

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sabervel 75 mg filmdragerade tabletter.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 75 mg irbesartan.

Hjälpämne med känd effekt:

20 mg laktosmonohydrat per filmdragerad tablett.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Vit, konkav, rund, filmdragerad tablett med 7 mm diameter.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Sabervel är indicerad för behandling av essentiell hypertoni hos vuxna.

Det är också indicerat för behandling av njursjukdom hos vuxna patienter med hypertoni och typ 2 diabetes mellitus, som del i en antihypertensiv läkemedelsregim (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vanlig rekommenderad start och underhållsdos är 150 mg givet en gång dagligen, med eller utan föda. Sabervel givet i en dos av 150 mg en gång dagligen ger i allmänhet en bättre 24 timmars blodtryckskontroll än 75 mg. Att starta behandlingen med 75 mg kan emellertid övervägas, särskilt hos patienter i hemodialys och hos äldre över 75 år.

Hos patienter som inte är tillfredsställande kontrollerade med 150 mg en gång dagligen, kan dosen av Sabervel ökas till 300 mg en gång dagligen, eller tillägg av andra blodtryckssänkande medel göras (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5 och 5.1). Speciellt har tillägg av ett diuretikum som hydroklortiazid visats ha en additiv effekt till Sabervel (se avsnitt 4.5).

Hos hypertensiva patienter med typ 2 diabetes bör behandlingen inledas med 150 mg irbesartan en gång dagligen och titreras upp till 300 mg en gång dagligen, vilket är att föredra som underhållsdos vid behandling av njursjukdom. Nyttan av Sabervel vid njursjukdom hos hypertensiva patienter med typ 2 diabetes har visats i studier där irbesartan användes, vid behov med tillägg av andra antihypertensiva medel för att nå målbloodtrycket (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5 och 5.1).

Speciella populationer

Nedsatt njurfunktion: ingen dosjustering är nödvändig hos patienter med nedsatt njurfunktion. En lägre startdos (75 mg) bör övervägas hos patienter i hemodialys (se avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion: ingen dosjustering är nödvändig hos patienter med mild till måttlig nedsättning av leverfunktionen. Det finns ingen klinisk erfarenhet av patienter med svår nedsättning av leverfunktionen.

Äldre patienter: även om man bör överväga att starta behandlingen med 75 mg en gång dagligen hos patienter över 75 år, är dosjustering vanligen inte nödvändig hos äldre.

Pediatrisk population: säkerheten och effekten av Sabervel hos barn upp till 18 år har inte fastställts. Tillgänglig data finns beskrivet i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2, men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Administreringssätt

För oral användning.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne (se avsnitt 6.1). Graviditet i andra och tredje trimestern (se avsnitt 4.4 och 4.6).

Samtidig användning av Sabervel och produkter som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se avsnitt 4.5 och 5.1).

4.4 Varningar och försiktighet

Minskad intravaskulär volym: symtomatisk hypotension, särskilt efter den första dosen, kan förekomma hos patienter med hypovolemi och/eller natriumbrist efter kraftig diuretikabehandling, dietär saltrestriktion, diarré eller kräkningar. Innan behandling med Sabervel påbörjas bör dessa tillstånd korrigeras.

Renovaskulär hypertoni: det finns en ökad risk för allvarlig hypotension och njurinsufficiens, när patienter med bilateral njurartärstenos eller stenosis i artären till en enda fungerande njure behandlas med läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteronsystemet. Även om detta inte är dokumenterat med Sabervel, bör en liknande effekt förutses med angiotensin-II receptorantagonister.

Nedsatt njurfunktion och njurtransplantation: när Sabervel användes till patienter med nedsatt njurfunktion, rekommenderas periodisk kontroll av serumkalium och serum-kreatinin nivåerna. Det finns ingen erfarenhet av behandling med Sabervel hos patienter som nyligen genomgått en njurtransplantation.

Hypertensiva patienter med typ 2 diabetes och njursjukdom: effekterna av irbesartan på såväl renala som kardiovaskulära händelser var inte enhetliga i alla subgrupper, enligt en analys som gjordes i studien på patienter med framskriden njursjukdom. Framför allt föreföll de mindre fördelaktiga hos kvinnor och icke-vita personer (se avsnitt 5.1).

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)

Det har visats att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt). Dubbel blockad av RAAS via kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5 och 5.1).

Om det anses vara absolut nödvändigt med dubbel blockad får detta endast utföras under övervakning av en specialist, och patienten ska stå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

Hyperkalemi: som med andra läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteronsystemet kan hyperkalemi uppkomma under behandling med Sabervel, särskilt vid nedsatt njurfunktion, overt proteinuri beroende på diabetesrelaterad njursjukdom och/eller hjärtsvikt. Noggrann kontroll av serumkalium hos riskpatienter rekommenderas (se avsnitt 4.5).

Litium: kombinationen av litium och Sabervel rekommenderas ej (se avsnitt 4.5).

Aorta- och mitralklaffstenos, obstruktiv hypertrof kardiomyopati: som med andra kärldilaterare, skall särskild försiktighet iakttas hos patienter med aorta- eller mitralklaffstenos, eller obstruktiv hypertrof kardiomyopati.

Primär aldosteronism: patienter med primär aldosteronism svarar i allmänhet inte på blodtryckssänkande läkemedel som verkar genom hämning av renin-angiotensin systemet. Därför rekommenderas inte användning av Sabervel.

Allmänt: hos patienter, vars kärklonus och njurfunktion huvudsakligen är beroende av aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteronsystemet (t.ex. patienter med svår hjärtsvikt eller underliggande njursjukdom, inklusive njurartärsstenos) har behandling med ACE-hämmare eller angiotensin-II receptor antagonister, som påverkar detta system, förknippats med akut hypotension, azotemi, oliguri eller i sällsynta fall akut njursvikt. I likhet med alla blodtryckssänkande läkemedel, kan alltför kraftig blodtryckssänkning hos patienter med ischemisk kardiomyopati eller ischemisk kardiovaskulär sjukdom orsaka en hjärtinfarkt eller slaganfall.

Som observerats för ACE-hämmare förefaller irbesartan och de andra angiotensin antagonisterna sänka blodtrycket mindre effektivt hos svarta personer än hos icke-svarta, möjligen beroende på en högre prevalens av låg-renin aktivitet i den svarta hypertensiva populationen (se avsnitt 5.1).

Graviditet: behandling med Angiotensin II Receptor Antagonister (AIIRAs) bör inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med AIIRAs anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ blodtryckssänkande behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med AIIRAs avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

Laktos: detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktos-malabsorption.

Pediatrik population: irbesartan har studerats i pediatrika populationer, ålder 6-16 år, men nuvarande data är inte tillräckliga som stöd för att utöka användningen till barn förrän ytterligare data blir tillgängliga (se avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Diuretika och andra antihypertensiva medel: andra antihypertensiva läkemedel kan förstärka den blodtryckssänkande effekten av irbesartan; emellertid har irbesartan med bibehållen säkerhet givits tillsammans med andra antihypertensiva medel, såsom betablockerare, långverkande kalciumantagonister och tiazid-diuretika. Föregående behandling med höga doser diuretika kan medföra hypovolemi och risk för hypotension när behandling med Sabervel påbörjas (se avsnitt 4.4).

Data från kliniska prövningar har visat att förekomsten av biverkningar som hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) är högre vid dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren jämfört med användning av ett enda läkemedel som påverkar RAAS (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

Kaliumsupplement och kaliumsparande diuretika: erfarenheter av användning av andra läkemedel, som påverkar renin-angiotensin-systemet, har visat att samtidig användning av kaliumsparande diuretika, kaliumsupplement, saltersättningsmedel som innehåller kalium eller andra läkemedel, som kan höja serum-kalium nivåerna (t.ex. heparin), kan medföra ökningar i serum-kaliumkoncentrationen och är därför inte att rekommendera (se avsnitt 4.4).

Litium: reversibla öknings av serum-litiumkoncentration och toxicitet har rapporterats vid samtidig användning av litium med angiotensin converting enzyme hämmare. Liknande effekter har hittills rapporterats i mycket sällsynta fall med irbesartan. Denna kombination rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.4). Om kombinationen bedöms vara nödvändig, rekommenderas noggrann kontroll av serum-litiumnivåerna.

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel: när angiotensin II-antagonister ges samtidigt med icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (dvs selektiva COX-2-hämmare, acetylsalicylsyra (> 3 g/dag) och icke-selektiva NSAIDs) kan den antihypertensiva effekten försvagas.

Som för ACE-hämmare, kan samtidig användning av angiotensin II-antagonister och NSAIDs leda till en ökad risk för försämrad njurfunktion, inklusive möjlig akut njursvikt, och en ökning av serumkalium, särskilt hos patienter med redan dålig njurfunktion. Kombinationen skall ges med försiktighet, särskilt till äldre. Patienterna skall vara adekvat hydrerade och det bör övervägas att kontrollera njurfunktionen efter insättandet av samtidig behandling och regelbundet därefter.

Övrig information om interaktioner med irbesartan: i kliniska studier påverkades inte irbesartans farmakokinetik av hydroklortiazid. Irbesartan metaboliseras huvudsakligen av CYP2C9 och i mindre utsträckning genom glukuronidering. Inga signifikanta farmakokinetiska eller farmakodynamiska interaktioner observerades då irbesartan gavs samtidigt med warfarin, ett läkemedel som metaboliseras av CYP2C9. Effekten av CYP2C9-inducerare, såsom rifampicin, på irbesartans farmakokinetik har inte utvärderats. Digoxins farmakokinetik påverkades inte vid samtidig administrering av irbesartan.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet:

AIIRAs bör inte användas under graviditetens första trimester (se avsnitt 4.4). AIIRAs är kontraindicerat under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Epidemiologiska data rörande risk för fosterskada efter användning av ACE hämmare under graviditetens första trimester är inte entydiga, en något ökad risk kan inte uteslutas. Det finns inga kontrollerade epidemiologiska data rörande risken för Angiotensin II Receptor Antagonister (AIIRAs), men motsvarande risker kan finnas för denna läkemedelgrupp. Om inte fortsatt AIIRAs behandling anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ blodtryckssänkande behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med AIIRAs avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas.

Det är känt att behandling med AIIRAs under andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skallförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotension, hyperkalemi). (Se avsnitt 5.3).

Om exponering för AIIRAs förekommit under graviditetens andra trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle.

Spädbarn vars mödrar har använt AIIRAs bör observeras noggrant med avseende på hypertension (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Amning:

Eftersom ingen information angående användning av Sabervel under amning finns, rekommenderas inte Sabervel utan i stället är alternativa behandlingar med bättre dokumenterad säkerhetsprofil att föredra under amning, speciellt vid amning av nyfödda eller prematura barn.

Det är okänt om irbesartan eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk.

Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska data från råttor har visat att metaboliter från irbesartan utsöndras i mjölk (för mer detaljer, se avsnitt 5.3).

Fertilitet

Irbesartan hade ingen effekt på fertiliteten hos råttor eller deras avkomma. Råttorna hade behandlats upp till de dosnivåer som inducerade de första tecknen på parental toxicitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts på förmågan att köra bil eller använda maskiner. Baserat på dess farmakodynamiska egenskaper är det ej troligt att irbesartan påverkar denna förmåga. Vid framförande av fordon eller användning av maskiner, bör hänsyn tagas till att yrsel eller trötthet kan inträffa under behandling.

4.8 Biverkningar

I placebokontrollerade studier på patienter med hypertoni, skilde sig den totala förekomsten av biverkningar ej åt mellan irbesartan (56,2%) och placebogrupperna (56,5%). Utsättning på grund av biverkningar eller inverkan på laborativvärden var mindre vanlig hos irbesartanbehandlade patienter (3,3%) än hos placebobehandlade patienter (4,5%). Förekomsten av biverkningar var inte relaterad till dos (inom rekommenderat dosområde), kön, ålder, ras eller behandlingstidens längd. Hos hypertoni-patienter med diabetes och med mikroalbuminuri och normal njurfunktion rapporterades ortostatisk yrsel och ortostatisk hypotension hos 0,5% av patienterna (dvs mindre vanliga), men mer frekvent än för placebo.

I tabellen nedan redovisas biverkningar rapporterade i placebokontrollerade studier, där 1 965 hypertoni-patienter behandlades med irbesartan. Markeringar med en stjärna (*) anger biverkningar som dessutom rapporterades hos > 2% av hypertoni-patienter med diabetes, kronisk njurinsufficiens och overt proteinuri, och i högre frekvens än för placebo.

Frekvensen av biverkningar listade nedan definieras enligt följande konvention: mycket vanliga (> 1/10); vanliga ($\geq 1/100$ till < 1/10); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ till < 1/100); sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till < 1/1\,000); mycket sällsynta (< 1/10\,000). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Biverkningar som rapporterats sedan Sabervel introducerades på marknaden listas också. Dessa biverkningar baseras på spontana rapporter.

Immunsystemet:

Ingen känd frekvens: överkänslighetsreaktioner såsom angioödem, hudutslag och urtikaria

Metabolism och nutrition:

Ingen känd frekvens: hyperkalemi

Centrala och perifera nervsystemet:

Vanliga: yrsel, ortostatisk yrsel*

Ingen känd frekvens: vertigo, huvudvärk

Öron och balansorgan:

Ingen känd frekvens: tinnitus

Hjärtat:

Mindre vanliga: takykardi

Blodkärl:

Vanliga: ortostatisk hypotoni*

Mindre vanliga: rodnad

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum:

Mindre vanliga: hosta

Magtarmkanalen:

Vanliga: illamående/kräkningar

Mindre vanliga: diarré, dyspepsi/halsbränna

Ingen känd frekvens: dysgeusi

Lever och gallvägar:

Mindre vanliga: gulsot
Ingen känd frekvens: hepatit, störd leverfunktion

Hud och subkutan vävnad:

Ingen känd frekvens: leukocytoklastisk vaskulit

Muskuloskeletala systemet och bindväv:

Vanliga: muskuloskeletal smärta*
Ingen känd frekvens: artralgi, myalgi (i några fall åtföljt av ökade plasmanivåer av kreatinkinas), muskelkramper

Njurar och urinvägar:

Ingen känd frekvens: nedsatt njurfunktion, inklusive fall av njursvikt hos riskpatienter (se avsnitt 4.4)

Reproduktionsorgan och bröstkörtel:

Mindre vanliga: sexuell dysfunktion

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:

Vanliga: trötthet
Mindre vanliga: bröstsmärta

Undersökningar:

Mycket vanliga: hyperkalemi* uppträdde mer frekvent hos diabetespatienter behandlade med irbesartan än med placebo. Hos hypertonipatienter med diabetes och med mikroalbuminuri och normal njurfunktion uppträdde hyperkalemi ($\geq 5,5$ mekv/l) hos 29,4% av patienterna i irbesartan 300 mg-gruppen och hos 22% av patienterna i placebogruppen. Hos hypertonipatienter med diabetes och med kronisk njursufficiens och overt proteinuri uppträdde hyperkalemi ($\geq 5,5$ mekv/l) hos 46,3% av patienterna i irbesartangruppen och hos 26,3% av patienterna i placebogruppen.

Vanliga: signifikanta öknings av kreatinkinas i plasma sågs ofta (1,7%) hos irbesartanbehandlade personer. Ingen av dessa öknings hade samband med identifierbara, kliniska, muskuloskeletala händelser. Hos 1,7% av hypertonipatienter med framskriden diabetesrelaterad njursjukdom behandlad med irbesartan har en sänkning i hemoglobin*, som inte var kliniskt signifikant, observerats.

Pediatrisk population:

I en randomiserad studie på 318 hypertensiva barn och ungdomar, 6 till 16 år gamla, sågs följande biverkningar under den 3 veckor långa dubbel-blindfasen: huvudvärk (7,9%), hypotoni (2,2%), yrsel (1,9%), hosta (0,9%). Under den 26 veckor långa öppna studieperioden var de mest frekventa avvikelserna i laboratorievärden kreatininhöjningar (6,5%) och ökade CK värden hos 2% av barnen.

4.9 Överdoser

Erfarenheter hos vuxna, som exponerats för doser på upp till 900 mg/dag i 8 veckor, visade ingen toxicitet. De troligaste effekterna av överdosering kan förväntas vara hypotension och takykardi; bradykardi skulle också kunna inträffa p g a överdosering. Ingen specifik information om behandling av överdosering med Sabervel är tillgänglig. Patienten skall övervakas noga och behandlingen bör vara symtomatisk och understödjande. Föreslagna åtgärder inkluderar framkallande av kräkning och/eller magsköljning. Aktivt kol kan vara användbart vid behandling av överdosering. Irbesartan avlägsnas ej genom hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Angiotensin-II receptor antagonister, rena.
ATC-kod: C09C A04.

