

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Agenzia Italiana del Farmaco

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

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

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

**Contenuto di questo foglio:**

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

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

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

Sabervel viene usato nei pazienti adulti

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

**2. PRIMA DI PRENDERE SABERVEL**

**Non prenda Sabervel:**

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

**Avvertenze e precauzioni**

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

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

problemi renali correlati al diabete.  
- aliskiren

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

Vedere anche quanto riportato alla voce "Non prenda Sabervel"

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

### **Uso nei bambini**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Sabervel può essere preso con o senza cibo.

### **Gravidanza e allattamento**

#### **Gravidanza**

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

#### **Allattamento**

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

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

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

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

macchinari.

### **Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Sabervel**

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

## **3. COME PRENDERE SABERVEL**

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

### **Modo di somministrazione**

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

- **Pazienti con pressione sanguigna elevata**  
La dose abituale è 150 mg una volta al giorno. Il dosaggio può essere in seguito incrementato a 300 mg una volta al giorno a seconda della riduzione dei livelli della pressione arteriosa.
- **Pazienti con pressione sanguigna elevata e diabete di tipo 2 con malattia renale**  
Nei pazienti con pressione sanguigna elevata e diabete di tipo 2, la dose di mantenimento indicata è di 300 mg una volta al giorno per il trattamento della malattia renale associata.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## **4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## 5. COME CONSERVARE SABERVEL

Tenere Sabervel fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

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

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

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

## 6. ALTRE INFORMAZIONI

### Cosa contiene Sabervel

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

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

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

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

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

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

**Produttore:**

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

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

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

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

**België/Belgique/Belgien**

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

**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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Contenuto di questo foglio:**

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

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

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

Sabervel viene usato nei pazienti adulti

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

**2. PRIMA DI PRENDERE SABERVEL**

**Non prenda Sabervel:**

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

**Avvertenze e precauzioni**

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

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



problemi renali correlati al diabete.  
- aliskiren

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

Vedere anche quanto riportato alla voce "Non prenda Sabervel"

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

### **Uso nei bambini**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Sabervel può essere preso con o senza cibo.

### **Gravidanza e allattamento**

#### **Gravidanza**

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

#### **Allattamento**

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

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

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

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

macchinari.

### **Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Sabervel**

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

## **3. COME PRENDERE SABERVEL**

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

### **Modo di somministrazione**

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

- **Pazienti con pressione sanguigna elevata**  
La dose abituale è 150 mg una volta al giorno. Il dosaggio può essere in seguito incrementato a 300 mg una volta al giorno a seconda della riduzione dei livelli della pressione arteriosa.
- **Pazienti con pressione sanguigna elevata e diabete di tipo 2 con malattia renale**  
Nei pazienti con pressione sanguigna elevata e diabete di tipo 2, la dose di mantenimento indicata è di 300 mg una volta al giorno per il trattamento della malattia renale associata.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## **4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## 5. COME CONSERVARE SABERVEL

Tenere Sabervel fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

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

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

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

## 6. ALTRE INFORMAZIONI

### Cosa contiene Sabervel

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

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

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

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

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

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

**Produttore:**

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

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

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

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

**België/Belgique/Belgien**

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

**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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Contenuto di questo foglio:**

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

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

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

Sabervel viene usato nei pazienti adulti

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

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

**Non prenda Sabervel:**

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

**Avvertenze e precauzioni**

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

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

problemi renali correlati al diabete.  
- aliskiren

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

Vedere anche quanto riportato alla voce "Non prenda Sabervel"

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

### **Uso nei bambini**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Sabervel può essere preso con o senza cibo.

### **Gravidanza e allattamento**

#### **Gravidanza**

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

#### **Allattamento**

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

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

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

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

macchinari.

### **Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Sabervel**

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

## **3. COME PRENDERE SABERVEL**

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

### **Modo di somministrazione**

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

- **Pazienti con pressione sanguigna elevata**  
La dose abituale è 150 mg una volta al giorno. Il dosaggio può essere in seguito incrementato a 300 mg una volta al giorno a seconda della riduzione dei livelli della pressione arteriosa.
- **Pazienti con pressione sanguigna elevata e diabete di tipo 2 con malattia renale**  
Nei pazienti con pressione sanguigna elevata e diabete di tipo 2, la dose di mantenimento indicata è di 300 mg una volta al giorno per il trattamento della malattia renale associata.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## **4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI**

