy ściśle obserwować za względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

#### Karmienie piersią:

Z powodu braku informacji dotyczących stosowania produktu Sabervel w trakcie karmienia piersią, nie zaleca się jego stosowania w tym okresie. W trakcie karmienia piersią, w szczególności noworodków i dzieci urodzonych przedwcześnie, zaleca się stosowanie innych produktów mających lepszy profil bezpieczeństwa.

Nie wiadomo, czy irbesartan lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego.

Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych/toksykologicznych dotyczących szczurów stwierdzono przenikanie irbesartanu lub jego metabolitów do mleka (szczegóły patrz punkt 5.3).

#### Płodność

Irbesartan nie miał wpływu na płodność leczonych szczurów oraz ich potomstwa do wielkości dawek wywołujących pierwsze objawy toksyczności u rodzica (patrz punkt 5.3).

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Na podstawie właściwości farmakodynamicznych, jest mało prawdopodobne, żeby irbesartan wywierał wpływ na tę zdolność. W przypadku prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn należy wziąć pod uwagę, że w czasie leczenia mogą wystąpić zawroty głowy i uczucie znużenia.

### **4.8 Działania niepożądane**

W badaniach kontrolowanych placebo u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, całkowita częstość występowania zdarzeń niepożądanych nie różniła się pomiędzy grupą otrzymującą irbesartan (56,2%) i grupą otrzymującą placebo (56,5%). Przypadki przerwania leczenia z powodu klinicznych lub laboratoryjnych zdarzeń niepożądanych były mniej częste u pacjentów leczonych irbesartanem (3,3%), niż w grupie otrzymującej placebo (4,5%). Częstość występowania zdarzeń niepożądanych nie była zależna od dawki (w zalecanym przedziale dawek), płci, wieku, rasy ani czasu trwania leczenia.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą z mikroalbuminurią i prawidłową czynnością nerek, donoszono o występowaniu ortostatycznych zawrotów głowy i hipotonii ortostatycznej u 0,5% pacjentów (tj. niezbyt często), ale częściej niż w grupie placebo.

W poniższej tabeli zebrano działania niepożądane stwierdzone w badaniach kontrolowanych placebo, w których 1965 pacjentów otrzymywało irbesartan. Gwiazdką (\*) oznaczono dodatkowe działania niepożądane występujące u >2% pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą ze współistniejącą przewlekłą niewydolnością nerek oraz jawnym białkomoczem i występujące częściej niż w grupie

placebo.

Częstość występowania działań niepożądanych, wymienionych poniżej, jest określona przy użyciu następującej konwencji: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ). Dla każdej częstości, działania niepożądane przedstawione są w kolejności zgodnej ze zmniejszającą się ich ciężkością.

Wymieniono również dodatkowe działania niepożądane zgłoszone po wprowadzeniu do obrotu. Pochodzą one ze zgłoszeń spontanicznych.

Zaburzenia układu immunologicznego:

Nieznana: reakcje nadwrażliwości, takie jak: obrzęk naczynioruchowy, wysypka, pokrzywka

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Nieznana: hiperkaliemia

Zaburzenia układu nerwowego:

Często: zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, ortostatyczne zawroty głowy\*

Nieznana: zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, bóle głowy

Zaburzenia ucha i błędnika:

Nieznana: szumy uszne

Zaburzenia serca:

Niezbyt często: tachykardia

Zaburzenia naczyniowe:

Często: niedociśnienie ortostatyczne\*

Niezbyt często: nagłe zaczerwienienie twarzy

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Niezbyt często: kaszel

Zaburzenia żołądka i jelit:

Często: nudności/wymioty

Niezbyt często: biegunka, niestrawność/zgaga

Nieznana: zaburzenia smaku

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Niezbyt często: żółtaczka

Nieznana: zapalenie wątroby, nieprawidłowa czynność wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Nieznana: leukocyto-klastyczne zapalenie naczyń krwionośnych

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Często: ból mięśniowo-szkieletowy\*

Nieznana: ból stawów, ból mięśni (w pewnych przypadkach związane ze zwiększeniem aktywności kinazy kreatynowej w osoczu), kurcze mięśni

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

Nieznana: zaburzenie czynności nerek, w tym przypadki niewydolności nerek u pacjentów z czynnikami ryzyka (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:

Niezbyt często: zaburzenia czynności seksualnych

### Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Często: zmęczenie  
Niezbędnie często: ból w klatce piersiowej

### Badania diagnostyczne:

Bardzo często: Hiperkaliemia\* wystąpiła częściej u pacjentów z cukrzycą leczonych irbesartanem niż otrzymujących placebo. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą z mikroalbuminurią i prawidłową czynnością nerek, hiperkaliemia ( $\geq 5,5$  mEq/l) wystąpiła u 29,4% pacjentów w grupie otrzymującej 300 mg irbesartanu i u 22% pacjentów w grupie otrzymującej placebo. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą z przewlekłą niewydolnością nerek i jawnym białkomoczem, hiperkaliemia ( $\geq 5,5$  mEq/l) wystąpiła u 46,3% pacjentów w grupie otrzymującej irbesartan i u 26,3% pacjentów w grupie placebo.

Często: często obserwowano znaczące zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej w osoczu (1,7%) u pacjentów leczonych irbesartanem. Ani jeden z tych przypadków nie miał związku ze zidentyfikowanymi klinicznie zaburzeniami mięśniowo-szkieletowymi. Zmniejszenie stężenia hemoglobiny\*, które nie było znaczące klinicznie, obserwowano u 1,7% nadwrażliwych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i zaawansowaną chorobą nerek na tle cukrzycowym leczonych irbesartanem

### Dzieci i młodzież:

W 3 tygodniowej fazie prowadzonego metodą podwójnej ślepej próby, randomizowanego badania klinicznego obejmującego 318 przypadków nadciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży, w wieku od 6 do 16 roku życia, występowały następujące działania niepożądane: ból głowy (7,9%), niedociśnienie tętnicze krwi (2,2%), zawroty głowy (1,9%), kaszel (0,9%). W 26 tygodniowej otwartej fazie tego badania, najczęstszymi odchyleniami od normy w zakresie wyników badań laboratoryjnych było zwiększenie stężenia kreatyniny (6,5%) i zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej u 2% dzieci.

## **4.9 Przedawkowanie**

Ekspozycja dorosłych pacjentów na dawki do 900 mg/dobę przez 8 tygodni nie ujawniła działania toksycznego. Do najbardziej prawdopodobnych objawów, których można spodziewać się po przedawkowaniu produktu, należy niedociśnienie tętnicze i tachykardia; możliwe jest także wystąpienie bradykardii po przedawkowaniu. Nie są dostępne specyficzne informacje dotyczące leczenia przedawkowania produktu Sabervel. Pacjent powinien być dokładnie obserwowany i należy zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące. Sugerowane postępowanie obejmuje wywołanie wymiotów i(lub) płukanie żołądka. W leczeniu przedawkowania może być przydatne podanie węgla aktywowanego. Irbesartan nie jest usuwany z organizmu przez hemodializę.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści angiotensyny II, produkty proste  
kod ATC C09C A04.

Mechanizm działania: Irbesartan jest silnym, aktywnym po podaniu doustnym, selektywnym antagonistą receptora angiotensyny II (typ  $AT_1$ ). Uważa się, że irbesartan blokuje wszystkie działania angiotensyny II poprzez receptor  $AT_1$ , niezależnie od źródła lub drogi syntezy angiotensyny II. Sелеktywny antagonizm wobec receptorów angiotensyny II ( $AT_1$ ) powoduje zwiększenie stężenia w osoczu reniny i angiotensyny II oraz zmniejszenie stężenia aldosteronu w osoczu. Irbesartan, w dawkach terapeutycznych, nie wpływa znacząco na stężenie potasu w osoczu. Irbesartan nie hamuje działania ACE (kinaza-II), enzymu, który wytwarza angiotensynę-II oraz rozkłada bradykininę do nieczynnych metabolitów.

Irbesartan nie wymaga aktywacji metabolicznej do swojej aktywności.

#### Skuteczność kliniczna:

##### Nadciśnienie tętnicze

Irbesartan obniża ciśnienie tętnicze krwi, wywołując jednocześnie niewielkie zmiany częstości akcji serca. Podczas podawania produktu raz na dobę istnieje zależność pomiędzy obniżeniem ciśnienia krwi a dawką, z tendencją do osiągnięcia stężenia w stanie stacjonarnym podczas stosowania dawek większych niż 300 mg. Dawki 150-300 mg, podawane jeden raz na dobę, obniżają ciśnienie tętnicze krwi w pozycji stojącej lub siedzącej, mierzone w okresie najmniejszej aktywności produktu (tj. 24 godziny od podania dawki) średnio o 8-13/5-8 mmHg (skurczowe/rozkurczowe) więcej niż w grupie placebo.

Największe obniżenie ciśnienia krwi występuje w ciągu 3-6 godzin od podania irbesartanu, a działanie obniżające ciśnienie utrzymuje się przez co najmniej 24 godziny. Po upływie 24 godzin, obniżenie ciśnienia krwi wynosiło 60-70% odpowiedniego maksymalnego obniżenia ciśnienia rozkurczowego i skurczowego, występującego podczas stosowania zalecanych dawek. Podawanie dawki 150 mg raz na dobę powodowało podobne działanie w okresie najmniejszej aktywności produktu i średnio w ciągu 24 godzin, jak podanie tej samej dawki całkowitej w dwóch dawkach na dobę.

Hipotensyjne działanie irbesartanu występuje wyraźnie w ciągu 1-2 tygodni, największa skuteczność występuje w ciągu 4-6 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Przeciwnadciśnieniowe działanie produktu utrzymuje się podczas długotrwałego podawania. Po odstawieniu produktu ciśnienie krwi stopniowo powraca do wartości początkowych. Nie obserwowano nadciśnienia z odbicia.

Działania obniżające ciśnienie krwi irbesartanu i tiazydowych leków moczopędnych sumują się. U pacjentów, u których po zastosowaniu irbesartanu w monoterapii nie wystąpiło zadowalające obniżenie ciśnienia krwi dodanie małej dawki hydrochlorotiazydu (12,5 mg) do irbesartanu raz na dobę, powoduje dalsze, skorygowane względem placebo, obniżenie ciśnienia mierzonego w okresie najmniejszej aktywności leku o 7-10/3-6 mm Hg (skurczowe/rozkurczowe).

Skuteczność irbesartanu nie zależy od wieku ani płci. Podobnie jednak jak w przypadku innych leków wpływających na układ renina-angiotensyna, pacjenci z nadciśnieniem tętniczym należący do rasy czarnej, słabiej odpowiadają na irbesartan stosowany w monoterapii. Podczas jednoczesnego podawania irbesartanu z hydrochlorotiazydem w małej dawce (np. 12,5 mg na dobę), u pacjentów rasy czarnej działanie przeciwnadciśnieniowe jest zbliżone do obserwowanego u pacjentów rasy białej. Nie stwierdzono klinicznie istotnego wpływu na stężenie kwasu moczowego w surowicy ani na jego wydalanie z moczem.

##### Dzieci i młodzież

Obniżanie ciśnienia tętniczego krwi po zastosowaniu dawek docelowych irbesartanu dobranych na poziomie 0,5 mg/kg (mała), 1,5 mg/kg (średnia) i 4,5 mg/kg (duża) było oceniane w grupie dzieci i młodzieży, w wieku od 6 do 16 roku życia, przez okres trzech tygodni u 318 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lub występującymi czynnikami ryzyka (cukrzyca, wywiad rodzinny w kierunku nadciśnienia tętniczego). W końcu okresu tych trzech tygodni średnie obniżenie, w stosunku do wartości wyjściowej, pierwszorzędowej zmiennej skuteczności, skurczowego ciśnienia tętniczego krwi w pozycji siedzącej (ang. seated systolic blood pressure, SeSBP), mierzonego w okresie najmniejszej aktywności produktu, wynosiło 11,7 mmHg (dla dawki małej), 9,3 mmHg (dla dawki średniej), 13,2 mmHg (dla dawki dużej). Istotna różnica pomiędzy poszczególnymi dawkami nie była widoczna. Uśredniona zmiana rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi w pozycji siedzącej (ang. seated diastolic blood pressure, SeDBP), mierzonego w okresie najmniejszej aktywności produktu, wynosiła: 3,8 mmHg (dla dawki małej), 3,2 mmHg (dla dawki średniej), 5,6 mmHg (dla dawki dużej). W ciągu następnych dwóch tygodni, pacjenci, na zasadzie randomizacji, zostali ponownie włączeni albo do grupy otrzymującej lek albo placebo. U pacjentów otrzymujących placebo obserwowano zwiększenie SeSBP i SeDBP o 2,4 oraz 2,0 mmHg w porównaniu do zmian, odpowiednio, o +0,1 oraz -0,3 mmHg u pacjentów z grup otrzymujących wszystkie trzy dawki irbesartanu (patrz punkt 4.2).