Verkningsmekanism: Irbesartan är en potent, oralt aktiv, selektiv angiotensin-II receptorantagonist (typ AT1). Den förväntas blockera alla effekter av angiotensin-II, medierade via AT1 receptorn, oberoende av källa eller syntesväg för angiotensin-II. Den selektiva antagonismen mot angiotensin-II (AT1) receptorerna ger öknings i plasma-reninnivåerna och angiotensin-II-nivåerna och en sänkning av plasma-aldosteronkoncentrationen. Serumkalium påverkas ej signifikant av enbart irbesartan vid rekommenderade doser. Irbesartan hämmar ej ACE (kininas-II), ett enzym som genererar angiotensin-II och som också bryter ned bradykinin till inaktiva metaboliter. Irbesartan fordrar ej metabolisk aktivering.

Klinisk effekt:

Hypertoni

Irbesartan sänker blodtrycket med minimal förändring av hjärtfrekvensen. Blodtryckssänkningen är dosrelaterad vid dagliga engångsdoser med en tendens att plana ut vid doser över 300 mg. Doser på 150-300 mg en gång dagligen sänker blodtrycken i liggande eller sittande ställning vid dalvärde (dvs 24 timmar efter dosintag) med i medeltal 8-13/5-8 mmHg (systoliskt/diastoliskt) mer än placebo.

Maximal blodtryckssänkning erhålles inom 3-6 timmar efter administrering och den blodtryckssänkande effekten bibehålles i minst 24 timmar. Efter 24 timmar var blodtrycksreduktionen 60-70% av det maximala diastoliska och systoliska svaret vid rekommenderade doser. Dosering en gång dagligen med 150 mg gav en blodtryckssänkning med dal- och medelvärden under 24 timmar, liknande den vid dosering två gånger dagligen med samma totaldos.

Den blodtryckssänkande effekten av Irbesartan är tydlig inom 1-2 veckor, med maximal effekt 4-6 veckor efter behandlingens början. De antihypertensiva effekterna bibehålles under långtidsterapi. Efter avbrytande av behandlingen återgår blodtrycket gradvis till utgångsläget. Rebound-hypertoni har ej observerats.

De blodtryckssänkande effekterna av irbesartan och diuretika av tiazid-typ är additiva. Hos patienter, som inte adekvat kontrolleras med enbart irbesartan, ger tillägg av en låg dos hydroklortiazid (12,5 mg) en gång dagligen en ytterligare placebo-subtraherad sänkning av blodtrycket vid dalvärdet på 7-10/3-6 mmHg (systoliskt/diastoliskt).

Effekten av Irbesartan påverkas ej av ålder eller kön. Liksom med andra läkemedel, som påverkar renin-angiotensinsystemet, svarar svarta hypertensiva patienter märkbart sämre på monoterapi med irbesartan. När irbesartan ges tillsammans med en låg dos hydroklortiazid (t ex 12,5 mg dagligen), blir den antihypertensiva effekten hos svarta patienter i det närmaste samma som hos vita.

Det finns ingen kliniskt betydelsefull påverkan av urinsyra i serum eller utsöndringen av urinsyra i urinen.

Pediatrisk population

Hos 318 barn och ungdomar, 6 till 16 år gamla, med hypertoni eller i riskzonen (diabetes, hypertoni i släkten) utvärderades blodtrycksreduktionen av titrerade måldoser irbesartan 0,5 mg/kg (låg), 1,5 mg/kg (mellan) och 4,5 mg/kg (hög) under en 3 veckorsperiod. Efter tre veckor var reduktionen från utgångsvärdet i primär effektvariabel, dalvärdet för sittande systoliskt blodtryck (SeSBP), i medeltal 11,7 mmHg (låg dos), 9,3 mmHg (mellandos), 13,2 mmHg (hög dos). Ingen signifikant skillnad sågs mellan dessa doser. Korregerad genomsnittlig förändring av dalvärdet för sittande diastoliskt blodtryck (SeDBP) var som följer: 3,8 mmHg (låg dos), 3,2 mmHg (mellandos), 5,6 mmHg (hög dos). Under en efterföljande tvåveckorsperiod, då patienterna re-randomiserades till antingen aktiv behandling eller placebo, hade patienter som fick placebo en ökning med 2,4 och 2,0 mmHg i SeSBP respektive SeDBP, jämfört med ändringar på +0,1 och -0,3 mmHg hos dem som fick irbesartan i någon av doserna (se avsnitt 4.2).

Hypertoni och typ 2 diabetes med njursjukdom

IDNT studien (the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) visar att irbesartan minskar progressionen av njursjukdom hos patienter med kronisk njurinsufficiens och overt proteinuri. IDNT var en dubbel-blind, kontrollerad, morbiditets- och mortalitetsstudie, som jämförde Irbesartan, amlodipin och placebo. Långtidseffekterna (i genomsnitt 2,6 år) av Irbesartan på progression av njursjukdom och totalmortalitet undersöktes hos 1 715 patienter med hypertoni och typ 2 diabetes, proteinuri ≥ 900 mg/dag och serumkreatinin mellan 1,0-3,0 mg/dl. Patienterna titrerades från 75 mg till en underhållsdos på 300 mg Irbesartan, från 2,5 mg till 10 mg amlodipin eller placebo, beroende på tolerans. Patienterna i samtliga behandlingsgrupper fick som regel mellan 2 och 4 antihypertensiva läkemedel (såsom diuretika, betablockerare, alfablockerare) för att nå ett på förhand definierat målblodtryck på $\leq 135/85$ mmHg eller en sänkning av det systoliska trycket med 10 mmHg, om utgångsvärdet var > 160 mmHg. Sextio procent (60%) av patienterna i placebogruppen nådde detta målblodtryck, medan andelen var 76% och 78% i irbesartan- respektive amlodipingruppen. Irbesartan reducerade signifikant den relativa risken i primär, kombinerad endpoint, som var dubblering av serumkreatinin, terminal njursjukdom (ESRD) och totalmortalitet. Cirka 33% av patienterna i irbesartangruppen nådde primär, renal, kombinerad endpoint jämfört med 39% och 41% i placebo- respektive amlodipingruppen [20% relativ riskreduktion jämfört med placebo ($p=0,024$) och 23% relativ riskreduktion jämfört med amlodipin ($p=0,006$)]. När de enskilda komponenterna av primär endpoint analyserades, sågs ingen effekt på totalmortalitet, medan en positiv trend avseende sänkt ESRD och en signifikant mindre dubblering av serumkreatinin observerades. Subgrupper, baserade på kön, ras, ålder, diabetesvaraktighet, initialt blodtryck, serumkreatinin och albuminutsöndringshastighet, utvärderades med avseende på behandlingseffekt. I subgrupperna kvinnor och svarta, som representerade 32% respektive 26% av den totala studiepopulationen, var den renala skyddseffekten inte tydlig, fastän konfidensintervallen inte utesluter en sådan. Vad gäller sekundär endpoint, som var fatala eller icke-fatala kardiovaskulära händelser, var det ingen skillnad mellan de tre grupperna i totalpopulationen, medan en ökad incidens av icke-fatal hjärtinfarkt sågs hos kvinnor och en minskad incidens av icke-fatal hjärtinfarkt sågs hos män i irbesartangruppen jämfört med den placebobaserade behandlingen. En ökad incidens av icke-fatal hjärtinfarkt och stroke sågs hos kvinnor i den irbesartanbaserade behandlingen jämfört med den amlodipinbaserade behandlingen, medan hospitalisering på grund av hjärtsvikt var reducerad i totalpopulationen. Ingen bra förklaring till dessa fynd hos kvinnor har dock identifierats.

Studien IRMA 2 (the Effects of Irbesartan on Microralbuminuria in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus) visar att irbesartan 300 mg fördröjer progression till overt proteinuri hos patienter med mikroalbuminuri. IRMA 2 var en placebokontrollerad, dubbel-blind, morbiditetsstudie på 590 patienter med typ 2 diabetes, mikroalbuminuri (30-300 mg/dag) och normal njurfunktion (serumkreatinin $\leq 1,5$ mg/dl hos män och $< 1,1$ mg/dl hos kvinnor). I studien undersöktes långtidseffekterna (2 år) av Irbesartan på progression till klinisk (overt) proteinuri (utsöndringshastigheten av albumin i urinen (UAER) > 300 mg/dag och en ökning i UAER med minst 30% från utgångsvärdet). Det på förhand definierade målblodtrycket var $\leq 135/85$ mmHg. Ytterligare antihypertensiva läkemedel (dock inte ACE-hämmare, angiotensin-II receptor antagonister eller dihydropyridin kalcium blockerare) lades till vid behov för att nå målblodtrycket. Medan jämförbart blodtryck uppnåddes i samtliga behandlingsgrupper nådde färre personer i irbesartan 300 mg gruppen (5,2%) än i placebogruppen (14,9%) och i irbesartan 150 mg gruppen (9,7%) endpoint overt proteinuri, vilket visar en 70% relativ riskreduktion jämfört med placebo ($p=0,0004$) vid den högre dosen. En åtföljande förbättring av glomerulär filtrationshastighet (GFR) sågs inte under de första tre månadernas behandling. Fördröjningen i progression till klinisk proteinuri var tydlig redan efter tre månader och fortsatte under 2-årsperioden. Regression till normoalbuminuri (< 30 mg/dag) var mer frekvent i Irbesartan 300 mg gruppen (34%) än i placebogruppen (21%).

Två stora randomiserade, kontrollerade prövningar (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) och VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) har undersökt den kombinerade användningen av en ACE-hämmare och en angiotensin II-receptorblockerare.

ONTARGET var en studie som genomfördes på patienter med en anamnes av kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom, eller typ 2-diabetes mellitus åtföljt av evidens för slutorganskada. VA NEPHRON-D var en studie på patienter med typ 2-diabetes mellitus och diabetesnefropati. Dessa studier har inte visat någon signifikant nytta på renala och/eller kardiovaskulära resultat och

mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotoni observerades jämfört med monoterapi. Då deras farmakodynamiska egenskaper liknar varandra är dessa resultat även relevanta för andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör därför inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var en studie med syfte att testa nyttan av att lägga till aliskiren till en standardbehandling med en ACE-hämmare eller en angiotensin II-receptorblockerare hos patienter med typ 2-diabetes mellitus och kronisk njursjukdom, kardiovaskulär sjukdom eller både och. Studien avslutades i förtid eftersom det fanns en ökad risk för oönskat utfall. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen och oönskade händelser och allvarliga oönskade händelser av intresse (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter oral administrering absorberas irbesartan väl: studier av den absoluta biotillgängligheten gav värden på c:a 60-80%. Samtidigt intag av föda har ingen signifikant inverkan på biotillgängligheten av irbesartan. Plasmaproteinbindningen är cirka 96% med försumbar bindning till blodcellskomponenterna. Distributionsvolymen är 53-93 liter. Efter oral eller intravenös administrering av ^{14}C -irbesartan utgörs 80-85% av radioaktiviteten i plasma av oförändrat irbesartan. Irbesartan metaboliseras i levern via glukuronidkonjugering och oxidering. Huvudmetabolit i plasma är irbesartanglukuronid (cirka 6%). *In vitro*-studier visar att irbesartan primärt oxideras av cytokrom P450 enzymet CYP2C9; isoenzym CYP3A4 har försumbar effekt. Irbesartan uppvisar linjär och dosproportionell farmakokinetik i dosområdet 10-600 mg. En proportionellt mindre ökning av den orala absorptionen observerades vid doser över 600 mg (två gånger den rekommenderade maximaldosen); orsaken till detta är okänd. Maximal koncentration i plasma uppnås 1,5-2 timmar efter oral administrering. Totala och renala clearance är 157-176 respektive 3-3,5 ml/min. Den terminala halveringstiden vid elimination av irbesartan är 11-15 timmar. Steady state för plasmakoncentrationen uppnås inom 3 dagar efter påbörjande av dosering en gång dagligen. Begränsad ackumulation av irbesartan ($\leq 20\%$) ses i plasma efter upprepade doser en gång dagligen. I en studie har något högre plasmakoncentrationer av irbesartan observerats hos kvinnliga hypertoniker. Det förelåg emellertid ingen skillnad i halveringstid och ackumulation av irbesartan. Dosjustering är ej nödvändig för kvinnliga patienter. AUC och $C_{\max}$ värden för irbesartan var också något högre för äldre patienter (≥ 65 år) än för yngre (18-40 år). Den terminala halveringstiden var dock inte signifikant förändrad. Dosjusteringar är ej nödvändiga hos äldre patienter.

Irbesartan och dess metaboliter elimineras både via gallan och urinen. Efter antingen oral eller iv administrering av ^{14}C -irbesartan återfinnes cirka 20% av radioaktiviteten i urinen och resterande del i feces. Mindre än 2% av dosen utsöndras som oförändrat irbesartan i urinen.

Pediatrik population

Irbesartans farmakokinetik utvärderades hos 23 hypertensiva barn efter 4 veckors administrering av en eller flera dagliga doser irbesartan (2 mg/kg) upp till en maximal daglig dos på 150 mg. Av dessa 23 barn kunde 21 utvärderas med avseende på farmakokinetik i jämförelse med vuxna (12 barn över 12 år, nio barn mellan 6 och 12 år). Resultaten visade att $C_{\max}$, AUC och clearance var jämförbara med dem som sågs hos vuxna patienter som fick 150 mg irbesartan dagligen. En begränsad accumulering av irbesartan (18%) i plasma sågs vid upprepad dosering en gång dagligen.

Nedsatt njurfunktion: hos patienter med nedsatt njurfunktion eller hos patienter i hemodialys är de farmakokinetiska parametrarna för irbesartan ej signifikant förändrade. Irbesartan avlägsnas ej genom hemodialys.

Nedsatt leverfunktion: hos patienter med mild till måttlig cirros är de farmakokinetiska parametrarna för irbesartan ej signifikant förändrade. Studier har ej genomförts på patienter med svårt nedsatt leverfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga tecken på systemtoxicitet eller onormal toxicitet på målorgan förelåg vid kliniskt relevanta doser. I icke-kliniska säkerhetsstudier orsakade höga doser av irbesartan (≥ 250 mg/kg/dag hos råttor och ≥ 100 mg/kg/dag hos macaque-apor) en sänkning av laboratorievärden för röda blodkroppar (erytrocyter, hemoglobin, hematokrit). Hos råttor och macaque-apor inducerade irbesartan i mycket höga doser (≥ 500 mg/kg/dag) degenerativa förändringar i njurarna (såsom interstitiell nefrit, tubulär dilatation, basofila tubuli, ökade plasmakoncentrationer av urinämne och kreatinin) vilka anses sekundära till den hypotensiva effekten av läkemedlet som medförde minskad renal perfusion. Vidare inducerade irbesartan hyperplasi/hypertrofi av de juxtaglomerulära cellerna (hos råttor vid doser ≥ 90 mg/kg/dag, hos macaque-apor vid doser ≥ 10 mg/kg/dag). Alla dessa förändringar ansågs orsakade av den farmakologiska effekten av irbesartan. För terapeutiska doser av irbesartan till människa, synes hyperplasin/hypertrofin av de juxtaglomerulära cellerna ej ha någon relevans.

Det fanns inga tecken på mutagenicitet, klastogenicitet eller karcinogenicitet.

I studier på han- och honråttor påverkades inte fertiliteten eller den reproduktiva förmågan, inte heller vid orala doser av irbesartan som orsakade viss parental toxicitet (från 50 till 650 mg/kg/dag), inklusive mortalitet vid den högsta dosen. Ingen signifikant påverkan av antalet gulkroppar, implantationer eller levande foster observerades. Irbesartan påverkade inte avkommans överlevnad, utveckling eller reproduktion. Djurstudier visar att radioisotopmärkt irbesartan kan påvisas hos rått- och kaninfoster. Irbesartan utsöndras i mjölken hos ammande råttor.

Djurstudier med irbesartan visade på råttfoster övergående toxiska effekter (förstorat njurbäcken, hydrouretär eller subkutan ödem), som försvann efter födseln. Hos kaniner observerades abort eller tidig resorption vid doser, som hos modern orsakade signifikant toxicitet inklusive död. Inga teratogena effekter sågs hos råttor eller kanin.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Laktosmonohydrat

Mikrokristallin cellulosa

Kroskarmellosnatrium

Kolloidal vattenfri kiseldioxid

Hypromellos

Magnesiumstearat.

Filmdragering:

Hypromellos

Titandioxid (E171)

Makrogol 400

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kartong med 28, 56, 90 eller 98 filmdragerade tabletter i PVC/PVDC-Aluminium/PVDC blister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande :13 April 2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sabervel 150 mg filmdragerade tabletter.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg irbesartan.