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

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

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

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



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

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

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

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

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

## 5. COME CONSERVARE SABERVEL

Tenere Sabervel fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

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

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

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

## 6. ALTRE INFORMAZIONI

### Cosa contiene Sabervel

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

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

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

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

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

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

**Produttore:**

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

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

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

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

**België/Belgique/Belgien**

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

**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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## **Allegato IV**

**Conclusioni scientifiche, motivi della variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio e spiegazione dettagliata in merito ai motivi scientifici delle divergenze rispetto alla raccomandazione del PRAC**

## Conclusioni scientifiche e spiegazione dettagliata in merito ai motivi scientifici delle divergenze rispetto alla raccomandazione del PRAC

### 1 – Riassunto generale della valutazione scientifica del PRAC

Il sistema renina-angiotensina (RAS) è un sistema ormonale che regola la pressione sanguigna e il bilancio idrico. Gli agenti ad azione RAS esercitano il loro effetto bloccando diversi stadi del sistema renina-angiotensina, abbassando la pressione sanguigna, e il loro utilizzo nel trattamento dell'ipertensione e delle sue complicanze (incluso infarto acuto del miocardio, insufficienza cardiaca congestizia e malattia renale cronica) è raccomandato in molte linee guida attuali. Gli agenti ad azione RAS comprendono inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori), quali benazepril, captopril, cilazapril, delapril, enalapril, fosinopril, imidapril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril, spirapril, trandolapril e zofenopril), bloccanti dei recettori dell'angiotensina (ARB), quali candesartan, telmisartan, valsartan, irbesartan, eprosartan, olmesartan, losartan e azilsartan, e inibitori diretti della renina, quali aliskiren.

Il concetto di doppio blocco del RAS, attraverso l'uso combinato di diversi agenti ad azione RAS, è emerso verso la fine degli anni Novanta, sulla base di un modello sperimentale che ipotizzava che l'uso combinato di un ARB, un ACE-inibitore o aliskiren potesse fornire un blocco più completo del RAS, e tradursi quindi in un migliore controllo della pressione sanguigna e in effetti nefroprotettivi e cardioprotettivi. Tuttavia negli ultimi anni sono emersi nuovi dati che hanno sollevato dubbi sull'efficacia e hanno individuato timori per la sicurezza associati alla terapia con doppio blocco del RAS, attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, ARB o aliskiren. In particolare, la pubblicazione di una meta-analisi di Makani *et al.*<sup>1</sup>, che ha coinvolto oltre 68.000 pazienti, ha sollevato il timore che la combinazione di diversi agenti ad azione RAS possa essere associata a un aumento del rischio di iperkaliemia, ipotensione e insufficienza renale, rispetto all'uso di un singolo agente ad azione RAS in monoterapia. Inoltre la meta-analisi ha suggerito che l'uso di diversi agenti ad azione RAS potrebbe non apportare un ulteriore beneficio rispetto all'uso di un singolo agente RAS, in termini di riduzione della mortalità complessiva. È stato sottolineato che il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) aveva già condotto un riesame<sup>2</sup> ai sensi dell'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004 per i medicinali contenenti aliskiren, concludendo che tali medicinali dovessero essere controindicati nei pazienti con diabete mellito o insufficienza renale da moderata a grave che assumono ACE-inibitori o ARB.

Considerate le nuove prove disponibili tratte dalla letteratura scientifica e data la gravità dei timori per la sicurezza individuati, il 17 aprile 2013 l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha deciso di avviare un riesame, ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE del Consiglio, deferendo la questione al comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) e chiedendo allo stesso di rilasciare una raccomandazione sul rapporto rischi/benefici della terapia con doppio blocco del RAS, attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, ARB o aliskiren, e sull'eventuale necessità di adottare misure regolatorie sulle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali coinvolti in questa procedura.

Il PRAC ha riesaminato tutti i dati disponibili, comprese le sperimentazioni cliniche, la meta-analisi e le pubblicazioni, le risposte dei titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio nonché la relazione del gruppo consultivo scientifico sulle questioni cardiovascolari (*Scientific Advisory Group on Cardiovascular Issues*, SAG-CVS). Il PRAC era del parere che vi fossero considerevoli prove,

<sup>1</sup> Makani H, Bangalore S, Desouza KA, Shah A, Messerli FH. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomized trials. *BMJ*. 2013 Jan 28; 346:f360. doi: 10.1136/bmj.f360.