##### Nadciśnienie tętnicze i cukrzyca typu 2 ze współistniejącą chorobą nerek

„Badanie Irbesartanu w Nefropatii Cukrzycowej” (ang. "Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial", IDNT) pokazuje, że irbesartan spowalnia postęp choroby nerek u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i jawną proteinurią. IDNT było podwójnie ślepe, kontrolowanym badaniem,

oceniającym zachorowalność i śmiertelność, w którym porównywano irbesartan, amlodypinę i placebo. U 1715 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, z cukrzycą typu 2, proteinurią >900 mg/dobę i stężeniem kreatyniny w surowicy w zakresie 1,0-3,0 mg/dl, badano długotrwały wpływ (średnio 2,6 roku) irbesartanu na postęp choroby nerek i śmiertelność, niezależnie od przyczyny. Pacjentom stopniowo zwiększano dawkę irbesartanu od 75 mg do dawki podtrzymującej 300 mg, dawkę amlodypiny od 2,5 mg do 10 mg lub podawano placebo, jako tolerowane. Pacjenci ze wszystkich leczonych grup otrzymywali typowo od 2 do 4 leków przeciwnadciśnieniowych (np. leki moczopędne, beta-adrenolityki, alfa-adrenolityki) w celu osiągnięcia docelowego ciśnienia tętniczego krwi  $\leq 135/85$  mmHg lub zmniejszenia ciśnienia skurczowego o 10 mmHg, w przypadku gdy początkowe ciśnienie skurczowe wynosiło >160 mmHg. U sześćdziesięciu procent (60%) pacjentów z grupy placebo uzyskano te docelowe wartości ciśnienia tętniczego krwi, natomiast ten odsetek wyniósł 76% u pacjentów otrzymujących irbesartan i 78% w grupie amlodypiny. Irbesartan znacząco zmniejszał względne ryzyko wystąpienia pierwotnego złożonego punktu końcowego, na który się składały: podwojenia stężenia kreatyniny w surowicy, końcowe stadium choroby nerek lub śmiertelność, niezależnie od jej przyczyny. U około 33% pacjentów z grupy otrzymującej irbesartan wystąpił powyższy pierwotny złożony punkt końcowy, w porównaniu z 39% w grupie placebo i 41% w grupie amlodypiny [względne zmniejszenie ryzyka o 20% w porównaniu z placebo ( $p = 0,024$ ) i o 23% w porównaniu z amlodypiną ( $p = 0,006$ )]. Podczas analizowania poszczególnych składowych pierwotnego złożonego punktu końcowego, nie stwierdzono wpływu na ogólną śmiertelność, zaobserwowano, pozytywną tendencję w zmniejszeniu wystąpienia końcowego stadium choroby nerek oraz znamienne zmniejszenie przypadków podwojonego stężenia kreatyniny w surowicy.

Podgrupy pacjentów zgodne pod względem płci, rasy, wieku, czasu trwania cukrzycy, początkowych wartości ciśnienia tętniczego krwi, stężenia kreatyniny w surowicy i stopnia wydalania albumin z moczem były oceniane pod kątem skuteczności leczenia. W podgrupach kobiet i pacjentów rasy czarnej, które stanowiły odpowiednio 32% i 26% ogólnej populacji biorącej udział w badaniu, nie stwierdzono korzystnego wpływu na nerki, chociaż przedział ufności tego nie wyklucza. W przypadku drugorzędowego punktu końcowego, obejmującego śmiertelne i niekończące się zgonem zdarzenia sercowo-naczyniowe, nie było różnic pomiędzy trzema grupami w ogólnej populacji, chociaż obserwowano zwiększenie częstości występowania niekończących się śmiercią zawałów mięśnia sercowego u kobiet i zmniejszenie częstości niekończących się śmiercią zawałów mięśnia sercowego u mężczyzn w grupie leczonej irbesartanem w porównaniu do grupy, w której podstawowym postępowaniem było podawanie placebo. Zwiększenie częstości występowania niekończących się śmiercią zawałów mięśnia sercowego i udarów obserwowano u kobiet otrzymujących, jako podstawowe leczenie, irbesartan w porównaniu do pacjentów, u których podstawowym leczeniem była amlodypina, podczas gdy częstość hospitalizacji z powodu niewydolności serca zmniejszyła się w ogólnej populacji. Jednakże nie ustalono odpowiedniego wyjaśnienia tych danych u kobiet.

Badanie kliniczne „Wpływ Irbesartanu na Mikroalbuminurię u Pacjentów z Nadciśnieniem Tętniczym i Cukrzycą typu 2” (ang. “Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus, IRMA 2”) pokazuje, że irbesartan w dawce 300 mg opóźnia wystąpienie jawnej proteinurii u pacjentów z mikroalbuminurią. IRMA 2 było badaniem kontrolowanym placebo, z użyciem podwójnie ślepej próby, oceniającym zachorowalność u 590 pacjentów z cukrzycą typu 2, mikroalbuminurią (30-300 mg/dobę) i prawidłową czynnością nerek (stężenie kreatyniny w surowicy  $\leq 1,5$  mg/dl u mężczyzn i  $<1,1$  mg/dl u kobiet). W badaniu oceniano długotrwały wpływ (2 lata) irbesartanu na progresję zaburzeń nerkowych prowadzących do wystąpienia klinicznej (jawnej) proteinurii (wydalanie albumin z moczem (UAER) >300 mg/dobę i zwiększenia UAER o co najmniej 30% w stosunku do wartości początkowych). Wartość docelowego ciśnienia tętniczego krwi ustalono na  $\leq 135/85$  mmHg. Pacjenci, jeżeli zachodziła taka konieczność, otrzymywali dodatkowe leki przeciwnadciśnieniowe (z wyłączeniem inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II i antagonistów kanału wapniowego pochodnych dihydropirydyny) w celu osiągnięcia docelowego ciśnienia tętniczego krwi. Podczas gdy we wszystkich leczonych grupach uzyskano podobne wartości ciśnienia tętniczego krwi, mniej osób w grupie otrzymującej irbesartan w dawce 300 mg (5,2%), w porównaniu do grupy placebo (14,9%) lub grupy otrzymującej irbesartan w dawce 150 mg (9,7%), osiągnęło punkt końcowy jawnej proteinurii, wykazując dla większej dawki względne zmniejszenie ryzyka o 70% w porównaniu z placebo ( $p = 0,0004$ ). Podczas trzech pierwszych miesięcy leczenia nie obserwowano towarzyszącej poprawy w szybkości filtracji kłębuszkowej (glomerular filtration rate,

GFR). Zwolnienie progresji prowadzącej do klinicznej proteinurii było widoczne po trzech miesiącach i utrzymywało się przez okres ponad 2 lat. Regresja do normoalbuminurii (<30 mg/dobę) występowała częściej w grupie otrzymującej irbesartan w dawce 300 mg (34%) niż w grupie placebo (21%).

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. ONgoing Telmista<sup>1</sup>artan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) badały jednocześnie zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych. Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Badanie ALTITUDE (ang. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz/lub z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Irbesartan dobrze wchłania się po podaniu doustnym: jego bezwzględną dostępność biologiczną określono w badaniach klinicznych na około 60-80%. Jednoczesne spożywanie pokarmu nie wpływa znacząco na biodostępność irbesartanu. Wiązanie z białkami osocza wynosi około 96%, z nieistotnym wiązaniem z elementami morfotycznymi krwi. Objętość dystrybucji wynosi 53-93 litry. Po doustnym lub dożylnym podaniu irbesartanu znakowanego <sup>14</sup>C, 80-85% radioaktywności stwierdzanej w osoczu krwi krążącej przypadało na niezmienny irbesartan. Irbesartan jest metabolizowany w wątrobie przez sprzęganie z kwasem glukuronowym i utlenianie. Głównym jego metabolitem krążącym we krwi jest glukuronid irbesartanu (około 6%). Badania in vitro wskazują, że irbesartan jest głównie utleniany przez enzym CYP2C9 cytochromu P450; izoenzym CYP3A4 ma nieistotny wpływ.

Farmakokinetyka irbesartanu jest liniowa i proporcjonalna do dawki w zakresie dawek od 10 do 600 mg. W dawkach większych niż 600 mg (dwukrotność maksymalnej zalecanej dawki) obserwowano proporcjonalne, ale mniejsze zwiększenie wchłaniania po doustnym podaniu; mechanizm tego zjawiska jest nieznany. Maksymalne stężenie w osoczu jest osiągane po upływie 1,5-2 godzin po podaniu doustnym. Klirens całkowity i klirens nerkowy wynoszą odpowiednio 157-176 i 3-3,5 ml/min. Końcowy okres połowicznej eliminacji irbesartanu wynosi 11-15 godzin. Stężenie produktu w osoczu w stanie stacjonarnym jest osiągane w ciągu 3 dni od rozpoczęcia podawania raz na dobę. Podczas wielokrotnego podawania produktu raz na dobę obserwuje się jego ograniczoną (<20%) kumulację w osoczu. W badaniu obserwowano nieco większe stężenia irbesartanu w osoczu u pacjentów płci żeńskiej z nadciśnieniem tętniczym. Jednakże nie było różnic w okresie półtrwania i kumulacji irbesartanu. U pacjentów płci żeńskiej nie jest konieczne dostosowanie dawkowania. Wartości AUC i C<sub>max</sub> irbesartanu były również nieco większe u osób w podeszłym wieku (≥ 65 lat), niż u osób młodych (18-40 lat). Jednocześnie końcowy okres półtrwania był nieznacznie zmieniony. Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku.



Irbesartan i jego metabolity są wydalone zarówno z żółcią, jak i przez nerki. Zarówno po doustnym jak i dożylnym (iv.) podaniu irbesartanu znakowanego  $^{14}\text{C}$ , około 20% radioaktywności jest odzyskiwane w moczu, a reszta w kale. Mniej niż 2% dawki jest wydalone w moczu jako nie zmieniony irbesartan.

#### Dzieci i młodzież

Farmakokinetyka irbesartanu była oceniana u 23 dzieci z nadciśnieniem tętniczym, po podaniu pojedynczej i wielokrotnych dawek dobowych irbesartanu (2 mg/kg), do maksymalnej dawki dobowej 150 mg, podawanej przez cztery tygodnie. Spośród tych 23 dzieci ocena 21 mogła zostać przeprowadzona dla porównania z farmakokinetyką osób dorosłych (dwanaścioro dzieci w wieku ponad 12 lat, dziewięcioro pomiędzy 6 i 12 rokiem życia). Wyniki wykazały, że  $C_{\text{max}}$ , AUC i wartości klirensu były porównywalne z tymi obserwowanymi u pacjentów dorosłych otrzymujących 150 mg irbesartanu na dobę. Po powtarzanym dawkowaniu, raz na dobę, obserwowano ograniczone gromadzenie irbesartanu w osoczu (18%).

Zaburzenie czynności nerek: u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek lub poddawanych hemodializie, parametry farmakokinetyczne irbesartanu są nieznaczaco zmienione. Irbesartan nie jest usuwany przez hemodializę.

Zaburzenie czynności wątroby: u pacjentów z łagodną do umiarkowanej marskością wątroby, parametry farmakokinetyczne irbesartanu są nieznaczaco zmienione. Nie przeprowadzono badań u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Brak danych wskazujących na toksyczność ogólnoustrojową, jak i narządową irbesartanu w dawkach istotnych klinicznie. W przedklinicznych badaniach bezpieczeństwa stwierdzono, że duże dawki irbesartanu ( $\geq 250$  mg/kg/dobę u szczurów i  $\geq 100$  mg/kg/dobę u makaków) powodowały zmniejszenie parametrów krwinek czerwonych (erytrocyty, hemoglobina, hematokryt). Bardzo duże dawki ( $\geq 500$  mg/kg/dobę) irbesartanu powodowały u szczurów i makaków zmiany zwyrodnieniowe w nerkach (takie jak śródmiąższowe zapalenie nerek, poszerzenie kanalików nerkowych, nacieki z bazofilów w kanalikach nerkowych, zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w osoczu) i uważa się, że są one wtórne w stosunku do przeciwnadciśnieniowego działania produktu, które powoduje zmniejszenie przepływu przez nerki. Ponadto, irbesartan powodował rozrost/przerost komórek aparatu przykłębuszkowego (u szczurów w dawce  $\geq 90$  mg/kg/dobę, u makaków w dawce  $\geq 10$  mg/kg/dobę). Wszystkie te zmiany uznano za skutek farmakologicznego działania irbesartanu. Dla terapeutycznych dawek irbesartanu stosowanych u ludzi, rozrost/przerost komórek aparatu przykłębuszkowego nerek wydaje się nie mieć żadnego odniesienia.

Nie było dowodów na mutagenność, klastogenność ani rakotwórczość.

W badaniach na szczurach płci męskiej i żeńskiej nie obserwowano wpływu na płodność oraz wydajność rozmnażania, nawet po podaniu dawek doustnych irbesartanu powodujących pewne objawy toksyczności u rodzica (od 50 do 650 mg/kg/dobę), w tym zgon po największych dawkach. Nie odnotowano znaczącego działania na liczbę ciałek żółtych, implantacji zarodka lub żywych płodów. Irbesartan nie miał wpływu na przeżycie, rozwój ani rozmnażanie potomstwa. Badania na zwierzętach wskazują, że znakowany izotopowo irbesartan jest wykrywany w płodach szczura i królika. Irbesartan przenika do mleka karmiących szczurów.

Badania na zwierzętach z irbesartanem wykazały przemijające działanie toksyczne (poszerzenie miedniczek nerkowych, wodniak moczowodu lub obrzęk podskórny) u szczurzych płodów, które ustępowało po porodzie. U królików, poronienia lub wczesne resorpcje płodów notowano po dawkach powodujących znaczącą toksyczność u matek, włącznie ze śmiertelnością. Nie obserwowano działania teratogenne u szczura i królika.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna

Celuloza mikrokrystaliczna

Kroskarmeloza sodowa

Krzemionka koloidalna bezwodna

Hypromeloza

Magnezu stearynian

Otoczka:

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek (E171)

Makrogol 400

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

4 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Pudełko tekturowe zawierające 28, 56, 90 lub 98 tabletek powlekanych w blisterze PVC/PVDC-Aluminium/PVDC.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pharmathen S.A.