Hjälpämne med känd effekt:

40 mg laktosmonohydrat per filmdragerad tablett.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Vit, konkav, rund, filmdragerad tablett med 9 mm diameter.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Sabervel är indicerad för behandling av essentiell hypertoni hos vuxna.

Det är också indicerat för behandling av njursjukdom hos vuxna patienter med hypertoni och typ 2 diabetes mellitus, som del i en antihypertensiv läkemedelsregim (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vanlig rekommenderad start och underhållsdos är 150 mg givet en gång dagligen, med eller utan föda. Sabervel givet i en dos av 150 mg en gång dagligen ger i allmänhet en bättre 24 timmars blodtryckskontroll än 75 mg. Att starta behandlingen med 75 mg kan emellertid övervägas, särskilt hos patienter i hemodialys och hos äldre över 75 år.

Hos patienter som inte är tillfredsställande kontrollerade med 150 mg en gång dagligen, kan dosen av Sabervel ökas till 300 mg en gång dagligen, eller tillägg av andra blodtryckssänkande medel göras (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5 och 5.1). Speciellt har tillägg av ett diuretikum som hydroklortiazid visats ha en additiv effekt till Sabervel (se avsnitt 4.5).

Hos hypertensiva patienter med typ 2 diabetes bör behandlingen inledas med 150 mg irbesartan en gång dagligen och titreras upp till 300 mg en gång dagligen, vilket är att föredra som underhållsdos vid behandling av njursjukdom. Nyttan av Sabervel vid njursjukdom hos hypertensiva patienter med typ 2 diabetes har visats i studier där irbesartan användes, vid behov med tillägg av andra antihypertensiva medel för att nå målbloodtrycket (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5 och 5.1).

Speciella populationer

Nedsatt njurfunktion: ingen dosjustering är nödvändig hos patienter med nedsatt njurfunktion. En lägre startdos (75 mg) bör övervägas hos patienter i hemodialys (se avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion: ingen dosjustering är nödvändig hos patienter med mild till måttlig nedsättning av leverfunktionen. Det finns ingen klinisk erfarenhet av patienter med svår nedsättning av leverfunktionen.

Äldre patienter: även om man bör överväga att starta behandlingen med 75 mg en gång dagligen hos patienter över 75 år, är dosjustering vanligen inte nödvändig hos äldre.

Pediatrisk population: säkerheten och effekten av Sabervel hos barn upp till 18 år har inte fastställts. Tillgänglig data finns beskrivet i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2, men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Administreringssätt

För oral användning.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne (se avsnitt 6.1). Graviditet i andra och tredje trimestern (se avsnitt 4.4 och 4.6).

Samtidig användning av Sabervel och produkter som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se avsnitt 4.5 och 5.1).

4.4 Varningar och försiktighet

Minskad intravaskulär volym: symtomatisk hypotension, särskilt efter den första dosen, kan förekomma hos patienter med hypovolemi och/eller natriumbrist efter kraftig diuretikabehandling, dietär saltrestriktion, diarré eller kräkningar. Innan behandling med Sabervel påbörjas bör dessa tillstånd korrigeras.

Renovaskulär hypertoni: det finns en ökad risk för allvarlig hypotension och njurinsufficiens, när patienter med bilateral njurartärstenos eller stenos i artären till en enda fungerande njure behandlas med läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteronsystemet. Även om detta inte är dokumenterat med Sabervel, bör en liknande effekt förutses med angiotensin-II receptorantagonister.

Nedsatt njurfunktion och njurtransplantation: när Sabervel användes till patienter med nedsatt njurfunktion, rekommenderas periodisk kontroll av serumkalium och serum-kreatinin nivåerna. Det finns ingen erfarenhet av behandling med Sabervel hos patienter som nyligen genomgått en njurtransplantation.

Hypertensiva patienter med typ 2 diabetes och njursjukdom: effekterna av irbesartan på såväl renala som kardiovaskulära händelser var inte enhetliga i alla subgrupper, enligt en analys som gjordes i studien på patienter med framskriden njursjukdom. Framför allt föreföll de mindre fördelaktiga hos kvinnor och icke-vita personer (se avsnitt 5.1).

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)

Det har visats att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt). Dubbel blockad av RAAS via kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5 och 5.1).

Om det anses vara absolut nödvändigt med dubbel blockad får detta endast utföras under övervakning av en specialist, och patienten ska stå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

Hyperkalemi: som med andra läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteronsystemet kan hyperkalemi uppkomma under behandling med Sabervel, särskilt vid nedsatt njurfunktion, overt proteinuri beroende på diabetesrelaterad njursjukdom och/eller hjärtsvikt. Noggrann kontroll av serumkalium hos riskpatienter rekommenderas (se avsnitt 4.5).

Litium: kombinationen av litium och Sabervel rekommenderas ej (se avsnitt 4.5).

Aorta- och mitralklaffstenos, obstruktiv hypertrof kardiomyopati: som med andra kärldilaterare, skall särskild försiktighet iakttas hos patienter med aorta- eller mitralklaffstenos, eller obstruktiv hypertrof kardiomyopati.

Primär aldosteronism: patienter med primär aldosteronism svarar i allmänhet inte på blodtryckssänkande läkemedel som verkar genom hämning av renin-angiotensin systemet. Därför rekommenderas inte användning av Sabervel.

Allmänt: hos patienter, vars kärklonus och njurfunktion huvudsakligen är beroende av aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteronsystemet (t ex patienter med svår hjärtsvikt eller underliggande njursjukdom, inklusive njurartärsstenos) har behandling med ACE-hämmare eller angiotensin-II receptor antagonister, som påverkar detta system, förknippats med akut hypotension, azotemi, oliguri eller i sällsynta fall akut njursvikt. I likhet med alla blodtryckssänkande läkemedel, kan alltför kraftig blodtryckssänkning hos patienter med ischemisk kardiomyopati eller ischemisk kardiovaskulär sjukdom orsaka en hjärtinfarkt eller slaganfall.

Som observerats för ACE-hämmare förefaller irbesartan och de andra angiotensin antagonisterna sänka blodtrycket mindre effektivt hos svarta personer än hos icke-svarta, möjligen beroende på en högre prevalens av låg-renin aktivitet i den svarta hypertensiva populationen (se avsnitt 5.1).

Graviditet: behandling med Angiotensin II Receptor Antagonister (AIIRAs) bör inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med AIIRAs anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ blodtryckssänkande behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med AIIRAs avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

Laktos: detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktos-malabsorption.

Pediatrik population: irbesartan har studerats i pediatrika populationer, ålder 6-16 år, men nuvarande data är inte tillräckliga som stöd för att utöka användningen till barn förrän ytterligare data blir tillgängliga (se avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Diuretika och andra antihypertensiva medel: andra antihypertensiva läkemedel kan förstärka den blodtryckssänkande effekten av irbesartan; emellertid har irbesartan med bibehållen säkerhet givits tillsammans med andra antihypertensiva medel, såsom betablockerare, långverkande kalciumantagonister och tiazid-diuretika. Föregående behandling med höga doser diuretika kan medföra hypovolemi och risk för hypotension när behandling med Sabervel påbörjas (se avsnitt 4.4).

Data från kliniska prövningar har visat att förekomsten av biverkningar som hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) är högre vid dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren jämfört med användning av ett enda läkemedel som påverkar RAAS (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

Kaliumsupplement och kaliumsparande diuretika: erfarenheter av användning av andra läkemedel, som påverkar renin-angiotensin-systemet, har visat att samtidig användning av kaliumsparande diuretika, kaliumsupplement, saltersättningsmedel som innehåller kalium eller andra läkemedel, som kan höja serum-kalium nivåerna (t.ex. heparin), kan medföra ökningar i serum-kaliumkoncentrationen och är därför inte att rekommendera (se avsnitt 4.4).

Litium: reversibla öknings av serum-litiumkoncentration och toxicitet har rapporterats vid samtidig användning av litium med angiotensin converting enzyme hämmare. Liknande effekter har hittills rapporterats i mycket sällsynta fall med irbesartan. Denna kombination rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.4). Om kombinationen bedöms vara nödvändig, rekommenderas noggrann kontroll av serum-litiumnivåerna.

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel: när angiotensin II-antagonister ges samtidigt med icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (dvs selektiva COX-2-hämmare, acetylsalicylsyra (> 3 g/dag) och icke-selektiva NSAIDs) kan den antihypertensiva effekten försvagas.

Som för ACE-hämmare, kan samtidig användning av angiotensin II-antagonister och NSAIDs leda till en ökad risk för försämrad njurfunktion, inklusive möjlig akut njursvikt, och en ökning av serumkalium, särskilt hos patienter med redan dålig njurfunktion. Kombinationen skall ges med försiktighet, särskilt till äldre. Patienterna skall vara adekvat hydrerade och det bör övervägas att kontrollera njurfunktionen efter insättandet av samtidig behandling och regelbundet därefter.

Övrig information om interaktioner med irbesartan: i kliniska studier påverkades inte irbesartans farmakokinetik av hydroklortiazid. Irbesartan metaboliseras huvudsakligen av CYP2C9 och i mindre utsträckning genom glukuronidering. Inga signifikanta farmakokinetiska eller farmakodynamiska interaktioner observerades då irbesartan gavs samtidigt med warfarin, ett läkemedel som metaboliseras av CYP2C9. Effekten av CYP2C9-inducerare, såsom rifampicin, på irbesartans farmakokinetik har inte utvärderats. Digoxins farmakokinetik påverkades inte vid samtidig administrering av irbesartan.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet:

AIIRAs bör inte användas under graviditetens första trimester (se avsnitt 4.4). AIIRAs är kontraindicerat under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Epidemiologiska data rörande risk för fosterskada efter användning av ACE hämmare under graviditetens första trimester är inte entydiga, en något ökad risk kan inte uteslutas. Det finns inga kontrollerade epidemiologiska data rörande risken för Angiotensin II Receptor Antagonister (AIIRAs), men motsvarande risker kan finnas för denna läkemedelgrupp. Om inte fortsatt AIIRAs behandling anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ blodtryckssänkande behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med AIIRAs avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas.

Det är känt att behandling med AIIRAs under andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotension, hyperkalemi). (Se avsnitt 5.3).

Om exponering för AIIRAs förekommit under graviditetens andra trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle.

Spädbarn vars mödrar har använt AIIRAs bör observeras noggrant med avseende på hypertension (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Amning:

Eftersom ingen information angående användning av Sabervel under amning finns, rekommenderas inte Sabervel utan i stället är alternativa behandlingar med bättre dokumenterad säkerhetsprofil att föredra under amning, speciellt vid amning av nyfödda eller prematura barn.

Det är okänt om irbesartan eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjöl.

Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska data från råttor har visat att metaboliter från irbesartan utsöndras i mjölk (för mer detaljer, se avsnitt 5.3).

Fertilitet

Irbesartan hade ingen effekt på fertiliteten hos råttor eller deras avkomma. Råttorna hade behandlats upp till de dosnivåer som inducerade de första tecknen på parental toxicitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts på förmågan att köra bil eller använda maskiner. Baserat på dess farmakodynamiska egenskaper är det ej troligt att irbesartan påverkar denna förmåga. Vid framförande av fordon eller användning av maskiner, bör hänsyn tagas till att yrsel eller trötthet kan inträffa under behandling.

4.8 Biverkningar

I placebokontrollerade studier på patienter med hypertoni, skilde sig den totala förekomsten av biverkningar ej åt mellan irbesartan (56,2%) och placebogrupperna (56,5%). Utsättning på grund av biverkningar eller inverkan på laboratorievärden var mindre vanlig hos irbesartanbehandlade patienter (3,3%) än hos placebobehandlade patienter (4,5%). Förekomsten av biverkningar var inte relaterad till dos (inom rekommenderat dosområde), kön, ålder, ras eller behandlingstidens längd. Hos hypertonipatienter med diabetes och med mikroalbuminuri och normal njurfunktion rapporterades ortostatisk yrsel och ortostatisk hypotension hos 0,5% av patienterna (dvs mindre vanliga), men mer frekvent än för placebo.

I tabellen nedan redovisas biverkningar rapporterade i placebokontrollerade studier, där 1 965 hypertonipatienter behandlades med irbesartan. Markeringar med en stjärna (*) anger biverkningar som dessutom rapporterades hos > 2% av hypertonipatienter med diabetes, kronisk njurinsufficiens och overt proteinuri, och i högre frekvens än för placebo.

Frekvensen av biverkningar listade nedan definieras enligt följande konvention: mycket vanliga (> 1/10); vanliga ($\geq 1/100$ till < 1/10); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till < 1/100); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till < 1/1 000); mycket sällsynta (< 1/10 000). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Biverkningar som rapporterats sedan Sabervel introducerades på marknaden listas också. Dessa biverkningar baseras på spontana rapporter.

Immunsystemet:

Ingen känd frekvens: överkänslighetsreaktioner såsom angioödem, hudutslag och urtikaria

Metabolism och nutrition:

Ingen känd frekvens: hyperkalemi

Centrala och perifera nervsystemet:

Vanliga: yrsel, ortostatisk yrsel*

Ingen känd frekvens: vertigo, huvudvärk

Öron och balansorgan:

Ingen känd frekvens: tinnitus

Hjärtat:

Mindre vanliga: takykardi

Blodkärl:

Vanliga: ortostatisk hypotoni*

Mindre vanliga: rodnad

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum:

Mindre vanliga: hosta

Magtarmkanalen:

Vanliga: illamående/kräkningar

Mindre vanliga: diarré, dyspepsi/halsbränna

Ingen känd frekvens: dysgeusi

Lever och gallvägar:

Mindre vanliga: gulsot
Ingen känd frekvens: hepatit, störd leverfunktion

Hud och subkutan vävnad:

Ingen känd frekvens: leukocytoklastisk vaskulit

Muskuloskeletala systemet och bindväv:

Vanliga: muskuloskeletal smärta*
Ingen känd frekvens: artralgi, myalgi (i några fall åtföljt av ökade plasmanivåer av kreatinkinas), muskelkramper

Njurar och urinvägar:

Ingen känd frekvens: nedsatt njurfunktion, inklusive fall av njursvikt hos riskpatienter (se avsnitt 4.4)

Reproduktionsorgan och bröstkörtel:

Mindre vanliga: sexuell dysfunktion

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:

Vanliga: trötthet
Mindre vanliga: bröstsmärta

Undersökningar:

Mycket vanliga: hyperkalemi* uppträdde mer frekvent hos diabetespatienter behandlade med irbesartan än med placebo. Hos hypertonipatienter med diabetes och med mikroalbuminuri och normal njurfunktion uppträdde hyperkalemi ($\geq 5,5$ mekv/l) hos 29,4% av patienterna i irbesartan 300 mg-gruppen och hos 22% av patienterna i placebogrupper. Hos hypertonipatienter med diabetes och med kronisk njursufficiens och overt proteinuri uppträdde hyperkalemi ($\geq 5,5$ mekv/l) hos 46,3% av patienterna i irbesartangruppen och hos 26,3% av patienterna i placebogrupper.

Vanliga: signifikanta öknings av kreatinkinas i plasma sågs ofta (1,7%) hos irbesartanbehandlade personer. Ingen av dessa öknings hade samband med identifierbara, kliniska, muskuloskeletala händelser. Hos 1,7% av hypertonipatienter med framskriden diabetesrelaterad njursjukdom behandlad med irbesartan har en sänkning i hemoglobin*, som inte var kliniskt signifikant, observerats.

Pediatrisk population:

I en randomiserad studie på 318 hypertensiva barn och ungdomar, 6 till 16 år gamla, sågs följande biverkningar under den 3 veckor långa dubbel-blindfasen: huvudvärk (7,9%), hypotoni (2,2%), yrsel (1,9%), hosta (0,9%). Under den 26 veckor långa öppna studieperioden var de mest frekventa avvikelserna i laboratorievärden kreatininhöjningar (6,5%) och ökade CK värden hos 2% av barnen.

4.9 Överdoser

Erfarenheter hos vuxna, som exponerats för doser på upp till 900 mg/dag i 8 veckor, visade ingen toxicitet. De troligaste effekterna av överdosering kan förväntas vara hypotension och takykardi; bradykardi skulle också kunna inträffa p g a överdosering. Ingen specifik information om behandling av överdosering med Sabervel är tillgänglig. Patienten skall övervakas noga och behandlingen bör vara symtomatisk och understödjande. Föreslagna åtgärder inkluderar framkallande av kräkning och/eller magsköljning. Aktivt kol kan vara användbart vid behandling av överdosering. Irbesartan avlägsnas ej genom hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Angiotensin-II receptor antagonister, rena.
ATC-kod: C09C A04.