<sup>2</sup> European Medicines Agency recommends new contraindications and warnings for aliskiren-containing medicines, 17/02/2012, [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2012/02/news\\_detail\\_001446.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2012/02/news_detail_001446.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)

derivate da grandi sperimentazioni cliniche e meta-analisi, che dimostravano in modo conclusivo che la terapia con doppio blocco del RAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, ARB o aliskiren è associata a un aumento del rischio di eventi avversi, tra cui ipotensione, iperkaliemia e insufficienza renale, rispetto alla monoterapia, in particolare nei pazienti con nefropatia diabetica. Ciò è motivo di particolare preoccupazione, poiché tali pazienti e i pazienti con insufficienza renale sono già particolarmente soggetti allo sviluppo di iperkaliemia.

Secondo il PRAC, i dati di efficacia disponibili indicano che la terapia con doppio blocco del RAS non fornisce un beneficio significativo nella popolazione di pazienti generale, sebbene alcune prove suggeriscano che alcune sottopopolazioni selezionate di pazienti potrebbero beneficiare di tale terapia. In particolare, una serie di sperimentazioni in pazienti con insufficienza cardiaca ha dimostrato che l'aggiunta di un secondo agente ad azione RAS può ridurre i ricoveri ospedalieri per insufficienza cardiaca in pazienti con tale patologia, e ciò è considerato un endpoint clinico significativo. Il PRAC ha pertanto concluso che la terapia con doppio blocco del RAS non deve essere utilizzata di routine nel trattamento dell'insufficienza cardiaca e non è raccomandata nella popolazione generale, sebbene possa essere di beneficio per alcuni pazienti che restano sintomatici durante la monoterapia o che non possono altrimenti utilizzare terapie alternative, inclusi potenzialmente i pazienti con nefropatia diabetica. Il trattamento deve avvenire esclusivamente sotto la supervisione di uno specialista e con un frequente e attento monitoraggio della funzione renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna.

Il PRAC ha ritenuto che i dati generali disponibili suggerissero decisamente che i timori individuati in merito alla sicurezza e all'assenza di efficacia sono un effetto della classe di farmaci e, pertanto, ha ritenuto che le conclusioni del riesame dovessero applicarsi a tutti i principi attivi coinvolti nella procedura.

Il PRAC era del parere che i timori individuati durante questa procedura, con riferimento alla sicurezza e all'assenza di efficacia della terapia con doppio blocco del RAS, potessero essere adeguatamente gestiti attraverso modifiche alle informazioni sul prodotto, senza la necessità di misure di minimizzazione del rischio supplementari. Il PRAC ha quindi concluso che le informazioni sul prodotto di tutti gli agenti ad azione RAS dovessero essere riviste, al fine di rispecchiare i rischi individuati e di fornire indicazioni ai medici prescrittori e ai pazienti. È stata introdotta un'avvertenza, indicante che la terapia con doppio blocco del RAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, ARB o aliskiren non è raccomandata e, se ritenuta assolutamente necessaria, deve avvenire esclusivamente sotto la supervisione di uno specialista e con un frequente e attento monitoraggio della funzione renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna. Il PRAC ha tuttavia chiaramente specificato, sulla base dei dati derivati dagli studi ONTARGET<sup>3</sup> e VA NEPHRON-D<sup>4</sup>, che ACE-inibitori e ARB non devono essere usati in concomitanza nei pazienti con nefropatia diabetica. Il PRAC era altresì del parere che la controindicazione basata sui dati dello studio ALTITUDE<sup>5</sup>, riguardo all'uso concomitante di ACE-inibitori o ARB con medicinali contenenti aliskiren in pazienti con diabete mellito o insufficienza renale (velocità di filtrazione glomerulare (GFR) < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), fosse confermata dai dati supplementari riesaminati e che dovesse essere inserita nelle informazioni sul prodotto degli ARB e degli ACE-inibitori. Per i medicinali contenenti candesartan e valsartan, anch'essi autorizzati nel trattamento dell'insufficienza cardiaca, sono state concordate informazioni supplementari per rispecchiare il fatto che la terapia con doppio blocco del RAS in associazione a un ACE-inibitore potrebbe essere di beneficio in alcuni pazienti che non possono seguire altri trattamenti per l'insufficienza cardiaca, a condizione che sia utilizzata esclusivamente sotto la supervisione di uno specialista e con un frequente e attento monitoraggio della funzione renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna.