6, Dervenakion str.,

153 51 Pallini

Attiki, Grecja

Tel.: +30 210 66 65 067

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/12/765/003

EU/1/12/765/004

EU/1/12/765/008  
EU/1/12/765/011

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu : 13 kwietnia 2012

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sabervel 300 mg tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 300 mg irbesartanu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:  
każda tabletka powlekana zawiera 80 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.  
Białe, wklęsłe, okrągłe tabletki powlekane o średnicy 11 mm.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Sabervel jest wskazany w leczeniu nadciśnienia tętniczego pierwotnego u osób dorosłych. Jest także wskazany w leczeniu choroby nerek u dorosłych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2, jako część przeciwnadciśnieniowego postępowania terapeutycznego (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

Zalecana zazwyczaj, początkowa i podtrzymująca dawka wynosi 150 mg jeden raz na dobę, w czasie posiłku lub niezależnie od posiłku. Sabervel w jednorazowej dawce dobowej 150 mg zazwyczaj umożliwia lepszą kontrolę dobową ciśnienia tętniczego niż w dawce 75 mg. Podczas rozpoczynania leczenia można jednakże rozważyć podanie produktu w dawce 75 mg, zwłaszcza u pacjentów poddawanych hemodializie i osób w wieku podeszłym, powyżej 75 lat.

U pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli ciśnienia po podaniu jednorazowej dawki dobowej 150 mg, dawkę produktu Sabervel można zwiększyć do 300 mg lub zastosować dodatkowo inny lek przeciwnadciśnieniowy (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1). Zwłaszcza dodatkowe zastosowanie leku moczopędnego, takiego jak hydrochlorotiazyd, wykazało addycyjne działanie z produktem Sabervel (patrz punkt 4.5).

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2, leczenie należy rozpoczynać od dawki 150 mg irbesartanu podawanej raz na dobę i stopniowo zwiększać dawkę do 300 mg raz na dobę, to jest zalecanej dawki podtrzymującej w leczeniu współistniejącej choroby nerek.

Korzystny wpływ produktu Sabervel na czynność nerek u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 wykazano w badaniach klinicznych, w których irbesartan, jeżeli zachodziła taka konieczność, stosowany był w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, w celu uzyskania prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego krwi (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

#### Specjalne grupy pacjentów

*Zaburzenie czynności nerek:* nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów z zaburzoną

czynnością nerek. Należy rozważyć podanie mniejszej dawki początkowej (75 mg) u pacjentów poddawanych hemodializie (patrz punkt 4.4).

*Zaburzenie czynności wątroby:* u pacjentów z niewielkim do umiarkowanego zaburzeniem czynności wątroby nie jest konieczne dostosowanie dawkowania. Brak doświadczeń klinicznych u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

*Pacjenci w podeszłym wieku:* chociaż u pacjentów w wieku powyżej 75 lat należy rozważyć rozpoczynanie leczenia od dawki 75 mg, to zazwyczaj nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku.

*Dzieci i młodzież:* nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Sabervel u dzieci w wieku od 0 do 18 lat. Aktualnie dostępne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

### Sposób podawania

Podanie doustne.

## **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkt 6.1).  
Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Sabervel z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej,  $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej: objawowe niedociśnienie tętnicze, zwłaszcza po podaniu pierwszej dawki produktu, może wystąpić u pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową i(lub) niedoborem sodu spowodowanymi intensywnym leczeniem odwadniającym, ograniczeniem podaży soli w diecie, biegunką lub wymiotami. Takie stany należy wyrównać przed zastosowaniem produktu Sabervel.

Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe: istnieje zwiększone ryzyko ciężkiego niedociśnienia tętniczego i wystąpienia niewydolności nerek u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki, leczonych lekami wpływającymi na układ renina-angiotensyna-aldosteron. Chociaż nie udokumentowano takiego działania po zastosowaniu produktu Sabervel, to można się spodziewać podobnego efektu podczas stosowania antagonistów receptora angiotensyny II.

Zaburzenie czynności nerek i stan po przeszczepie nerki: w przypadku stosowania produktu Sabervel u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek zaleca się okresowe kontrolowanie stężenia potasu i kreatyniny w surowicy krwi. Brak doświadczeń w stosowaniu produktu Sabervel u pacjentów po niedawno wykonanym przeszczepie nerki.

Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą typu 2 i chorobą nerek: w analizie przeprowadzonej w badaniu, w którym brali udział pacjenci z zaawansowaną chorobą nerek, działanie irbesartanu, zarówno w zdarzeniach nerkowych jak i sercowo-naczyniowych, nie było jednakowe we wszystkich badanych podgrupach. Wyniki okazały się mniej korzystne zwłaszcza u kobiet i osób rasy innej niż biała (patrz punkt 5.1).

### Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. Renin-Angiotensin-Aldosterone-system, RAAS)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) (ang.

Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEi), antagonistów receptora angiotensyny II (ang. Angiotensin Receptor Blockers, ARB) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkalemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.

U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Hiperkalemia: podobnie jak w przypadku innych leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, podczas leczenia produktem Sabervel może wystąpić hiperkalemia, zwłaszcza u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, z jawną proteinurią spowodowaną chorobą nerek na tle cukrzycowym i(lub) niewydolnością serca. Zaleca się dokładne kontrolowanie stężenia potasu w surowicy u pacjentów z grupy ryzyka (patrz punkt 4.5).

Lit: nie zaleca się jednoczesnego stosowania litu i produktu Sabervel (patrz punkt 4.5).

Zwężenie zastawki aorty i zastawki mitralnej, kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory: podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia wskazana jest szczególna ostrożność u pacjentów ze zwężeniem zastawki aorty lub zastawki mitralnej lub kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory.

Hiperaldosteronizm pierwotny: pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem zazwyczaj nie odpowiadają na leki przeciwnadciśnieniowe działające poprzez hamowanie układu renina-angiotensyna. Dlatego nie zaleca się stosowania u nich produktu Sabervel.

Uwagi ogólne: u pacjentów, u których napięcie naczyniowe i czynność nerek są zależne od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca lub z chorobami nerek, w tym ze zwężeniem tętnicy nerkowej), leczenie inhibitorami konwertazy angiotensyny lub antagonistami receptora angiotensyny II, które wpływają na ten układ, związane było z gwałtownym obniżeniem ciśnienia tętniczego krwi, azotemią, oligurią, a w rzadkich przypadkach ostrą niewydolnością nerek. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów z kardiomiopatią niedokrwienną lub chorobą niedokrwienną serca może prowadzić do zawału serca lub udaru.

Podobnie jak obserwowano w przypadku inhibitorów konwertazy angiotensyny, irbesartan i inni antagoniści angiotensyny są mniej skutecznymi w obniżaniu ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów rasy czarnej, w porównaniu z osobnikami rasy innej niż czarna; prawdopodobnie jest to spowodowane częstszym występowaniem małego stężenia reniny w populacji pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym (patrz punkt 5.1).

Ciąża: Nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II (AIIRAs) u pacjentek w ciąży. Jeśli kontynuacja leczenia antagonistą receptora angiotensyny II nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leki przeciwnadciśnieniowe, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie antagonistami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i w razie potrzeby rozpocząć inne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Laktoza: ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Dzieci i młodzież: irbesartan był badany w populacji dzieci w wieku między 6 a 16 rokiem życia, ale dostępne obecnie dane pozostają niewystarczające, aby rozszerzyć jego stosowanie na tę populację, do czasu kiedy dostępne będą dodatkowe informacje (patrz punkt 4.8, 5.1 i 5.2).

#### 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki moczopędne i inne leki przeciwnadciśnieniowe: inne leki przeciwnadciśnieniowe mogą nasilać hipotensyjne działanie irbesartanu; jednakże produkt ten był bezpiecznie stosowany z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, takimi jak beta-adrenolityki, antagoniści kanału wapniowego o przedłużonym działaniu i tiazydowe leki moczopędne. Wcześniejsze leczenie dużymi dawkami leków moczopędnych może spowodować zmniejszenie objętości krwi i ryzyko wystąpienia niedociśnienia tętniczego podczas rozpoczynania leczenia produktem Sabervel (patrz punkt 4.4).

Dane badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1)

Produkty uzupełniające potas i leki moczopędne oszczędzające potas: z doświadczeń ze stosowaniem innych leków działających na układ renina-angiotensyna wynika, że jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas, produktów uzupełniających potas, zamienników soli kuchennej zawierających potas lub innych leków, które mogą zwiększyć stężenie potasu w surowicy (np. heparyna), może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy i dlatego nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Lit: donoszono o występowaniu przemijającego zwiększenia stężenia litu w surowicy i jego toksyczności podczas jednoczesnego podawania litu z inhibitorami konwertazy angiotensyny. Bardzo rzadko donoszono o podobnym działaniu w przypadku stosowania irbesartanu. Dlatego nie zaleca się jednoczesnego stosowania tych leków (patrz punkt 4.4). Jeśli takie skojarzenie leków jest konieczne, zaleca się staranne kontrolowanie stężenia litu w surowicy.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne: w przypadku jednoczesnego podawania antagonistów angiotensyny II z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi [tj. selektywne inhibitory COX-2, kwas acetylosalicylowy (>3 g/dobę) i nieselektywne NLPZ] może wystąpić osłabienie efektu przeciwnadciśnieniowego. Podobnie jak w przypadku inhibitorów ACE, jednoczesne stosowanie antagonistów angiotensyny II i NLPZ może zwiększać ryzyko pogorszenia czynności nerek, w tym ostrej niewydolności nerek oraz może prowadzić do wzrostu stężenia potasu w surowicy, szczególnie u pacjentów z nieprawidłową czynnością nerek. To skojarzenie należy stosować z ostrożnością, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawadniani, a także należy rozważyć monitorowanie czynności nerek po rozpoczęciu równoczesnej terapii oraz okresowo w późniejszym czasie.

Informacje dodatkowe na temat interakcji irbesartanu: w badaniach klinicznych hydrochlorotiazyd nie wpływa na farmakokinetykę irbesartanu. Irbesartan jest metabolizowany głównie przez CYP2C9, a w mniejszym stopniu ulega glukuronidacji. Nie stwierdzono znamiennych farmakokinetycznych ani farmakodynamicznych interakcji po jednoczesnym stosowaniu irbesartanu i warfaryny, leku metabolizowanego przez CYP2C9. Nie badano wpływu induktorów CYP2C9, takich jak ryfampicyna, na farmakokinetykę irbesartanu. Farmakokinetyka digoksyny nie zmieniła się po podaniu irbesartanu.

#### 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

##### Ciąża:

Nie zaleca się stosowania AIIRAs w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie AIIRAs jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są ostateczne; nie można jednak wykluczyć

niewielkiego zwiększenia ryzyka. Mimo że nie ma danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka związanego z antagonistami receptora angiotensyny II, z tą grupą leków mogą wiązać się podobne zagrożenia. U pacjentek planujących ciążę należy zastosować leki przeciwnadciśnieniowe, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży, chyba że niezbędna jest kontynuacja leczenia antagonistą receptora angiotensyny II. Po stwierdzeniu ciąży leczenie antagonistami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i w razie potrzeby rozpocząć inne leczenie.

Wiadomo, że narażenie na działanie antagonisty receptora angiotensyny II w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje działanie toksyczne dla płodu (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3).

Jeżeli do narażenia na działanie antagonistów receptora angiotensyny II doszło od drugiego trymestru ciąży, zaleca się badanie ultrasonograficzne nerek i czaszki.

Noworodki, których matki przyjmowały antagonistów receptora angiotensyny II, należy ściśle obserwować za względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

### Karmienie piersią:

Z powodu braku informacji dotyczących stosowania produktu Sabervel w trakcie karmienia piersią, nie zaleca się jego stosowania w tym okresie. W trakcie karmienia piersią, w szczególności noworodków i dzieci urodzonych przedwcześnie, zaleca się stosowanie innych produktów mających lepszy profil bezpieczeństwa.

Nie wiadomo, czy irbesartan lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego.

Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych/toksykologicznych dotyczących szczurów stwierdzono przenikanie irbesartanu lub jego metabolitów do mleka (szczegóły patrz punkt 5.3).

### Płodność

Irbesartan nie miał wpływu na płodność leczonych szczurów oraz ich potomstwa do wielkości dawek wywołujących pierwsze objawy toksyczności u rodzica (patrz punkt 5.3).

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Na podstawie właściwości farmakodynamicznych, jest mało prawdopodobne, żeby irbesartan wywierał wpływ na tę zdolność. W przypadku prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn należy wziąć pod uwagę, że w czasie leczenia mogą wystąpić zawroty głowy i uczucie znużenia.

## **4.8 Działania niepożądane**

W badaniach kontrolowanych placebo u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, całkowita częstość występowania zdarzeń niepożądanych nie różniła się pomiędzy grupą otrzymującą irbesartan (56,2%) i grupą otrzymującą placebo (56,5%). Przypadki przerwania leczenia z powodu klinicznych lub laboratoryjnych zdarzeń niepożądanych były mniej częste u pacjentów leczonych irbesartanem (3,3%), niż w grupie otrzymującej placebo (4,5%). Częstość występowania zdarzeń niepożądanych nie była zależna od dawki (w zalecanym przedziale dawek), płci, wieku, rasy ani czasu trwania leczenia.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą z mikroalbuminurią i prawidłową czynnością nerek, donoszono o występowaniu ortostatycznych zawrotów głowy i hipotonii ortostatycznej u 0,5% pacjentów (tj. niezbyt często), ale częściej niż w grupie placebo.