Verkningsmekanism: Irbesartan är en potent, oralt aktiv, selektiv angiotensin-II receptorantagonist (typ AT1). Den förväntas blockera alla effekter av angiotensin-II, medierade via AT1 receptorn, oberoende av källa eller syntesväg för angiotensin-II. Den selektiva antagonismen mot angiotensin-II (AT1) receptorerna ger öknings i plasma-reninnivåerna och angiotensin-II-nivåerna och en sänkning av plasma-aldosteronkoncentrationen. Serumkalium påverkas ej signifikant av enbart irbesartan vid rekommenderade doser. Irbesartan hämmar ej ACE (kininas-II), ett enzym som genererar angiotensin-II och som också bryter ned bradykinin till inaktiva metaboliter. Irbesartan fordrar ej metabolisk aktivering.

Klinisk effekt:

Hypertoni

Irbesartan sänker blodtrycket med minimal förändring av hjärtfrekvensen. Blodtryckssänkningen är dosrelaterad vid dagliga engångsdoser med en tendens att plana ut vid doser över 300 mg. Doser på 150-300 mg en gång dagligen sänker blodtrycken i liggande eller sittande ställning vid dalvärde (dvs 24 timmar efter dosintag) med i medeltal 8-13/5-8 mmHg (systoliskt/diastoliskt) mer än placebo. Maximal blodtryckssänkning erhålles inom 3-6 timmar efter administrering och den blodtryckssänkande effekten bibehålles i minst 24 timmar. Efter 24 timmar var blodtrycksreduktionen 60-70% av det maximala diastoliska och systoliska svaret vid rekommenderade doser. Dosering en gång dagligen med 150 mg gav en blodtryckssänkning med dal- och medelvärden under 24 timmar, liknande den vid dosering två gånger dagligen med samma totaldos. Den blodtryckssänkande effekten av Irbesartan är tydlig inom 1-2 veckor, med maximal effekt 4-6 veckor efter behandlingens början. De antihypertensiva effekterna bibehålles under långtidsterapi. Efter avbrytande av behandlingen återgår blodtrycket gradvis till utgångsläget. Rebound-hypertoni har ej observerats.

De blodtryckssänkande effekterna av irbesartan och diuretika av tiazid-typ är additiva. Hos patienter, som inte adekvat kontrolleras med enbart irbesartan, ger tillägg av en låg dos hydroklortiazid (12,5 mg) en gång dagligen en ytterligare placebo-subtraherad sänkning av blodtrycket vid dalvärdet på 7-10/3-6 mmHg (systoliskt/diastoliskt).

Effekten av Irbesartan påverkas ej av ålder eller kön. Liksom med andra läkemedel, som påverkar renin-angiotensinsystemet, svarar svarta hypertensiva patienter märkbart sämre på monoterapi med irbesartan. När irbesartan ges tillsammans med en låg dos hydroklortiazid (t ex 12,5 mg dagligen), blir den antihypertensiva effekten hos svarta patienter i det närmaste samma som hos vita.

Det finns ingen kliniskt betydelsefull påverkan av urinsyra i serum eller utsöndringen av urinsyra i urinen.

Pediatrisk population

Hos 318 barn och ungdomar, 6 till 16 år gamla, med hypertoni eller i riskzonen (diabetes, hypertoni i släkten) utvärderades blodtrycksreduktionen av titrerade måldoser irbesartan 0,5 mg/kg (låg), 1,5 mg/kg (mellan) och 4,5 mg/kg (hög) under en 3 veckorsperiod. Efter tre veckor var reduktionen från utgångsvärdet i primär effektvariabel, dalvärdet för sittande systoliskt blodtryck (SeSBP), i medeltal 11,7 mmHg (låg dos), 9,3 mmHg (mellandos), 13,2 mmHg (hög dos). Ingen signifikant skillnad sågs mellan dessa doser. Korregerad genomsnittlig förändring av dalvärdet för sittande diastoliskt blodtryck (SeDBP) var som följer: 3,8 mmHg (låg dos), 3,2 mmHg (mellandos), 5,6 mmHg (hög dos). Under en efterföljande tvåveckorsperiod, då patienterna re-randomiserades till antingen aktiv behandling eller placebo, hade patienter som fick placebo en ökning med 2,4 och 2,0 mmHg i SeSBP respektive SeDBP, jämfört med ändringar på +0,1 och -0,3 mmHg hos dem som fick irbesartan i någon av doserna (se avsnitt 4.2).

Hypertoni och typ 2 diabetes med njursjukdom

IDNT studien (the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) visar att irbesartan minskar progressionen av njursjukdom hos patienter med kronisk njurinsufficiens och overt proteinuri. IDNT var en dubbel-blind, kontrollerad, morbiditets- och mortalitetsstudie, som jämförde Irbesartan, amlodipin och placebo. Långtidseffekterna (i genomsnitt 2,6 år) av Irbesartan på progression av njursjukdom och totalmortalitet undersöktes hos 1 715 patienter med hypertoni och typ 2 diabetes, proteinuri ≥ 900 mg/dag och serumkreatinin mellan 1,0-3,0 mg/dl. Patienterna titrerades från 75 mg till en underhållsdos på 300 mg Irbesartan, från 2,5 mg till 10 mg amlodipin eller placebo, beroende på tolerans. Patienterna i samtliga behandlingsgrupper fick som regel mellan 2 och 4 antihypertensiva läkemedel (såsom diuretika, betablockerare, alfablockerare) för att nå ett på förhand definierat målblodtryck på $\leq 135/85$ mmHg eller en sänkning av det systoliska trycket med 10 mmHg, om utgångsvärdet var > 160 mmHg. Sextio procent (60%) av patienterna i placebogruppen nådde detta målblodtryck, medan andelen var 76% och 78% i irbesartan- respektive amlodipingruppen. Irbesartan reducerade signifikant den relativa risken i primär, kombinerad endpoint, som var dubblering av serumkreatinin, terminal njursjukdom (ESRD) och totalmortalitet. Cirka 33% av patienterna i irbesartangruppen nådde primär, renal, kombinerad endpoint jämfört med 39% och 41% i placebo- respektive amlodipingruppen [20% relativ riskreduktion jämfört med placebo ($p=0,024$) och 23% relativ riskreduktion jämfört med amlodipin ($p=0,006$)]. När de enskilda komponenterna av primär endpoint analyserades, sågs ingen effekt på totalmortalitet, medan en positiv trend avseende sänkt ESRD och en signifikant mindre dubblering av serumkreatinin observerades. Subgrupper, baserade på kön, ras, ålder, diabetesvaraktighet, initialt blodtryck, serumkreatinin och albuminutsöndringshastighet, utvärderades med avseende på behandlingseffekt. I subgrupperna kvinnor och svarta, som representerade 32% respektive 26% av den totala studiepopulationen, var den renala skyddseffekten inte tydlig, fastän konfidensintervallen inte utesluter en sådan. Vad gäller sekundär endpoint, som var fatala eller icke-fatala kardiovaskulära händelser, var det ingen skillnad mellan de tre grupperna i totalpopulationen, medan en ökad incidens av icke-fatal hjärtinfarkt sågs hos kvinnor och en minskad incidens av icke-fatal hjärtinfarkt sågs hos män i irbesartangruppen jämfört med den placebobaserade behandlingen. En ökad incidens av icke-fatal hjärtinfarkt och stroke sågs hos kvinnor i den irbesartanbaserade behandlingen jämfört med den amlodipinbaserade behandlingen, medan hospitalisering på grund av hjärtsvikt var reducerad i totalpopulationen. Ingen bra förklaring till dessa fynd hos kvinnor har dock identifierats.

Studien IRMA 2 (the Effects of Irbesartan on Microralbuminuria in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus) visar att irbesartan 300 mg fördröjer progression till overt proteinuri hos patienter med mikroalbuminuri. IRMA 2 var en placebokontrollerad, dubbel-blind, morbiditetsstudie på 590 patienter med typ 2 diabetes, mikroalbuminuri (30-300 mg/dag) och normal njurfunktion (serumkreatinin $\leq 1,5$ mg/dl hos män och $< 1,1$ mg/dl hos kvinnor). I studien undersöktes långtidseffekterna (2 år) av Irbesartan på progression till klinisk (overt) proteinuri (utsöndringshastigheten av albumin i urinen (UAER) > 300 mg/dag och en ökning i UAER med minst 30% från utgångsvärdet). Det på förhand definierade målblodtrycket var $\leq 135/85$ mmHg. Ytterligare antihypertensiva läkemedel (dock inte ACE-hämmare, angiotensin-II receptor antagonister eller dihydropyridin kalcium blockerare) lades till vid behov för att nå målblodtrycket. Medan jämförbart blodtryck uppnåddes i samtliga behandlingsgrupper nådde färre personer i irbesartan 300 mg gruppen (5,2%) än i placebogruppen (14,9%) och i irbesartan 150 mg gruppen (9,7%) endpoint overt proteinuri, vilket visar en 70% relativ riskreduktion jämfört med placebo ($p=0,0004$) vid den högre dosen. En åtföljande förbättring av glomerulär filtrationshastighet (GFR) sågs inte under de första tre månadernas behandling. Fördröjningen i progression till klinisk proteinuri var tydlig redan efter tre månader och fortsatte under 2-årsperioden. Regression till normoalbuminuri (< 30 mg/dag) var mer frekvent i Irbesartan 300 mg gruppen (34%) än i placebogruppen (21%).

Två stora randomiserade, kontrollerade prövningar (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) och VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) har undersökt den kombinerade användningen av en ACE-hämmare och en angiotensin II-receptorblockerare.

ONTARGET var en studie som genomfördes på patienter med en anamnes av kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom, eller typ 2-diabetes mellitus åtföljt av evidens för slutorganskada. VA NEPHRON-D var en studie på patienter med typ 2-diabetes mellitus och diabetesnefropati. Dessa studier har inte visat någon signifikant nytta på renala och/eller kardiovaskulära resultat och

mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotoni observerades jämfört med monoterapi. Då deras farmakodynamiska egenskaper liknar varandra är dessa resultat även relevanta för andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör därför inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var en studie med syfte att testa nyttan av att lägga till aliskiren till en standardbehandling med en ACE-hämmare eller en angiotensin II-receptorblockerare hos patienter med typ 2-diabetes mellitus och kronisk njursjukdom, kardiovaskulär sjukdom eller både och. Studien avslutades i förtid eftersom det fanns en ökad risk för oönskat utfall. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen och oönskade händelser och allvarliga oönskade händelser av intresse (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter oral administrering absorberas irbesartan väl: studier av den absoluta biotillgängligheten gav värden på c:a 60-80%. Samtidigt intag av föda har ingen signifikant inverkan på biotillgängligheten av irbesartan. Plasmaproteinbindningen är cirka 96% med försumbar bindning till blodcellskomponenterna. Distributionsvolymen är 53-93 liter. Efter oral eller intravenös administrering av ^{14}C -irbesartan utgörs 80-85% av radioaktiviteten i plasma av oförändrat irbesartan. Irbesartan metaboliseras i levern via glukuronidkonjugering och oxidering. Huvudmetabolit i plasma är irbesartanglukuronid (cirka 6%). *In vitro*-studier visar att irbesartan primärt oxideras av cytokrom P450 enzymet CYP2C9; isoenzym CYP3A4 har försumbar effekt. Irbesartan uppvisar linjär och dosproportionell farmakokinetik i dosområdet 10-600 mg. En proportionellt mindre ökning av den orala absorptionen observerades vid doser över 600 mg (två gånger den rekommenderade maximaldosen); orsaken till detta är okänd. Maximal koncentration i plasma uppnås 1,5-2 timmar efter oral administrering. Totala och renala clearance är 157-176 respektive 3-3,5 ml/min. Den terminala halveringstiden vid elimination av irbesartan är 11-15 timmar. Steady state för plasmakoncentrationen uppnås inom 3 dagar efter påbörjande av dosering en gång dagligen. Begränsad ackumulation av irbesartan ($\leq 20\%$) ses i plasma efter upprepade doser en gång dagligen. I en studie har något högre plasmakoncentrationer av irbesartan observerats hos kvinnliga hypertoniker. Det förelåg emellertid ingen skillnad i halveringstid och ackumulation av irbesartan. Dosjustering är ej nödvändig för kvinnliga patienter. AUC och $C_{\max}$ värden för irbesartan var också något högre för äldre patienter (≥ 65 år) än för yngre (18-40 år). Den terminala halveringstiden var dock inte signifikant förändrad. Dosjusteringar är ej nödvändiga hos äldre patienter.

Irbesartan och dess metaboliter elimineras både via gallan och urinen. Efter antingen oral eller iv administrering av ^{14}C -irbesartan återfinnes cirka 20% av radioaktiviteten i urinen och resterande del i feces. Mindre än 2% av dosen utsöndras som oförändrat irbesartan i urinen.

Pediatrik population

Irbesartans farmakokinetik utvärderades hos 23 hypertensiva barn efter 4 veckors administrering av en eller flera dagliga doser irbesartan (2 mg/kg) upp till en maximal daglig dos på 150 mg. Av dessa 23 barn kunde 21 utvärderas med avseende på farmakokinetik i jämförelse med vuxna (12 barn över 12 år, nio barn mellan 6 och 12 år). Resultaten visade att $C_{\max}$, AUC och clearance var jämförbara med dem som sågs hos vuxna patienter som fick 150 mg irbesartan dagligen. En begränsad accumulering av irbesartan (18%) i plasma sågs vid upprepad dosering en gång dagligen.

Nedsatt njurfunktion: hos patienter med nedsatt njurfunktion eller hos patienter i hemodialys är de farmakokinetiska parametrarna för irbesartan ej signifikant förändrade. Irbesartan avlägsnas ej genom hemodialys.

Nedsatt leverfunktion: hos patienter med mild till måttlig cirros är de farmakokinetiska parametrarna för irbesartan ej signifikant förändrade. Studier har ej genomförts på patienter med svårt nedsatt leverfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga tecken på systemtoxicitet eller onormal toxicitet på målorgan förelåg vid kliniskt relevanta doser. I icke-kliniska säkerhetsstudier orsakade höga doser av irbesartan (≥ 250 mg/kg/dag hos råttor och ≥ 100 mg/kg/dag hos macaque-apor) en sänkning av laboratorievärden för röda blodkroppar (erytrocyter, hemoglobin, hematokrit). Hos råttor och macaque-apor inducerade irbesartan i mycket höga doser (≥ 500 mg/kg/dag) degenerativa förändringar i njurarna (såsom interstitiell nefrit, tubulär dilatation, basofila tubuli, ökade plasmakoncentrationer av urinämne och kreatinin) vilka anses sekundära till den hypotensiva effekten av läkemedlet som medförde minskad renal perfusion. Vidare inducerade irbesartan hyperplasi/hypertrofi av de juxtaglomerulära cellerna (hos råttor vid doser ≥ 90 mg/kg/dag, hos macaque-apor vid doser ≥ 10 mg/kg/dag). Alla dessa förändringar ansågs orsakade av den farmakologiska effekten av irbesartan. För terapeutiska doser av irbesartan till människa, synes hyperplasin/hypertrofin av de juxtaglomerulära cellerna ej ha någon relevans.

Det fanns inga tecken på mutagenicitet, klastogenicitet eller karcinogenicitet.

I studier på han- och honråttor påverkades inte fertiliteten eller den reproduktiva förmågan, inte heller vid orala doser av irbesartan som orsakade viss parental toxicitet (från 50 till 650 mg/kg/dag), inklusive mortalitet vid den högsta dosen. Ingen signifikant påverkan av antalet gulkroppar, implantationer eller levande foster observerades. Irbesartan påverkade inte avkommans överlevnad, utveckling eller reproduktion. Djurstudier visar att radioisotopmärkt irbesartan kan påvisas hos rått- och kaninfoster. Irbesartan utsöndras i mjölken hos ammande råttor.

Djurstudier med irbesartan visade på råttfoster övergående toxiska effekter (förstorat njurbäcken, hydrouretär eller subkutan ödem), som försvann efter födseln. Hos kaniner observerades abort eller tidig resorption vid doser, som hos modern orsakade signifikant toxicitet inklusive död. Inga teratogena effekter sågs hos råttor eller kanin.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Laktosmonohydrat

Mikrokristallin cellulosa

Kroskarmellosnatrium

Kolloidal vattenfri kiseldioxid

Hypromellos

Magnesiumstearat.