---

<sup>3</sup> Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial

<sup>4</sup> Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes

<sup>5</sup> Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiorenal Endpoints

## Conclusione generale

Il PRAC ha concluso che il rapporto rischi/benefici degli agenti ad azione RAS rimane favorevole, anche nel contesto della terapia con doppio blocco del RAS, fatte salve le revisioni concordate alle informazioni sul prodotto.

## Motivi della raccomandazione del PRAC

Considerato che

- il PRAC ha preso in esame la procedura ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE, avviata dall'Italia in seguito alle nuove prove emerse sull'efficacia e sulla sicurezza della terapia con doppio blocco del RAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, bloccanti dei recettori dell'angiotensina II o aliskiren, per stabilire l'eventuale necessità di adottare misure regolatorie sulle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali coinvolti in questa procedura;
- il PRAC ha riesaminato tutti i dati disponibili, comprese le sperimentazioni cliniche, la meta-analisi e le pubblicazioni, le risposte dei titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio nonché la relazione del gruppo consultivo scientifico sulle questioni cardiovascolari (SAG-CVS);
- il PRAC era del parere che vi fossero considerevoli prove, derivate in particolare dalle sperimentazioni ONTARGET, ALTITUDE e VA NEPHRON-D, che dimostravano in modo conclusivo che la terapia con doppio blocco del RAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, bloccanti dei recettori dell'angiotensina II o aliskiren è associata a un aumento del rischio di eventi avversi, tra cui ipotensione, iperkaliemia e insufficienza renale, rispetto alla monoterapia;
- il PRAC ha ritenuto che i dati di efficacia disponibili indicassero che la terapia con doppio blocco del RAS non fornisce un beneficio significativo nella popolazione di pazienti generale, sebbene alcune sottopopolazioni selezionate di pazienti possano beneficiare del trattamento, a condizione che esso avvenga esclusivamente sotto la supervisione di uno specialista e con un frequente e attento monitoraggio della funzione renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna;
- il PRAC era del parere che i timori individuati riguardo alla sicurezza e all'assenza di efficacia supplementare della terapia con doppio blocco del RAS fossero un effetto della classe di farmaci e che le conclusioni del riesame dovessero quindi applicarsi a tutti i principi attivi coinvolti in questa procedura;
- il PRAC era del parere che i timori individuati riguardo alla sicurezza e all'assenza di efficacia supplementare della terapia con doppio blocco del RAS potessero essere adeguatamente gestiti con modifiche alle informazioni sul prodotto, senza la necessità di misure di minimizzazione del rischio supplementari.

Di conseguenza, il PRAC ha concluso che il rapporto rischi/benefici degli agenti ad azione RAS rimane favorevole, a condizione che le relative informazioni sul prodotto siano riviste per rispecchiare i timori associati alla terapia con doppio blocco del RAS. Avendo debitamente considerato la questione, il PRAC ha quindi raccomandato la variazione delle autorizzazioni all'immissione in commercio per gli agenti ad azione RAS.

## **2 – Spiegazione dettagliata in merito ai motivi scientifici delle divergenze rispetto alla raccomandazione del PRAC**

Esaminata la raccomandazione del PRAC, il CHMP ha concordato con le conclusioni scientifiche generali e con i motivi della raccomandazione. Tuttavia il CHMP ha ritenuto necessario apportare lievi modifiche supplementari al testo proposto per il riassunto delle caratteristiche del prodotto. Sono state apportate modifiche all'indicazione per l'insufficienza cardiaca nel paragrafo 4.4 per i medicinali contenenti candesartan e nei paragrafi 4.2 e 4.4 per i medicinali contenenti valsartan, al fine di armonizzare ulteriormente il testo per le due sostanze. Inoltre è stata apportata una serie di modifiche tipografiche e correlate ai formati QRD. In particolare, le affermazioni sulla controindicazione raccomandate dal PRAC sono state cancellate dai paragrafi 5.1 (ove proposte) e dal paragrafo 4.4 per aliskiren, essendo già state proposte nel paragrafo 4.3 e considerate quindi ridondanti. Modifiche corrispondenti sono state eseguite, ove pertinente, nelle informazioni sul prodotto attualmente approvate.

### **Parere del CHMP**

Considerata la raccomandazione del PRAC, il CHMP concorda con le conclusioni scientifiche generali del PRAC ed è quindi del parere che le autorizzazioni all'immissione in commercio per gli agenti ad azione RAS debbano essere modificate.