W poniższej tabeli zebrano działania niepożądane stwierdzone w badaniach kontrolowanych placebo, w których 1965 pacjentów otrzymywało irbesartan. Gwiazdką (\*) oznaczono dodatkowe działania niepożądane występujące u >2% pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą ze współistniejącą przewlekłą niewydolnością nerek oraz jawnym białkomoczem i występujące częściej niż w grupie



placebo.

Częstość występowania działań niepożądanych, wymienionych poniżej, jest określona przy użyciu następującej konwencji: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ). Dla każdej częstości, działania niepożądane przedstawione są w kolejności zgodnej ze zmniejszającą się ich ciężkością.

Wymieniono również dodatkowe działania niepożądane zgłoszone po wprowadzeniu do obrotu. Pochodzą one ze zgłoszeń spontanicznych.

Zaburzenia układu immunologicznego:

Nieznana: reakcje nadwrażliwości, takie jak: obrzęk naczynioruchowy, wysypka, pokrzywka

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Nieznana: hiperkaliemia

Zaburzenia układu nerwowego:

Często: zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, ortostatyczne zawroty głowy\*

Nieznana: zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, bóle głowy

Zaburzenia ucha i błędnika:

Nieznana: szumy uszne

Zaburzenia serca:

Niezbyt często: tachykardia

Zaburzenia naczyniowe:

Często: niedociśnienie ortostatyczne\*

Niezbyt często: nagłe zaczerwienienie twarzy

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Niezbyt często: kaszel

Zaburzenia żołądka i jelit:

Często: nudności/wymioty

Niezbyt często: biegunka, niestrawność/zgaga

Nieznana: zaburzenia smaku

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Niezbyt często: żółtaczka

Nieznana: zapalenie wątroby, nieprawidłowa czynność wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Nieznana: leukocyto-klastyczne zapalenie naczyń krwionośnych

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Często: ból mięśniowo-szkieletowy\*

Nieznana: ból stawów, ból mięśni (w pewnych przypadkach związane ze zwiększeniem aktywności kinazy kreatynowej w osoczu), kurcze mięśni

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

Nieznana: zaburzenie czynności nerek, w tym przypadki niewydolności nerek u pacjentów z czynnikami ryzyka (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:

Niezbyt często: zaburzenia czynności seksualnych

### Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Często: zmęczenie  
Niezbędnie często: ból w klatce piersiowej

### Badania diagnostyczne:

Bardzo często: Hiperkaliemia\* wystąpiła częściej u pacjentów z cukrzycą leczonych irbesartanem niż otrzymujących placebo. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą z mikroalbuminurią i prawidłową czynnością nerek, hiperkaliemia ( $\geq 5,5$  mEq/l) wystąpiła u 29,4% pacjentów w grupie otrzymującej 300 mg irbesartanu i u 22% pacjentów w grupie otrzymującej placebo. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą z przewlekłą niewydolnością nerek i jawnym białkomoczem, hiperkaliemia ( $\geq 5,5$  mEq/l) wystąpiła u 46,3% pacjentów w grupie otrzymującej irbesartan i u 26,3% pacjentów w grupie placebo.

Często: często obserwowano znaczące zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej w osoczu (1,7%) u pacjentów leczonych irbesartanem. Ani jeden z tych przypadków nie miał związku ze zidentyfikowanymi klinicznie zaburzeniami mięśniowo-szkieletowymi. Zmniejszenie stężenia hemoglobiny\*, które nie było znaczące klinicznie, obserwowano u 1,7% nadwrażliwych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i zaawansowaną chorobą nerek na tle cukrzycowym leczonych irbesartanem

### Dzieci i młodzież:

W 3 tygodniowej fazie prowadzonego metodą podwójnej ślepej próby, randomizowanego badania klinicznego obejmującego 318 przypadków nadciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży, w wieku od 6 do 16 roku życia, występowały następujące działania niepożądane: ból głowy (7,9%), niedociśnienie tętnicze krwi (2,2%), zawroty głowy (1,9%), kaszel (0,9%). W 26 tygodniowej otwartej fazie tego badania, najczęstszymi odchyleniami od normy w zakresie wyników badań laboratoryjnych było zwiększenie stężenia kreatyniny (6,5%) i zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej u 2% dzieci.

## **4.9 Przedawkowanie**

Ekspozycja dorosłych pacjentów na dawki do 900 mg/dobę przez 8 tygodni nie ujawniła działania toksycznego. Do najbardziej prawdopodobnych objawów, których można spodziewać się po przedawkowaniu produktu, należy niedociśnienie tętnicze i tachykardia; możliwe jest także wystąpienie bradykardii po przedawkowaniu. Nie są dostępne specyficzne informacje dotyczące leczenia przedawkowania produktu Sabervel. Pacjent powinien być dokładnie obserwowany i należy zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące. Sugerowane postępowanie obejmuje wywołanie wymiotów i(lub) płukanie żołądka. W leczeniu przedawkowania może być przydatne podanie węgla aktywowanego. Irbesartan nie jest usuwany z organizmu przez hemodializę.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści angiotensyny II, produkty proste  
kod ATC C09C A04.

Mechanizm działania: Irbesartan jest silnym, aktywnym po podaniu doustnym, selektywnym antagonistą receptora angiotensyny II (typ  $AT_1$ ). Uważa się, że irbesartan blokuje wszystkie działania angiotensyny II poprzez receptor  $AT_1$ , niezależnie od źródła lub drogi syntezy angiotensyny II. Selektywny antagonizm wobec receptorów angiotensyny II ( $AT_1$ ) powoduje zwiększenie stężenia w osoczu reniny i angiotensyny II oraz zmniejszenie stężenia aldosteronu w osoczu. Irbesartan, w dawkach terapeutycznych, nie wpływa znacząco na stężenie potasu w osoczu. Irbesartan nie hamuje działania ACE (kinaza-II), enzymu, który wytwarza angiotensynę-II oraz rozkłada bradykininę do nieczynnych metabolitów.

Irbesartan nie wymaga aktywacji metabolicznej do swojej aktywności.

#### Skuteczność kliniczna:

##### Nadciśnienie tętnicze

Irbesartan obniża ciśnienie tętnicze krwi, wywołując jednocześnie niewielkie zmiany częstości akcji serca. Podczas podawania produktu raz na dobę istnieje zależność pomiędzy obniżeniem ciśnienia krwi a dawką, z tendencją do osiągnięcia stężenia w stanie stacjonarnym podczas stosowania dawek większych niż 300 mg. Dawki 150-300 mg, podawane jeden raz na dobę, obniżają ciśnienie tętnicze krwi w pozycji stojącej lub siedzącej, mierzone w okresie najmniejszej aktywności produktu (tj. 24 godziny od podania dawki) średnio o 8-13/5-8 mmHg (skurczowe/rozkurczowe) więcej niż w grupie placebo.

Największe obniżenie ciśnienia krwi występuje w ciągu 3-6 godzin od podania irbesartanu, a działanie obniżające ciśnienie utrzymuje się przez co najmniej 24 godziny. Po upływie 24 godzin, obniżenie ciśnienia krwi wynosiło 60-70% odpowiedniego maksymalnego obniżenia ciśnienia rozkurczowego i skurczowego, występującego podczas stosowania zalecanych dawek. Podawanie dawki 150 mg raz na dobę powodowało podobne działanie w okresie najmniejszej aktywności produktu i średnio w ciągu 24 godzin, jak podanie tej samej dawki całkowitej w dwóch dawkach na dobę.

Hipotensyjne działanie irbesartanu występuje wyraźnie w ciągu 1-2 tygodni, największa skuteczność występuje w ciągu 4-6 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Przeciwnadciśnieniowe działanie produktu utrzymuje się podczas długotrwałego podawania. Po odstawieniu produktu ciśnienie krwi stopniowo powraca do wartości początkowych. Nie obserwowano nadciśnienia z odbicia.

Działania obniżające ciśnienie krwi irbesartanu i tiazydowych leków moczopędnych sumują się. U pacjentów, u których po zastosowaniu irbesartanu w monoterapii nie wystąpiło zadowalające obniżenie ciśnienia krwi dodanie małej dawki hydrochlorotiazydu (12,5 mg) do irbesartanu raz na dobę, powoduje dalsze, skorygowane względem placebo, obniżenie ciśnienia mierzonego w okresie najmniejszej aktywności leku o 7-10/3-6 mm Hg (skurczowe/rozkurczowe).

Skuteczność irbesartanu nie zależy od wieku ani płci. Podobnie jednak jak w przypadku innych leków wpływających na układ renina-angiotensyna, pacjenci z nadciśnieniem tętniczym należący do rasy czarnej, słabiej odpowiadają na irbesartan stosowany w monoterapii. Podczas jednoczesnego podawania irbesartanu z hydrochlorotiazydem w małej dawce (np. 12,5 mg na dobę), u pacjentów rasy czarnej działanie przeciwnadciśnieniowe jest zbliżone do obserwowanego u pacjentów rasy białej. Nie stwierdzono klinicznie istotnego wpływu na stężenie kwasu moczowego w surowicy ani na jego wydalanie z moczem.

##### Dzieci i młodzież

Obniżanie ciśnienia tętniczego krwi po zastosowaniu dawek docelowych irbesartanu dobranych na poziomie 0,5 mg/kg (mała), 1,5 mg/kg (średnia) i 4,5 mg/kg (duża) było oceniane w grupie dzieci i młodzieży, w wieku od 6 do 16 roku życia, przez okres trzech tygodni u 318 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lub występującymi czynnikami ryzyka (cukrzyca, wywiad rodzinny w kierunku nadciśnienia tętniczego). W końcu okresu tych trzech tygodni średnie obniżenie, w stosunku do wartości wyjściowej, pierwszorzędowej zmiennej skuteczności, skurczowego ciśnienia tętniczego krwi w pozycji siedzącej (ang. seated systolic blood pressure, SeSBP), mierzonego w okresie najmniejszej aktywności produktu, wynosiło 11,7 mmHg (dla dawki małej), 9,3 mmHg (dla dawki średniej), 13,2 mmHg (dla dawki dużej). Istotna różnica pomiędzy poszczególnymi dawkami nie była widoczna. Uśredniona zmiana rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi w pozycji siedzącej (ang. seated diastolic blood pressure, SeDBP), mierzonego w okresie najmniejszej aktywności produktu, wynosiła: 3,8 mmHg (dla dawki małej), 3,2 mmHg (dla dawki średniej), 5,6 mmHg (dla dawki dużej). W ciągu następnych dwóch tygodni, pacjenci, na zasadzie randomizacji, zostali ponownie włączeni albo do grupy otrzymującej lek albo placebo. U pacjentów otrzymujących placebo obserwowano zwiększenie SeSBP i SeDBP o 2,4 oraz 2,0 mmHg w porównaniu do zmian, odpowiednio, o +0,1 oraz -0,3 mmHg u pacjentów z grup otrzymujących wszystkie trzy dawki irbesartanu (patrz punkt 4.2).

##### Nadciśnienie tętnicze i cukrzyca typu 2 ze współistniejącą chorobą nerek

„Badanie Irbesartanu w Nefropatii Cukrzycowej” (ang. "Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial", IDNT) pokazuje, że irbesartan spowalnia postęp choroby nerek u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i jawną proteinurią. IDNT było podwójnie ślepe, kontrolowanym badaniem,

oceniającym zachorowalność i śmiertelność, w którym porównywano irbesartan, amlodypinę i placebo. U 1715 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, z cukrzycą typu 2, proteinurią >900 mg/dobę i stężeniem kreatyniny w surowicy w zakresie 1,0-3,0 mg/dl, badano długotrwały wpływ (średnio 2,6 roku) irbesartanu na postęp choroby nerek i śmiertelność, niezależnie od przyczyny. Pacjentom stopniowo zwiększano dawkę irbesartanu od 75 mg do dawki podtrzymującej 300 mg, dawkę amlodypiny od 2,5 mg do 10 mg lub podawano placebo, jako tolerowane. Pacjenci ze wszystkich leczonych grup otrzymywali typowo od 2 do 4 leków przeciwnadciśnieniowych (np. leki moczopędne, beta-adrenolityki, alfa-adrenolityki) w celu osiągnięcia docelowego ciśnienia tętniczego krwi  $\leq 135/85$  mmHg lub zmniejszenia ciśnienia skurczowego o 10 mmHg, w przypadku gdy początkowe ciśnienie skurczowe wynosiło >160 mmHg. U sześćdziesięciu procent (60%) pacjentów z grupy placebo uzyskano te docelowe wartości ciśnienia tętniczego krwi, natomiast ten odsetek wyniósł 76% u pacjentów otrzymujących irbesartan i 78% w grupie amlodypiny. Irbesartan znacząco zmniejszał względne ryzyko wystąpienia pierwotnego złożonego punktu końcowego, na który się składały: podwojenia stężenia kreatyniny w surowicy, końcowe stadium choroby nerek lub śmiertelność, niezależnie od jej przyczyny. U około 33% pacjentów z grupy otrzymującej irbesartan wystąpił powyższy pierwotny złożony punkt końcowy, w porównaniu z 39% w grupie placebo i 41% w grupie amlodypiny [względne zmniejszenie ryzyka o 20% w porównaniu z placebo ( $p = 0,024$ ) i o 23% w porównaniu z amlodypiną ( $p = 0,006$ )]. Podczas analizowania poszczególnych składowych pierwotnego złożonego punktu końcowego, nie stwierdzono wpływu na ogólną śmiertelność, zaobserwowano, pozytywną tendencję w zmniejszeniu wystąpienia końcowego stadium choroby nerek oraz znamienne zmniejszenie przypadków podwojonego stężenia kreatyniny w surowicy.