Filmdragering:

Hypromellos

Titandioxid (E171)

Makrogol 400

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kartong med 28, 56, 90 eller 98 filmdragerade tabletter i PVC/PVDC-Aluminium/PVDC blister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande :13 April 2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sabervel 300 mg filmdragerade tabletter.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 300 mg irbesartan.

Hjälpämne med känd effekt:

80 mg laktosmonohydrat per filmdragerad tablett.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Vit, konkav, rund, filmdragerad tablett med 11 mm diameter.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Sabervel är indicerad för behandling av essentiell hypertoni hos vuxna.

Det är också indicerat för behandling av njursjukdom hos vuxna patienter med hypertoni och typ 2 diabetes mellitus, som del i en antihypertensiv läkemedelsregim (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vanlig rekommenderad start och underhållsdos är 150 mg givet en gång dagligen, med eller utan föda. Sabervel givet i en dos av 150 mg en gång dagligen ger i allmänhet en bättre 24 timmars blodtryckskontroll än 75 mg. Att starta behandlingen med 75 mg kan emellertid övervägas, särskilt hos patienter i hemodialys och hos äldre över 75 år.

Hos patienter som inte är tillfredsställande kontrollerade med 150 mg en gång dagligen, kan dosen av Sabervel ökas till 300 mg en gång dagligen, eller tillägg av andra blodtryckssänkande medel göras (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5 och 5.1). Speciellt har tillägg av ett diuretikum som hydroklortiazid visats ha en additiv effekt till Sabervel (se avsnitt 4.5).

Hos hypertensiva patienter med typ 2 diabetes bör behandlingen inledas med 150 mg irbesartan en gång dagligen och titreras upp till 300 mg en gång dagligen, vilket är att föredra som underhållsdos vid behandling av njursjukdom. Nyttan av Sabervel vid njursjukdom hos hypertensiva patienter med typ 2 diabetes har visats i studier där irbesartan användes, vid behov med tillägg av andra antihypertensiva medel för att nå målbloodtrycket (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5 och 5.1).

Speciella populationer

Nedsatt njurfunktion: ingen dosjustering är nödvändig hos patienter med nedsatt njurfunktion. En lägre startdos (75 mg) bör övervägas hos patienter i hemodialys (se avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion: ingen dosjustering är nödvändig hos patienter med mild till måttlig nedsättning av leverfunktionen. Det finns ingen klinisk erfarenhet av patienter med svår nedsättning av leverfunktionen.

Äldre patienter: även om man bör överväga att starta behandlingen med 75 mg en gång dagligen hos patienter över 75 år, är dosjustering vanligen inte nödvändig hos äldre.

Pediatrisk population: säkerheten och effekten av Sabervel hos barn upp till 18 år har inte fastställts. Tillgänglig data finns beskrivet i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2, men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Administreringssätt

För oral användning.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne (se avsnitt 6.1). Graviditet i andra och tredje trimestern (se avsnitt 4.4 och 4.6).

Samtidig användning av Sabervel och produkter som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se avsnitt 4.5 och 5.1).

4.4 Varningar och försiktighet

Minskad intravaskulär volym: symtomatisk hypotension, särskilt efter den första dosen, kan förekomma hos patienter med hypovolemi och/eller natriumbrist efter kraftig diuretikabehandling, dietär saltrestriktion, diarré eller kräkningar. Innan behandling med Sabervel påbörjas bör dessa tillstånd korrigeras.

Renovaskulär hypertoni: det finns en ökad risk för allvarlig hypotension och njurinsufficiens, när patienter med bilateral njurartärstenos eller stenosis i artären till en enda fungerande njure behandlas med läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteronsystemet. Även om detta inte är dokumenterat med Sabervel, bör en liknande effekt förutses med angiotensin-II receptorantagonister.

Nedsatt njurfunktion och njurtransplantation: när Sabervel användes till patienter med nedsatt njurfunktion, rekommenderas periodisk kontroll av serumkalium och serum-kreatinin nivåerna. Det finns ingen erfarenhet av behandling med Sabervel hos patienter som nyligen genomgått en njurtransplantation.

Hypertensiva patienter med typ 2 diabetes och njursjukdom: effekterna av irbesartan på såväl renala som kardiovaskulära händelser var inte enhetliga i alla subgrupper, enligt en analys som gjordes i studien på patienter med framskriden njursjukdom. Framför allt föreföll de mindre fördelaktiga hos kvinnor och icke-vita personer (se avsnitt 5.1).

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)

Det har visats att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt). Dubbel blockad av RAAS via kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5 och 5.1).

Om det anses vara absolut nödvändigt med dubbel blockad får detta endast utföras under övervakning av en specialist, och patienten ska stå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

Hyperkalemi: som med andra läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteronsystemet kan hyperkalemi uppkomma under behandling med Sabervel, särskilt vid nedsatt njurfunktion, overt proteinuri beroende på diabetesrelaterad njursjukdom och/eller hjärtsvikt. Noggrann kontroll av serumkalium hos riskpatienter rekommenderas (se avsnitt 4.5).

Litium: kombinationen av litium och Sabervel rekommenderas ej (se avsnitt 4.5).

Aorta- och mitralklaffstenos, obstruktiv hypertrof kardiomyopati: som med andra kärldilaterare, skall särskild försiktighet iakttas hos patienter med aorta- eller mitralklaffstenos, eller obstruktiv hypertrof kardiomyopati.

Primär aldosteronism: patienter med primär aldosteronism svarar i allmänhet inte på blodtryckssänkande läkemedel som verkar genom hämning av renin-angiotensin systemet. Därför rekommenderas inte användning av Sabervel.

Allmänt: hos patienter, vars kärklonus och njurfunktion huvudsakligen är beroende av aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteronsystemet (t ex patienter med svår hjärtsvikt eller underliggande njursjukdom, inklusive njurartärsstenos) har behandling med ACE-hämmare eller angiotensin-II receptor antagonister, som påverkar detta system, förknippats med akut hypotension, azotemi, oliguri eller i sällsynta fall akut njursvikt. I likhet med alla blodtryckssänkande läkemedel, kan alltför kraftig blodtryckssänkning hos patienter med ischemisk kardiomyopati eller ischemisk kardiovaskulär sjukdom orsaka en hjärtinfarkt eller slaganfall.

Som observerats för ACE-hämmare förefaller irbesartan och de andra angiotensin antagonisterna sänka blodtrycket mindre effektivt hos svarta personer än hos icke-svarta, möjligen beroende på en högre prevalens av låg-renin aktivitet i den svarta hypertensiva populationen (se avsnitt 5.1).

Graviditet: behandling med Angiotensin II Receptor Antagonister (AIIRAs) bör inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med AIIRAs anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ blodtryckssänkande behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med AIIRAs avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

Laktos: detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktos-malabsorption.

Pediatrik population: irbesartan har studerats i pediatrika populationer, ålder 6-16 år, men nuvarande data är inte tillräckliga som stöd för att utöka användningen till barn förrän ytterligare data blir tillgängliga (se avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Diuretika och andra antihypertensiva medel: andra antihypertensiva läkemedel kan förstärka den blodtryckssänkande effekten av irbesartan; emellertid har irbesartan med bibehållen säkerhet givits tillsammans med andra antihypertensiva medel, såsom betablockerare, långverkande kalciumantagonister och tiazid-diuretika. Föregående behandling med höga doser diuretika kan medföra hypovolemi och risk för hypotension när behandling med Sabervel påbörjas (se avsnitt 4.4).

Data från kliniska prövningar har visat att förekomsten av biverkningar som hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) är högre vid dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren jämfört med användning av ett enda läkemedel som påverkar RAAS (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

Kaliumsupplement och kaliumsparande diuretika: erfarenheter av användning av andra läkemedel, som påverkar renin-angiotensin-systemet, har visat att samtidig användning av kaliumsparande diuretika, kaliumsupplement, saltersättningsmedel som innehåller kalium eller andra läkemedel, som kan höja serum-kalium nivåerna (t.ex. heparin), kan medföra ökningar i serum-kaliumkoncentrationen och är därför inte att rekommendera (se avsnitt 4.4).

Litium: reversibla öknings av serum-litiumkoncentration och toxicitet har rapporterats vid samtidig användning av litium med angiotensin converting enzyme hämmare. Liknande effekter har hittills rapporterats i mycket sällsynta fall med irbesartan. Denna kombination rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.4). Om kombinationen bedöms vara nödvändig, rekommenderas noggrann kontroll av serum-litiumnivåerna.

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel: när angiotensin II-antagonister ges samtidigt med icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (dvs selektiva COX-2-hämmare, acetylsalicylsyra (> 3 g/dag) och icke-selektiva NSAIDs) kan den antihypertensiva effekten försvagas.

Som för ACE-hämmare, kan samtidig användning av angiotensin II-antagonister och NSAIDs leda till en ökad risk för försämrade njurfunktion, inklusive möjlig akut njursvikt, och en ökning av serumkalium, särskilt hos patienter med redan dålig njurfunktion. Kombinationen skall ges med försiktighet, särskilt till äldre. Patienterna skall vara adekvat hydrerade och det bör övervägas att kontrollera njurfunktionen efter insättandet av samtidig behandling och regelbundet därefter.

Övrig information om interaktioner med irbesartan: i kliniska studier påverkades inte irbesartans farmakokinetik av hydroklortiazid. Irbesartan metaboliseras huvudsakligen av CYP2C9 och i mindre utsträckning genom glukuronidering. Inga signifikanta farmakokinetiska eller farmakodynamiska interaktioner observerades då irbesartan gavs samtidigt med warfarin, ett läkemedel som metaboliseras av CYP2C9. Effekten av CYP2C9-inducerare, såsom rifampicin, på irbesartans farmakokinetik har inte utvärderats. Digoxins farmakokinetik påverkades inte vid samtidig administrering av irbesartan.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet:

AIIRAs bör inte användas under graviditetens första trimester (se avsnitt 4.4). AIIRAs är kontraindicerat under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Epidemiologiska data rörande risk för fosterskada efter användning av ACE hämmare under graviditetens första trimester är inte entydiga, en något ökad risk kan inte uteslutas. Det finns inga kontrollerade epidemiologiska data rörande risken för Angiotensin II Receptor Antagonister (AIIRAs), men motsvarande risker kan finnas för denna läkemedelgrupp. Om inte fortsatt AIIRAs behandling anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ blodtryckssänkande behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med AIIRAs avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas.

Det är känt att behandling med AIIRAs under andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotension, hyperkalemi). (Se avsnitt 5.3).

Om exponering för AIIRAs förekommit under graviditetens andra trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle.

Spädbarn vars mödrar har använt AIIRAs bör observeras noggrant med avseende på hypertension (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Amning:

Eftersom ingen information angående användning av Sabervel under amning finns, rekommenderas inte Sabervel utan i stället är alternativa behandlingar med bättre dokumenterad säkerhetsprofil att föredra under amning, speciellt vid amning av nyfödda eller prematura barn.

Det är okänt om irbesartan eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk.

Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska data från råttor har visat att metaboliter från irbesartan utsöndras i mjölk (för mer detaljer, se avsnitt 5.3).

Fertilitet

Irbesartan hade ingen effekt på fertiliteten hos råttor eller deras avkomma. Råttorna hade behandlats upp till de dosnivåer som inducerade de första tecknen på parental toxicitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts på förmågan att köra bil eller använda maskiner. Baserat på dess farmakodynamiska egenskaper är det ej troligt att irbesartan påverkar denna förmåga. Vid framförande av fordon eller användning av maskiner, bör hänsyn tagas till att yrsel eller trötthet kan inträffa under behandling.

4.8 Biverkningar

I placebokontrollerade studier på patienter med hypertoni, skilde sig den totala förekomsten av biverkningar ej åt mellan irbesartan (56,2%) och placebogrupperna (56,5%). Utsättning på grund av biverkningar eller inverkan på laboratorievärden var mindre vanlig hos irbesartanbehandlade patienter (3,3%) än hos placebobehandlade patienter (4,5%). Förekomsten av biverkningar var inte relaterad till dos (inom rekommenderat dosområde), kön, ålder, ras eller behandlingstidens längd. Hos hypertonipatienter med diabetes och med mikroalbuminuri och normal njurfunktion rapporterades ortostatisk yrsel och ortostatisk hypotension hos 0,5% av patienterna (dvs mindre vanliga), men mer frekvent än för placebo.

I tabellen nedan redovisas biverkningar rapporterade i placebokontrollerade studier, där 1 965 hypertonipatienter behandlades med irbesartan. Markeringar med en stjärna (*) anger biverkningar som dessutom rapporterades hos > 2% av hypertonipatienter med diabetes, kronisk njurinsufficiens och overt proteinuri, och i högre frekvens än för placebo.

Frekvensen av biverkningar listade nedan definieras enligt följande konvention: mycket vanliga (> 1/10); vanliga ($\geq 1/100$ till < 1/10); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till < 1/100); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till < 1/1 000); mycket sällsynta (< 1/10 000). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Biverkningar som rapporterats sedan Sabervel introducerades på marknaden listas också. Dessa biverkningar baseras på spontana rapporter.

Immunsystemet:

Ingen känd frekvens: överkänslighetsreaktioner såsom angioödem, hudutslag och urtikaria

Metabolism och nutrition:

Ingen känd frekvens: hyperkalemi

Centrala och perifera nervsystemet:

Vanliga: yrsel, ortostatisk yrsel*

Ingen känd frekvens: vertigo, huvudvärk

Öron och balansorgan:

Ingen känd frekvens: tinnitus

Hjärtat:

Mindre vanliga: takykardi

Blodkärl:

Vanliga: ortostatisk hypotoni*

Mindre vanliga: rodnad

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum:

Mindre vanliga: hosta

Magtarmkanalen:

Vanliga: illamående/kräkningar

Mindre vanliga: diarré, dyspepsi/halsbränna

Ingen känd frekvens: dysgeusi

Lever och gallvägar:

Mindre vanliga: gulsot
Ingen känd frekvens: hepatit, störd leverfunktion

Hud och subkutan vävnad:

Ingen känd frekvens: leukocytoklastisk vaskulit

Muskuloskeletala systemet och bindväv:

Vanliga: muskuloskeletala smärta*
Ingen känd frekvens: artralgi, myalgi (i några fall åtföljt av ökade plasmanivåer av kreatinkinas), muskelskramper

Njurar och urinvägar:

Ingen känd frekvens: nedsatt njurfunktion, inklusive fall av njursvikt hos riskpatienter (se avsnitt 4.4)

Reproduktionsorgan och bröstkörtel:

Mindre vanliga: sexuell dysfunktion

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:

Vanliga: trötthet
Mindre vanliga: bröstsmärta

Undersökningar:

Mycket vanliga: hyperkalemi* uppträdde mer frekvent hos diabetespatienter behandlade med irbesartan än med placebo. Hos hypertoni-patienter med diabetes och med mikroalbuminuri och normal njurfunktion uppträdde hyperkalemi ($\geq 5,5$ mekv/l) hos 29,4% av patienterna i irbesartan 300 mg-gruppen och hos 22% av patienterna i placebogrupper. Hos hypertoni-patienter med diabetes och med kronisk njursufficiens och overt proteinuri uppträdde hyperkalemi ($\geq 5,5$ mekv/l) hos 46,3% av patienterna i irbesartangruppen och hos 26,3% av patienterna i placebogrupper.

Vanliga: signifikanta öknings av kreatinkinas i plasma sågs ofta (1,7%) hos irbesartanbehandlade personer. Ingen av dessa öknings hade samband med identifierbara, kliniska, muskuloskeletala händelser. Hos 1,7% av hypertoni-patienter med framskriden diabetesrelaterad njursjukdom behandlad med irbesartan har en sänkning i hemoglobin*, som inte var kliniskt signifikant, observerats.

Pediatrisk population:

I en randomiserad studie på 318 hypertensiva barn och ungdomar, 6 till 16 år gamla, sågs följande biverkningar under den 3 veckor långa dubbel-blindfasen: huvudvärk (7,9%), hypotoni (2,2%), yrsel (1,9%), hosta (0,9%). Under den 26 veckor långa öppna studieperioden var de mest frekventa avvikelserna i laboratorievärden kreatininhöjningar (6,5%) och ökade CK värden hos 2% av barnen.

4.9 Överdoser

Erfarenheter hos vuxna, som exponerats för doser på upp till 900 mg/dag i 8 veckor, visade ingen toxicitet. De troligaste effekterna av överdosering kan förväntas vara hypotension och takykardi; bradykardi skulle också kunna inträffa p g a överdosering. Ingen specifik information om behandling av överdosering med Sabervel är tillgänglig. Patienten skall övervakas noga och behandlingen bör vara symtomatisk och understödjande. Föreslagna åtgärder inkluderar framkallande av kräkning och/eller magsköljning. Aktivt kol kan vara användbart vid behandling av överdosering. Irbesartan avlägsnas ej genom hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Angiotensin-II receptor antagonister, rena.
ATC-kod: C09C A04.