Podgrupy pacjentów zgodne pod względem płci, rasy, wieku, czasu trwania cukrzycy, początkowych wartości ciśnienia tętniczego krwi, stężenia kreatyniny w surowicy i stopnia wydalania albumin z moczem były oceniane pod kątem skuteczności leczenia. W podgrupach kobiet i pacjentów rasy czarnej, które stanowiły odpowiednio 32% i 26% ogólnej populacji biorącej udział w badaniu, nie stwierdzono korzystnego wpływu na nerki, chociaż przedział ufności tego nie wyklucza. W przypadku drugorzędowego punktu końcowego, obejmującego śmiertelne i niekończące się zgonem zdarzenia sercowo-naczyniowe, nie było różnic pomiędzy trzema grupami w ogólnej populacji, chociaż obserwowano zwiększenie częstości występowania niekończących się śmiercią zawałów mięśnia sercowego u kobiet i zmniejszenie częstości niekończących się śmiercią zawałów mięśnia sercowego u mężczyzn w grupie leczonej irbesartanem w porównaniu do grupy, w której podstawowym postępowaniem było podawanie placebo. Zwiększenie częstości występowania nie kończących się śmiercią zawałów mięśnia sercowego i udarów obserwowano u kobiet otrzymujących jako podstawowe leczenie irbesartan w porównaniu do pacjentów, u których podstawowym leczeniem była amlodypina, podczas gdy częstość hospitalizacji z powodu niewydolności serca zmniejszyła się w ogólnej populacji. Jednakże nie ustalono odpowiedniego wyjaśnienia tych danych u kobiet.

Badanie kliniczne „Wpływ Irbesartanu na Mikroalbuminurię u Pacjentów z Nadciśnieniem Tętniczym i Cukrzycą typu 2” (ang. “Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus, IRMA 2”) pokazuje, że irbesartan w dawce 300 mg opóźnia wystąpienie jawnej proteinurii u pacjentów z mikroalbuminurią. IRMA 2 było badaniem kontrolowanym placebo, z użyciem podwójnie ślepej próby, oceniającym zachorowalność u 590 pacjentów z cukrzycą typu 2, mikroalbuminurią (30-300 mg/dobę) i prawidłową czynnością nerek (stężenie kreatyniny w surowicy  $\leq 1,5$  mg/dl u mężczyzn i  $<1,1$  mg/dl u kobiet). W badaniu oceniano długotrwały wpływ (2 lata) irbesartanu na progresję zaburzeń nerkowych prowadzących do wystąpienia klinicznej (jawnej) proteinurii (wydalanie albumin z moczem (UAER) >300 mg/dobę i zwiększenia UAER o co najmniej 30% w stosunku do wartości początkowych). Wartość docelowego ciśnienia tętniczego krwi ustalono na  $\leq 135/85$  mmHg. Pacjenci, jeżeli zachodziła taka konieczność, otrzymywali dodatkowe leki przeciwnadciśnieniowe (z wyłączeniem inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II i antagonistów kanału wapniowego pochodnych dihydropirydyny) w celu osiągnięcia docelowego ciśnienia tętniczego krwi. Podczas gdy we wszystkich leczonych grupach uzyskano podobne wartości ciśnienia tętniczego krwi, mniej osób w grupie otrzymującej irbesartan w dawce 300 mg (5,2%), w porównaniu do grupy placebo (14,9%) lub grupy otrzymującej irbesartan w dawce 150 mg (9,7%), osiągnęło punkt końcowy jawnej proteinurii, wykazując dla większej dawki względne zmniejszenie ryzyka o 70% w porównaniu z placebo ( $p = 0,0004$ ). Podczas trzech pierwszych miesięcy leczenia nie obserwowano towarzyszącej poprawy w szybkości filtracji kłębuszkowej (glomerular filtration rate,

GFR). Zwolnienie progresji prowadzącej do klinicznej proteinurii było widoczne po trzech miesiącach i utrzymywało się przez okres ponad 2 lat. Regresja do normoalbuminurii (<30 mg/dobę) występowała częściej w grupie otrzymującej irbesartan w dawce 300 mg (34%) niż w grupie placebo (21%).

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. ONgoing Telmista<sup>1</sup>artan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) badały jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych. Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Badanie ALTITUDE (ang. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz/lub z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Irbesartan dobrze wchłania się po podaniu doustnym: jego bezwzględną dostępność biologiczną określono w badaniach klinicznych na około 60-80%. Jednoczesne spożywanie pokarmu nie wpływa znacząco na biodostępność irbesartanu. Wiązanie z białkami osocza wynosi około 96%, z nieistotnym wiązaniem z elementami morfotycznymi krwi. Objętość dystrybucji wynosi 53-93 litry. Po doustnym lub dożylnym podaniu irbesartanu znakowanego <sup>14</sup>C, 80-85% radioaktywności stwierdzanej w osoczu krwi krążącej przypadało na nie zmieniony irbesartan. Irbesartan jest metabolizowany w wątrobie przez sprzęganie z kwasem glukuronowym i utlenianie. Głównym jego metabolitem krążącym we krwi jest glukuronid irbesartanu (około 6%). Badania in vitro wskazują, że irbesartan jest głównie utleniany przez enzym CYP2C9 cytochromu P450; izoenzym CYP3A4 ma nieistotny wpływ.

Farmakokinetyka irbesartanu jest liniowa i proporcjonalna do dawki w zakresie dawek od 10 do 600 mg. W dawkach większych niż 600 mg (dwukrotność maksymalnej zalecanej dawki) obserwowano proporcjonalne, ale mniejsze zwiększenie wchłaniania po doustnym podaniu; mechanizm tego zjawiska jest nieznany. Maksymalne stężenie w osoczu jest osiągane po upływie 1,5-2 godzin po podaniu doustnym. Klirens całkowity i klirens nerkowy wynoszą odpowiednio 157-176 i 3-3,5 ml/min. Końcowy okres połowicznej eliminacji irbesartanu wynosi 11-15 godzin. Stężenie produktu w osoczu w stanie stacjonarnym jest osiągane w ciągu 3 dni od rozpoczęcia podawania raz na dobę. Podczas wielokrotnego podawania produktu raz na dobę obserwuje się jego ograniczoną (<20%) kumulację w osoczu. W badaniu obserwowano nieco większe stężenia irbesartanu w osoczu u pacjentów płci żeńskiej z nadciśnieniem tętniczym. Jednakże nie było różnic w okresie półtrwania i kumulacji irbesartanu. U pacjentów płci żeńskiej nie jest konieczne dostosowanie dawkowania. Wartości AUC i C<sub>max</sub> irbesartanu były również nieco większe u osób w podeszłym wieku (≥65 lat), niż u osób młodych (18-40 lat). Jednocześnie końcowy okres półtrwania był nieznaczaco zmieniony. Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku.

Irbesartan i jego metabolity są wydalone zarówno z żółcią, jak i przez nerki. Zarówno po doustnym jak i dożylnym (iv.) podaniu irbesartanu znakowanego  $^{14}\text{C}$ , około 20% radioaktywności jest odzyskiwane w moczu, a reszta w kale. Mniej niż 2% dawki jest wydalone w moczu jako niezmieniony irbesartan.

#### Dzieci i młodzież

Farmakokinetyka irbesartanu była oceniana u 23 dzieci z nadciśnieniem tętniczym, po podaniu pojedynczej i wielokrotnych dawek dobowych irbesartanu (2 mg/kg), do maksymalnej dawki dobowej 150 mg, podawanej przez cztery tygodnie. Spośród tych 23 dzieci ocena 21 mogła zostać przeprowadzona dla porównania z farmakokinetyką osób dorosłych (dwanaścioro dzieci w wieku ponad 12 lat, dziewięcioro pomiędzy 6 i 12 rokiem życia). Wyniki wykazały, że  $C_{\text{max}}$ , AUC i wartości klirensu były porównywalne z tymi obserwowanymi u pacjentów dorosłych otrzymujących 150 mg irbesartanu na dobę. Po powtarzanym dawkowaniu, raz na dobę, obserwowano ograniczone gromadzenie irbesartanu w osoczu (18%).

Zaburzenie czynności nerek: u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek lub poddawanych hemodializie, parametry farmakokinetyczne irbesartanu są nieznaczaco zmienione. Irbesartan nie jest usuwany przez hemodializę.

Zaburzenie czynności wątroby: u pacjentów z łagodną do umiarkowanej marskością wątroby, parametry farmakokinetyczne irbesartanu są nieznaczaco zmienione. Nie przeprowadzono badań u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Brak danych wskazujących na toksyczność ogólnoustrojową, jak i narządową irbesartanu w dawkach istotnych klinicznie. W przedklinicznych badaniach bezpieczeństwa stwierdzono, że duże dawki irbesartanu ( $\geq 250$  mg/kg/dobę u szczurów i  $\geq 100$  mg/kg/dobę u makaków) powodowały zmniejszenie parametrów krwinek czerwonych (erytrocyty, hemoglobina, hematokryt). Bardzo duże dawki ( $\geq 500$  mg/kg/dobę) irbesartanu powodowały u szczurów i makaków zmiany zwyrodnieniowe w nerkach (takie jak śródmiąższowe zapalenie nerek, poszerzenie kanalików nerkowych, nacieki z bazofilów w kanalikach nerkowych, zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w osoczu) i uważa się, że są one wtórne w stosunku do przeciwnadciśnieniowego działania produktu, które powoduje zmniejszenie przepływu przez nerki. Ponadto, irbesartan powodował rozrost/przerost komórek aparatu przykłębuszkowego (u szczurów w dawce  $\geq 90$  mg/kg/dobę, u makaków w dawce  $\geq 10$  mg/kg/dobę). Wszystkie te zmiany uznano za skutek farmakologicznego działania irbesartanu. Dla terapeutycznych dawek irbesartanu stosowanych u ludzi, rozrost/przerost komórek aparatu przykłębuszkowego nerek wydaje się nie mieć żadnego odniesienia.

Nie było dowodów na mutagenność, klastrogenność ani rakotwórczość.

W badaniach na szczurach płci męskiej i żeńskiej nie obserwowano wpływu na płodność oraz wydajność rozmnażania, nawet po podaniu dawek doustnych irbesartanu powodujących pewne objawy toksyczności u rodzica (od 50 do 650 mg/kg/dobę), w tym zgon po największych dawkach. Nie odnotowano znaczącego działania na liczbę ciałek żółtych, implantacji zarodka lub żywych płodów. Irbesartan nie miał wpływu na przeżycie, rozwój ani rozmnażanie potomstwa. Badania na zwierzętach wskazują, że znakowany izotopowo irbesartan jest wykrywany w płodach szczura i królika. Irbesartan przenika do mleka karmiących szczurów.

Badania na zwierzętach z irbesartanem wykazały przemijające działanie toksyczne (poszerzenie miedniczek nerkowych, wodniak moczowodu lub obrzęk podskórny) u szczurzych płodów, które ustępowało po porodzie. U królików, poronienia lub wczesne resorpcje płodów notowano po dawkach powodujących znaczącą toksyczność u matek, włącznie ze śmiertelnością. Nie obserwowano działania teratogenne u szczura i królika.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna

Celuloza mikrokrystaliczna

Kroskarmeloza sodowa

Krzemionka koloidalna bezwodna

Hypromeloza

Magnezu stearynian

Otoczka:

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek (E171)

Makrogol 400

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

4 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Pudełko tekturowe zawierające 28, 56, 90 lub 98 tabletek powlekanych w blisterze PVC/PVDC-Aluminium/PVDC.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pharmathen S.A.

6, Dervenakion str.,

153 51 Pallini

Attiki, Grecja

Tel.: +30 210 66 65 067

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/12/765/005

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

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu : 13 kwietnia 2012

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu



## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

## **A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy(ów) odpowiedzialnego(ych) za zwolnienie serii

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

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

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, by system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, przedstawiony w module 1.8.1 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, był zorganizowany i prawidłowo funkcjonował przed dopuszczeniem i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

Plan Zarządzania Ryzykiem (RMP)

Nie dotyczy.

PSUR

Kalendarz składania raportu o bezpieczeństwie (PSUR) powinien być zgodny z kalendarzem składania PSUR produktu referencyjnego.

## **• WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU**

Nie dotyczy.

### **ANEKS III**

#### **OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Sabervel 75 mg tabletki powlekane  
irbesartan

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)**

Każda tabletka zawiera 75 mg irbesartan

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: zawiera także laktozę jednowodną  
Patrz ulotka

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

28 tabletki powlekane  
56 tabletki powlekane  
90 tabletki powlekane  
98 tabletki powlekane

**5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Podanie doustne. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA****10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Sabervel 75 mg

|                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------|

|                                      |
|--------------------------------------|
| <b>1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO</b> |
|--------------------------------------|

Sabervel 75 mg tabletki powlekane  
irbesartan

|                                           |
|-------------------------------------------|
| <b>2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO</b> |
|-------------------------------------------|

Pharmathen S.A.

|                           |
|---------------------------|
| <b>3. TERMIN WAŻNOŚCI</b> |
|---------------------------|

Termin ważności

|                       |
|-----------------------|
| <b>4. NUMER SERII</b> |
|-----------------------|

Nr serii

|                |
|----------------|
| <b>5. INNE</b> |
|----------------|

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Sabervel 150 mg tabletki powlekane  
irbesartan

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)**

Każda tabletka zawiera 150 mg irbesartan

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: zawiera także laktozę jednowodną  
Patrz ulotka

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

28 tabletki powlekane  
56 tabletki powlekane  
90 tabletki powlekane  
98 tabletki powlekane

**5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Podanie doustne. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA****10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**



**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Sabervel 150 mg

|                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------|

|                                      |
|--------------------------------------|
| <b>1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO</b> |
|--------------------------------------|

Sabervel 150 mg tabletki powlekane  
irbesartan

|                                           |
|-------------------------------------------|
| <b>2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO</b> |
|-------------------------------------------|

Pharmathen S.A.

|                           |
|---------------------------|
| <b>3. TERMIN WAŻNOŚCI</b> |
|---------------------------|

Termin ważności

|                       |
|-----------------------|
| <b>4. NUMER SERII</b> |
|-----------------------|

Nr serii

|                |
|----------------|
| <b>5. INNE</b> |
|----------------|

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Sabervel 300 mg tabletki powlekane  
irbesartan

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)**

Każda tabletka zawiera 300 mg irbesartan

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: zawiera także laktozę jednowodną  
Patrz ulotka

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

28 tabletki powlekane  
56 tabletki powlekane  
90 tabletki powlekane  
98 tabletki powlekane

**5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Podanie doustne. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA****10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Sabervel 300 mg

|                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------|

|                                      |
|--------------------------------------|
| <b>1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO</b> |
|--------------------------------------|

Sabervel 300 mg tabletki powlekane  
irbesartan

|                                           |
|-------------------------------------------|
| <b>2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO</b> |
|-------------------------------------------|

Pharmathen S.A.

|                           |
|---------------------------|
| <b>3. TERMIN WAŻNOŚCI</b> |
|---------------------------|

Termin ważności

|                       |
|-----------------------|
| <b>4. NUMER SERII</b> |
|-----------------------|

Nr serii

|                |
|----------------|
| <b>5. INNE</b> |
|----------------|

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA**  
**Sabervel 75 mg tabletki powlekane**  
**irbesartan**

**Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym.
- Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

**Spis treści ulotki:**

1. Co to jest lek Sabervel i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Sabervel
3. Jak stosować lek Sabervel
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Sabervel
6. Inne informacje

**1. CO TO JEST LEK SABERVEL I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE**

Sabervel należy do grupy leków znanych jako antagoniści receptora angiotensyny II. Angiotensyna II jest substancją produkowaną w organizmie, która wiąże się z receptorami w naczyniach krwionośnych powodując ich zwężenie. Powoduje to zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi. Sabervel zapobiega wiązaniu się angiotensyny II z tymi receptorami, powodując rozszerzenie naczyń krwionośnych i obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. Sabervel spowalnia pogarszanie się czynności nerek u pacjentów z wysokim ciśnieniem tętniczym krwi i cukrzycą typu 2.

Sabervel jest stosowany u dorosłych pacjentów:

- w leczeniu wysokiego ciśnienia tętniczego krwi (*pierwotne nadciśnienie tętnicze*)
- w celu ochrony nerek u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą typu 2 i u których występują laboratoryjne oznaki zaburzonej czynności nerek.

**2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU SABERVEL**

**Kiedy nie stosować leku Sabervel**

- jeśli pacjent ma **uczulenie** (nadwrażliwość) na irbesartan lub którykolwiek z pozostałych składników leku Sabervel
- jeśli pacjentka jest w **ciąży trwającej dłużej niż 3 miesiące**. (Lepiej unikać stosowania leku Sabervel również we wczesnym okresie ciąży - patrz punkt „Ciąża”)
- jeśli pacjent ma cukrzycę lub zaburzenia czynności nerek i jest leczony lekiem obniżającym ciśnienie krwi zawierającym aliskiren.

**Ostrzeżenia i środki ostrożności**

**Należy poinformować lekarza prowadzącego**, gdy jedno z poniższych stwierdzeń odnosi się do pacjenta:

- występują **intensywne wymioty lub biegunka**
- występują **problemy z nerkami**
- występują **problemy z sercem**
- lek Sabervel stosowany jest z powodu **choroby nerek spowodowanej cukrzycą**. W takim przypadku lekarz może regularnie przeprowadzać badania krwi, szczególnie dotyczy to badania stężenia potasu we krwi w przypadku złej czynności nerek

- pacjent **będzie operowany** lub będą zastosowane **leki do znieczulenia ogólnego**.
- jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z poniższych leków stosowanych w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi:
  - inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEI) (na przykład enalapryl, lizynopryl, ramipryl), w szczególności jeśli pacjent ma zaburzenia czynności nerek związane z cukrzycą.
  - aliskiren.

Lekarz prowadzący może monitorować czynność nerek, ciśnienie krwi oraz stężenie elektrolitów (np. potasu) we krwi w regularnych odstępach czasu.

Patrz także informacje pod nagłówkiem „Kiedy nie <przyjmować> <stosować> <leku> Sabervel<:>”

Lekarz prowadzący musi zostać poinformowany o podejrzeniu (lub planowaniu) ciąży. Nie zaleca się stosowania leku Sabervel we wczesnym okresie ciąży i nie należy przyjmować leku, jeśli pacjentka jest w ciąży trwającej dłużej niż 3 miesiące, ponieważ podawany w tym okresie może być bardzo szkodliwy dla dziecka (patrz punkt „Ciąża”).

### **Stosowanie u dzieci**

Leku nie należy stosować u dzieci i młodzieży (poniżej 18 lat) ponieważ nie określono w pełni jego bezpieczeństwa i skuteczności.

### **Sabervel a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Lekarz prowadzący być może będzie musiał zmienić dawkę i (lub) zastosować inne środki ostrożności:

Jeśli pacjent przyjmuje inhibitor ACE lub aliskiren (patrz także informacje pod nagłówkiem „Kiedy nie <przyjmować> <stosować> <leku> Sabervel<:>” oraz „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).

### **Może być niezbędne badanie krwi, jeśli pacjent przyjmuje:**

- preparaty uzupełniające potas
- zamienniki soli kuchennej zawierające potas
- leki hamujące utratę potasu (tak jak pewne leki moczopędne)
- leki zawierające lit.

Jeśli pacjent stosuje pewne leki przeciwbólowe, zwane niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, działanie irbesartanu może być zmniejszone.

### **Stosowanie leku Sabervel z jedzeniem i piciem**

Sabervel może być stosowany w czasie posiłku lub niezależnie od posiłków.

### **Ciąża i karmienie piersią**

#### **Ciąża**

Lekarz prowadzący musi zostać poinformowany o podejrzeniu (lub planowaniu) ciąży. Lekarz zwykle zaleci przerwanie stosowania leku Sabervel przed zajściem w ciążę lub gdy pacjentka dowie się, że jest

w ciąży i zaleci stosowanie innego leku zamiast leku Sabervel. Nie zaleca się stosowania leku Sabervel we wczesnym okresie ciąży i nie należy przyjmować leku, jeśli pacjentka jest w ciąży trwającej dłużej niż 3 miesiące, ponieważ stosowany po trzecim miesiącu ciąży może być bardzo szkodliwy dla dziecka.

### **Karmienie piersią**

Lekarz prowadzący musi zostać poinformowany, jeśli pacjentka jest w okresie karmienia piersią lub zamierza rozpocząć karmienie piersią. Sabervel nie jest zalecany do stosowania u matek w okresie



karmienia piersią. Lekarz prowadzący może zastosować inne leczenie, jeśli pacjentka zamierza karmić piersią, zwłaszcza noworodka lub wcześniaka.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie badano wpływu na prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn. Sabervel nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Jednakże, rzadko podczas leczenia wysokiego ciśnienia tętniczego krwi mogą wystąpić zawroty głowy lub uczucie zmęczenia. Jeśli objawy te wystąpią, należy porozmawiać z lekarzem przed przystąpieniem do prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

### **Ważne informacje o niektórych składnikach leku Sabervel**

**Sabervel zawiera laktozę.** Jeśli lekarz poinformował pacjenta o występowaniu u niego złej tolerancji niektórych cukrów (np. laktozy), powinien zwrócić się do lekarza zanim zastosuje ten lek.

## **3. JAK STOSOWAĆ LEK SABERVEL**

Sabervel należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

### **Sposób podawania**

Sabervel jest przeznaczony do **stosowania doustnego**. Tabletki należy połykać, popijając odpowiednią ilością płynu (np. szklanką wody). Sabervel można przyjmować niezależnie od posiłków. Należy starać się przyjmować dawkę dobową codziennie, o tej samej porze. Ważne, aby kontynuować leczenie lekiem Sabervel, dopóki lekarz nie zaleci innego postępowania.

- **Pacjenci z wysokim ciśnieniem tętniczym krwi**

Zazwyczaj stosowaną dawką jest 150 mg jeden raz na dobę. Dawka może zostać następnie zwiększona do 300 mg jeden raz na dobę, w zależności od uzyskanych wartości ciśnienia tętniczego krwi.

- **Pacjenci z wysokim ciśnieniem tętniczym krwi i cukrzycą typu 2 z chorobą nerek**

U pacjentów z wysokim ciśnieniem tętniczym krwi i cukrzycą typu 2, zalecana podtrzymująca dawka w leczeniu współistniejącej choroby nerek wynosi 300 mg jeden raz na dobę.

Lekarz może zalecić mniejsze dawki leku, zwłaszcza na początku leczenia u niektórych pacjentów, takich jak pacjenci poddani **hemodializie** oraz **osoby powyżej 75 roku życia**.

Maksymalne działanie obniżające ciśnienie krwi powinno być osiągnięte w ciągu 4-6 tygodni od rozpoczęcia leczenia.

### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Sabervel**

W razie przypadkowego zażycia za dużej ilości tabletek, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

### **Nie należy podawać leku Sabervel dzieciom**

Nie należy podawać leku Sabervel dzieciom poniżej 18 lat. W przypadku połknięcia kilku tabletek przez dziecko, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

### **Pominięcie zastosowania leku Sabervel**

W razie przypadkowego pominięcia dobowej dawki leku, należy przyjąć następną dawkę o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej, w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

## **4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE**

Jak każdy lek, Sabervel może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Niektóre z działań mogą być ciężkie i mogą wymagać pomocy medycznej.

Tak jak po innych podobnych lekach, u pacjentów przyjmujących irbesartan zgłaszano rzadkie przypadki skórnych reakcji nadwrażliwości (wysypka, pokrzywka), a także obrzęki twarzy, w okolicy warg i(lub) języka. W razie pojawienia się takich objawów lub wystąpienia trudności w oddychaniu należy **przerwać przyjmowanie leku Sabervel i natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym**.

Częstość występowania działań niepożądanych podanych poniżej została określona w następujący sposób:

Bardzo często: u co najmniej 1 na 10 pacjentów

Często: u co najmniej 1 na 100, ale rzadziej niż u 1 na 10 pacjentów

Niezbyt często: u co najmniej 1 na 1 000, ale rzadziej niż u 1 na 100 pacjentów

Do działań niepożądanych zgłaszanych w badaniach klinicznych u pacjentów leczonych irbesartanem należały:

- Bardzo często: zwiększone stężenie potasu, jeśli u pacjenta występuje wysokie ciśnienie tętnicze krwi i cukrzyca typu 2 z chorobą nerek.
- Często: zawroty głowy, nudności/wymioty, uczucie zmęczenia i zwiększenie aktywności enzymów określających czynność mięśni i serca (kinaza kreatynowa) w badaniu krwi. W badaniach klinicznych u pacjentów z wysokim ciśnieniem tętniczym krwi i cukrzycą typu 2, ze współistniejącą chorobą nerek zgłaszano także zawroty i niskie ciśnienie tętnicze krwi podczas wstawania z pozycji leżącej lub siedzącej, bóle stawów i mięśni oraz i zmniejszone stężenie białka (hemoglobiny) w krwinkach czerwonych.
- Niezbyt często: zwiększenie częstości pracy serca, uderzenia gorąca, kaszel, biegunka, niestrawność/zgaga, zaburzenia seksualne (problemy ze sprawnością seksualną), bóle w klatce piersiowej.

Pewne działania niepożądane były zgłaszane po wprowadzeniu leku z irbesartanem do obrotu. Do działań niepożądanych, których częstość występowania jest nieznana należą: uczucie wirowania, bóle głowy, zaburzenia smaku, dzwonienie w uszach, bolesne skurcze mięśni, bóle stawów i mięśni, zaburzenia czynności wątroby, zwiększenie stężenia potasu we krwi, zaburzenie czynności nerek i zapalenie małych naczyń krwionośnych głównie skóry (znane jako leukoplastyczne zapalenie naczyń krwionośnych ang. leukocytoclastic vasculitis). Odnotowano również niezbyt częste przypadki żółtaczk (zażółcenie skóry i(lub) białówek oczu).

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce.

## 5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK SABERVEL

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Sabervel po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. INNE INFORMACJE

### Co zawiera lek Sabervel

- Substancją czynną leku jest irbesartan. Każda tabletka leku Sabervel 75 mg zawiera 75 mg irbesartanu.
- Ponadto lek zawiera:  
Rdzeń tabletki: Laktoza jednowodna, Celuloza mikrokrystaliczna, Kroskarmeloza sodowa, Krzemionka koloidalna bezwodna, Hypromeloza, Magnezu stearynian  
Otoczka: Hypromeloza, Tytanu dwutlenek (E171), Makrogol 400

### Jak wygląda lek Sabervel i co zawiera opakowanie

Sabervel 75 mg tabletki powlekane są białe, wklęsłe, okrągłe o średnicy 7 mm.