Verkningsmekanism: Irbesartan är en potent, oralt aktiv, selektiv angiotensin-II receptorantagonist (typ AT1). Den förväntas blockera alla effekter av angiotensin-II, medierade via AT1 receptorn, oberoende av källa eller syntesväg för angiotensin-II. Den selektiva antagonismen mot angiotensin-II (AT1) receptorerna ger öknings i plasma-reninnivåerna och angiotensin-II-nivåerna och en sänkning av plasma-aldosteronkoncentrationen. Serumkalium påverkas ej signifikant av enbart irbesartan vid rekommenderade doser. Irbesartan hämmar ej ACE (kininas-II), ett enzym som genererar angiotensin-II och som också bryter ned bradykinin till inaktiva metaboliter. Irbesartan fordrar ej metabolisk aktivering.

Klinisk effekt:

Hypertoni

Irbesartan sänker blodtrycket med minimal förändring av hjärtfrekvensen. Blodtryckssänkningen är dosrelaterad vid dagliga engångsdoser med en tendens att plana ut vid doser över 300 mg. Doser på 150-300 mg en gång dagligen sänker blodtrycken i liggande eller sittande ställning vid dalvärde (dvs 24 timmar efter dosintag) med i medeltal 8-13/5-8 mmHg (systoliskt/diastoliskt) mer än placebo. Maximal blodtryckssänkning erhålles inom 3-6 timmar efter administrering och den blodtryckssänkande effekten bibehålles i minst 24 timmar. Efter 24 timmar var blodtrycksreduktionen 60-70% av det maximala diastoliska och systoliska svaret vid rekommenderade doser. Dosering en gång dagligen med 150 mg gav en blodtryckssänkning med dal- och medelvärden under 24 timmar, liknande den vid dosering två gånger dagligen med samma totaldos. Den blodtryckssänkande effekten av Irbesartan är tydlig inom 1-2 veckor, med maximal effekt 4-6 veckor efter behandlingens början. De antihypertensiva effekterna bibehålles under långtidsterapi. Efter avbrytande av behandlingen återgår blodtrycket gradvis till utgångsläget. Rebound-hypertoni har ej observerats.

De blodtryckssänkande effekterna av irbesartan och diuretika av tiazid-typ är additiva. Hos patienter, som inte adekvat kontrolleras med enbart irbesartan, ger tillägg av en låg dos hydroklortiazid (12,5 mg) en gång dagligen en ytterligare placebo-subtraherad sänkning av blodtrycket vid dalvärdet på 7-10/3-6 mmHg (systoliskt/diastoliskt).

Effekten av Irbesartan påverkas ej av ålder eller kön. Liksom med andra läkemedel, som påverkar renin-angiotensinsystemet, svarar svarta hypertensiva patienter märkbart sämre på monoterapi med irbesartan. När irbesartan ges tillsammans med en låg dos hydroklortiazid (t ex 12,5 mg dagligen), blir den antihypertensiva effekten hos svarta patienter i det närmaste samma som hos vita.

Det finns ingen kliniskt betydelsefull påverkan av urinsyra i serum eller utsöndringen av urinsyra i urinen.

Pediatrik population

Hos 318 barn och ungdomar, 6 till 16 år gamla, med hypertoni eller i riskzonen (diabetes, hypertoni i släkten) utvärderades blodtrycksreduktionen av titrerade måldoser irbesartan 0,5 mg/kg (låg), 1,5 mg/kg (mellan) och 4,5 mg/kg (hög) under en 3 veckorsperiod. Efter tre veckor var reduktionen från utgångsvärdet i primär effektvariabel, dalvärdet för sittande systoliskt blodtryck (SeSBP), i medeltal 11,7 mmHg (låg dos), 9,3 mmHg (mellandos), 13,2 mmHg (hög dos). Ingen signifikant skillnad sågs mellan dessa doser. Korregerad genomsnittlig förändring av dalvärdet för sittande diastoliskt blodtryck (SeDBP) var som följer: 3,8 mmHg (låg dos), 3,2 mmHg (mellandos), 5,6 mmHg (hög dos). Under en efterföljande tvåveckorsperiod, då patienterna re-randomiserades till antingen aktiv behandling eller placebo, hade patienter som fick placebo en ökning med 2,4 och 2,0 mmHg i SeSBP respektive SeDBP, jämfört med ändringar på +0,1 och -0,3 mmHg hos dem som fick irbesartan i någon av doserna (se avsnitt 4.2).

Hypertoni och typ 2 diabetes med njursjukdom

IDNT studien (the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) visar att irbesartan minskar progressionen av njursjukdom hos patienter med kronisk njurinsufficiens och overt proteinuri. IDNT var en dubbel-blind, kontrollerad, morbiditets- och mortalitetsstudie, som jämförde Irbesartan, amlodipin och placebo. Långtidseffekterna (i genomsnitt 2,6 år) av Irbesartan på progression av njursjukdom och totalmortalitet undersöktes hos 1 715 patienter med hypertoni och typ 2 diabetes, proteinuri ≥ 900 mg/dag och serumkreatinin mellan 1,0-3,0 mg/dl. Patienterna titrerades från 75 mg till en underhållsdos på 300 mg Irbesartan, från 2,5 mg till 10 mg amlodipin eller placebo, beroende på tolerans. Patienterna i samtliga behandlingsgrupper fick som regel mellan 2 och 4 antihypertensiva läkemedel (såsom diuretika, betablockerare, alfablockerare) för att nå ett på förhand definierat målblodtryck på $\leq 135/85$ mmHg eller en sänkning av det systoliska trycket med 10 mmHg, om utgångsvärdet var > 160 mmHg. Sextio procent (60%) av patienterna i placebogrupperna nådde detta målblodtryck, medan andelen var 76% och 78% i irbesartan- respektive amlodipingruppen. Irbesartan reducerade signifikant den relativa risken i primär, kombinerad endpoint, som var dubblering av serumkreatinin, terminal njursjukdom (ESRD) och totalmortalitet. Cirka 33% av patienterna i irbesartangruppen nådde primär, renal, kombinerad endpoint jämfört med 39% och 41% i placebo- respektive amlodipingruppen [20% relativ riskreduktion jämfört med placebo ($p=0,024$) och 23% relativ riskreduktion jämfört med amlodipin ($p=0,006$)]. När de enskilda komponenterna av primär endpoint analyserades, sågs ingen effekt på totalmortalitet, medan en positiv trend avseende sänkt ESRD och en signifikant mindre dubblering av serumkreatinin observerades. Subgrupper, baserade på kön, ras, ålder, diabetesvaraktighet, initialt blodtryck, serumkreatinin och albuminutsöndringshastighet, utvärderades med avseende på behandlingseffekt. I subgrupperna kvinnor och svarta, som representerade 32% respektive 26% av den totala studiepopulationen, var den renala skyddseffekten inte tydlig, fastän konfidensintervallen inte utesluter en sådan. Vad gäller sekundär endpoint, som var fatala eller icke-fatala kardiovaskulära händelser, var det ingen skillnad mellan de tre grupperna i totalpopulationen, medan en ökad incidens av icke-fatal hjärtinfarkt sågs hos kvinnor och en minskad incidens av icke-fatal hjärtinfarkt sågs hos män i irbesartangruppen jämfört med den placebobaserade behandlingen. En ökad incidens av icke-fatal hjärtinfarkt och stroke sågs hos kvinnor i den irbesartanbaserade behandlingen jämfört med den amlodipinbaserade behandlingen, medan hospitalisering på grund av hjärtsvikt var reducerad i totalpopulationen. Ingen bra förklaring till dessa fynd hos kvinnor har dock identifierats.

Studien IRMA 2 (the Effects of Irbesartan on Microralbuminuria in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus) visar att irbesartan 300 mg fördröjer progression till overt proteinuri hos patienter med mikroalbuminuri. IRMA 2 var en placebokontrollerad, dubbel-blind, morbiditetsstudie på 590 patienter med typ 2 diabetes, mikroalbuminuri (30-300 mg/dag) och normal njurfunktion (serumkreatinin $\leq 1,5$ mg/dl hos män och $< 1,1$ mg/dl hos kvinnor). I studien undersöktes långtidseffekterna (2 år) av Irbesartan på progression till klinisk (overt) proteinuri (utsöndringshastigheten av albumin i urinen (UAER) > 300 mg/dag och en ökning i UAER med minst 30% från utgångsvärdet). Det på förhand definierade målblodtrycket var $\leq 135/85$ mmHg. Ytterligare antihypertensiva läkemedel (dock inte ACE-hämmare, angiotensin-II receptor antagonister eller dihydropyridin kalcium blockerare) lades till vid behov för att nå målblodtrycket. Medan jämförbart blodtryck uppnåddes i samtliga behandlingsgrupper nådde färre personer i irbesartan 300 mg gruppen (5,2%) än i placebogrupperna (14,9%) och i irbesartan 150 mg gruppen (9,7%) endpoint overt proteinuri, vilket visar en 70% relativ riskreduktion jämfört med placebo ($p=0,0004$) vid den högre dosen. En åtföljande förbättring av glomerulär filtrationshastighet (GFR) sågs inte under de första tre månadernas behandling. Fördröjningen i progression till klinisk proteinuri var tydlig redan efter tre månader och fortsatte under 2-årsperioden. Regression till normoalbuminuri (< 30 mg/dag) var mer frekvent i Irbesartan 300 mg gruppen (34%) än i placebogrupperna (21%).

Två stora randomiserade, kontrollerade prövningar (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) och VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) har undersökt den kombinerade användningen av en ACE-hämmare och en angiotensin II-receptorblockerare.

ONTARGET var en studie som genomfördes på patienter med en anamnes av kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom, eller typ 2-diabetes mellitus åtföljt av evidens för slutorganskada. VA NEPHRON-D var en studie på patienter med typ 2-diabetes mellitus och diabetesnefropati. Dessa studier har inte visat någon signifikant nytta på renala och/eller kardiovaskulära resultat och

mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotoni observerades jämfört med monoterapi. Då deras farmakodynamiska egenskaper liknar varandra är dessa resultat även relevanta för andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör därför inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var en studie med syfte att testa nyttan av att lägga till aliskiren till en standardbehandling med en ACE-hämmare eller en angiotensin II-receptorblockerare hos patienter med typ 2-diabetes mellitus och kronisk njursjukdom, kardiovaskulär sjukdom eller både och. Studien avslutades i förtid eftersom det fanns en ökad risk för oönskat utfall. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen och oönskade händelser och allvarliga oönskade händelser av intresse (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter oral administrering absorberas irbesartan väl: studier av den absoluta biotillgängligheten gav värden på c:a 60-80%. Samtidigt intag av föda har ingen signifikant inverkan på biotillgängligheten av irbesartan. Plasmaproteinbindningen är cirka 96% med försumbar bindning till blodcellskomponenterna. Distributionsvolymen är 53-93 liter. Efter oral eller intravenös administrering av ^{14}C -irbesartan utgörs 80-85% av radioaktiviteten i plasma av oförändrat irbesartan. Irbesartan metaboliseras i levern via glukuronidkonjugering och oxidering. Huvudmetabolit i plasma är irbesartanglukuronid (cirka 6%). *In vitro*-studier visar att irbesartan primärt oxideras av cytokrom P450 enzymet CYP2C9; isoenzym CYP3A4 har försumbar effekt. Irbesartan uppvisar linjär och dosproportionell farmakokinetik i dosområdet 10-600 mg. En proportionellt mindre ökning av den orala absorptionen observerades vid doser över 600 mg (två gånger den rekommenderade maximaldosen); orsaken till detta är okänd. Maximal koncentration i plasma uppnås 1,5-2 timmar efter oral administrering. Totala och renala clearance är 157-176 respektive 3-3,5 ml/min. Den terminala halveringstiden vid elimination av irbesartan är 11-15 timmar. Steady state för plasmakoncentrationen uppnås inom 3 dagar efter påbörjande av dosering en gång dagligen. Begränsad ackumulation av irbesartan ($\leq 20\%$) ses i plasma efter upprepade doser en gång dagligen. I en studie har något högre plasmakoncentrationer av irbesartan observerats hos kvinnliga hypertoniker. Det förelåg emellertid ingen skillnad i halveringstid och ackumulation av irbesartan. Dosjustering är ej nödvändig för kvinnliga patienter. AUC och $C_{\max}$ värden för irbesartan var också något högre för äldre patienter (≥ 65 år) än för yngre (18-40 år). Den terminala halveringstiden var dock inte signifikant förändrad. Dosjusteringar är ej nödvändiga hos äldre patienter.

Irbesartan och dess metaboliter elimineras både via gallan och urinen. Efter antingen oral eller iv administrering av ^{14}C -irbesartan återfinnes cirka 20% av radioaktiviteten i urinen och resterande del i feces. Mindre än 2% av dosen utsöndras som oförändrat irbesartan i urinen.

Pediatrik population

Irbesartans farmakokinetik utvärderades hos 23 hypertensiva barn efter 4 veckors administrering av en eller flera dagliga doser irbesartan (2 mg/kg) upp till en maximal daglig dos på 150 mg. Av dessa 23 barn kunde 21 utvärderas med avseende på farmakokinetik i jämförelse med vuxna (12 barn över 12 år, nio barn mellan 6 och 12 år). Resultaten visade att $C_{\max}$, AUC och clearance var jämförbara med dem som sågs hos vuxna patienter som fick 150 mg irbesartan dagligen. En begränsad accumulering av irbesartan (18%) i plasma sågs vid upprepad dosering en gång dagligen.

Nedsatt njurfunktion: hos patienter med nedsatt njurfunktion eller hos patienter i hemodialys är de farmakokinetiska parametrarna för irbesartan ej signifikant förändrade. Irbesartan avlägsnas ej genom hemodialys.

Nedsatt leverfunktion: hos patienter med mild till måttlig cirros är de farmakokinetiska parametrarna för irbesartan ej signifikant förändrade. Studier har ej genomförts på patienter med svårt nedsatt leverfunktion.

5.3 Pre kliniska säkerhetsuppgifter

Inga tecken på systemtoxicitet eller onormal toxicitet på målorgan förelåg vid kliniskt relevanta doser. I icke-kliniska säkerhetsstudier orsakade höga doser av irbesartan (≥ 250 mg/kg/dag hos råttor och ≥ 100 mg/kg/dag hos macaque-apor) en sänkning av laboratorievärden för röda blodkroppar (erytrocyter, hemoglobin, hematokrit). Hos råttor och macaque-apor inducerade irbesartan i mycket höga doser (≥ 500 mg/kg/dag) degenerativa förändringar i njurarna (såsom interstitiell nefrit, tubulär dilatation, basofila tubuli, ökade plasmakoncentrationer av urinämne och kreatinin) vilka anses sekundära till den hypotensiva effekten av läkemedlet som medförde minskad renal perfusion. Vidare inducerade irbesartan hyperplasi/hypertrofi av de juxtaglomerulära cellerna (hos råttor vid doser ≥ 90 mg/kg/dag, hos macaque-apor vid doser ≥ 10 mg/kg/dag). Alla dessa förändringar ansågs orsakade av den farmakologiska effekten av irbesartan. För terapeutiska doser av irbesartan till människa, synes hyperplasin/hypertrofin av de juxtaglomerulära cellerna ej ha någon relevans.

Det fanns inga tecken på mutagenicitet, klastogenicitet eller karcinogenicitet.

I studier på han- och honråttor påverkades inte fertiliteten eller den reproduktiva förmågan, inte heller vid orala doser av irbesartan som orsakade viss parental toxicitet (från 50 till 650 mg/kg/dag), inklusive mortalitet vid den högsta dosen. Ingen signifikant påverkan av antalet gulkroppar, implantationer eller levande foster observerades. Irbesartan påverkade inte avkommans överlevnad, utveckling eller reproduktion. Djurstudier visar att radioisotopmärkt irbesartan kan påvisas hos rått- och kaninfoster. Irbesartan utsöndras i mjölken hos ammande råttor.

Djurstudier med irbesartan visade på råttfoster övergående toxiska effekter (förstorat njurbäcken, hydrouretär eller subkutan ödem), som försvann efter födseln. Hos kaniner observerades abort eller tidig resorption vid doser, som hos modern orsakade signifikant toxicitet inklusive död. Inga teratogena effekter sågs hos råttor eller kanin.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Laktosmonohydrat

Mikrokristallin cellulosa

Kroskarmellosnatrium

Kolloidal vattenfri kiseldioxid

Hypromellos

Magnesiumstearat.

Filmdragering:

Hypromellos

Titandioxid (E171)

Makrogol 400

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kartong med 28, 56, 90 eller 98 filmdragerade tabletter i PVC/PVDC-Aluminium/PVDC blister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande :13 April 2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING

**C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR
FÖRSÄLJNING**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

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

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

Farmakovigilanssystem

Innehavaren av godkännandet för försäljning måste se till att farmakovigilanssystemet i modul 1.8.1 i godkännandet för försäljning finns och fungerar innan och under tiden läkemedlet finns på marknaden.

Riskhanteringsplan

Ej relevant.

PSUR

Tidpunkter för inlämnande av PSUR ska följa referensprodukts tidpunkter för inlämnande av PSUR

• VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

Ej relevant.

BILAGA III

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A. MÄRKNING

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Sabervel 75 mg filmdragerade tabletter
irbesartan

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 75 mg irbesartan

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: innehåller även laktosmonohydrat.
Se bipacksedeln för ytterligare information

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

28 filmdragerade tabletter
56 filmdragerade tabletter
90 filmdragerade tabletter
98 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning. Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Sabervel 75 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sabervel 75 mg filmdragerade tabletter
irbesartan

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pharmathen S.A.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Sabervel 150 mg filmdragerade tabletter
irbesartan

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 150 mg irbesartan

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: innehåller även laktosmonohydrat.
Se bipacksedeln för ytterligare information

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

28 filmdragerade tabletter
56 filmdragerade tabletter
90 filmdragerade tabletter
98 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning. Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Sabervel 150 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sabervel 150 mg filmdragerade tabletter
irbesartan

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pharmathen S.A.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDELST NAMN**

Sabervel 300 mg filmdragerade tabletter
irbesartan

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 300 mg irbesartan

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: innehåller även laktosmonohydrat.
Se bipacksedeln för ytterligare information

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

28 filmdragerade tabletter
56 filmdragerade tabletter
90 filmdragerade tabletter
98 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning. Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Sabervel 300 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sabervel 300 mg filmdragerade tabletter
irbesartan

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pharmathen S.A.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

B. BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN
Sabervel 75 mg filmdragerade tabletter
irbesartan

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Sabervel är och vad det används för
2. Innan du tar Sabervel
3. Hur du tar Sabervel
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Sabervel ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD SABERVEL ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Sabervel tillhör en grupp mediciner som kallas angiotensin-II receptor antagonister. Angiotensin-II är ett ämne, som produceras i kroppen, och som binds till vissa strukturer (receptorer) i blodkärlen och får dem att dra ihop sig. Detta leder till ett ökat blodtryck. Sabervel förhindrar bindningen av angiotensin-II till dessa receptorer, vilket får blodkärlen att slappna av och blodtrycket att sjunka. Sabervel fördröjer försämring av njurfunktionen hos patienter med högt blodtryck och typ 2 diabetes.

Sabervel används hos vuxna patienter

- vid behandling av högt blodtryck (*essentiell hypertoni*)
- för att skydda njurarna hos patienter med högt blodtryck, typ 2 diabetes och nedsatt njurfunktion påvisad i laboratorieprov.

2. INNAN DU TAR SABERVEL

Ta inte Sabervel

- om du är **allergisk** (överkänslig) mot irbesartan eller något av övriga innehållsämnen i Sabervel
- Gravida kvinnor ska inte använda Sabervel under de 6 sista månaderna av graviditeten. (Även tidigare under graviditeten är det bra att undvika Sabervel, se Graviditet och amning).
- om du har diabetes eller nedsatt njurfunktion och behandlas med ett blodtryckssänkande läkemedel som innehåller aliskiren

Varningar och försiktighet

Tala om för din läkare om något av följande gäller dig:

- om du får **kraftig kräkning eller diarré**
- om du lider av **njurproblem**
- om du lider av **hjärtproblem**
- om du får Sabervel för **diabetesrelaterad njursjukdom**. Då kan din läkare komma att ta regelbundna blodprov, särskilt för att vid dålig njurfunktion mäta kaliumnivån i blodet.
- om du **skall opereras eller få narkos**.
- om du tar något av följande läkemedel som används för att behandla högt blodtryck:
 - en ACE-hämmare (till exempel enalapril, lisinopril, ramipril), särskilt om du har diabetesrelaterade njurproblem.
 - aliskiren

Din läkare kan behöva kontrollera njurfunktion, blodtryck och mängden elektrolyter (t.ex. kalium) i blodet med jämna mellanrum.

Se även informationen under rubriken ”<Ta> <Använd> inte Sabervel.

Om du tror att du är gravid eller blir gravid under behandlingen, kontakta din läkare. Sabervel rekommenderas inte under graviditet och ska inte användas under de 6 sista månaderna av graviditeten eftersom det då kan orsaka fosterskador, se Graviditet och amning.

Användning hos barn

Denna produkt bör inte användas av barn och ungdomar (under 18 år) eftersom läkemedlets säkerhet och effekt inte har utvärderats fullständigt.

Andra läkemedel och Sabervel

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

Din läkare kan behöva ändra din dos och/eller vidta andra försiktighetsåtgärder:

Om du tar en ACE-hämmare eller aliskiren (se även informationen under rubrikerna ”<Ta> <Använd> inte Sabervel” och ”Varningar och försiktighet”).

Du kan komma att behöva ta blodprov om du använder:

- kaliumtillägg
- kaliumhaltiga saltersättningsmedel
- kaliumsparande mediciner (t ex vissa urindrivande medel)
- mediciner som innehåller litium.

Om du använder vissa smärtstillande läkemedel, så kallade icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel, kan effekten av irbesartan minska.

Intag av Sabervel med mat och dryck

Sabervel kan tas med eller utan föda.

Graviditet och amning

Graviditet

Om du tror att du är gravid eller blir gravid under behandlingen, kontakta din läkare. Vanligtvis föreslår din läkare att du ska sluta ta Sabervel före graviditet eller så snart du vet att du är gravid och istället rekommendera ett annat läkemedel till dig. Sabervel bör inte användas i början av graviditeten och ska inte användas under de 6 sista månaderna av graviditeten, eftersom det då kan orsaka fosterskador.

Amning

Berätta för din läkare om du ammar eller tänker börja amma. Sabervel rekommenderas inte vid amning och din läkare kan välja en annan behandling till dig om du vill amma ditt barn, särskilt om ditt barn är nyfött eller föddes förtidigt.

Körförmåga och användning av maskiner

Inga studier har utförts på förmågan att köra bil eller använda maskiner. Sabervel har sannolikt ingen inverkan på din förmåga att köra bil eller använda maskiner. Tillfälligtvis kan dock yrsel eller trötthet uppstå under behandling av högt blodtryck. Om du drabbas av detta bör du tala med din läkare innan du kör bil eller använder maskiner.

Viktig information om något innehållsämne i Sabervel

Sabervel innehåller laktos. Om du inte tål vissa sockerarter (t ex laktos), bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

3. HUR DU TAR SABERVEL

Ta alltid Sabervel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Administreringssätt

Sabervel **tas via munnen**. Svälj tabletterna med tillräcklig mängd dryck (t ex ett glas vatten). Du kan ta Sabervel med eller utan föda. Försök att ta din dagliga dos vid ungefär samma tidpunkt varje dag. Det är viktigt att du fortsätter att ta Sabervel tills din läkare ger dig andra instruktioner.

■ Patienter med högt blodtryck

Vanlig dos är 150 mg en gång dagligen. Dosen kan sedan ökas till 300 mg en gång dagligen beroende på effekten på blodtrycket.

■ Patienter med högt blodtryck och typ 2 diabetes med njursjukdom

Hos patienter med högt blodtryck och typ 2 diabetes är 300 mg en gång dagligen att föredra som underhållsdos.

Läkaren kan, särskilt när behandlingen påbörjas, ordinera en lägre dos till vissa patienter t.ex. de som behandlas med **hemodialys**, eller de som är **äldre än 75 år**.

Maximal blodtryckssänkning erhålls 4-6 veckor efter det att behandlingen påbörjats.

Om du har tagit för stor mängd av Sabervel

Om du av misstag tagit för många tabletter, kontakta omedelbart läkare.

Användning för barn

Sabervel ska inte ges till barn under 18 år. Om ett barn sväljer några tabletter, kontakta omedelbart läkare.

Om du har glömt att ta Sabervel

Om du av misstag hoppat över en daglig dos, ta då bara nästa dos på normalt sätt. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd tablett.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Sabervel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. Vissa biverkningar kan vara allvarliga och kan kräva läkarvård.

Som med liknande mediciner, har sällsynta fall av allergiska hudreaktioner (hudutslag, nässelutslag), så väl som lokal svullnad av ansikte, läppar och/eller tunga rapporterats hos patienter som tagit irbesartan. Om du får något av dessa symtom eller om du får svårt att andas ska du **sluta att ta Sabervel och omedelbart kontakta läkare**.

Frekvensen av biverkningar listade nedan definieras enligt följande konvention:

Mycket vanliga: förekommer hos fler än 1 av 10 användare

Vanliga: förekommer hos fler än 1 av 100 och färre än 1 av 10 användare

Mindre vanliga: förekommer hos fler än 1 av 1000 och färre än 1 av 100 användare

I kliniska studier rapporterades följande biverkningar för patienter som behandlades med irbesartan:

- Mycket vanliga: om du har högt blodtryck och typ 2 diabetes med njursjukdom kan blodprov visa en ökad nivå av kalium.
- Vanliga: yrsel, illamående/kräkningar, trötthet och blodprov kan visa ökade nivåer av ett enzym som mäter muskel och hjärtfunktion (kreatinkinas). Hos patienter med högt blodtryck och typ 2

diabetes med njursjukdom rapporterades även yrsel när de reste sig upp från liggande eller sittande ställning, lågt blodtryck när de reste sig upp från liggande eller sittande ställning samt led- eller muskelsmärter och sänkta nivåer av ett protein i de röda blodkropparna (hemoglobin).

- Mindre vanliga: hjärtklappning, rodnad, hosta, diarré, matsmältningsbesvär/halsbränna, försämrad sexuell förmåga och bröstsmärter.

Vissa biverkningar har rapporterats efter det att irbesartan kommit ut på marknaden. Biverkningar utan känd frekvens är: yrsel, huvudvärk, smakförändringar, ringningar i öronen, muskelkramper, led- och muskelsmärter, leverpåverkan, ökad kaliumnivå i blodet, nedsatt njurfunktion samt inflammation i fina blodkärl framförallt i huden (ett tillstånd som kallas leukocytoklastisk vaskulit). Gulsot (gulfärgning av huden och/eller av ögonvitrorna) har, som mindre vanlig biverkning, också rapporterats.

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

5. HUR SABERVEL SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blisterkartan efter Utg.dat respektive EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar

Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är irbesartan. Varje tablett Sabervel 75 mg innehåller 75 mg irbesartan.
- Övriga innehållsämnen är:
Tablettkärna: Laktosmonohydrat, Mikrokristallin cellulosa, Kroskarmellosnatrium, Kolloidal vattenfri kiseldioxid, Hypromellos, Magnesiumstearat.
Filmdragering: Hypromellos, Titandioxid (E171), Makrogol 400

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Sabervel 75 mg filmdragerade tabletter är vita, konkav, rund, 7 mm diameter.

Sabervel 75 mg filmdragerade tabletter tillhandahålls i blisterförpackningar på 28, 56, 90 och 98 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning:

Pharmathen S.A.

6 Dervenakion str.

15351 Pallini Attiki, Grekland

Tillverkare:

J. Uriach y Compañía, S.A.

Av. Camí Reial, 51-57

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

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

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

Lietuva
Portfarma ehf.
Tel: +354 534 4030

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

Luxembourg/Luxemburg
Portfarma ehf.
Tel: +354 534 4030

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

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

Danmark
Portfarma ehf.
Tlf: +354 534 4030

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

Deutschland
Glenmark Arzneimittel GmbH
Tel: +49 8142 44392 0

Nederland
Glenmark Generics B.V.
Tel: 0031 20 5226030

Eesti (Estonia)
Portfarma ehf.
Tel: +354 534 4030

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Portfarma ehf.

Slovenská republika
Pharmathen S.A.

Tel: +354 534 4030

Italia

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 65 067

Κύπρος

C.V. MEDILINE LTD

Τηλ: +357 25761699

Latvija

Portfarma ehf.

Tel: +354 534 4030

Tel: +30 210 66 65 067

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

Denna bipacksedel godkändes senast den

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida
<http://www.ema.europa.eu/>

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN
Sabervel 150 mg filmdragerade tabletter
irbesartan

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Sabervel är och vad det används för
2. Innan du tar Sabervel
3. Hur du tar Sabervel
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Sabervel ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD SABERVEL ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Sabervel tillhör en grupp mediciner som kallas angiotensin-II receptor antagonister. Angiotensin-II är ett ämne, som produceras i kroppen, och som binds till vissa strukturer (receptorer) i blodkärlen och får dem att dra ihop sig. Detta leder till ett ökat blodtryck. Sabervel förhindrar bindningen av angiotensin-II till dessa receptorer, vilket får blodkärlen att slappna av och blodtrycket att sjunka. Sabervel fördröjer försämring av njurfunktionen hos patienter med högt blodtryck och typ 2 diabetes.

Sabervel används hos vuxna patienter

- vid behandling av högt blodtryck (*essentiell hypertoni*)
- för att skydda njurarna hos patienter med högt blodtryck, typ 2 diabetes och nedsatt njurfunktion påvisad i laboratorieprov.

2. INNAN DU TAR SABERVEL

Ta inte Sabervel

- om du är **allergisk** (överkänslig) mot irbesartan eller något av övriga innehållsämnen i Sabervel
- Gravida kvinnor ska inte använda Sabervel under de 6 sista månaderna av graviditeten. (Även tidigare under graviditeten är det bra att undvika Sabervel, se Graviditet och amning).
- om du har diabetes eller nedsatt njurfunktion och behandlas med ett blodtryckssänkande läkemedel som innehåller aliskiren

Varningar och försiktighet

Tala om för din läkare om något av följande gäller dig:

- om du får **kraftig kräkning eller diarré**
- om du lider av **njurproblem**
- om du lider av **hjärtproblem**
- om du får Sabervel för **diabetesrelaterad njursjukdom**. Då kan din läkare komma att ta regelbundna blodprov, särskilt för att vid dålig njurfunktion mäta kaliumnivån i blodet.
- om du **skall opereras eller få narkos**.
- om du tar något av följande läkemedel som används för att behandla högt blodtryck:
 - en ACE-hämmare (till exempel enalapril, lisinopril, ramipril), särskilt om du har diabetesrelaterade njurproblem.
 - aliskiren

Din läkare kan behöva kontrollera njurfunktion, blodtryck och mängden elektrolyter (t.ex. kalium) i blodet med jämna mellanrum.

Se även informationen under rubriken ”<Ta> <Använd> inte Sabervel.

Om du tror att du är gravid eller blir gravid under behandlingen, kontakta din läkare. Sabervel rekommenderas inte under graviditet och ska inte användas under de 6 sista månaderna av graviditeten eftersom det då kan orsaka fosterskador, se Graviditet och amning.

Användning hos barn

Denna produkt bör inte användas av barn och ungdomar (under 18 år) eftersom läkemedlets säkerhet och effekt inte har utvärderats fullständigt.

Andra läkemedel och Sabervel

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

Din läkare kan behöva ändra din dos och/eller vidta andra försiktighetsåtgärder:

Om du tar en ACE-hämmare eller aliskiren (se även informationen under rubrikerna ”<Ta> <Använd> inte Sabervel” och ”Varningar och försiktighet”).

Du kan komma att behöva ta blodprov om du använder:

- kaliumtillägg
- kaliumhaltiga saltersättningsmedel
- kaliumsparande mediciner (t ex vissa urindrivande medel)
- mediciner som innehåller litium.

Om du använder vissa smärtstillande läkemedel, så kallade icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel, kan effekten av irbesartan minska.

Intag av Sabervel med mat och dryck

Sabervel kan tas med eller utan föda.

Graviditet och amning

Graviditet

Om du tror att du är gravid eller blir gravid under behandlingen, kontakta din läkare. Vanligtvis föreslår din läkare att du ska sluta ta Sabervel före graviditet eller så snart du vet att du är gravid och istället rekommendera ett annat läkemedel till dig. Sabervel bör inte användas i början av graviditeten och ska inte användas under de 6 sista månaderna av graviditeten, eftersom det då kan orsaka fosterskador.

Amning

Berätta för din läkare om du ammar eller tänker börja amma. Sabervel rekommenderas inte vid amning och din läkare kan välja en annan behandling till dig om du vill amma ditt barn, särskilt om ditt barn är nyfött eller föddes förtidigt.