Sabervel 75 mg tabletki powlekane pakowane są w blistry po 28, 56, 90 lub 98 tabletek powlekanych. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### Podmiot odpowiedzialny:

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

### Wytwórca:

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

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

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

### België/Belgique/Belgien

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

### Lietuva

Portfarma ehf.  
Tel: +354 534 4030

### България

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

### Luxembourg/Luxemburg

Portfarma ehf.  
Tel: +354 534 4030

### Česká republika

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

### Magyarország

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

### Danmark

Portfarma ehf.  
Tlf: +354 534 4030

### Malta

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

### Deutschland

Glenmark Arzneimittel GmbH

### Nederland

Glenmark Generics B.V.

Tel: +49 8142 44392 0

**Eesti (Estonia)**

Portfarma ehf.

Tel: +354 534 4030

**Ελλάδα**

Pharmathen Hellas S.A.

Τηλ: +30 210 66 04 300

**España**

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 65 067

**France**

Pharmathen S.A.

Tél: +30 210 66 65 067

**Hrvatska**

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 65 067

**Ireland**

Aspire Pharma Limited

Tel: +44(0)1730 234527

**Ísland**

Portfarma ehf.

Tel: +354 534 4030

**Italia**

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 65 067

**Κύπρος**

C.V. MEDILINE LTD

Τηλ: +357 25761699

**Latvija**

Portfarma ehf.

Tel: +354 534 4030

Tel: 0031 20 5226030

**Norge**

Pharmathen S.A.

Tlf: +30 210 66 65 067

**Österreich**

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 65 067

**Polska**

Pharmathen S.A.

Tel.: +30 210 66 65 067

**Portugal**

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 65 067

**România**

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 65 067

**Slovenija**

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 65 067

**Slovenska 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

**Data zatwierdzenia ulotki:**

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>

**ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA**  
**Sabervel 150 mg tabletki powlekane**  
**irbesartan**

**Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym.
- Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

**Spis treści ulotki:**

1. Co to jest lek Sabervel i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Sabervel
3. Jak stosować lek Sabervel
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Sabervel
6. Inne informacje

**1. CO TO JEST LEK SABERVEL I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE**

Sabervel należy do grupy leków znanych jako antagoniści receptora angiotensyny II. Angiotensyna II jest substancją produkowaną w organizmie, która wiąże się z receptorami w naczyniach krwionośnych powodując ich zwężenie. Powoduje to zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi. Sabervel zapobiega wiązaniu się angiotensyny II z tymi receptorami, powodując rozszerzenie naczyń krwionośnych i obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. Sabervel spowalnia pogarszanie się czynności nerek u pacjentów z wysokim ciśnieniem tętniczym krwi i cukrzycą typu 2.

Sabervel jest stosowany u dorosłych pacjentów:

- w leczeniu wysokiego ciśnienia tętniczego krwi (*pierwotne nadciśnienie tętnicze*)
- w celu ochrony nerek u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą typu 2 i u których występują laboratoryjne oznaki zaburzonej czynności nerek.

**2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU SABERVEL**

**Kiedy nie stosować leku Sabervel**

- jeśli pacjent ma **uczulenie** (nadwrażliwość) na irbesartan lub którykolwiek z pozostałych składników leku Sabervel
- jeśli pacjentka jest w **ciąży trwającej dłużej niż 3 miesiące**. (Lepiej unikać stosowania leku Sabervel również we wczesnym okresie ciąży - patrz punkt „Ciąża”)
- jeśli pacjent ma cukrzycę lub zaburzenia czynności nerek i jest leczony lekiem obniżającym ciśnienie krwi zawierającym aliskiren.

**Ostrzeżenia i środki ostrożności**

**Należy poinformować lekarza prowadzącego**, gdy jedno z poniższych stwierdzeń odnosi się do pacjenta:

- występują **intensywne wymioty lub biegunka**
- występują **problemy z nerkami**
- występują **problemy z sercem**
- lek Sabervel stosowany jest z powodu **choroby nerek spowodowanej cukrzycą**. W takim przypadku lekarz może regularnie przeprowadzać badania krwi, szczególnie dotyczy to badania stężenia potasu we krwi w przypadku złej czynności nerek

- pacjent **będzie operowany** lub będą zastosowane **leki do znieczulenia ogólnego**.
- jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z poniższych leków stosowanych w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi:
  - inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEI) (na przykład enalapryl, lizynopryl, ramipryl), w szczególności jeśli pacjent ma zaburzenia czynności nerek związane z cukrzycą.
  - aliskiren.

Lekarz prowadzący może monitorować czynność nerek, ciśnienie krwi oraz stężenie elektrolitów (np. potasu) we krwi w regularnych odstępach czasu.

Patrz także informacje pod nagłówkiem „Kiedy nie <przyjmować> <stosować> <leku> Sabervel<:>”

Lekarz prowadzący musi zostać poinformowany o podejrzeniu (lub planowaniu) ciąży. Nie zaleca się stosowania leku Sabervel we wczesnym okresie ciąży i nie należy przyjmować leku, jeśli pacjentka jest w ciąży trwającej dłużej niż 3 miesiące, ponieważ podawany w tym okresie może być bardzo szkodliwy dla dziecka (patrz punkt „Ciąża”).

### **Stosowanie u dzieci**

Leku nie należy stosować u dzieci i młodzieży (poniżej 18 lat) ponieważ nie określono w pełni jego bezpieczeństwa i skuteczności.

### **Sabervel a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Lekarz prowadzący być może będzie musiał zmienić dawkę i (lub) zastosować inne środki ostrożności:

Jeśli pacjent przyjmuje inhibitor ACE lub aliskiren (patrz także informacje pod nagłówkiem „Kiedy nie <przyjmować> <stosować> <leku> Sabervel<:>” oraz „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).

### **Może być niezbędne badanie krwi, jeśli pacjent przyjmuje:**

- preparaty uzupełniające potas
- zamienniki soli kuchennej zawierające potas
- leki hamujące utratę potasu (tak jak pewne leki moczopędne)
- leki zawierające lit.

Jeśli pacjent stosuje pewne leki przeciwbólowe, zwane niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, działanie irbesartanu może być zmniejszone.

### **Stosowanie leku Sabervel z jedzeniem i piciem**

Sabervel może być stosowany w czasie posiłku lub niezależnie od posiłków.

### **Ciąża i karmienie piersią**

#### **Ciąża**

Lekarz prowadzący musi zostać poinformowany o podejrzeniu (lub planowaniu) ciąży. Lekarz zwykle zaleci przerwanie stosowania leku Sabervel przed zajściem w ciążę lub gdy pacjentka dowie się, że jest

w ciąży i zaleci stosowanie innego leku zamiast leku Sabervel. Nie zaleca się stosowania leku Sabervel we wczesnym okresie ciąży i nie należy przyjmować leku, jeśli pacjentka jest w ciąży trwającej dłużej niż 3 miesiące, ponieważ stosowany po trzecim miesiącu ciąży może być bardzo szkodliwy dla dziecka.

### **Karmienie piersią**

Lekarz prowadzący musi zostać poinformowany, jeśli pacjentka jest w okresie karmienia piersią lub zamierza rozpocząć karmienie piersią. Sabervel nie jest zalecany do stosowania u matek w okresie

karmienia piersią. Lekarz prowadzący może zastosować inne leczenie, jeśli pacjentka zamierza karmić piersią, zwłaszcza noworodka lub wcześniaka.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie badano wpływu na prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn. Sabervel nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Jednakże, rzadko podczas leczenia wysokiego ciśnienia tętniczego krwi mogą wystąpić zawroty głowy lub uczucie zmęczenia. Jeśli objawy te wystąpią, należy porozmawiać z lekarzem przed przystąpieniem do prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

### **Ważne informacje o niektórych składnikach leku Sabervel**

**Sabervel zawiera laktozę.** Jeśli lekarz poinformował pacjenta o występowaniu u niego złej tolerancji niektórych cukrów (np. laktozy), powinien zwrócić się do lekarza zanim zastosuje ten lek.

## **3. JAK STOSOWAĆ LEK SABERVEL**

Sabervel należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

### **Sposób podawania**

Sabervel jest przeznaczony do **stosowania doustnego**. Tabletki należy połykać, popijając odpowiednią ilością płynu (np. szklanką wody). Sabervel można przyjmować niezależnie od posiłków. Należy starać się przyjmować dawkę dobową codziennie, o tej samej porze. Ważne, aby kontynuować leczenie lekiem Sabervel, dopóki lekarz nie zaleci innego postępowania.

- **Pacjenci z wysokim ciśnieniem tętniczym krwi**

Zazwyczaj stosowaną dawką jest 150 mg jeden raz na dobę. Dawka może zostać następnie zwiększona do 300 mg jeden raz na dobę, w zależności od uzyskanych wartości ciśnienia tętniczego krwi.

- **Pacjenci z wysokim ciśnieniem tętniczym krwi i cukrzycą typu 2 z chorobą nerek**

U pacjentów z wysokim ciśnieniem tętniczym krwi i cukrzycą typu 2, zalecana podtrzymująca dawka w leczeniu współistniejącej choroby nerek wynosi 300 mg jeden raz na dobę.

Lekarz może zalecić mniejsze dawki leku, zwłaszcza na początku leczenia u niektórych pacjentów, takich jak pacjenci poddani **hemodializie** oraz **osoby powyżej 75 roku życia**.

Maksymalne działanie obniżające ciśnienie krwi powinno być osiągnięte w ciągu 4-6 tygodni od rozpoczęcia leczenia.

### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Sabervel**

W razie przypadkowego zażycia za dużej ilości tabletek, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

### **Nie należy podawać leku Sabervel dzieciom**

Nie należy podawać leku Sabervel dzieciom poniżej 18 lat. W przypadku połknięcia kilku tabletek przez dziecko, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

### **Pominięcie zastosowania leku Sabervel**

W razie przypadkowego pominięcia dobowej dawki leku, należy przyjąć następną dawkę o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej, w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

## **4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE**

Jak każdy lek, Sabervel może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Niektóre z działań mogą być ciężkie i mogą wymagać pomocy medycznej.

Tak jak po innych podobnych lekach, u pacjentów przyjmujących irbesartan zgłaszano rzadkie przypadki skórnych reakcji nadwrażliwości (wysypka, pokrzywka), a także obrzęki twarzy, w okolicy warg i(lub) języka. W razie pojawienia się takich objawów lub wystąpienia trudności w oddychaniu należy **przerwać przyjmowanie leku Sabervel i natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym**.

Częstość występowania działań niepożądanych podanych poniżej została określona w następujący sposób:

Bardzo często: u co najmniej 1 na 10 pacjentów

Często: u co najmniej 1 na 100, ale rzadziej niż u 1 na 10 pacjentów

Niezbyt często: u co najmniej 1 na 1 000, ale rzadziej niż u 1 na 100 pacjentów

Do działań niepożądanych zgłaszanych w badaniach klinicznych u pacjentów leczonych irbesartanem należały:

- Bardzo często: zwiększone stężenie potasu, jeśli u pacjenta występuje wysokie ciśnienie tętnicze krwi i cukrzyca typu 2 z chorobą.
- Często: zawroty głowy, nudności/wymioty, uczucie zmęczenia i zwiększenie aktywności enzymów określających czynność mięśni i serca (kinaza kreatynowa) w badaniu krwi. W badaniach klinicznych u pacjentów z wysokim ciśnieniem tętniczym krwi i cukrzycą typu 2, ze współistniejącą chorobą nerek zgłaszano także zawroty głowy i niskie ciśnienie tętnicze krwi podczas wstawania z pozycji leżącej lub siedzącej, bóle stawów i mięśni oraz zmniejszone stężenie białka (hemoglobiny) w krwinkach czerwonych.
- Niezbyt często: zwiększenie częstości pracy serca, uderzenia gorąca, kaszel, biegunka, niestrawność/zgaga, zaburzenia seksualne (problemy ze sprawnością seksualną), bóle w klatce piersiowej.

Pewne działania niepożądane były zgłaszane po wprowadzeniu leku z irbesartanem do obrotu. Do działań niepożądanych, których częstość występowania jest nieznana należą: uczucie wirowania, bóle głowy, zaburzenia smaku, dzwonienie w uszach, bolesne skurcze mięśni, bóle stawów i mięśni, zaburzenia czynności wątroby, zwiększenie stężenia potasu we krwi, zaburzenie czynności nerek i zapalenie małych naczyń krwionośnych głównie skóry (znane jako leukoplastyczne zapalenie naczyń krwionośnych, ang. leukocytoclastic vasculitis). Odnotowano również niezbyt częste przypadki żółtaczk (zażółcenie skóry i(lub) białkówki oczu).

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

## 5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK SABERVEL

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Sabervel po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.



## 6. INNE INFORMACJE

### Co zawiera lek Sabervel

- Substancją czynną leku jest irbesartan. Każda tabletka leku Sabervel 150 mg zawiera 150 mg irbesartanu.
- Ponadto lek zawiera:  
Rdzeń tabletki: Laktoza jednowodna, Celuloza mikrokrystaliczna, Kroskarmeloza sodowa, Krzemionka koloidalna bezwodna, Hypromeloza, Magnezu stearynian  
Otoczka: Hypromeloza, Tytanu dwutlenek (E171), Makrogol 400

### Jak wygląda lek Sabervel i co zawiera opakowanie

Sabervel 150 mg tabletki powlekane są białe, wkłęsłe, okrągłe o średnicy 9 mm.

Sabervel 150 mg tabletki powlekane pakowane są w blistry po 28, 56, 90 lub 98 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### Podmiot odpowiedzialny:

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

### Wytwórca:

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

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

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

### België/Belgique/Belgien

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

### Lietuva

Portfarma ehf.  
Tel: +354 534 4030

### България

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

### Luxembourg/Luxemburg

Portfarma ehf.  
Tel: +354 534 4030

### Česká republika

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

### Magyarország

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

### Danmark

Portfarma ehf.  
Tlf: +354 534 4030

### Malta

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

### Deutschland

### Nederland

Glenmark Arzneimittel GmbH  
Tel: +49 8142 44392 0

**Eesti (Estonia)**

Portfarma ehf.  
Tel: +354 534 4030

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Portfarma ehf.  
Tel: +354 534 4030

**Italia**

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

**Κύπρος**

C.V. MEDILINE LTD  
Τηλ: +357 25761699

**Latvija**

Portfarma ehf.  
Tel: +354 534 4030

Glenmark Generics B.V.  
Tel: 0031 20 5226030

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Data zatwierdzenia ulotki:**

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>

**ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA**  
**Sabervel 300 mg tabletki powlekane**  
**irbesartan**

**Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym.
- Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

**Spis treści ulotki:**

1. Co to jest lek Sabervel i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Sabervel
3. Jak stosować lek Sabervel
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Sabervel
6. Inne informacje

**1. CO TO JEST LEK SABERVEL I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE**

Sabervel należy do grupy leków znanych jako antagoniści receptora angiotensyny II. Angiotensyna II jest substancją produkowaną w organizmie, która wiąże się z receptorami w naczyniach krwionośnych powodując ich zwężenie. Powoduje to zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi. Sabervel zapobiega wiązaniu się angiotensyny II z tymi receptorami, powodując rozszerzenie naczyń krwionośnych i obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. Sabervel spowalnia pogarszanie się czynności nerek u pacjentów z wysokim ciśnieniem tętniczym krwi i cukrzycą typu 2.

Sabervel jest stosowany u dorosłych pacjentów:

- w leczeniu wysokiego ciśnienia tętniczego krwi (*pierwotne nadciśnienie tętnicze*)
- w celu ochrony nerek u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą typu 2 i u których występują laboratoryjne oznaki zaburzonej czynności nerek.

**2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU SABERVEL**

**Kiedy nie stosować leku Sabervel**

- jeśli pacjent ma **uczulenie** (nadwrażliwość) na irbesartan lub którykolwiek z pozostałych składników leku Sabervel
- jeśli pacjentka jest w **ciąży trwającej dłużej niż 3 miesiące**. (Lepiej unikać stosowania leku Sabervel również we wczesnym okresie ciąży - patrz punkt „Ciąża”)
- jeśli pacjent ma cukrzycę lub zaburzenia czynności nerek i jest leczony lekiem obniżającym ciśnienie krwi zawierającym aliskiren.

**Ostrzeżenia i środki ostrożności**

**Należy poinformować lekarza prowadzącego**, gdy jedno z poniższych stwierdzeń odnosi się do pacjenta:

- występują **intensywne wymioty lub biegunka**
- występują **problemy z nerkami**
- występują **problemy z sercem**
- lek Sabervel stosowany jest z powodu **choroby nerek spowodowanej cukrzycą**. W takim przypadku lekarz może regularnie przeprowadzać badania krwi, szczególnie dotyczy to badania stężenia potasu we krwi w przypadku złej czynności nerek

- pacjent **będzie operowany** lub będą zastosowane **leki do znieczulenia ogólnego**.
- jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z poniższych leków stosowanych w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi:
  - inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEI) (na przykład enalapryl, lizynopryl, ramipryl), w szczególności jeśli pacjent ma zaburzenia czynności nerek związane z cukrzycą.
  - aliskiren.

Lekarz prowadzący może monitorować czynność nerek, ciśnienie krwi oraz stężenie elektrolitów (np. potasu) we krwi w regularnych odstępach czasu.

Patrz także informacje pod nagłówkiem „Kiedy nie <przyjmować> <stosować> <leku> Sabervel<:>”

Lekarz prowadzący musi zostać poinformowany o podejrzeniu (lub planowaniu) ciąży. Nie zaleca się stosowania leku Sabervel we wczesnym okresie ciąży i nie należy przyjmować leku, jeśli pacjentka jest w ciąży trwającej dłużej niż 3 miesiące, ponieważ podawany w tym okresie może być bardzo szkodliwy dla dziecka (patrz punkt „Ciąża”).

### **Stosowanie u dzieci**

Leku nie należy stosować u dzieci i młodzieży (poniżej 18 lat) ponieważ nie określono w pełni jego bezpieczeństwa i skuteczności.

### **Sabervel a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Lekarz prowadzący być może będzie musiał zmienić dawkę i (lub) zastosować inne środki ostrożności:

Jeśli pacjent przyjmuje inhibitor ACE lub aliskiren (patrz także informacje pod nagłówkiem „Kiedy nie <przyjmować> <stosować> <leku> Sabervel<:>” oraz „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).

### **Może być niezbędne badanie krwi, jeśli pacjent przyjmuje:**

- preparaty uzupełniające potas
- zamienniki soli kuchennej zawierające potas
- leki hamujące utratę potasu (tak jak pewne leki moczopędne)
- leki zawierające lit.

Jeśli pacjent stosuje pewne leki przeciwbólowe, zwane niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, działanie irbesartanu może być zmniejszone.

### **Stosowanie leku Sabervel z jedzeniem i piciem**

Sabervel może być stosowany w czasie posiłku lub niezależnie od posiłków.

### **Ciąża i karmienie piersią**

#### **Ciąża**

Lekarz prowadzący musi zostać poinformowany o podejrzeniu (lub planowaniu) ciąży. Lekarz zwykle zaleci przerwanie stosowania leku Sabervel przed zajściem w ciążę lub gdy pacjentka dowie się, że jest w ciąży i zaleci stosowanie innego leku zamiast leku Sabervel. Nie zaleca się stosowania leku Sabervel we wczesnym okresie ciąży i nie należy przyjmować leku, jeśli pacjentka jest w ciąży trwającej dłużej niż 3 miesiące, ponieważ stosowany po trzecim miesiącu ciąży może być bardzo szkodliwy dla dziecka.

#### **Karmienie piersią**

Lekarz prowadzący musi zostać poinformowany, jeśli pacjentka jest w okresie karmienia piersią lub

zamierza rozpocząć karmienie piersią. Sabervel nie jest zalecany do stosowania u matek w okresie karmienia piersią. Lekarz prowadzący może zastosować inne leczenie, jeśli pacjentka zamierza karmić piersią, zwłaszcza noworodka lub wcześniaka.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie badano wpływu na prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn. Sabervel nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Jednakże, rzadko podczas leczenia wysokiego ciśnienia tętniczego krwi mogą wystąpić zawroty głowy lub uczucie zmęczenia. Jeśli objawy te wystąpią, należy porozmawiać z lekarzem przed przystąpieniem do prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

### **Ważne informacje o niektórych składnikach leku Sabervel**

**Sabervel zawiera laktozę.** Jeśli lekarz poinformował pacjenta o występowaniu u niego złej tolerancji niektórych cukrów (np. laktozy), powinien zwrócić się do lekarza zanim zastosuje ten lek.

## **3. JAK STOSOWAĆ LEK SABERVEL**

Sabervel należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

### **Sposób podawania**

Sabervel jest przeznaczony do **stosowania doustnego**. Tabletki należy połykać, popijając odpowiednią ilością płynu (np. szklanką wody). Sabervel można przyjmować niezależnie od posiłków. Należy starać się przyjmować dawkę dobową codziennie, o tej samej porze. Ważne, aby kontynuować leczenie lekiem Sabervel, dopóki lekarz nie zaleci innego postępowania.

- **Pacjenci z wysokim ciśnieniem tętniczym krwi**

Zazwyczaj stosowaną dawką jest 150 mg jeden raz na dobę. Dawka może zostać następnie zwiększona do 300 mg jeden raz na dobę, w zależności od uzyskanych wartości ciśnienia tętniczego krwi.

- **Pacjenci z wysokim ciśnieniem tętniczym krwi i cukrzycą typu 2 z chorobą nerek**

U pacjentów z wysokim ciśnieniem tętniczym krwi i cukrzycą typu 2, zalecana podtrzymująca dawka w leczeniu współistniejącej choroby nerek wynosi 300 mg jeden raz na dobę.

Lekarz może zalecić mniejsze dawki leku, zwłaszcza na początku leczenia u niektórych pacjentów, takich jak pacjenci poddani **hemodializie** oraz **osoby powyżej 75 roku życia**.

Maksymalne działanie obniżające ciśnienie krwi powinno być osiągnięte w ciągu 4-6 tygodni od rozpoczęcia leczenia.

### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Sabervel**

W razie przypadkowego zażycia za dużej ilości tabletek, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

### **Nie należy podawać leku Sabervel dzieciom**

Nie należy podawać leku Sabervel dzieciom poniżej 18 lat. W przypadku połknięcia kilku tabletek przez dziecko, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

### **Pominięcie zastosowania leku Sabervel**

W razie przypadkowego pominięcia dobowej dawki leku, należy przyjąć następną dawkę o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej, w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

## **4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE**

Jak każdy lek, Sabervel może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Niektóre z działań mogą być ciężkie i mogą wymagać pomocy medycznej.

Tak jak po innych podobnych lekach, u pacjentów przyjmujących irbesartan zgłaszano rzadkie przypadki skórnych reakcji nadwrażliwości (wysypka, pokrzywka), a także obrzęki twarzy, w okolicy warg i(lub) języka. W razie pojawienia się takich objawów lub wystąpienia trudności w oddychaniu należy **przerwać przyjmowanie leku Sabervel i natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym.**

Częstość występowania działań niepożądanych podanych poniżej została określona w następujący sposób:

Bardzo często: u co najmniej 1 na 10 pacjentów

Często: u co najmniej 1 na 100, ale rzadziej niż u 1 na 10 pacjentów

Niezbyt często: u co najmniej 1 na 1 000, ale rzadziej niż u 1 na 100 pacjentów

Do działań niepożądanych zgłaszanych w badaniach klinicznych u pacjentów leczonych irbesartanem należały:

- Bardzo często: zwiększone stężenie potasu, jeśli u pacjenta występuje wysokie ciśnienie tętnicze krwi i cukrzyca typu 2 z chorobą.
- Często: zawroty głowy, nudności/wymioty, uczucie zmęczenia i zwiększenie aktywności enzymów określających czynność mięśni i serca (kinaza kreatynowa) w badaniu krwi. W badaniach klinicznych u pacjentów z wysokim ciśnieniem tętniczym krwi i cukrzycą typu 2, ze współistniejącą chorobą nerek zgłaszano także zawroty głowy i niskie ciśnienie tętnicze krwi podczas wstawania z pozycji leżącej lub siedzącej, bóle stawów i mięśni oraz zmniejszone stężenie białka (hemoglobiny) w krwinkach czerwonych.
- Niezbyt często: zwiększenie częstości pracy serca, uderzenia gorąca, kaszel, biegunka, niestrawność/zgaga, zaburzenia seksualne (problemy ze sprawnością seksualną), bóle w klatce piersiowej.

Pewne działania niepożądane były zgłaszane po wprowadzeniu leku z irbesartanem do obrotu. Do działań niepożądanych, których częstość występowania jest nieznana należą: uczucie wirowania, bóle głowy, zaburzenia smaku, dzwonienie w uszach, bolesne skurcze mięśni, bóle stawów i mięśni, zaburzenia czynności wątroby, zwiększenie stężenia potasu we krwi, zaburzenie czynności nerek i zapalenie małych naczyń krwionośnych głównie skóry (znane jako leukoplastyczne zapalenie naczyń krwionośnych, ang. leukocytoclastic vasculitis). Odnotowano również niezbyt częste przypadki żółtaczk (zażółcenie skóry i(lub) białkówki oczu).

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce.

## **5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK SABERVEL**

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Sabervel po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. INNE INFORMACJE

### Co zawiera lek Sabervel

- Substancją czynną leku jest irbesartan. Każda tabletki leku Sabervel 300 mg zawiera 300 mg irbesartanu.
- Ponadto lek zawiera:  
Rdzeń tabletki: Laktoza jednowodna, Celuloza mikrokryształiczna, Kroskarmeloza sodowa, Krzemionka koloidalna bezwodna, Hypromeloza, Magnezu stearynian  
Otoczka: Hypromeloza, Tytanu dwutlenek (E171), Makrogol 400

### Jak wygląda lek Sabervel i co zawiera opakowanie

Sabervel 300 mg tabletki powlekane są białe, wklęsłe, okrągłe o średnicy 11 mm.

Sabervel 300 mg tabletki powlekane pakowane są w blistry po 28, 56, 90 lub 98 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### Podmiot odpowiedzialny:

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

### Wytwórca:

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

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

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

### België/Belgique/Belgien

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

### Lietuva

Portfarma ehf.  
Tel: +354 534 4030

### България

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

### Luxembourg/Luxemburg

Portfarma ehf.  
Tel: +354 534 4030

### Česká republika

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

### Magyarország

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

### Danmark

Portfarma ehf.  
Tlf: +354 534 4030

### Malta

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

**Deutschland**

Glenmark Arzneimittel GmbH  
Tel: +49 8142 44392 0

**Eesti (Estonia)**

Portfarma ehf.  
Tel: +354 534 4030

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Portfarma ehf.  
Tel: +354 534 4030

**Italia**

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

**Κύπρος**

C.V. MEDILINE LTD  
Τηλ: +357 25761699

**Latvija**

Portfarma ehf.  
Tel: +354 534 4030

**Nederland**

Glenmark Generics B.V.  
Tel: 0031 20 5226030

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Data zatwierdzenia ulotki:**

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>