Körförmåga och användning av maskiner

Inga studier har utförts på förmågan att köra bil eller använda maskiner. Sabervel har sannolikt ingen inverkan på din förmåga att köra bil eller använda maskiner. Tillfälligtvis kan dock yrsel eller trötthet uppstå under behandling av högt blodtryck. Om du drabbas av detta bör du tala med din läkare innan du kör bil eller använder maskiner.

Viktig information om något innehållsämne i Sabervel

Sabervel innehåller laktos. Om du inte tål vissa sockerarter (t ex laktos), bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

3. HUR DU TAR SABERVEL

Ta alltid Sabervel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Administreringssätt

Sabervel **tas via munnen**. Svälj tabletterna med tillräcklig mängd dryck (t ex ett glas vatten). Du kan ta Sabervel med eller utan föda. Försök att ta din dagliga dos vid ungefär samma tidpunkt varje dag. Det är viktigt att du fortsätter att ta Sabervel tills din läkare ger dig andra instruktioner.

■ Patienter med högt blodtryck

Vanlig dos är 150 mg en gång dagligen. Dosen kan sedan ökas till 300 mg en gång dagligen beroende på effekten på blodtrycket.

■ Patienter med högt blodtryck och typ 2 diabetes med njursjukdom

Hos patienter med högt blodtryck och typ 2 diabetes är 300 mg en gång dagligen att föredra som underhållsdos.

Läkaren kan, särskilt när behandlingen påbörjas, ordinera en lägre dos till vissa patienter t.ex. de som behandlas med **hemodialys**, eller de som är **äldre än 75 år**.

Maximal blodtryckssänkning erhålls 4-6 veckor efter det att behandlingen påbörjats.

Om du har tagit för stor mängd av Sabervel

Om du av misstag tagit för många tabletter, kontakta omedelbart läkare.

Användning för barn

Sabervel ska inte ges till barn under 18 år. Om ett barn sväljer några tabletter, kontakta omedelbart läkare.

Om du har glömt att ta Sabervel

Om du av misstag hoppat över en daglig dos, ta då bara nästa dos på normalt sätt. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd tablett.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Sabervel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. Vissa biverkningar kan vara allvarliga och kan kräva läkarvård.

Som med liknande mediciner, har sällsynta fall av allergiska hudreaktioner (hudutslag, nässelutslag), så väl som lokal svullnad av ansikte, läppar och/eller tunga rapporterats hos patienter som tagit irbesartan. Om du får något av dessa symtom eller om du får svårt att andas ska du **sluta att ta Sabervel och omedelbart kontakta läkare**.

Frekvensen av biverkningar listade nedan definieras enligt följande konvention:

Mycket vanliga: förekommer hos fler än 1 av 10 användare

Vanliga: förekommer hos fler än 1 av 100 och färre än 1 av 10 användare

Mindre vanliga: förekommer hos fler än 1 av 1000 och färre än 1 av 100 användare

I kliniska studier rapporterades följande biverkningar för patienter som behandlades med irbesartan:

- Mycket vanliga: om du har högt blodtryck och typ 2 diabetes med njursjukdom kan blodprov visa en ökad nivå av kalium.
- Vanliga: yrsel, illamående/kräkningar, trötthet och blodprov kan visa ökade nivåer av ett enzym som mäter muskel och hjärtfunktion (kreatinkinas). Hos patienter med högt blodtryck och typ 2

diabetes med njursjukdom rapporterades även yrsel när de reste sig upp från liggande eller sittande ställning, lågt blodtryck när de reste sig upp från liggande eller sittande ställning samt led- eller muskelsmärter och sänkta nivåer av ett protein i de röda blodkropparna (hemoglobin).

- Mindre vanliga: hjärtklappning, rodnad, hosta, diarré, matsmältningsbesvär/halsbränna, försämrad sexuell förmåga och bröstsmärter.

Vissa biverkningar har rapporterats efter det att irbesartan kommit ut på marknaden. Biverkningar utan känd frekvens är: yrsel, huvudvärk, smakförändringar, ringningar i öronen, muskelkramper, led- och muskelsmärter, leverpåverkan, ökad kaliumnivå i blodet, nedsatt njurfunktion samt inflammation i fina blodkärl framförallt i huden (ett tillstånd som kallas leukocytoklastisk vaskulit). Gulsot (gulfärgning av huden och/eller av ögonvitorna) har, som mindre vanlig biverkning, också rapporterats.

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

5. HUR SABERVEL SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blisterkartan efter Utg.dat respektive EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar

Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är irbesartan. Varje tablett Sabervel 150 mg innehåller 150 mg irbesartan.
- Övriga innehållsämnen är:
Tablettkärna: Laktosmonohydrat, Mikrokristallin cellulosa, Kroskarmellosnatrium, Kolloidal vattenfri kiseldioxid, Hypromellos, Magnesiumstearat.
Filmdragering: Hypromellos, Titandioxid (E171), Makrogol 400

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Sabervel 150 mg filmdragerade tabletter är vita, konkav, rund, 9 mm diameter.

Sabervel 150 mg filmdragerade tabletter tillhandahålls i blisterförpackningar på 28, 56, 90 och 98 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning:

Pharmathen S.A.

6 Dervenakion str.

15351 Pallini Attiki, Grekland

Tillverkare:

J. Uriach y Compañía, S.A.

Av. Camí Reial, 51-57

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

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

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

Lietuva
Portfarma ehf.
Tel: +354 534 4030

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

Luxembourg/Luxemburg
Portfarma ehf.
Tel: +354 534 4030

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

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

Danmark
Portfarma ehf.
Tlf: +354 534 4030

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

Deutschland
Glenmark Arzneimittel GmbH
Tel: +49 8142 44392 0

Nederland
Glenmark Generics B.V.
Tel: 0031 20 5226030

Eesti (Estonia)
Portfarma ehf.
Tel: +354 534 4030

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Portfarma ehf.

Slovenská republika
Pharmathen S.A.

Tel: +354 534 4030

Italia

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 65 067

Κύπρος

C.V. MEDILINE LTD

Τηλ: +357 25761699

Latvija

Portfarma ehf.

Tel: +354 534 4030

Tel: +30 210 66 65 067

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

Denna bipacksedel godkändes senast den

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida
<http://www.ema.europa.eu/>

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN
Sabervel 300 mg filmdragerade tabletter
irbesartan

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Sabervel är och vad det används för
2. Innan du tar Sabervel
3. Hur du tar Sabervel
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Sabervel ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD SABERVEL ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Sabervel tillhör en grupp mediciner som kallas angiotensin-II receptor antagonister. Angiotensin-II är ett ämne, som produceras i kroppen, och som binds till vissa strukturer (receptorer) i blodkärlen och får dem att dra ihop sig. Detta leder till ett ökat blodtryck. Sabervel förhindrar bindningen av angiotensin-II till dessa receptorer, vilket får blodkärlen att slappna av och blodtrycket att sjunka. Sabervel fördröjer försämring av njurfunktionen hos patienter med högt blodtryck och typ 2 diabetes.

Sabervel används hos vuxna patienter

- vid behandling av högt blodtryck (*essentiell hypertoni*)
- för att skydda njurarna hos patienter med högt blodtryck, typ 2 diabetes och nedsatt njurfunktion påvisad i laboratorieprov.

2. INNAN DU TAR SABERVEL

Ta inte Sabervel

- om du är **allergisk** (överkänslig) mot irbesartan eller något av övriga innehållsämnen i Sabervel
- Gravida kvinnor ska inte använda Sabervel under de 6 sista månaderna av graviditeten. (Även tidigare under graviditeten är det bra att undvika Sabervel, se Graviditet och amning).
- om du har diabetes eller nedsatt njurfunktion och behandlas med ett blodtryckssänkande läkemedel som innehåller aliskiren

Varningar och försiktighet

Tala om för din läkare om något av följande gäller dig:

- om du får **kraftig kräkning eller diarré**
- om du lider av **njurproblem**
- om du lider av **hjärtproblem**
- om du får Sabervel för **diabetesrelaterad njursjukdom**. Då kan din läkare komma att ta regelbundna blodprov, särskilt för att vid dålig njurfunktion mäta kaliumnivån i blodet.
- om du **skall opereras eller få narkos**.
- om du tar något av följande läkemedel som används för att behandla högt blodtryck:
 - en ACE-hämmare (till exempel enalapril, lisinopril, ramipril), särskilt om du har diabetesrelaterade njurproblem.
 - aliskiren

Din läkare kan behöva kontrollera njurfunktion, blodtryck och mängden elektrolyter (t.ex. kalium) i blodet med jämna mellanrum.

Se även informationen under rubriken ”<Ta> <Använd> inte Sabervel.

Om du tror att du är gravid eller blir gravid under behandlingen, kontakta din läkare. Sabervel rekommenderas inte under graviditet och ska inte användas under de 6 sista månaderna av graviditeten eftersom det då kan orsaka fosterskador, se Graviditet och amning.

Användning hos barn

Denna produkt bör inte användas av barn och ungdomar (under 18 år) eftersom läkemedlets säkerhet och effekt inte har utvärderats fullständigt.

Andra läkemedel och Sabervel

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

Din läkare kan behöva ändra din dos och/eller vidta andra försiktighetsåtgärder:

Om du tar en ACE-hämmare eller aliskiren (se även informationen under rubrikerna ”<Ta> <Använd> inte Sabervel” och ”Varningar och försiktighet”).

Du kan komma att behöva ta blodprov om du använder:

- kaliumtillägg
- kaliumhaltiga saltersättningsmedel
- kaliumsparande mediciner (t ex vissa urindrivande medel)
- mediciner som innehåller litium.

Om du använder vissa smärtstillande läkemedel, så kallade icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel, kan effekten av irbesartan minska.

Intag av Sabervel med mat och dryck

Sabervel kan tas med eller utan föda.

Graviditet och amning

Graviditet

Om du tror att du är gravid eller blir gravid under behandlingen, kontakta din läkare. Vanligtvis föreslår din läkare att du ska sluta ta Sabervel före graviditet eller så snart du vet att du är gravid och istället rekommendera ett annat läkemedel till dig. Sabervel bör inte användas i början av graviditeten och ska inte användas under de 6 sista månaderna av graviditeten, eftersom det då kan orsaka fosterskador.

Amning

Berätta för din läkare om du ammar eller tänker börja amma. Sabervel rekommenderas inte vid amning och din läkare kan välja en annan behandling till dig om du vill amma ditt barn, särskilt om ditt barn är nyfött eller föddes förtidigt.

Körförmåga och användning av maskiner

Inga studier har utförts på förmågan att köra bil eller använda maskiner. Sabervel har sannolikt ingen inverkan på din förmåga att köra bil eller använda maskiner. Tillfälligtvis kan dock yrsel eller trötthet uppstå under behandling av högt blodtryck. Om du drabbas av detta bör du tala med din läkare innan du kör bil eller använder maskiner.

Viktig information om något innehållsämne i Sabervel

Sabervel innehåller laktos. Om du inte tål vissa sockerarter (t ex laktos), bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

3. HUR DU TAR SABERVEL

Ta alltid Sabervel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Administreringssätt

Sabervel **tas via munnen**. Svälj tabletterna med tillräcklig mängd dryck (t ex ett glas vatten). Du kan ta Sabervel med eller utan föda. Försök att ta din dagliga dos vid ungefär samma tidpunkt varje dag. Det är viktigt att du fortsätter att ta Sabervel tills din läkare ger dig andra instruktioner.

■ Patienter med högt blodtryck

Vanlig dos är 150 mg en gång dagligen. Dosen kan sedan ökas till 300 mg en gång dagligen beroende på effekten på blodtrycket.

■ Patienter med högt blodtryck och typ 2 diabetes med njursjukdom

Hos patienter med högt blodtryck och typ 2 diabetes är 300 mg en gång dagligen att föredra som underhållsdos.

Läkaren kan, särskilt när behandlingen påbörjas, ordinera en lägre dos till vissa patienter t.ex. de som behandlas med **hemodialys**, eller de som är **äldre än 75 år**.

Maximal blodtryckssänkning erhålls 4-6 veckor efter det att behandlingen påbörjats.

Om du har tagit för stor mängd av Sabervel

Om du av misstag tagit för många tabletter, kontakta omedelbart läkare.

Användning för barn

Sabervel ska inte ges till barn under 18 år. Om ett barn sväljer några tabletter, kontakta omedelbart läkare.

Om du har glömt att ta Sabervel

Om du av misstag hoppat över en daglig dos, ta då bara nästa dos på normalt sätt. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd tablett.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Sabervel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. Vissa biverkningar kan vara allvarliga och kan kräva läkarvård.

Som med liknande mediciner, har sällsynta fall av allergiska hudreaktioner (hudutslag, nässelutslag), så väl som lokal svullnad av ansikte, läppar och/eller tunga rapporterats hos patienter som tagit irbesartan. Om du får något av dessa symtom eller om du får svårt att andas ska du **sluta att ta Sabervel och omedelbart kontakta läkare**.

Frekvensen av biverkningar listade nedan definieras enligt följande konvention:

Mycket vanliga: förekommer hos fler än 1 av 10 användare

Vanliga: förekommer hos fler än 1 av 100 och färre än 1 av 10 användare

Mindre vanliga: förekommer hos fler än 1 av 1000 och färre än 1 av 100 användare

I kliniska studier rapporterades följande biverkningar för patienter som behandlades med irbesartan:

- Mycket vanliga: om du har högt blodtryck och typ 2 diabetes med njursjukdom kan blodprov visa en ökad nivå av kalium.
- Vanliga: yrsel, illamående/kräkningar, trötthet och blodprov kan visa ökade nivåer av ett enzym som mäter muskel och hjärtfunktion (kreatinkinas). Hos patienter med högt blodtryck och typ 2

diabetes med njursjukdom rapporterades även yrsel när de reste sig upp från liggande eller sittande ställning, lågt blodtryck när de reste sig upp från liggande eller sittande ställning samt led- eller muskelsmärter och sänkta nivåer av ett protein i de röda blodkropparna (hemoglobin).

- Mindre vanliga: hjärtklappning, rodnad, hosta, diarré, matsmältningsbesvär/halsbränna, försämrad sexuell förmåga och bröstsmärter.

Vissa biverkningar har rapporterats efter det att irbesartan kommit ut på marknaden. Biverkningar utan känd frekvens är: yrsel, huvudvärk, smakförändringar, ringningar i öronen, muskelkramper, led- och muskelsmärter, leverpåverkan, ökad kaliumnivå i blodet, nedsatt njurfunktion samt inflammation i fina blodkärl framförallt i huden (ett tillstånd som kallas leukocytoklastisk vaskulit). Gulsot (gulfärgning av huden och/eller av ögonvitorna) har, som mindre vanlig biverkning, också rapporterats.

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

5. HUR SABERVEL SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blisterkartan efter Utg.dat respektive EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar

Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är irbesartan. Varje tablett Sabervel 300 mg innehåller 300 mg irbesartan.
- Övriga innehållsämnen är:
Tablettkärna: Laktosmonohydrat, Mikrokristallin cellulosa, Kroskarmellosnatrium, Kolloidal vattenfri kiseldioxid, Hypromellos, Magnesiumstearat.
Filmdragering: Hypromellos, Titandioxid (E171), Makrogol 400

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Sabervel 300 mg filmdragerade tabletter är vita, konkav, rund, 9 mm diameter.

Sabervel 300 mg filmdragerade tabletter tillhandahålls i blisterförpackningar på 28, 56, 90 och 98 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning:

Pharmathen S.A.

6 Dervenakion str.

15351 Pallini Attiki, Grekland

Tillverkare:

J. Uriach y Compañía, S.A.

Av. Camí Reial, 51-57

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

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

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

Lietuva
Portfarma ehf.
Tel: +354 534 4030

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

Luxembourg/Luxemburg
Portfarma ehf.
Tel: +354 534 4030

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

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

Danmark
Portfarma ehf.
Tlf: +354 534 4030

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

Deutschland
Glenmark Arzneimittel GmbH
Tel: +49 8142 44392 0

Nederland
Glenmark Generics B.V.
Tel: 0031 20 5226030

Eesti (Estonia)
Portfarma ehf.
Tel: +354 534 4030

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Portfarma ehf.

Slovenská republika
Pharmathen S.A.

Tel: +354 534 4030

Italia

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

Κύπρος

C.V. MEDILINE LTD
Τηλ: +357 25761699

Latvija

Portfarma ehf.
Tel: +354 534 4030

Tel: +30 210 66 65 067

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

Denna bipacksedel godkändes senast den

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida
<http://www.ema.europa.eu/>

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning