

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sabervel 75 mg apvalkotās tabletes.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 75 mg irbesartāna (*Irbesartan*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību:

20 mg laktozes monohidrāta katrā apvalkotā tabletē.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Balta, izliekta, apaļa, apvalkotā tablete, 7 mm diametrā.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Sabervel ir paredzēts lietošanai pieaugušajiem esenciālās hipertensijas ārstēšanai.

Tas paredzēts lietošanai arī kā antihipertensīvās ārstēšanas shēmas sastāvdaļa, veicot nieru slimības ārstēšanu pieaugušiem pacientiem ar hipertensiju un 2. tipa cukura diabētu (skatīt 4.3, 4.4, 4.5 un 5.1 apakšpunktu).

4.2 Devas un lietošanas veids

Devas

Parasti ieteicamā sākuma un balstdeva ir 150 mg reizi dienā ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm. Sabervel 150 mg lietošana reizi dienā parasti nodrošina labāku asinsspiediena kontroli 24 h nekā 75 mg deva. Tomēr var apsvērt iespēju uzsākt terapiju ar 75 mg, īpaši pacientiem, kam veic hemodialīzi un par 75 gadiem vecākiem cilvēkiem.

Pacientiem, kuru stāvokli neizdodas pietiekami kontrolēt ar 150 mg reizi dienā, Sabervel devu var palielināt līdz 300 mg vai pievienot citu antihipertensīvo līdzekli (skatīt 4.3., 4.4., 4.5. un 5.1. apakšpunktu). Pierādīts, ka Sabervel iedarbību īpaši pastiprina diurētiskā līdzekļa, piemēram, hidrohlortiazīda pievienošana (skatīt apakšpunktu 4.5).

2. tipa cukura diabēta pacientiem ar hipertensiju ārstēšana jāsāk ar 150 mg irbesartāna vienreiz dienā un pakāpeniski deva jāpalielina līdz 300 mg vienreiz dienā, kas ir vēlamā balstdeva nieru slimības ārstēšanai. Sabervel labvēlīgā ietekme uz nierēm 2. tipa cukura diabēta pacientiem ar hipertensiju pierādīta pētījumos, kuros irbesartānu lietoja papildus citiem antihipertensīviem līdzekļiem, lai sasniegtu mērķa asinsspiedienu (skatīt 4.3, 4.4, 4.5 un 5.1 apakšpunktu).

Īpašās grupas

Pavājināta nieru darbība: pacientiem ar pavājinātu nieru darbību deva nav jāpielāgo. Pacientiem, kam veic hemodialīzi, jāapsver mazākas sākumdevas (75 mg) lietošana (skatīt apakšpunktu 4.4).

Pavājināta aknu darbība: pacientiem ar vieglas vai vidēji smagas pakāpes aknu mazspēju deva nav jāpielāgo. Nav klīniskas pieredzes par preparāta lietošanu pacientiem ar smagiem aknu darbības

traucējumiem.

Gados veci pacienti: kaut gan par 75 gadiem vecākiem pacientiem jāapsver sākumterapija ar 75 mg, gados veciem cilvēkiem deva parasti nav jāpielāgo.

Pediatriskā populācija: Sabervel drošība un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā no 0 līdz 18 gadiem nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti apakšpunktos 4.8, 5.1 un 5.2, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai pret jebkuru palīgvielu (skatīt apakšpunktu 6.1).

Otrais un trešais grūtniecības trimestris (skatīt apakšpunktu 4.4 un 4.6.).

Pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem ($GF\bar{A} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) Sabervel lietošana kopā ar aliskirēnu saturošām zālēm ir kontrindicēta (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Asinsvadu tilpuma samazināšanās: pacientiem, kam ir tilpuma un/vai nātrija līmeņa samazināšana spēcīgas ārstēšanas dēļ ar diurētiskiem līdzekļiem, ierobežojot sāls lietošanu, caurejas vai vemšanas dēļ, var attīstīties simptomātiska hipotensija, īpaši pēc pirmās devas lietošanas. Šie traucējumi jānovērš pirms Sabervel lietošanas.

Renovaskulāra hipertensija: ārstējot pacientus, kam ir abpusēja nieru artēriju stenoze vai vienīgās funkcionējošās nierēs artērijas stenoze, ar zālēm, kas ietekmē renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmu, ir palielināts smagas hipotensijas un nieru mazspējas risks. Kaut gan šāda iedarbība nav konstatēta, lietojot Sabervel, angiotensīna-II receptoru antagonisti var to izraisīt.

Pavājināta nieru darbība un nieru transplantācija: lietojot Sabervel pacientiem ar pavājinātu nieru darbību, ieteicams periodiski kontrolēt kālija un kreatinīna līmeni serumā. Nav pieredzes par Sabervel lietošanu pacientiem, kam nesen pārstādīta niere.

Hipertensijas slimnieki ar 2. tipa cukura diabētu un nieru slimību: veicot analīzi pētījumā ar pacientiem ar progresējošu nieru slimību, irbesartāna ietekme uz nieru un kardiovaskulāriem traucējumiem nebija vienāda visās apakšgrupās. Labvēlīgā iedarbība bija vājāk izteikta sievietēm un ne-baltās rases pārstāvjiem (skatīt apakšpunktu 5.1).

Renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde

Ir pierādījumi, ka vienlaicīga AKE inhibitoru, angiotenzīna II receptoru blokatoru vai aliskirēna lietošana palielina hipotensijas, hiperkaliēmijas un pavājinātas nieru funkcijas (ieskaitot akūtu nieru mazspēju) risku. Tādēļ RAAS dubulta blokāde, lietojot kombinācijā AKE inhibitorus, angiotenzīna II receptoru blokatorus vai aliskirēnu, nav ieteicama (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

Ja dubultu blokādi izraisoša ārstēšana ir absolūti nepieciešama, to drīkst veikt vienīgi veselības aprūpes speciālista uzraudzībā un bieži un rūpīgi jākontrolē nieru funkcija, elektrolītu līmenis asinīs un asinsspiediens.

AKE inhibitorus un angiotenzīna II receptoru blokatorus nedrīkst vienlaicīgi lietot pacientiem ar diabētisku nefropātiju.

Hiperkaliēmija: tāpat kā lietojot citas renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmu ietekmējošas zāles, ārstēšanas laikā ar Sabervel var attīstīties hiperkaliēmija, īpaši pavājinātas nieru darbības, diagnosticētas proteinūrijas diabētiskas nieru slimības dēļ un/vai sirds mazspējas gadījumā. Riska grupas pacientiem ieteicams stingri kontrolēt kālija līmeni serumā (skatīt apakšpunktu 4.5).

Litijs: nav ieteicams lietot litija un Sabervel kombināciju (skatīt apakšpunktu 4.5).

Aortas atveres un mitrālā vārstuļa stenoze, obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija: tāpat kā citi vazodilatatori, arī šis preparāts uzmanīgi jālieto pacientiem, kam ir aortas atveres vai mitrālā vārstuļa stenoze vai obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija.

Primārs aldosteronisms: pacientiem ar primāru aldosteronismu parasti nebūs atbildreakcijas pret antihipertensīviem līdzekļiem, kas darbojas, nomācot renīna-angiotensīna sistēmu, tādēļ Sabervel lietošana nav ieteicama.

Vispārēji norādījumi: pacientiem, kam asinsvadu tonuss un nieru darbība galvenokārt ir atkarīga no renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas aktivitātes (piemēram, pacientiem ar smagu sastrēguma sirds mazspēju vai nieru pamatslimību, tostarp nieru artērijas stenozi), ārstēšana ar angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem vai angiotensīna-II receptoru antagonistiem, kas ietekmē šo sistēmu var izraisīt akūtu hipotensiju, azotēmiju, oligūriju, retos gadījumos - akūtu nieru mazspēju. Tāpat kā lietojot citus antihipertensīvos līdzekļus, pārmērīga asinsspiediena pazemināšanās pacientiem ar išēmisku sirds slimību vai išēmisku kardiovaskulāru slimību var izraisīt miokarda infarktu vai insultu. Kā novērots, lietojot angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitorus, irbesartāns un citi angiotensīna antagonisti melnādainiem cilvēkiem pazemina asinsspiedienu mazāk efektīvi nekā ne-melnādainiem cilvēkiem, iespējams, tādēļ, ka starp melnādainiem hipertensijas slimniekiem ir vairāk pacientu ar zemu renīna līmeni (skatīt apakšpunktu 5.1).

Grūtniecība: grūtniecības laikā nav ieteicams sākt angiotensīna-II receptoru antagonistu (AIIRA) lietošanu. Pacientēm, kas plāno grūtniecību, līdzšinējā AIIRA terapija jāmaina pret alternatīvu antihipertensīvu terapiju ar vispārāztītu drošuma raksturojumu lietošanai grūtniecības laikā, ja vien turpmāka AIIRA lietošana netiek uzskatīta par būtisku. Tiklīdz ir diagnosticēta grūtniecība, AIIRA lietošana nekavējoties jāpārtrauc un, ja nepieciešams, jāsāk alternatīva terapija (skatīt apakšpunktu 4.3 un 4.6).

Laktoze: šīs zāles satur laktozi. Pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesamību, Lapp laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju šīs zāles nav ieteicams lietot.

Pediatrikā populācija: irbesartāns tika pētīts pediatrikā populācijā no 6 līdz 16 gadu vecumā, bet pašreizējie dati nav pietiekoši, lai pamatotu lietošanu bērniem, kamēr tiks iegūti turpmākie dati (skatīt apakšpunktu 4.8, 5.1 un 5.2).

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Diurētiskie līdzekļi un citi antihipertensīvie līdzekļi: citi antihipertensīvie līdzekļi var pastiprināt irbesartāna hipotensīvo darbību, tomēr irbesartāna ir droši lietots kopā ar citiem antihipertensīviem līdzekļiem, piemēram, beta blokatoriem, ilgstošas darbības kalcija kanālu blokatoriem un tiazīdu grupas diurētiskiem līdzekļiem. Iepriekšēja ārstēšana ar lielām diurētisko līdzekļu devām var izraisīt asinsvadu tilpuma samazināšanos un radīt hipotensijas risku, sākot ārstēšanu ar Sabervel (skatīt apakšpunktu 4.4).

Klīniskie dati liecina, ka renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde, lietojot kombinācijā ACE inhibitorus, angiotenzīna II receptoru blokatorus vai aliskirēnu, ir saistīta ar palielinātu tādu nevēlamo blakusparādību kā hipotensija, hiperkaliēmija un pavājināta nieru funkcija (ieskaitot akūtu nieru mazspēju) risku, salīdzinot ar vienu zāļu, kas ietekmē RAAS, lietošanu (skatīt 4.3., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Kālija papildterapija un kāliju aizturoši diurētiskie līdzekļi: ņemot vērā pieredzi par citu renīna-angiotensīna sistēmu ietekmējošu zāļu lietošanu, lietošana vienlaikus ar kāliju aizturošiem diurētiskiem līdzekļiem, kālija papildterapiju, kāliju saturošiem sāls aizstājējiem vai citām zālēm, kas var paaugstināt kālija līmeni serumā (piemēram, heparīnu), var paaugstināt kālija līmeni serumā un tādēļ nav ieteicama (skatīt apakšpunktu 4.4).

Litijs: lietojot vienlaikus litiju un angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitorus, ziņots par atgriezenisku litija koncentrācijas palielināšanos serumā un toksicitāti. Līdzīga iedarbība, lietojot irbesartānu, līdz šim novērota ļoti reti, tomēr šo kombināciju lietot nav ieteicams (skatīt apakšpunktu 4.4). Ja šāda kombinācija ir nepieciešama, ieteicams rūpīgi kontrolēt litija līmeni serumā.

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi: ja angiotensīna II antagonistus lieto vienlaikus ar nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (tostarp, selektīviem COG-2 inhibitoriem, acetilsalicilskābi (> 3 g/dienā) un neselektīviem NSPL, antihipertensīvā iedarbība var pavājināties.

Līdzīgi kā tas ir ar AKE inhibitoriem, vienlaikus lietojot angiotensīna II antagonistus un NSPL, paaugstinās nieru funkciju pavājināšanās risks, ieskaitot varbūtēju akūtu nieru mazspēju un kālija paaugstināšanos serumā, sevišķi pacientiem ar jau iepriekš pavājinātu nieru funkciju. Šo kombināciju jālieto piesardzīgi, īpaši vecāka gadagājuma pacientiem. Jābūt adekvātai hidratācijai, un jādomā par nepieciešamību monitorēt nieru funkciju pēc vienlaikus terapijas uzsākšanas un periodiski arī vēlāk.

Papildus informācija par irbesartāna mijiedarbību: klīniskos pētījumos irbesartāna farmakokinētiku neietekmēja hidrohlortiazīds. Irbesartānu galvenokārt metabolizē CYP2C9 un mazākā mērā glikuronizēšanas ceļā. Nenovēroja nozīmīgas farmakokinētikas vai farmakodinamikas mijiedarbību ja irbesartānu lietoja vienlaikus ar varfarīnu, kuru metabolizē CYP2C9. CYP2C9 induktoru, piemēram rifampicīna, ietekme uz irbesartāna farmakokinētiku nav pētīta. Digoksīna farmakokinētika nemainījās ja vienlaikus lietoja ar irbesartānu.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Grūtniecība:

AIIRA nav vēlams lietot grūtniecības pirmajā trimestrī (skatīt apakšpunktu 4.4). AIIRA lietošana ir kontrindicēta otrajā un trešajā grūtniecības trimestrī (skatīt apakšpunktu 4.3 un 4.4).

Nav pārliecinošu epidemioloģisku pierādījumu par angiotensīna konvertējošā enzīma (AKE) inhibitoru lietošanas teratogēniskuma risku grūtniecības pirmajā trimestrī, tomēr nedaudz paaugstinātu risku nevar izslēgt. Lai gan par angiotensīna II receptoru antagonistu (AIIRA) teratogēniskuma risku nav pieejami kontrolēti epidemioloģiski dati, šai zāļu grupai varētu būt līdzīgs risks. Pacientēm, kas plāno grūtniecību, līdzšinējā AIIRA terapija jāmaina pret alternatīvu antihipertensīvu terapiju ar vispāratzītu drošuma raksturojumu lietošanai grūtniecības laikā, ja vien turpmāka AIIRA lietošana netiek uzskatīta par būtisku. Tiklīdz ir diagnosticēta grūtniecība, AIIRA lietošana nekavējoties jāpārtrauc un, ja nepieciešams, jāsāk alternatīva terapija.

Ir zināms, ka ārstēšana ar AIIRA otrā un trešā grūtniecības trimestra laikā izraisa fetotoksiskumu (pavājinātas nieru funkcijas, oligohidramniju, galvaskausa pārkaulošanās kavēšanu) un neonatālu toksiskumu (nieru mazspēju, hipotensiju, hiperkaliēmiju) (skatīt apakšpunktu 5.3).

Ja, sākot ar otro grūtniecības trimestri, paciente lietojusi AIIRA, ieteicams veikt augļa nieru funkciju un galvaskausa ultraskaņas izmeklējumus.

Zīdaiņi, kuru mātes ir lietojušas AIIRA, rūpīgi jāuzrauga hipotensijas riska dēļ (skatīt apakšpunktu 4.3 un 4.4).

Zīdīšanas periods:

Tā kā informācija par Sabervel lietošanu zīdīšanas laikā nav pieejama, Sabervel lietošana šajā laikā nav ieteicama. Pacientēm ir jāordinē alternatīva terapija ar labāku vispāratzītu drošuma raksturojumu zīdīšanas laikā, īpaši, barojot ar krūti jaundzimušo vai priekšlaicīgi dzimušu zīdaiņi.

Nav zināms, vai Sabervel vai tā metabolīti izdalās cilvēka pienā.

Pieejamie farmakodinamiskie/toksikoloģiskie dati žurkām liecina par Sabervel/metabolītu izdalīšanos pienā (sīkāku informāciju skatīt 5.3).

Fertilitāte

Irbesartānsnebija ietekmes uz ārstēto žurku un to pēcnācēju fertilitāti pie devām, kas izraisīja pirmās toksicitātes pazīmes pieaugušajām žurkām (skatīt apakšpunktu 5.3).

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ņemot vērā tā farmakodinamiskās īpašības, maz ticams, ka irbesartāns varētu ietekmēt šīs spējas. Vadot transportlīdzekli vai apkalpojot iekārtas, jāņem vērā, ka ārstēšanas laikā var attīstīties reibonis vai nogurums.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Ar placebo kontrolētos pētījumos hipertensijas slimniekiem kopējā blakusparādību sastopamība starp irbesartāna (56,2%) un placebo grupām (56,5%) neatšķīrās. Zāļu lietošanas pārtraukšanu klīnisku vai laboratorisku nevēlamo blakusparādību dēļ ar irbesartānu ārstētiem pacientiem (3,3%) konstatēja retāk nekā ar placebo ārstētiem pacientiem (4,5%). Nevēlamo blakusparādību sastopamība nebija atkarīga no devas (lietojot ieteiktās devas), dzimuma, vecuma, rases vai ārstēšanas ilguma.

0,5% cukura diabēta pacientu ar mikroalbuminūriju un normālu nieru darbību (t.i., retāk), bet biežāk nekā lietojot placebo, novēroja ortostatisku reiboni un ortostatisku hipotensiju.

Zemāk sekojošā tabula atspoguļo nevēlamās blakusparādības, kuras novēroja ar placebo kontrolētos pētījumos, kuros 1965 pacienti saņēma irbesartānu. Termini, kas apzīmēti ar zvaigznīti (*), attiecas uz blakusparādībām, kuras novēroja papildus cukura diabēta pacientiem ar hipertensiju, hronisku nieru mazspēju un diagnosticētu proteīnūriju > 2% gadījumos un biežāk nekā lietojot placebo.

Tālāk minēto nevēlamo blakusparādību sastopamības biežuma noteikšanai izmantotas šādas definīcijas: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Pēcreģistrācijas novērojumos ziņots par papildus sekojošām zāļu blakusparādībām; par tām ziņots spontāni.

Imūnās sistēmas traucējumi:

Nav zināmi: paaugstinātas jutības reakcijas, piemēram, angioneirotiskā tūska, izsitumi, nātrene

Vielmaiņas un uztures traucējumi:

Nav zināmi: hiperkaliēmija

Nervu sistēmas traucējumi:

Bieži: reibonis, ortostatisks reibonis*

Nav zināmi: vertigo, galvassāpes

Ausu un labirinta bojājumi:

Nav zināmi: troksnis ausīs

Sirds funkcijas traucējumi:

Retāk: tahikardija

Asinsvadu sistēmas traucējumi:

Bieži: ortostatiska hipotensija*

Retāk: pietvīkums

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības:

Retāk: klepus

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi:

Bieži: slikta dūša/vemšana
Retāk: caureja, dispepsija/dedzināšana
Nav zināmi: garšas izmaiņas

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi:

Retāk: dzelte
Nav zināmi: hepatīts, aknu darbības traucējumi

Ādas un zemādas audu bojājumi:

Nav zināmi: leukocitoklastisks vaskulīts

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi:

Bieži: sāpes skeleta muskulatūrā*
Nav zināmi: artralģija, mialģija (dažkārt saistībā ar plazmas kreatinīna kināzes līmeņa paaugstināšanos), muskuļu krampji

Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi:

Nav zināmi: Pavājināta nieru darbība, tostarp nieru mazspēja riska grupas pacientiem (skatīt apakšpunktu 4.4)

Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības:

Retāk: dzimumfunkcijas traucējumi

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā:

Bieži: nogurums
Retāk: sāpes krūtīs

Izmeklējumi:

Ļoti bieži: Hiperkaliēmija* radās biežāk ar irbesartānu ārstētiem cukura diabēta pacientiem nekā pacientu placebo grupā. Cukura diabēta pacientiem ar hipertensiju, mikroalbuminūriju un normālu nieru darbību hiperkaliēmija ($\geq 5,5$ mEq/l) radās 29,4% pacientu (t.i. ļoti bieži) 300 mg irbesartāna grupā un 22% pacientu placebo grupā. Cukura diabēta pacientiem ar hipertensiju, hronisku nieru mazspēju un diagnosticētu proteīnūriju hiperkaliēmija ($\geq 5,5$ mEq/l) radās 46,3% pacientu (t.i., ļoti bieži) irbesartāna grupā un 26,3% pacientu placebo grupā.

Bieži: ar irbesartānu ārstētiem cilvēkiem bieži novērota nozīmīga kreatīnkināzes līmeņa palielināšanās plazmā (1,7%). Nevienā no šiem gadījumiem skeleta muskuļu klīniskas pārmaiņas nenovēroja.

Klīniski nenozīmīgu hemoglobīna līmeņa samazināšanos novēroja 1,7% ar irbesartānu ārstētu hipertensijas pacientu ar progresējošu diabētisku nieru slimību.

Pediatriskā populācija: randomizētā pētījumā ar 318 hipertensīviem bērniem un pusaudžiem vecumā no 6 līdz 16 gadiem novērotas šādas nelabvēlīgās blakusparādības trīs nedēļu dubultklajā fāzē: galvassāpes (7,9%), hipotensija (2,2%), reibonis (1,9%), klepus (0,9%). Šī pētījuma 26 nedēļu atklātajā periodā biežāk novērotās laboratorisko rezultātu novirzes bija kreatinīna paaugstināšanās (6,5%) un CK vērtību paaugstināšanās 2% bērnu.

4.9 Pārdozēšana

Pieredze pieaugušajiem, lietojot līdz 900 mg preparāta dienā 8 nedēļas, neliecina par toksiskumu. Iespējamās pārdozēšanas izpausmes varētu būt hipotensija un tahikardija; pārdozēšanas gadījumā var attīstīties arī bradikardija. Nav specifiskas informācijas par Sabervel pārdozēšanas ārstēšanu. Pacients rūpīgi jāuzrauga, ārstēšanai jābūt simptomātiskai un pabalstošai. Ieteicamie pasākumi ir vemšanas izraisīšana un/vai kuņģa skalošana. Pārdozēšanas ārstēšanai noderīga var būt aktivētā ogle. Irbesartānu nevar izvadīt no organisma ar hemodialīzes palīdzību.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Angiotensīna-II antagonisti, monopreparāti.

ATĶ kods: C09C A04.

Darbības mehānisms: Irbesartāns ir spēcīgs, perorāli aktīvs, selektīvs angiotensīna-II receptoru (AT_1 tipa) antagonists. Preparāts bloķē visas angiotensīna-II darbības caur AT_1 receptoriem neatkarīgi no angiotensīna-II avota vai sintēzes veida. Selektīvs antagonisms pret angiotensīna-II (AT_1) receptoriem paaugstina renīna un angiotensīna-II līmeni plazmā un mazina aldosterona koncentrāciju plazmā. Irbesartāns monoterapijā, lietojot ieteiktās devās, būtiski neietekmē kālija līmeni serumā. Irbesartāns neinhībē AKE (kinināzi-II) - enzīmu, kas sintezē angiotensīnu-II, kā arī sadala bradikinīnu par neaktīviem metabolītiem.

Lai darbotos, irbesartānam nav nepieciešama metaboliska aktivācija.

Klīniskā efektivitāte un drošība:

Hipertensija

Irbesartāns pazemina asinsspiedienu, minimāli mainot sirdsdarbības ātrumu. Lietojot preparātu reizi dienā, asinsspiediena pazemināšanās ir atkarīga no devas, sasniedzot *plato*, kad deva pārsniedz 300 mg. 150-300 mg deva reizi dienā pazemina asinsspiedienu guļus vai sēdus stāvoklī (24 h pēc devas ieņemšanas) vidēji par 8-13/5-8 mmHg (sistoliskais/diastoliskais asinsspiediens) vairāk nekā placebo. Maksimālā asinsspiediena pazemināšanās tiek sasniegta 3-6 h laikā pēc preparāta lietošanas, un asinsspiedienu pazeminošā iedarbība saglabājas vismaz 24 h. Pēc 24 h asinsspiediena pazemināšanās bija 60-70% no atbilstošās maksimālās diastoliskās un sistoliskās atbildreakcijas, lietojot ieteiktās devas. Lietojot 150 mg reizi dienā, kopējā un vidējā 24 h atbildreakcija bija līdzīga kā tādu pašu kopējo devu lietojot divreiz dienā.

Irbesartāna asinsspiedienu pazeminošā darbība sāk izpausties pēc 1-2 nedēļām, maksimālā iedarbība attīstās 4-6 nedēļas pēc terapijas sākšanas. Antihipertensīvā iedarbība ilgstošas terapijas laikā saglabājas. Pēc terapijas pārtraukšanas asinsspiediens pakāpeniski atjaunojas sākotnējā līmenī. Rikošeta hipertensija nav novērota.

Irbesartāns un tiazīdu grupas diurētiskie līdzekļi savstarpēji pastiprina asinsspiedienu pazeminošo iedarbību. Pacientiem, kuru stāvokli neizdodas pietiekami kontrolēt tikai ar irbesartānu, mazas hidrohlortiazīda devas (12,5 mg) pievienošana irbesartānam reizi dienā papildus pazemina asinsspiedienu kopumā par 7-10/3-6 mmHg (sistoliskais/diastoliskais asinsspiediens), salīdzinot ar placebo.

Irbesartāna efektivitāti neietekmē vecums vai dzimums. Tāpat kā lietojot citas renīna-angiotensīna sistēmu ietekmējošas zāles, melnādainiem hipertensijas pacientiem ir ievērojami vājāka atbildreakcija pret irbesartāna monoterapiju. Lietojot irbesartānu vienlaikus ar mazu hidrohlortiazīda devu (piemēram, 12,5 mg dienā), antihipertensīvā atbildreakcija melnādainiem pacientiem ir tāda pati kā baltās rases pārstāvjiem.

Nav konstatēta klīniski nozīmīga ietekme uz urīnskābes koncentrāciju serumā vai urīnskābes izdalīšanos ar urīnu.

Pediatriskā populācija

Asinsspiediena samazināšanās ar irbesartāna titrētām mērķa devām 0,5 mg/kg (zemas), 1,5 mg/kg (vidējas) un 4,5 mg/kg (augstas) tika pētīta 318 hipertensīviem vai ar pastāvošu risku (diabēts, hipertensija ģimenes anamnēzē) 6-16 gadus veciem bērniem un pusaudžiem trīs nedēļu periodā. Trešās nedēļas beigās galvenā efektivitātes kritērija sistoliskā asinsspiediena sēdus stāvoklī (SASS) maksimālā samazināšanās, salīdzinot ar sākumstāvokli, vidēji bija 11,7 mmHg (zemākai devai), 9,3 mmHg (vidējai devai) un 13,2 mmHg (lielākai devai). Starp šīm devām nekonstatēja ticamu atšķirību. Pēc korekcijas diastoliskā asinsspiediena sēdus stāvoklī (DASS) maksimālā samazināšanās vidēji bija sekojoša:

3,8 mmHg (zemākai devai), 3,2 mmHg (vidējai devai) un 5,6 mmHg (lielākai devai). Turpmāko divu nedēļu periodā, kad pacienti tika atkārtoti nejaušināti saņemot placebo vai aktīvo vielu, tiem, kas saņēma placebo, SASS un DASS paaugstināšanās bija attiecīgi par 2,4 un 2,0 mmHg, salīdzinot ar pārmaiņām atbilstīgi +0,1 un -0,3 mmHg visām irbesartāna devām (skatīt apakšpunktu 4.2).

Hipertensija un 2. tipa cukura diabēts ar nieru slimību

"Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)" pierāda, ka irbesartāns palēnina nefropātijas progresēšanu pacientiem ar hronisku nieru mazspēju un diagnosticētu proteinūriju. IDNT bija dubultakls, kontrolēts saslimstības un mirstības pētījums, kas salīdzināja irbesartāna, amlodipīnu un placebo. 1715 hipertensijas slimniekiem ar 2. tipa cukura diabētu, proteinūriju ≥ 900 mg dienā un kreatinīna līmeni serumā 1,0-3,0 mg/dl pārbaudīja irbesartāna ilgstošu ietekmi (vidēji 2,6 gadus) uz nieru slimības progresēšanu un jebkura cēloņa izraisītu mirstību. Pacientiem irbesartāna devu palielināja no 75 mg līdz 300 mg balstdevai, amlodipīna devu no 2,5 mg līdz 10 mg vai placebo devu, ņemot vērā panesamību. Pacienti visās ārstēšanas grupās parasti saņēma 2-4 antihipertensīvos līdzekļus (piemēram, diurētisku līdzekli, beta blokatoru, alfa blokatoru), lai sasniegtu iepriekš noteiktu mērķa asinsspiedienu $\leq 135/85$ mmHg vai samazinātu sistolisko asinsspiedienu par 10 mmHg, ja sākotnēji tas bija > 160 mmHg. 60% pacientu placebo grupā sasniedza šo mērķa asinsspiedienu, bet irbesartāna un amlodipīna grupās šis rādītājs bija attiecīgi 76% un 78%. Irbesartāns ievērojami mazināja galvenā kopējā vērtēšanas kritērija (kreatinīna līmeņa divkārtšanos serumā, beigu stadijas nieru slimība (BSNS) vai jebkura cēloņa izraisīta mirstība) relatīvo risku. Aptuveni 33% pacientu irbesartāna grupā sasniedza galvenā kopējā nieru vērtēšanas kritērija rezultātu, salīdzinot ar 39% un 41% placebo un amlodipīna grupās [relatīvā riska samazināšanās par 20% pret placebo ($p = 0,024$) un relatīvā riska samazināšanās par 23%, salīdzinot ar amlodipīnu ($p = 0,006$)]. Analizējot galvenā vērtēšanas kritērija rezultāta atsevišķas sastāvdaļas, nekonstatēja ietekmi uz jebkura cēloņa izraisītu mirstību, bet konstatēja pozitīvu ietekmi uz BSNS mazināšanos un ievērojami retāk-kreatinīna līmeņa divkārtšanos serumā.

Vērtēja ārstēšanas efektu apakšgrupām, ņemot vērā dzimumu, rasi, vecumu, cukura diabēta ilgumu, sākotnējo asinsspiedienu, kreatinīna līmeni serumā un albumīna ekskrecijas apjomu. Sieviešu un melnādaino cilvēku apakšgrupās, kas veidoja attiecīgi 32% un 26% no kopējās pētījuma populācijas, nekonstatēja labvēlīgu ietekmi uz nierēm, kaut gan ticamības intervāls nenoliedz šādu iespējamību. Sekundārais letālu un neletālu kardiovaskulāru traucējumu rezultāts trīs kopējās populācijas grupās neatšķīrās, bet sievietēm konstatēja palielinātu neletāla miokarda infarkta (MI) sastopamību un vīriešiem-samazinātu ne-letāla MI sastopamību irbesartāna grupā, salīdzinot ar placebo lietotājiem. Palielinātu ne-letāla MI un insulta sastopamību konstatēja vīriešiem irbesartāna grupā, salīdzinot ar amlodipīna grupu, bet hospitalizācija sirds mazspējas dēļ kopējā populācijā bija samazināta. Tomēr nav precīza skaidrojuma šai atradei sievietēm.

Pētījums "Irbesartāna ietekme uz mikroalbuminūriju hipertensijas pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu (IRMA 2)" pierāda, ka 300 mg irbesartāna pacientiem ar mikroalbuminūriju kavē progresēšanu līdz proteinūrijai. IRMA 2 bija placebo kontrolēts, dubultakls saslimstības pētījums 590 pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, mikroalbuminūriju (30-300 mg dienā) un normālu nieru darbību (kreatinīna līmenis serumā $\leq 1,5$ mg/dl vīriešiem un $< 1,1$ mg/dl sievietēm). Pētījumā vērtēja irbesartāna ilgstošu ietekmi (2 gadi) uz klīniskas proteinūrijas progresēšanu (albumīna izdalīšanās apjoms ar urīnu (AIAU) > 300 mg dienā, AIAU palielināšanās vismaz par 30%, salīdzinot ar sākotnējo līmeni). Iepriekš noteikts mērķa asinsspiediens bija $\leq 135/85$ mmHg. Lai palīdzētu sasniegt mērķa asinsspiedienu, pēc vajadzības pievienoja papildus antihipertensīvos līdzekļus (izņemot AKE inhibitorus, angiotensīna II receptoru antagonistus un dihidropiridīna grupas kalcija blokatorus). Līdzīgs asinsspiediens tika sasniegts visās ārstēšanas grupās, bet proteinūrijas mērķi sasniedza mazāk cilvēku irbesartāna 300 mg grupā (5,2%) nekā placebo (14,9%) vai 150 mg irbesartāna grupā (9,7%), kas lielākas devas grupā parādīja relatīvā riska mazināšanos par 70%, salīdzinot ar placebo ($p = 0,0004$). Pirmos trīs ārstēšanas mēnešos nekonstatēja vienlaikus glomerulārās filtrācijas ātruma (GFĀ) uzlabošanas. Progresēšanas palēnināšanos līdz klīniskai proteinūrijai konstatēja jau pēc 3 mēnešiem un tā turpinājās 2 gadus. Regresiju līdz normoalbuminūrijai (< 30 mg dienā) biežāk konstatēja irbesartāna 300 mg grupā (34%) nekā placebo grupā (21%).

Divos lielos nejaušinātos, kontrolētos klīniskajos pētījumos ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - klīniskais pētījums par telmisartāna

monoterapijas vai kombinācijas ar ramiprilu ietekmi uz vispārējiem mērķa kritērijiem) un VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes - klīniskais pētījums par nefropātiju gados vecākiem pacientiem ar diabētu) tika pētīta AKE inhibitoru lietošana kombinācijā ar angiotenzīna II receptoru blokatoriem.

ONTARGET pētījumā piedalījās pacienti, kuriem anamnēzē ir sirds-asinsvadu sistēmas vai cerebrovaskulāra slimība, vai 2. tipa cukura diabēts ar pierādījumiem par mērķorgāna bojājumu. VA NEPHRON-D pētījumā piedalījās pacienti ar 2. tipa cukura diabētu un diabētisku nefropātiju. Šajos pētījumos nenovēroja nozīmīgu un labvēlīgu ietekmi uz nieru un/vai sirds-asinsvadu sistēmas iznākumiem un mirstību, savukārt novēroja palielinātu hiperkaliēmijas, akūtu nieru bojājumu un/vai hipotensijas rašanās risku, salīdzinot ar monoterapiju. Ņemot vērā šo zāļu līdzīgās farmakodinamiskās īpašības, šie rezultāti attiecināmi arī uz citiem AKE inhibitoriem un angiotenzīna II receptoru blokatoriem.

Tādēļ AKE inhibitorus un angiotenzīna II receptoru blokatorus nedrīkst vienlaicīgi lietot pacientiem ar diabētisku nefropātiju.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints - aliskirēna klīniskais pētījums pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, lietojot sirds-asinsvadu un nieru slimības mērķa kritērijus) bija pētījums, kurā tika pētīts ieguvums no aliskirēna pievienošanas papildus standarta ārstēšanai ar AKE inhibitoru vai angiotenzīna II receptoru blokatoru pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un hronisku nieru slimību, sirds-asinsvadu sistēmas slimību vai abām šīm slimībām kopā. Pētījums tika priekšlaicīgi pārtraukts palielināta nevēlamu iznākumu riska dēļ. Aliskirēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, skaitliski biežāk novēroja kardiovaskulāras nāves un insulta gadījumus, un aliskirēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, biežāk ziņoja par nevēlamām blakusparādībām un interesējošām nopietnām nevēlamām blakusparādībām (hiperkaliēmiju, hipotensiju un nieru darbības traucējumiem).

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Pēc perorālas lietošanas irbesartāns uzsūcas labi: pētījumos konstatētā absolūtā bioloģiskā pieejamība ir aptuveni 60-80%. Lietošana vienlaikus ar uzturu būtiski neietekmē irbesartāna bioloģisko pieejamību. Ar plazmas olbaltumiem saistās aptuveni 96% preparāta, neliela daļa saistās ar asins šūnām. Izplatīšanās tilpums ir 53-93 litri. Pēc perorālas vai intravenozas ^{14}C irbesartāna ievades 80-85% plazmā cirkulējošās radioaktivitātes ir saistīti ar nemainītu irbesartānu. Irbesartāns metabolizējas aknās glikuronīda konjugācijas un oksidācijas ceļā. Galvenais cirkulējošais metabolīts ir irbesartāna glikuronīds (aptuveni 6%). *In vitro* pētījumi liecina, ka irbesartānu galvenokārt oksidē citohroma P450 enzīms CYP2C9; izoenzīmam CYP3A4 ir neliela nozīme.

Lietojot 10-600 mg devu, irbesartānam piemīt lineāra un devai proporcionāla farmakokinētika. Lietojot par 600 mg lielāku devu (divreiz lielāka deva nekā maksimālā ieteicamā deva), konstatēja mazāk nekā proporcionālu perorālās uzsūkšanās palielināšanos; mehānisms tam nav zināms. Maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 1,5-2 h pēc preparāta perorālas lietošanas. Kopējais organisma un nieru klīrenss ir attiecīgi 157-176 un 3-3,5 ml/min. Irbesartāna terminālais eliminācijas pusperiods ir 11-15 h. Līdzsvara koncentrācija plazmā tiek sasniegta 3 dienu laikā pēc preparāta lietošanas sākšanas reizi dienā. Pēc atkārtotas preparāta lietošanas reizi dienā konstatēta ierobežota irbesartāna uzkrāšanās plazmā (< 20%). Pētījumā nedaudz augstāku irbesartāna koncentrāciju plazmā konstatēja sievietēm ar hipertensiju, tomēr irbesartāna eliminācijas pusperiods un uzkrāšanās atšķirību nekonstatēja. Sievietēm deva nav jāpielāgo. Irbesartāna AUC un $C_{\max}$ bija nedaudz lielāki arī gados veciem cilvēkiem (≥ 65 gadi) salīdzinājumā ar jauniem cilvēkiem (18-40 g.v.). Tomēr terminālais eliminācijas pusperiods būtiski nemainījās. Gados veciem cilvēkiem deva nav jāpielāgo.

Irbesartāns un tā metabolīti tiek izvadīti gan ar žulti, gan caur nierēm. Pēc perorālas vai i.v. ^{14}C irbesartāna ievadīšanas aptuveni 20% radioaktivitātes konstatēti urīnā un atlikusī daļa - izkārnījumos. Mazāk nekā 2% devas izdalās ar urīnu nemainīta irbesartāna veidā.

Pediatriskā populācija

Irbesartāna farmakokinētika tika pētīta 23 bērniem ar arteriālo hipertensiju pēc vienreizējas un atkārtotām irbesartāna devām (2 mg/kg) līdz maksimālajai dienas devai 150 mg četras nedēļas. No šiem 23 bērniem 21 tika izvērtēts salīdzinot ar pieaugušo farmakokinētiku (divpadsmit bija vecāki par 12

gadiem, deviņi bērni bija 6-12 g.v.). Rezultāti parādīja, ka C_{max} , AUC un klīrenss bija līdzīgi pieaugušo raksturlielumiem, ko tiem novēro pēc 150 mg irbesartāna devas. Irbesartāna ierobežota kumulācija (18%) plazmā tika novērota pēc atkārtotām devām vienreiz dienā.

Pavājināta nieru darbība: pacientiem ar pavājinātu nieru darbību vai pacientiem, kam tiek veikta hemodialīze, irbesartāna farmakokinētiskie raksturlielumi būtiski nemainās. Irbesartānu nevar izvadīt no organisma ar hemodialīzes palīdzību.

Pavājināta aknu darbība: pacientiem ar vieglu vai vidēji smagu aknu cirozi irbesartāna farmakokinētiskie raksturlielumi būtiski nemainās.

Pacientiem ar smagu aknu mazspēju pētījumi nav veikti.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Lietojot klīniski nozīmīgas devas, nekonstatēja patoloģisku sistēmisku vai mērķorgānu toksicitāti. Ne-klīniskajos drošības pētījumos lielas irbesartāna devas (≥ 250 mg/kg dienā žurkām un ≥ 100 mg/kg dienā *Macaccus* sugas pērtiņiem) mazināja sarkano asins šūnu raksturlielumus (eritrocītus, hemoglobīnu, hematokrītu). Lietojot ļoti lielas devas (≥ 500 mg/kg dienā), irbesartāns žurkām un *Macaccus* sugas pērtiņiem izraisīja deģeneratīvas pārmaiņas nierēs (piemēram, intersticiālu nefrītu, tubulāru distensiju, bazofiliskas kanāliņu pārmaiņas, palielinātu urīnvielas un kreatinīna līmeni serumā), ko uzskata par sekundāru ietekmi zāļu hipotensīvās iedarbības dēļ, kas mazina nieru perfūziju. Turklāt irbesartāns izraisīja jukstaglomerulāro šūnu hiperplāziju/hipertrofiju (lietojot žurkām ≥ 90 mg/kg preparāta dienā un *Macaccus* sugas pērtiņiem ≥ 10 mg/kg dienā). Uzskatīja, ka visas šīs pārmaiņas saistītas ar irbesartāna farmakoloģisko darbību. Lietojot terapeitiskas irbesartāna devas cilvēkam, nieru jukstaglomerulāro šūnu hiperplāzijai/hipertrofijai nav nozīmes.

Nekonstatēja mutagēniskas, klastogēniskas vai kancerogēniskas īpašības.

Pētījumos ar žurku tēviņiem un mātītēm ietekme uz fertilitāti un reproduktīvo uzvedību netika novērota pat pie devām, kas radīja zināmu toksicitāti pieaugušajām žurkām (no 50 līdz 650 mg/kg/dienā), tajā skaitā mirstību pie ļoti augstām devām. Netika novērota būtiska ietekme uz dzelteno ķermeni, implantātu vai dzīvu augļu skaitu. Irbesartāns neietekmēja pēcnācēju izdzīvošanu, attīstību vai reproduktīvo funkciju. Pētījumos ar dzīvniekiem žurku un trušu augļos konstatēja radioaktīva irbesartāna atradnes. Irbesartāns izdalās žurku mātīšu pienā.

Ar irbesartānu veiktos dzīvnieku pētījumos konstatēja īslaicīgu toksisku ietekmi (palielināts nieru blāviņš, hidroureters vai zemādas tūska) uz žurku augļiem, kas izzuda pēc dzimšanas. Trušu mātītei lietojot ievērojami toksiskas devas, kas izraisa pat nāvi, konstatēja abortus vai agrīnu rezorbciju. Žurkām un trušiem nekonstatēja teratogēnisku iedarbību.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols:

Laktozes monohidrāts

Mikrokristāliskā celuloze

Kroskarmelozes nātrijs sāls

Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds

Hipromeloze

Magnija stearāts.

Apvalks:

Hipromeloze

Titāna dioksīds (E171)

Makrogols 400

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

4 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Kastīte ar 28, 56, 90 vai 98 apvalkotām tabletēm PVH/PVDH-alumīnija/PVDH blisterī.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURI

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

9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums : 13 aprīlis 2012

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sabervel 150 mg apvalkotās tabletes.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg irbesartāna (*Irbesartan*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību:

40 mg laktozes monohidrāta katrā apvalkotā tabletē.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā .

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Balta, izliekta, apaļa, apvalkotā tablete, 9 mm diametrā.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Sabervel ir paredzēts lietošanai pieaugušajiem esenciālās hipertensijas ārstēšanai.

Tas paredzēts lietošanai arī kā antihipertensīvās ārstēšanas shēmas sastāvdaļa, veicot nieru slimības ārstēšanu pieaugušiem pacientiem ar hipertensiju un 2. tipa cukura diabētu (skatīt 4.3, 4.4, 4.5 un 5.1 apakšpunktu).

4.2 Devas un lietošanas veids

Devas

Parasti ieteicamā sākuma un balstdeva ir 150 mg reizi dienā ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm. Sabervel 150 mg lietošana reizi dienā parasti nodrošina labāku asinsspiediena kontroli 24 h nekā 75 mg deva. Tomēr var apsvērt iespēju uzsākt terapiju ar 75 mg, īpaši pacientiem, kam veic hemodialīzi un par 75 gadiem vecākiem cilvēkiem.

Pacientiem, kuru stāvokli neizdodas pietiekami kontrolēt ar 150 mg reizi dienā, Sabervel devu var palielināt līdz 300 mg vai pievienot citu antihipertensīvo līdzekli (skatīt 4.3., 4.4., 4.5. un 5.1. apakšpunktu). Pierādīts, ka Sabervel iedarbību īpaši pastiprina diurētiskā līdzekļa, piemēram, hidrohlortiazīda pievienošana (skatīt apakšpunktu 4.5).

2. tipa cukura diabēta pacientiem ar hipertensiju ārstēšana jāsāk ar 150 mg irbesartāna vienreiz dienā un pakāpeniski deva jāpalielina līdz 300 mg vienreiz dienā, kas ir vēlamā balstdeva nieru slimības ārstēšanai. Sabervel labvēlīgā ietekme uz nierēm 2. tipa cukura diabēta pacientiem ar hipertensiju pierādīta pētījumos, kuros irbesartānu lietoja papildus citiem antihipertensīviem līdzekļiem, lai sasniegtu mērķa asinsspiedienu (skatīt 4.3, 4.4, 4.5 un 5.1 apakšpunktu).

Īpašās grupas

Pavājināta nieru darbība: pacientiem ar pavājinātu nieru darbību deva nav jāpielāgo. Pacientiem, kam veic hemodialīzi, jāapsver mazākas sākumdevas (75 mg) lietošana (skatīt apakšpunktu 4.4).

Pavājināta aknu darbība: pacientiem ar vieglas vai vidēji smagas pakāpes aknu mazspēju deva nav jāpielāgo. Nav klīniskas pieredzes par preparāta lietošanu pacientiem ar smagiem aknu darbības

traucējumiem.

Gados veci pacienti: kaut gan par 75 gadiem vecākiem pacientiem jāapsver sākumterapija ar 75 mg, gados veciem cilvēkiem deva parasti nav jāpielāgo.

Pediatriskā populācija: Sabervel drošība un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā no 0 līdz 18 gadiem nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti apakšpunktos 4.8, 5.1 un 5.2, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai pret jebkuru palīgvielu (skatīt apakšpunktu 6.1).

Otrais un trešais grūtniecības trimestris (skatīt apakšpunktu 4.4 un 4.6.).

Pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem ($GF\bar{A} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) Sabervel lietošana kopā ar aliskirēnu saturošām zālēm ir kontrindicēta (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Asinsvadu tilpuma samazināšanās: pacientiem, kam ir tilpuma un/vai nātrija līmeņa samazināšana spēcīgas ārstēšanas dēļ ar diurētiskiem līdzekļiem, ierobežojot sāls lietošanu, caurejas vai vemšanas dēļ, var attīstīties simptomātiska hipotensija, īpaši pēc pirmās devas lietošanas. Šie traucējumi jānovērš pirms Sabervel lietošanas.

Renovaskulāra hipertensija: ārstējot pacientus, kam ir abpusēja nieru artēriju stenoze vai vienīgās funkcionējošās nierēs artērijas stenoze, ar zālēm, kas ietekmē renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmu, ir palielināts smagas hipotensijas un nieru mazspējas risks. Kaut gan šāda iedarbība nav konstatēta, lietojot Sabervel, angiotensīna-II receptoru antagonisti var to izraisīt.

Pavājināta nieru darbība un nieru transplantācija: lietojot Sabervel pacientiem ar pavājinātu nieru darbību, ieteicams periodiski kontrolēt kālija un kreatinīna līmeni serumā. Nav pieredzes par Sabervel lietošanu pacientiem, kam nesen pārstādīta niere.

Hipertensijas slimnieki ar 2. tipa cukura diabētu un nieru slimību: veicot analīzi pētījumā ar pacientiem ar progresējošu nieru slimību, irbesartāna ietekme uz nieru un kardiovaskulāriem traucējumiem nebija vienāda visās apakšgrupās. Labvēlīgā iedarbība bija vājāk izteikta sievietēm un ne-baltās rases pārstāvjiem (skatīt apakšpunktu 5.1).

Renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde

Ir pierādījumi, ka vienlaicīga AKE inhibitoru, angiotenzīna II receptoru blokatoru vai aliskirēna lietošana palielina hipotensijas, hiperkaliēmijas un pavājinātas nieru funkcijas (ieskaitot akūtu nieru mazspēju) risku. Tādēļ RAAS dubulta blokāde, lietojot kombinācijā AKE inhibitorus, angiotenzīna II receptoru blokatorus vai aliskirēnu, nav ieteicama (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

Ja dubultu blokādi izraisoša ārstēšana ir absolūti nepieciešama, to drīkst veikt vienīgi veselības aprūpes speciālista uzraudzībā un bieži un rūpīgi jākontrolē nieru funkcija, elektrolītu līmenis asinīs un asinsspiediens.

AKE inhibitorus un angiotenzīna II receptoru blokatorus nedrīkst vienlaicīgi lietot pacientiem ar diabētisku nefropātiju.

Hiperkaliēmija: tāpat kā lietojot citas renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmu ietekmējošas zāles, ārstēšanas laikā ar Sabervel var attīstīties hiperkaliēmija, īpaši pavājinātas nieru darbības, diagnosticētas proteinūrijas diabētiskas nieru slimības dēļ un/vai sirds mazspējas gadījumā. Riska grupas pacientiem ieteicams stingri kontrolēt kālija līmeni serumā (skatīt apakšpunktu 4.5).

Litijs: nav ieteicams lietot litija un Sabervel kombināciju (skatīt apakšpunktu 4.5).

Aortas atveres un mitrālā vārstuļa stenoze, obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija: tāpat kā citi vazodilatatori, arī šis preparāts uzmanīgi jālieto pacientiem, kam ir aortas atveres vai mitrālā vārstuļa stenoze vai obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija.

Primārs aldosteronisms: pacientiem ar primāru aldosteronismu parasti nebūs atbildreakcijas pret antihipertensīviem līdzekļiem, kas darbojas, nomācot renīna-angiotensīna sistēmu, tādēļ Sabervel lietošana nav ieteicama.

Vispārēji norādījumi: pacientiem, kam asinsvadu tonuss un nieru darbība galvenokārt ir atkarīga no renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas aktivitātes (piemēram, pacientiem ar smagu sastrēguma sirds mazspēju vai nieru pamatslimību, tostarp nieru artērijas stenozi), ārstēšana ar angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem vai angiotensīna-II receptoru antagonistiem, kas ietekmē šo sistēmu var izraisīt akūtu hipotensiju, azotēmiju, oligūriju, retos gadījumos - akūtu nieru mazspēju. Tāpat kā lietojot citus antihipertensīvos līdzekļus, pārmērīga asinsspiediena pazemināšanās pacientiem ar išēmisku sirds slimību vai išēmisku kardiovaskulāru slimību var izraisīt miokarda infarktu vai insultu. Kā novērots, lietojot angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitorus, irbesartāns un citi angiotensīna antagonisti melnādainiem cilvēkiem pazemina asinsspiedienu mazāk efektīvi nekā ne-melnādainiem cilvēkiem, iespējams, tādēļ, ka starp melnādainiem hipertensijas slimniekiem ir vairāk pacientu ar zemu renīna līmeni (skatīt apakšpunktu 5.1).

Grūtniecība: grūtniecības laikā nav ieteicams sākt angiotensīna-II receptoru antagonistu (AIIRA) lietošanu. Pacientēm, kas plāno grūtniecību, līdzšinējā AIIRA terapija jāmaina pret alternatīvu antihipertensīvu terapiju ar vispārāztītu drošuma raksturojumu lietošanai grūtniecības laikā, ja vien turpmāka AIIRA lietošana netiek uzskatīta par būtisku. Tiklīdz ir diagnosticēta grūtniecība, AIIRA lietošana nekavējoties jāpārtrauc un, ja nepieciešams, jāsāk alternatīva terapija (skatīt apakšpunktu 4.3 un 4.6).

Laktoze: šīs zāles satur laktozi. Pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesamību, Lapp laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju šīs zāles nav ieteicams lietot.

Pediatrikā populācija: irbesartāns tika pētīts pediatrikā populācijā no 6 līdz 16 gadu vecumā, bet pašreizējie dati nav pietiekoši, lai pamatotu lietošanu bērniem, kamēr tiks iegūti turpmākie dati (skatīt apakšpunktu 4.8, 5.1 un 5.2).

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Diurētiskie līdzekļi un citi antihipertensīvie līdzekļi: citi antihipertensīvie līdzekļi var pastiprināt irbesartāna hipotensīvo darbību, tomēr irbesartāna ir droši lietots kopā ar citiem antihipertensīviem līdzekļiem, piemēram, beta blokatoriem, ilgstošas darbības kalcija kanālu blokatoriem un tiazīdu grupas diurētiskiem līdzekļiem. Iepriekšēja ārstēšana ar lielām diurētisko līdzekļu devām var izraisīt asinsvadu tilpuma samazināšanos un radīt hipotensijas risku, sākot ārstēšanu ar Sabervel (skatīt apakšpunktu 4.4).

Klīniskie dati liecina, ka renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde, lietojot kombinācijā ACE inhibitorus, angiotenzīna II receptoru blokatorus vai aliskirēnu, ir saistīta ar palielinātu tādu nevēlamo blakusparādību kā hipotensija, hiperkaliēmija un pavājināta nieru funkcija (ieskaitot akūtu nieru mazspēju) risku, salīdzinot ar vienu zāļu, kas ietekmē RAAS, lietošanu (skatīt 4.3., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Kālija papildterapija un kāliju aizturoši diurētiskie līdzekļi: ņemot vērā pieredzi par citu renīna-angiotensīna sistēmu ietekmējošu zāļu lietošanu, lietošana vienlaikus ar kāliju aizturošiem diurētiskiem līdzekļiem, kālija papildterapiju, kāliju saturošiem sāls aizstājējiem vai citām zālēm, kas var paaugstināt kālija līmeni serumā (piemēram, heparīnu), var paaugstināt kālija līmeni serumā un tādēļ nav ieteicama (skatīt apakšpunktu 4.4).

Litijs: lietojot vienlaikus litiju un angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitorus, ziņots par atgriezenisku litija koncentrācijas palielināšanos serumā un toksicitāti. Līdzīga iedarbība, lietojot irbesartānu, līdz šim novērota ļoti reti, tomēr šo kombināciju lietot nav ieteicams (skatīt apakšpunktu 4.4). Ja šāda kombinācija ir nepieciešama, ieteicams rūpīgi kontrolēt litija līmeni serumā.

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi: ja angiotensīna II antagonistus lieto vienlaikus ar nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (tostarp, selektīviem COG-2 inhibitoriem, acetilsalicilskābi (> 3 g/dienā) un neselektīviem NSPL, antihipertensīvā iedarbība var pavājināties.

Līdzīgi kā tas ir ar AKE inhibitoriem, vienlaikus lietojot angiotensīna II antagonistus un NSPL, paaugstinās nieru funkciju pavājināšanās risks, ieskaitot varbūtēju akūtu nieru mazspēju un kālija paaugstināšanos serumā, sevišķi pacientiem ar jau iepriekš pavājinātu nieru funkciju. Šo kombināciju jālieto piesardzīgi, īpaši vecāka gadagājuma pacientiem. Jābūt adekvātai hidratācijai, un jādomā par nepieciešamību monitorēt nieru funkciju pēc vienlaikus terapijas uzsākšanas un periodiski arī vēlāk.

Papildus informācija par irbesartāna mijiedarbību: klīniskos pētījumos irbesartāna farmakokinētiku neietekmēja hidrohlortiazīds. Irbesartānu galvenokārt metabolizē CYP2C9 un mazākā mērā glikuronizēšanas ceļā. Nenovēroja nozīmīgas farmakokinētikas vai farmakodinamikas mijiedarbību ja irbesartānu lietoja vienlaikus ar varfarīnu, kuru metabolizē CYP2C9. CYP2C9 induktoru, piemēram rifampicīna, ietekme uz irbesartāna farmakokinētiku nav pētīta. Digoksīna farmakokinētika nemainījās ja vienlaikus lietoja ar irbesartānu.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Grūtniecība:

AIIRA nav vēlams lietot grūtniecības pirmajā trimestrī (skatīt apakšpunktu 4.4). AIIRA lietošana ir kontraindicēta otrajā un trešajā grūtniecības trimestrī (skatīt apakšpunktu 4.3 un 4.4).

Nav pārliecinošu epidemioloģisku pierādījumu par angiotensīna konvertējošā enzīma (AKE) inhibitoru lietošanas teratogēniskuma risku grūtniecības pirmajā trimestrī, tomēr nedaudz paaugstinātu risku nevar izslēgt. Lai gan par angiotensīna II receptoru antagonistu (AIIRA) teratogēniskuma risku nav pieejami kontrolēti epidemioloģiski dati, šai zāļu grupai varētu būt līdzīgs risks. Pacientēm, kas plāno grūtniecību, līdzšinējā AIIRA terapija jāmaina pret alternatīvu antihipertensīvu terapiju ar vispāratzītu drošuma raksturojumu lietošanai grūtniecības laikā, ja vien turpmāka AIIRA lietošana netiek uzskatīta par būtisku. Tiklīdz ir diagnosticēta grūtniecība, AIIRA lietošana nekavējoties jāpārtrauc un, ja nepieciešams, jāsāk alternatīva terapija.

Ir zināms, ka ārstēšana ar AIIRA otrā un trešā grūtniecības trimestra laikā izraisa fetotoksiskumu (pavājinātas nieru funkcijas, oligohidramniju, galvaskausa pārkaulošanās kavēšanu) un neonatālu toksiskumu (nieru mazspēju, hipotensiju, hiperkaliēmiju) (skatīt apakšpunktu 5.3).

Ja, sākot ar otro grūtniecības trimestrī, paciente lietojusi AIIRA, ieteicams veikt augļa nieru funkciju un galvaskausa ultraskaņas izmeklējumus.

Zīdaiņi, kuru mātes ir lietojušas AIIRA, rūpīgi jāuzrauga hipotensijas riska dēļ (skatīt apakšpunktu 4.3 un 4.4).

Zīdīšanas periods:

Tā kā informācija par Sabervel lietošanu zīdīšanas laikā nav pieejama, Sabervel lietošana šajā laikā nav ieteicama. Pacientēm ir jāordinē alternatīva terapija ar labāku vispāratzītu drošuma raksturojumu zīdīšanas laikā, īpaši, barojot ar krūti jaundzimušo vai priekšlaicīgi dzimušu zīdaiņi.

Nav zināms, vai Sabervel vai tā metabolīti izdalās cilvēka pienā.

Pieejamie farmakodinamiskie/toksikoloģiskie dati žurkām liecina par Sabervel/metabolītu izdalīšanos pienā (sīkāku informāciju skatīt 5.3).

Fertilitāte

Irbesartānsnebija ietekmes uz ārstēto žurku un to pēcnācēju fertilitāti pie devām, kas izraisīja pirmās toksicitātes pazīmes pieaugušajām žurkām (skatīt apakšpunktu 5.3).

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ņemot vērā tā farmakodinamiskās īpašības, maz ticams, ka irbesartāns varētu ietekmēt šīs spējas. Vadot transportlīdzekli vai apkalpojot iekārtas, jāņem vērā, ka ārstēšanas laikā var attīstīties reibonis vai nogurums.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Ar placebo kontrolētos pētījumos hipertensijas slimniekiem kopējā blakusparādību sastopamība starp irbesartāna (56,2%) un placebo grupām (56,5%) neatšķīrās. Zāļu lietošanas pārtraukšanu klīnisku vai laboratorisku nevēlamo blakusparādību dēļ ar irbesartānu ārstētiem pacientiem (3,3%) konstatēja retāk nekā ar placebo ārstētiem pacientiem (4,5%). Nevēlamo blakusparādību sastopamība nebija atkarīga no devas (lietojot ieteiktās devas), dzimuma, vecuma, rases vai ārstēšanas ilguma.

0,5% cukura diabēta pacientu ar mikroalbuminūriju un normālu nieru darbību (t.i., retāk), bet biežāk nekā lietojot placebo, novēroja ortostatisku reiboni un ortostatisku hipotensiju.

Zemāk sekojošā tabula atspoguļo nevēlamās blakusparādības, kuras novēroja ar placebo kontrolētos pētījumos, kuros 1965 pacienti saņēma irbesartānu. Termini, kas apzīmēti ar zvaigznīti (*), attiecas uz blakusparādībām, kuras novēroja papildus cukura diabēta pacientiem ar hipertensiju, hronisku nieru mazspēju un diagnosticētu proteīnūriju > 2% gadījumos un biežāk nekā lietojot placebo.

Tālāk minēto nevēlamo blakusparādību sastopamības biežuma noteikšanai izmantotas šādas definīcijas: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Pēcreģistrācijas novērojumos ziņots par papildus sekojošām zāļu blakusparādībām; par tām ziņots spontāni.

Imūnās sistēmas traucējumi:

Nav zināmi: paaugstinātas jutības reakcijas, piemēram, angioneirotiskā tūska, izsitumi, nātrene

Vielmaiņas un uztures traucējumi:

Nav zināmi: hiperkaliēmija

Nervu sistēmas traucējumi:

Bieži: reibonis, ortostatisks reibonis*

Nav zināmi: vertigo, galvassāpes

Ausu un labirinta bojājumi:

Nav zināmi: troksnis ausīs

Sirds funkcijas traucējumi:

Retāk: tahikardija

Asinsvadu sistēmas traucējumi:

Bieži: ortostatiska hipotensija*

Retāk: pietvīkums

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības:

Retāk: klepus

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi:

Bieži: slikta dūša/vemšana
Retāk: caureja, dispepsija/dedzināšana
Nav zināmi: garšas izmaiņas

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi:

Retāk: dzelte
Nav zināmi: hepatīts, aknu darbības traucējumi

Ādas un zemādas audu bojājumi:

Nav zināmi: leukocitoklastisks vaskulīts

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi:

Bieži: sāpes skeleta muskulatūrā*
Nav zināmi: artralģija, mialģija (dažkārt saistībā ar plazmas kreatinīna kināzes līmeņa paaugstināšanos), muskuļu krampji

Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi:

Nav zināmi: Pavājināta nieru darbība, tostarp nieru mazspēja riska grupas pacientiem (skatīt apakšpunktu 4.4)

Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības:

Retāk: dzimumfunkcijas traucējumi

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā:

Bieži: nogurums
Retāk: sāpes krūtīs

Izmeklējumi:

Ļoti bieži: Hiperkaliēmija* radās biežāk ar irbesartānu ārstētiem cukura diabēta pacientiem nekā pacientu placebo grupā. Cukura diabēta pacientiem ar hipertensiju, mikroalbuminūriju un normālu nieru darbību hiperkaliēmija ($\geq 5,5$ mEq/l) radās 29,4% pacientu (t.i. ļoti bieži) 300 mg irbesartāna grupā un 22% pacientu placebo grupā. Cukura diabēta pacientiem ar hipertensiju, hronisku nieru mazspēju un diagnosticētu proteīnūriju hiperkaliēmija ($\geq 5,5$ mEq/l) radās 46,3% pacientu (t.i., ļoti bieži) irbesartāna grupā un 26,3% pacientu placebo grupā.

Bieži: ar irbesartānu ārstētiem cilvēkiem bieži novērota nozīmīga kreatīnkināzes līmeņa palielināšanās plazmā (1,7%). Nevienā no šiem gadījumiem skeleta muskuļu klīniskas pārmaiņas nenovēroja.

Klīniski nenozīmīgu hemoglobīna līmeņa samazināšanos novēroja 1,7% ar irbesartānu ārstētu hipertensijas pacientu ar progresējošu diabētisku nieru slimību.

Pediatriskā populācija: randomizētā pētījumā ar 318 hipertensīviem bērniem un pusaudžiem vecumā no 6 līdz 16 gadiem novērotas šādas nelabvēlīgās blakusparādības trīs nedēļu dubultaklajā fāzē: galvassāpes (7,9%), hipotensija (2,2%), reibonis (1,9%), klepus (0,9%). Šī pētījuma 26 nedēļu atklātajā periodā biežāk novērotās laboratorisko rezultātu novirzes bija kreatinīna paaugstināšanās (6,5%) un CK vērtību paaugstināšanās 2% bērnu.

4.9 Pārdozēšana

Pieredze pieaugušajiem, lietojot līdz 900 mg preparāta dienā 8 nedēļas, neliecina par toksiskumu. Iespējamās pārdozēšanas izpausmes varētu būt hipotensija un tahikardija; pārdozēšanas gadījumā var attīstīties arī bradikardija. Nav specifiskas informācijas par Sabervel pārdozēšanas ārstēšanu. Pacients rūpīgi jāuzrauga, ārstēšanai jābūt simptomātiskai un pabalstošai. Ieteicamie pasākumi ir vemšanas izraisīšana un/vai kuņģa skalošana. Pārdozēšanas ārstēšanai noderīga var būt aktivētā ogle. Irbesartānu nevar izvadīt no organisma ar hemodialīzes palīdzību.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Angiotensīna-II antagonisti, monopreparāti.

ATĶ kods: C09C A04.

Darbības mehānisms: Irbesartāns ir spēcīgs, perorāli aktīvs, selektīvs angiotensīna-II receptoru (AT_1 tipa) antagonists. Preparāts bloķē visas angiotensīna-II darbības caur AT_1 receptoriem neatkarīgi no angiotensīna-II avota vai sintēzes veida. Selektīvs antagonisms pret angiotensīna-II (AT_1) receptoriem paaugstina renīna un angiotensīna-II līmeni plazmā un mazina aldosterona koncentrāciju plazmā. Irbesartāns monoterapijā, lietojot ieteiktās devās, būtiski neietekmē kālija līmeni serumā. Irbesartāns neinhībē AKE (kinināzi-II) - enzīmu, kas sintezē angiotensīnu-II, kā arī sadala bradikinīnu par neaktīviem metabolītiem.

Lai darbotos, irbesartānam nav nepieciešama metaboliska aktivācija.

Klīniskā efektivitāte un drošība:

Hipertensija

Irbesartāns pazemina asinsspiedienu, minimāli mainot sirdsdarbības ātrumu. Lietojot preparātu reizi dienā, asinsspiediena pazemināšanās ir atkarīga no devas, sasniedzot *plato*, kad deva pārsniedz 300 mg. 150-300 mg deva reizi dienā pazemina asinsspiedienu guļus vai sēdus stāvoklī (24 h pēc devas ieņemšanas) vidēji par 8-13/5-8 mmHg (sistoliskais/diastoliskais asinsspiediens) vairāk nekā placebo. Maksimālā asinsspiediena pazemināšanās tiek sasniegta 3-6 h laikā pēc preparāta lietošanas, un asinsspiedienu pazeminošā iedarbība saglabājas vismaz 24 h. Pēc 24 h asinsspiediena pazemināšanās bija 60-70% no atbilstošās maksimālās diastoliskās un sistoliskās atbildreakcijas, lietojot ieteiktās devas. Lietojot 150 mg reizi dienā, kopējā un vidējā 24 h atbildreakcija bija līdzīga kā tādu pašu kopējo devu lietojot divreiz dienā.

Irbesartāna asinsspiedienu pazeminošā darbība sāk izpausties pēc 1-2 nedēļām, maksimālā iedarbība attīstās 4-6 nedēļas pēc terapijas sākšanas. Antihipertensīvā iedarbība ilgstošas terapijas laikā saglabājas. Pēc terapijas pārtraukšanas asinsspiediens pakāpeniski atjaunojas sākotnējā līmenī. Rikošeta hipertensija nav novērota.

Irbesartāns un tiazīdu grupas diurētiskie līdzekļi savstarpēji pastiprina asinsspiedienu pazeminošo iedarbību. Pacientiem, kuru stāvokli neizdodas pietiekami kontrolēt tikai ar irbesartānu, mazas hidrohlortiazīda devas (12,5 mg) pievienošana irbesartānam reizi dienā papildus pazemina asinsspiedienu kopumā par 7-10/3-6 mmHg (sistoliskais/diastoliskais asinsspiediens), salīdzinot ar placebo.

Irbesartāna efektivitāti neietekmē vecums vai dzimums. Tāpat kā lietojot citas renīna-angiotensīna sistēmu ietekmējošas zāles, melnādainiem hipertensijas pacientiem ir ievērojami vājāka atbildreakcija pret irbesartāna monoterapiju. Lietojot irbesartānu vienlaikus ar mazu hidrohlortiazīda devu (piemēram, 12,5 mg dienā), antihipertensīvā atbildreakcija melnādainiem pacientiem ir tāda pati kā baltās rases pārstāvjiem.

Nav konstatēta klīniski nozīmīga ietekme uz urīnskābes koncentrāciju serumā vai urīnskābes izdalīšanos ar urīnu.

Pediatriskā populācija

Asinsspiediena samazināšanās ar irbesartāna titrētām mērķa devām 0,5 mg/kg (zemas), 1,5 mg/kg (vidējas) un 4,5 mg/kg (augstas) tika pētīta 318 hipertensīviem vai ar pastāvošu risku (diabēts, hipertensija ģimenes anamnēzē) 6-16 gadus veciem bērniem un pusaudžiem trīs nedēļu periodā. Trešās nedēļas beigās galvenā efektivitātes kritērija sistoliskā asinsspiediena sēdus stāvoklī (SASS) maksimālā samazināšanās, salīdzinot ar sākumstāvokli, vidēji bija 11,7 mmHg (zemākai devai), 9,3 mmHg (vidējai devai) un 13,2 mmHg (lielākai devai). Starp šīm devām nekonstatēja ticamu atšķirību. Pēc korekcijas diastoliskā asinsspiediena sēdus stāvoklī (DASS) maksimālā samazināšanās vidēji bija sekojoša:

3,8 mmHg (zemākai devai), 3,2 mmHg (vidējai devai) un 5,6 mmHg (lielākai devai). Turpmāko divu nedēļu periodā, kad pacienti tika atkārtoti nejaušināti saņemot placebo vai aktīvo vielu, tiem, kas saņēma placebo, SASS un DASS paaugstināšanās bija attiecīgi par 2,4 un 2,0 mmHg, salīdzinot ar pārmaiņām atbilstīgi +0,1 un -0,3 mmHg visām irbesartāna devām (skatīt apakšpunktu 4.2).

Hipertensija un 2. tipa cukura diabēts ar nieru slimību

"Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)" pierāda, ka irbesartāns palēnina nefropātijas progresēšanu pacientiem ar hronisku nieru mazspēju un diagnosticētu proteinūriju. IDNT bija dubultakls, kontrolēts saslimstības un mirstības pētījums, kas salīdzināja irbesartāna, amlodipīnu un placebo. 1715 hipertensijas slimniekiem ar 2. tipa cukura diabētu, proteinūriju ≥ 900 mg dienā un kreatinīna līmeni serumā 1,0-3,0 mg/dl pārbaudīja irbesartāna ilgstošu ietekmi (vidēji 2,6 gadus) uz nieru slimības progresēšanu un jebkura cēloņa izraisītu mirstību. Pacientiem irbesartāna devu palielināja no 75 mg līdz 300 mg balstdevai, amlodipīna devu no 2,5 mg līdz 10 mg vai placebo devu, ņemot vērā panesamību. Pacienti visās ārstēšanas grupās parasti saņēma 2-4 antihipertensīvos līdzekļus (piemēram, diurētisku līdzekli, beta blokatoru, alfa blokatoru), lai sasniegtu iepriekš noteiktu mērķa asinsspiedienu $\leq 135/85$ mmHg vai samazinātu sistolisko asinsspiedienu par 10 mmHg, ja sākotnēji tas bija > 160 mmHg. 60% pacientu placebo grupā sasniedza šo mērķa asinsspiedienu, bet irbesartāna un amlodipīna grupās šis rādītājs bija attiecīgi 76% un 78%. Irbesartāns ievērojami mazināja galvenā kopējā vērtēšanas kritērija (kreatinīna līmeņa divkārtšanos serumā, beigu stadijas nieru slimība (BSNS) vai jebkura cēloņa izraisīta mirstība) relatīvo risku. Aptuveni 33% pacientu irbesartāna grupā sasniedza galvenā kopējā nieru vērtēšanas kritērija rezultātu, salīdzinot ar 39% un 41% placebo un amlodipīna grupās [relatīvā riska samazināšanās par 20% pret placebo ($p = 0,024$) un relatīvā riska samazināšanās par 23%, salīdzinot ar amlodipīnu ($p = 0,006$)]. Analizējot galvenā vērtēšanas kritērija rezultāta atsevišķas sastāvdaļas, nekonstatēja ietekmi uz jebkura cēloņa izraisītu mirstību, bet konstatēja pozitīvu ietekmi uz BSNS mazināšanos un ievērojami retāk-kreatinīna līmeņa divkārtšanos serumā.

Vērtēja ārstēšanas efektu apakšgrupām, ņemot vērā dzimumu, rasi, vecumu, cukura diabēta ilgumu, sākotnējo asinsspiedienu, kreatinīna līmeni serumā un albumīna ekskrecijas apjomu. Sieviešu un melnādaino cilvēku apakšgrupās, kas veidoja attiecīgi 32% un 26% no kopējās pētījuma populācijas, nekonstatēja labvēlīgu ietekmi uz nierēm, kaut gan ticamības intervāls nenoliedz šādu iespējamību. Sekundārais letālu un neletālu kardiovaskulāru traucējumu rezultāts trīs kopējās populācijas grupās neatšķīrās, bet sievietēm konstatēja palielinātu neletāla miokarda infarkta (MI) sastopamību un vīriešiem-samazinātu ne-letāla MI sastopamību irbesartāna grupā, salīdzinot ar placebo lietotājiem. Palielinātu ne-letāla MI un insulta sastopamību konstatēja vīriešiem irbesartāna grupā, salīdzinot ar amlodipīna grupu, bet hospitalizācija sirds mazspējas dēļ kopējā populācijā bija samazināta. Tomēr nav precīza skaidrojuma šai atradei sievietēm.

Pētījums "Irbesartāna ietekme uz mikroalbuminūriju hipertensijas pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu (IRMA 2)" pierāda, ka 300 mg irbesartāna pacientiem ar mikroalbuminūriju kavē progresēšanu līdz proteinūrijai. IRMA 2 bija placebo kontrolēts, dubultakls saslimstības pētījums 590 pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, mikroalbuminūriju (30-300 mg dienā) un normālu nieru darbību (kreatinīna līmenis serumā $\leq 1,5$ mg/dl vīriešiem un $< 1,1$ mg/dl sievietēm). Pētījumā vērtēja irbesartāna ilgstošu ietekmi (2 gadi) uz klīniskas proteinūrijas progresēšanu (albumīna izdalīšanās apjoms ar urīnu (AIAU) > 300 mg dienā, AIAU palielināšanās vismaz par 30%, salīdzinot ar sākotnējo līmeni). Iepriekš noteikts mērķa asinsspiediens bija $\leq 135/85$ mmHg. Lai palīdzētu sasniegt mērķa asinsspiedienu, pēc vajadzības pievienoja papildus antihipertensīvos līdzekļus (izņemot AKE inhibitorus, angiotensīna II receptoru antagonistus un dihidropiridīna grupas kalcija blokatorus). Līdzīgs asinsspiediens tika sasniegts visās ārstēšanas grupās, bet proteinūrijas mērķi sasniedza mazāk cilvēku irbesartāna 300 mg grupā (5,2%) nekā placebo (14,9%) vai 150 mg irbesartāna grupā (9,7%), kas lielākas devas grupā parādīja relatīvā riska mazināšanos par 70%, salīdzinot ar placebo ($p = 0,0004$). Pirmos trīs ārstēšanas mēnešos nekonstatēja vienlaikus glomerulārās filtrācijas ātruma (GFĀ) uzlabošanas. Progresēšanas palēnināšanos līdz klīniskai proteinūrijai konstatēja jau pēc 3 mēnešiem un tā turpinājās 2 gadus. Regresiju līdz normoalbuminūrijai (< 30 mg dienā) biežāk konstatēja irbesartāna 300 mg grupā (34%) nekā placebo grupā (21%).

Divos lielos nejaušinātos, kontrolētos klīniskajos pētījumos ONTARGET (ONGOing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - klīniskais pētījums par telmisartāna

monoterapijas vai kombinācijas ar ramiprilu ietekmi uz vispārējiem mērķa kritērijiem) un VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes - klīniskais pētījums par nefropātiju gados vecākiem pacientiem ar diabētu) tika pētīta AKE inhibitoru lietošana kombinācijā ar angiotenzīna II receptoru blokatoriem.

ONTARGET pētījumā piedalījās pacienti, kuriem anamnēzē ir sirds-asinsvadu sistēmas vai cerebrovaskulāra slimība, vai 2. tipa cukura diabēts ar pierādījumiem par mērķorgāna bojājumu. VA NEPHRON-D pētījumā piedalījās pacienti ar 2. tipa cukura diabētu un diabētisku nefropātiju. Šajos pētījumos nenovēroja nozīmīgu un labvēlīgu ietekmi uz nieru un/vai sirds-asinsvadu sistēmas iznākumiem un mirstību, savukārt novēroja palielinātu hiperkaliēmijas, akūtu nieru bojājumu un/vai hipotensijas rašanās risku, salīdzinot ar monoterapiju. Ņemot vērā šo zāļu līdzīgās farmakodinamiskās īpašības, šie rezultāti attiecināmi arī uz citiem AKE inhibitoriem un angiotenzīna II receptoru blokatoriem.

Tādēļ AKE inhibitorus un angiotenzīna II receptoru blokatorus nedrīkst vienlaicīgi lietot pacientiem ar diabētisku nefropātiju.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints - aliskirēna klīniskais pētījums pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, lietojot sirds-asinsvadu un nieru slimības mērķa kritērijus) bija pētījums, kurā tika pētīts ieguvums no aliskirēna pievienošanas papildus standarta ārstēšanai ar AKE inhibitoru vai angiotenzīna II receptoru blokatoru pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un hronisku nieru slimību, sirds-asinsvadu sistēmas slimību vai abām šīm slimībām kopā. Pētījums tika priekšlaicīgi pārtraukts palielināta nevēlamu iznākumu riska dēļ. Aliskirēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, skaitliski biežāk novēroja kardiovaskulāras nāves un insulta gadījumus, un aliskirēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, biežāk ziņoja par nevēlamām blakusparādībām un interesējošām nopietnām nevēlamām blakusparādībām (hiperkaliēmiju, hipotensiju un nieru darbības traucējumiem).

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Pēc perorālas lietošanas irbesartāns uzsūcas labi: pētījumos konstatētā absolūtā bioloģiskā pieejamība ir aptuveni 60-80%. Lietošana vienlaikus ar uzturu būtiski neietekmē irbesartāna bioloģisko pieejamību. Ar plazmas olbaltumiem saistās aptuveni 96% preparāta, neliela daļa saistās ar asins šūnām. Izplatīšanās tilpums ir 53-93 litri. Pēc perorālas vai intravenozas ^{14}C irbesartāna ievades 80-85% plazmā cirkulējošās radioaktivitātes ir saistīti ar nemainītu irbesartānu. Irbesartāns metabolizējas aknās glikuronīda konjugācijas un oksidācijas ceļā. Galvenais cirkulējošais metabolīts ir irbesartāna glikuronīds (aptuveni 6%). *In vitro* pētījumi liecina, ka irbesartānu galvenokārt oksidē citohroma P450 enzīms CYP2C9; izoenzīmam CYP3A4 ir neliela nozīme.

Lietojot 10-600 mg devu, irbesartānam piemīt lineāra un devai proporcionāla farmakokinētika. Lietojot par 600 mg lielāku devu (divreiz lielāka deva nekā maksimālā ieteicamā deva), konstatēja mazāk nekā proporcionālu perorālās uzsūkšanās palielināšanos; mehānisms tam nav zināms. Maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 1,5-2 h pēc preparāta perorālas lietošanas. Kopējais organisma un nieru klīrenss ir attiecīgi 157-176 un 3-3,5 ml/min. Irbesartāna terminālais eliminācijas pusperiods ir 11-15 h. Līdzsvara koncentrācija plazmā tiek sasniegta 3 dienu laikā pēc preparāta lietošanas sākšanas reizi dienā. Pēc atkārtotas preparāta lietošanas reizi dienā konstatēta ierobežota irbesartāna uzkrāšanās plazmā (< 20%). Pētījumā nedaudz augstāku irbesartāna koncentrāciju plazmā konstatēja sievietēm ar hipertensiju, tomēr irbesartāna eliminācijas pusperiods un uzkrāšanās atšķirību nekonstatēja. Sievietēm deva nav jāpielāgo. Irbesartāna AUC un $C_{\max}$ bija nedaudz lielāki arī gados veciem cilvēkiem (≥ 65 gadi) salīdzinājumā ar jauniem cilvēkiem (18-40 g.v.). Tomēr terminālais eliminācijas pusperiods būtiski nemainījās. Gados veciem cilvēkiem deva nav jāpielāgo.

Irbesartāns un tā metabolīti tiek izvadīti gan ar žulti, gan caur nierēm. Pēc perorālas vai i.v. ^{14}C irbesartāna ievadīšanas aptuveni 20% radioaktivitātes konstatēti urīnā un atlikusī daļa - izkārnījumos. Mazāk nekā 2% devas izdalās ar urīnu nemainīta irbesartāna veidā.

Pediatriskā populācija

Irbesartāna farmakokinētika tika pētīta 23 bērniem ar arteriālo hipertensiju pēc vienreizējas un atkārtotām irbesartāna devām (2 mg/kg) līdz maksimālajai dienas devai 150 mg četras nedēļas. No šiem 23 bērniem 21 tika izvērtēts salīdzinot ar pieaugušo farmakokinētiku (divpadsmit bija vecāki par

12 gadiem, deviņi bērni bija 6-12 g.v.). Rezultāti parādīja, ka C_{max} , AUC un klīrenss bija līdzīgi pieaugušo raksturlielumiem, ko tiem novēro pēc 150 mg irbesartāna devas. Irbesartāna ierobežota kumulācija (18%) plazmā tika novērota pēc atkārtotām devām vienreiz dienā.

Pavājināta nieru darbība: pacientiem ar pavājinātu nieru darbību vai pacientiem, kam tiek veikta hemodialīze, irbesartāna farmakokinētiskie raksturlielumi būtiski nemainās. Irbesartānu nevar izvadīt no organisma ar hemodialīzes palīdzību.

Pavājināta aknu darbība: pacientiem ar vieglu vai vidēji smagu aknu cirozi irbesartāna farmakokinētiskie raksturlielumi būtiski nemainās.

Pacientiem ar smagu aknu mazspēju pētījumi nav veikti.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Lietojot klīniski nozīmīgas devas, nekonstatēja patoloģisku sistēmisku vai mērķorgānu toksicitāti. Ne-klīniskajos drošības pētījumos lielas irbesartāna devas (≥ 250 mg/kg dienā žurkām un ≥ 100 mg/kg dienā *Macaccus* sugas pērtiņiem) mazināja sarkano asins šūnu raksturlielumus (eritrocītus, hemoglobīnu, hematokrītu). Lietojot ļoti lielas devas (≥ 500 mg/kg dienā), irbesartāns žurkām un *Macaccus* sugas pērtiņiem izraisīja deģeneratīvas pārmaiņas nierēs (piemēram, intersticiālu nefrītu, tubulāru distensiju, bazofiliskas kanāliņu pārmaiņas, palielinātu urīnvielas un kreatinīna līmeni serumā), ko uzskata par sekundāru ietekmi zāļu hipotensīvās iedarbības dēļ, kas mazina nieru perfūziju. Turklāt irbesartāns izraisīja jukstaklomerulāro šūnu hiperplāziju/hipertrofiju (lietojot žurkām ≥ 90 mg/kg preparāta dienā un *Macaccus* sugas pērtiņiem ≥ 10 mg/kg dienā). Uzskatīja, ka visas šīs pārmaiņas saistītas ar irbesartāna farmakoloģisko darbību. Lietojot terapeitiskas irbesartāna devas cilvēkam, nieru jukstaklomerulāro šūnu hiperplāzijai/hipertrofijai nav nozīmes.

Nekonstatēja mutagēniskas, klastogēniskas vai kancerogēniskas īpašības.

Pētījumos ar žurku tēviņiem un mātītēm ietekme uz fertilitāti un reproduktīvo uzvedību netika novērota pat pie devām, kas radīja zināmu toksicitāti pieaugušajām žurkām (no 50 līdz 650 mg/kg/dienā), tajā skaitā mirstību pie ļoti augstām devām. Netika novērota būtiska ietekme uz dzelteno ķermeni, implantātu vai dzīvu augļu skaitu. Irbesartāns neietekmēja pēcnācēju izdzīvošanu, attīstību vai reproduktīvo funkciju. Pētījumos ar dzīvniekiem žurku un trušu augļos konstatēja radioaktīva irbesartāna atradnes. Irbesartāns izdalās žurku mātīšu pienā.

Ar irbesartānu veiktos dzīvnieku pētījumos konstatēja īslaicīgu toksisku ietekmi (palielināts nieru blāviņās dobums, hidroureters vai zemādas tūska) uz žurku augļiem, kas izzuda pēc dzimšanas. Trušu mātītei lietojot ievērojami toksiskas devas, kas izraisa pat nāvi, konstatēja abortus vai agrīnu rezorbciju. Žurkām un trušiem nekonstatēja teratogēnisku iedarbību.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols:

Laktozes monohidrāts

Mikrokristāliskā celuloze

Kroskarmelozes nātrija sāls

Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds

Hipromeloze

Magnija stearāts.

Apvalks:

Hipromeloze

Titāna dioksīds (E171)

Makrogols 400

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

4 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Kastīte ar 28, 56, 90 vai 98 apvalkotām tabletēm PVH/PVDH-alumīnija/PVDH blisterī.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURI

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

9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums : 13 aprīlis 2012

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sabervel 300 mg apvalkotās tabletes.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 300 mg irbesartāna (*Irbesartan*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību:

80 mg laktozes monohidrāta katrā apvalkotā tabletē.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Balta, izliekta, apaļa, apvalkotā tablete, 11 mm diametrā.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Sabervel ir paredzēts lietošanai pieaugušajiem esenciālās hipertensijas ārstēšanai.

Tas paredzēts lietošanai arī kā antihipertensīvās ārstēšanas shēmas sastāvdaļa, veicot nieru slimības ārstēšanu pieaugušiem pacientiem ar hipertensiju un 2. tipa cukura diabētu (skatīt 4.3, 4.4, 4.5 un 5.1 apakšpunktu).

4.2 Devas un lietošanas veids

Devas

Parasti ieteicamā sākuma un balstdeva ir 150 mg reizi dienā ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm. Sabervel 150 mg lietošana reizi dienā parasti nodrošina labāku asinsspiediena kontroli 24 h nekā 75 mg deva. Tomēr var apsvērt iespēju uzsākt terapiju ar 75 mg, īpaši pacientiem, kam veic hemodialīzi un par 75 gadiem vecākiem cilvēkiem.

Pacientiem, kuru stāvokli neizdodas pietiekami kontrolēt ar 150 mg reizi dienā, Sabervel devu var palielināt līdz 300 mg vai pievienot citu antihipertensīvo līdzekli (skatīt 4.3., 4.4., 4.5. un 5.1. apakšpunktu). Pierādīts, ka Sabervel iedarbību īpaši pastiprina diurētiskā līdzekļa, piemēram, hidrohlortiazīda pievienošana (skatīt apakšpunktu 4.5).

2. tipa cukura diabēta pacientiem ar hipertensiju ārstēšana jāsāk ar 150 mg irbesartāna vienreiz dienā un pakāpeniski deva jāpalielina līdz 300 mg vienreiz dienā, kas ir vēlamā balstdeva nieru slimības ārstēšanai. Sabervel labvēlīgā ietekme uz nierēm 2. tipa cukura diabēta pacientiem ar hipertensiju pierādīta pētījumos, kuros irbesartānu lietoja papildus citiem antihipertensīviem līdzekļiem, lai sasniegtu mērķa asinsspiedienu (skatīt 4.3, 4.4, 4.5 un 5.1 apakšpunktu).

Īpašās grupas

Pavājināta nieru darbība: pacientiem ar pavājinātu nieru darbību deva nav jāpielāgo. Pacientiem, kam veic hemodialīzi, jāapsver mazākas sākumdevas (75 mg) lietošana (skatīt apakšpunktu 4.4).

Pavājināta aknu darbība: pacientiem ar vieglas vai vidēji smagas pakāpes aknu mazspēju deva nav jāpielāgo. Nav klīniskas pieredzes par preparāta lietošanu pacientiem ar smagiem aknu darbības

traucējumiem.

Gados veci pacienti: kaut gan par 75 gadiem vecākiem pacientiem jāapsver sākumterapija ar 75 mg, gados veciem cilvēkiem deva parasti nav jāpielāgo.

Pediatriskā populācija: Sabervel drošība un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā no 0 līdz 18 gadiem nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti apakšpunktos 4.8, 5.1 un 5.2, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai pret jebkuru palīgvielu (skatīt apakšpunktu 6.1).

Otrais un trešais grūtniecības trimestris (skatīt apakšpunktu 4.4 un 4.6.).

Pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem ($GF\bar{A} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) Sabervel lietošana kopā ar aliskirēnu saturošām zālēm ir kontrindicēta (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Asinsvadu tilpuma samazināšanās: pacientiem, kam ir tilpuma un/vai nātrija līmeņa samazināšana spēcīgas ārstēšanas dēļ ar diurētiskiem līdzekļiem, ierobežojot sāls lietošanu, caurejas vai vemšanas dēļ, var attīstīties simptomātiska hipotensija, īpaši pēc pirmās devas lietošanas. Šie traucējumi jānovērš pirms Sabervel lietošanas.

Renovaskulāra hipertensija: ārstējot pacientus, kam ir abpusēja nieru artēriju stenoze vai vienīgās funkcionējošās nierēs artērijas stenoze, ar zālēm, kas ietekmē renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmu, ir palielināts smagas hipotensijas un nieru mazspējas risks. Kaut gan šāda iedarbība nav konstatēta, lietojot Sabervel, angiotensīna-II receptoru antagonisti var to izraisīt.

Pavājināta nieru darbība un nieru transplantācija: lietojot Sabervel pacientiem ar pavājinātu nieru darbību, ieteicams periodiski kontrolēt kālija un kreatinīna līmeni serumā. Nav pieredzes par Sabervel lietošanu pacientiem, kam nesen pārstādīta niere.

Hipertensijas slimnieki ar 2. tipa cukura diabētu un nieru slimību: veicot analīzi pētījumā ar pacientiem ar progresējošu nieru slimību, irbesartāna ietekme uz nieru un kardiovaskulāriem traucējumiem nebija vienāda visās apakšgrupās. Labvēlīgā iedarbība bija vājāk izteikta sievietēm un ne-baltās rases pārstāvjiem (skatīt apakšpunktu 5.1).

Renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde

Ir pierādījumi, ka vienlaicīga AKE inhibitoru, angiotenzīna II receptoru blokatoru vai aliskirēna lietošana palielina hipotensijas, hiperkaliēmijas un pavājinātas nieru funkcijas (ieskaitot akūtu nieru mazspēju) risku. Tādēļ RAAS dubulta blokāde, lietojot kombinācijā AKE inhibitorus, angiotenzīna II receptoru blokatorus vai aliskirēnu, nav ieteicama (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

Ja dubultu blokādi izraisoša ārstēšana ir absolūti nepieciešama, to drīkst veikt vienīgi veselības aprūpes speciālista uzraudzībā un bieži un rūpīgi jākontrolē nieru funkcija, elektrolītu līmenis asinīs un asinsspiediens.

AKE inhibitorus un angiotenzīna II receptoru blokatorus nedrīkst vienlaicīgi lietot pacientiem ar diabētisku nefropātiju.

Hiperkaliēmija: tāpat kā lietojot citas renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmu ietekmējošas zāles, ārstēšanas laikā ar Sabervel var attīstīties hiperkaliēmija, īpaši pavājinātas nieru darbības, diagnosticētas proteinūrijas diabētiskas nieru slimības dēļ un/vai sirds mazspējas gadījumā. Riska grupas pacientiem ieteicams stingri kontrolēt kālija līmeni serumā (skatīt apakšpunktu 4.5).

Litijs: nav ieteicams lietot litija un Sabervel kombināciju (skatīt apakšpunktu 4.5).

Aortas atveres un mitrālā vārstuļa stenoze, obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija: tāpat kā citi vazodilatatori, arī šis preparāts uzmanīgi jālieto pacientiem, kam ir aortas atveres vai mitrālā vārstuļa stenoze vai obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija.

Primārs aldosteronisms: pacientiem ar primāru aldosteronismu parasti nebūs atbildreakcijas pret antihipertensīviem līdzekļiem, kas darbojas, nomācot renīna-angiotensīna sistēmu, tādēļ Sabervel lietošana nav ieteicama.

Vispārēji norādījumi: pacientiem, kam asinsvadu tonuss un nieru darbība galvenokārt ir atkarīga no renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas aktivitātes (piemēram, pacientiem ar smagu sastrēguma sirds mazspēju vai nieru pamatslimību, tostarp nieru artērijas stenozi), ārstēšana ar angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem vai angiotensīna-II receptoru antagonistiem, kas ietekmē šo sistēmu var izraisīt akūtu hipotensiju, azotēmiju, oligūriju, retos gadījumos - akūtu nieru mazspēju. Tāpat kā lietojot citus antihipertensīvos līdzekļus, pārmērīga asinsspiediena pazemināšanās pacientiem ar išēmisku sirds slimību vai išēmisku kardiovaskulāru slimību var izraisīt miokarda infarktu vai insultu. Kā novērots, lietojot angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitorus, irbesartāns un citi angiotensīna antagonisti melnādainiem cilvēkiem pazemina asinsspiedienu mazāk efektīvi nekā ne-melnādainiem cilvēkiem, iespējams, tādēļ, ka starp melnādainiem hipertensijas slimniekiem ir vairāk pacientu ar zemu renīna līmeni (skatīt apakšpunktu 5.1).

Grūtniecība: grūtniecības laikā nav ieteicams sākt angiotensīna-II receptoru antagonistu (AIIRA) lietošanu. Pacientēm, kas plāno grūtniecību, līdzšinējā AIIRA terapija jāmaina pret alternatīvu antihipertensīvu terapiju ar vispārāztītu drošuma raksturojumu lietošanai grūtniecības laikā, ja vien turpmāka AIIRA lietošana netiek uzskatīta par būtisku. Tiklīdz ir diagnosticēta grūtniecība, AIIRA lietošana nekavējoties jāpārtrauc un, ja nepieciešams, jāsāk alternatīva terapija (skatīt apakšpunktu 4.3 un 4.6).

Laktoze: šīs zāles satur laktozi. Pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesamību, Lapp laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju šīs zāles nav ieteicams lietot.

Pediātriskā populācija: irbesartāns tika pētīts pediātriskā populācijā no 6 līdz 16 gadu vecumā, bet pašreizējie dati nav pietiekoši, lai pamatotu lietošanu bērniem, kamēr tiks iegūti turpmākie dati (skatīt apakšpunktu 4.8, 5.1 un 5.2).

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Diurētiskie līdzekļi un citi antihipertensīvie līdzekļi: citi antihipertensīvie līdzekļi var pastiprināt irbesartāna hipotensīvo darbību, tomēr irbesartāna ir droši lietots kopā ar citiem antihipertensīviem līdzekļiem, piemēram, beta blokatoriem, ilgstošas darbības kalcija kanālu blokatoriem un tiazīdu grupas diurētiskiem līdzekļiem. Iepriekšēja ārstēšana ar lielām diurētisko līdzekļu devām var izraisīt asinsvadu tilpuma samazināšanos un radīt hipotensijas risku, sākot ārstēšanu ar Sabervel (skatīt apakšpunktu 4.4).

Klīniskie dati liecina, ka renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde, lietojot kombinācijā ACE inhibitorus, angiotenzīna II receptoru blokatorus vai aliskirēnu, ir saistīta ar palielinātu tādu nevēlamo blakusparādību kā hipotensija, hiperkaliēmija un pavājināta nieru funkcija (ieskaitot akūtu nieru mazspēju) risku, salīdzinot ar vienu zāļu, kas ietekmē RAAS, lietošanu (skatīt 4.3., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Kālija papildterapija un kāliju aizturoši diurētiskie līdzekļi: ņemot vērā pieredzi par citu renīna-angiotensīna sistēmu ietekmējošu zāļu lietošanu, lietošana vienlaikus ar kāliju aizturošiem diurētiskiem līdzekļiem, kālija papildterapiju, kāliju saturošiem sāls aizstājējiem vai citām zālēm, kas var paaugstināt kālija līmeni serumā (piemēram, heparīnu), var paaugstināt kālija līmeni serumā un tādēļ nav ieteicama (skatīt apakšpunktu 4.4).

Litijs: lietojot vienlaikus litiju un angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitorus, ziņots par atgriezenisku litija koncentrācijas palielināšanos serumā un toksicitāti. Līdzīga iedarbība, lietojot irbesartānu, līdz šim novērota ļoti reti, tomēr šo kombināciju lietot nav ieteicams (skatīt apakšpunktu 4.4). Ja šāda kombinācija ir nepieciešama, ieteicams rūpīgi kontrolēt litija līmeni serumā.

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi: ja angiotensīna II antagonistus lieto vienlaikus ar nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (tostarp, selektīviem COG-2 inhibitoriem, acetilsalicilskābi (> 3 g/dienā) un neselektīviem NSPL, antihipertensīvā iedarbība var pavājināties.

Līdzīgi kā tas ir ar AKE inhibitoriem, vienlaikus lietojot angiotensīna II antagonistus un NSPL, paaugstinās nieru funkciju pavājināšanās risks, ieskaitot varbūtēju akūtu nieru mazspēju un kālija paaugstināšanos serumā, sevišķi pacientiem ar jau iepriekš pavājinātu nieru funkciju. Šo kombināciju jālieto piesardzīgi, īpaši vecāka gadagājuma pacientiem. Jābūt adekvātai hidratācijai, un jādomā par nepieciešamību monitorēt nieru funkciju pēc vienlaikus terapijas uzsākšanas un periodiski arī vēlāk.

Papildus informācija par irbesartāna mijiedarbību: klīniskos pētījumos irbesartāna farmakokinētiku neietekmēja hidrohlorotiazīds. Irbesartānu galvenokārt metabolizē CYP2C9 un mazākā mērā glikuronizēšanas ceļā. Nenovēroja nozīmīgas farmakokinētikas vai farmakodinamikas mijiedarbību ja irbesartānu lietoja vienlaikus ar varfarīnu, kuru metabolizē CYP2C9. CYP2C9 induktoru, piemēram rifampicīna, ietekme uz irbesartāna farmakokinētiku nav pētīta. Digoksīna farmakokinētika nemainījās ja vienlaikus lietoja ar irbesartānu.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Grūtniecība:

AIIRA nav vēlams lietot grūtniecības pirmajā trimestrī (skatīt apakšpunktu 4.4). AIIRA lietošana ir kontraindicēta otrajā un trešajā grūtniecības trimestrī (skatīt apakšpunktu 4.3 un 4.4).

Nav pārliecinošu epidemioloģisku pierādījumu par angiotensīna konvertējošā enzīma (AKE) inhibitoru lietošanas teratogēniskuma risku grūtniecības pirmajā trimestrī, tomēr nedaudz paaugstinātu risku nevar izslēgt. Lai gan par angiotensīna II receptoru antagonistu (AIIRA) teratogēniskuma risku nav pieejami kontrolēti epidemioloģiski dati, šai zāļu grupai varētu būt līdzīgs risks. Pacientēm, kas plāno grūtniecību, līdzšinējā AIIRA terapija jāmaina pret alternatīvu antihipertensīvu terapiju ar vispāratzītu drošuma raksturojumu lietošanai grūtniecības laikā, ja vien turpmāka AIIRA lietošana netiek uzskatīta par būtisku. Tiklīdz ir diagnosticēta grūtniecība, AIIRA lietošana nekavējoties jāpārtrauc un, ja nepieciešams, jāsāk alternatīva terapija.

Ir zināms, ka ārstēšana ar AIIRA otrā un trešā grūtniecības trimestra laikā izraisa fetotoksiskumu (pavājinātas nieru funkcijas, oligohidramniju, galvaskausa pārkaulošanās kavēšanu) un neonatālu toksiskumu (nieru mazspēju, hipotensiju, hiperkaliēmiju) (skatīt apakšpunktu 5.3).

Ja, sākot ar otro grūtniecības trimestrī, paciente lietojusi AIIRA, ieteicams veikt augļa nieru funkciju un galvaskausa ultraskaņas izmeklējumus.

Zīdaiņi, kuru mātes ir lietojušas AIIRA, rūpīgi jāuzrauga hipotensijas riska dēļ (skatīt apakšpunktu 4.3 un 4.4).

Zīdīšanas periods:

Tā kā informācija par Sabervel lietošanu zīdīšanas laikā nav pieejama, Sabervel lietošana šajā laikā nav ieteicama. Pacientēm ir jāordinē alternatīva terapija ar labāku vispāratzītu drošuma raksturojumu zīdīšanas laikā, īpaši, barojot ar krūti jaundzimušo vai priekšlaicīgi dzimušu zīdaiņi.

Nav zināms, vai Sabervel vai tā metabolīti izdalās cilvēka pienā.

Pieejamie farmakodinamiskie/toksikoloģiskie dati žurkām liecina par Sabervel/metabolītu izdalīšanos pienā (sīkāku informāciju skatīt 5.3).

Fertilitāte

Irbesartāns nebija ietekmes uz ārstēto žurku un to pēcnācēju fertilitāti pie devām, kas izraisīja pirmās toksicitātes pazīmes pieaugušajām žurkām (skatīt apakšpunktu 5.3).

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ņemot vērā tā farmakodinamiskās īpašības, maz ticams, ka irbesartāns varētu ietekmēt šīs spējas. Vadot transportlīdzekli vai apkalpojot iekārtas, jāņem vērā, ka ārstēšanas laikā var attīstīties reibonis vai nogurums.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Ar placebo kontrolētos pētījumos hipertensijas slimniekiem kopējā blakusparādību sastopamība starp irbesartāna (56,2%) un placebo grupām (56,5%) neatšķīrās. Zāļu lietošanas pārtraukšanu klīnisku vai laboratorisku nevēlamo blakusparādību dēļ ar irbesartānu ārstētiem pacientiem (3,3%) konstatēja retāk nekā ar placebo ārstētiem pacientiem (4,5%). Nevēlamo blakusparādību sastopamība nebija atkarīga no devas (lietojot ieteiktās devas), dzimuma, vecuma, rases vai ārstēšanas ilguma.

0,5% cukura diabēta pacientu ar mikroalbuminūriju un normālu nieru darbību (t.i., retāk), bet biežāk nekā lietojot placebo, novēroja ortostatisku reiboni un ortostatisku hipotensiju.

Zemāk sekojošā tabula atspoguļo nevēlamās blakusparādības, kuras novēroja ar placebo kontrolētos pētījumos, kuros 1965 pacienti saņēma irbesartānu. Termini, kas apzīmēti ar zvaigznīti (*), attiecas uz blakusparādībām, kuras novēroja papildus cukura diabēta pacientiem ar hipertensiju, hronisku nieru mazspēju un diagnosticētu proteīnūriju > 2% gadījumos un biežāk nekā lietojot placebo.

Tālāk minēto nevēlamo blakusparādību sastopamības biežuma noteikšanai izmantotas šādas definīcijas: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Pēc reģistrācijas novērojumos ziņots par papildus sekojošām zāļu blakusparādībām; par tām ziņots spontāni.

Imūnās sistēmas traucējumi:

Nav zināmi: paaugstinātas jutības reakcijas, piemēram, angioneirotiskā tūska, izsitumi, nātrene

Vielmaiņas un uztures traucējumi:

Nav zināmi: hiperkaliēmija

Nervu sistēmas traucējumi:

Bieži: reibonis, ortostatisks reibonis*

Nav zināmi: vertigo, galvassāpes

Ausu un labirinta bojājumi:

Nav zināmi: troksnis ausīs

Sirds funkcijas traucējumi:

Retāk: tahikardija

Asinsvadu sistēmas traucējumi:

Bieži: ortostatiska hipotensija*

Retāk: pietvīkums

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības:

Retāk: klepus

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi:

Bieži: slikta dūša/vemšana
Retāk: caureja, dispepsija/dedzināšana
Nav zināmi: garšas izmaiņas

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi:

Retāk: dzelte
Nav zināmi: hepatīts, aknu darbības traucējumi

Ādas un zemādas audu bojājumi:

Nav zināmi: leukocitoklastisks vaskulīts

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi:

Bieži: sāpes skeleta muskulatūrā*
Nav zināmi: artralģija, mialģija (dažkārt saistībā ar plazmas kreatinīna kināzes līmeņa paaugstināšanos), muskuļu krampji

Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi:

Nav zināmi: Pavājināta nieru darbība, tostarp nieru mazspēja riska grupas pacientiem (skatīt apakšpunktu 4.4)

Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības:

Retāk: dzimumfunkcijas traucējumi

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā:

Bieži: nogurums
Retāk: sāpes krūtīs

Izmeklējumi:

Ļoti bieži: Hiperkaliēmija* radās biežāk ar irbesartānu ārstētiem cukura diabēta pacientiem nekā pacientu placebo grupā. Cukura diabēta pacientiem ar hipertensiju, mikroalbuminūriju un normālu nieru darbību hiperkaliēmija ($\geq 5,5$ mEq/l) radās 29,4% pacientu (t.i. ļoti bieži) 300 mg irbesartāna grupā un 22% pacientu placebo grupā. Cukura diabēta pacientiem ar hipertensiju, hronisku nieru mazspēju un diagnosticētu proteīnūriju hiperkaliēmija ($\geq 5,5$ mEq/l) radās 46,3% pacientu (t.i., ļoti bieži) irbesartāna grupā un 26,3% pacientu placebo grupā.

Bieži: ar irbesartānu ārstētiem cilvēkiem bieži novērota nozīmīga kreatīnkināzes līmeņa palielināšanās plazmā (1,7%). Nevienā no šiem gadījumiem skeleta muskuļu klīniskas pārmaiņas nenovēroja.

Klīniski nenozīmīgu hemoglobīna līmeņa samazināšanos novēroja 1,7% ar irbesartānu ārstētu hipertensijas pacientu ar progresējošu diabētisku nieru slimību.

Pediatriskā populācija: randomizētā pētījumā ar 318 hipertensīviem bērniem un pusaudžiem vecumā no 6 līdz 16 gadiem novērotas šādas nelabvēlīgās blakusparādības trīs nedēļu dubultklajā fāzē: galvassāpes (7,9%), hipotensija (2,2%), reibonis (1,9%), klepus (0,9%). Šī pētījuma 26 nedēļu atklātajā periodā biežāk novērotās laboratorisko rezultātu novirzes bija kreatinīna paaugstināšanās (6,5%) un CK vērtību paaugstināšanās 2% bērnu.

4.9 Pārdozēšana

Pieredze pieaugušajiem, lietojot līdz 900 mg preparāta dienā 8 nedēļas, neliecina par toksiskumu. Iespējamās pārdozēšanas izpausmes varētu būt hipotensija un tahikardija; pārdozēšanas gadījumā var attīstīties arī bradikardija. Nav specifiskas informācijas par Sabervel pārdozēšanas ārstēšanu. Pacients rūpīgi jāuzrauga, ārstēšanai jābūt simptomātiskai un pabalstošai. Ieteicamie pasākumi ir vemšanas izraisīšana un/vai kuņģa skalošana. Pārdozēšanas ārstēšanai noderīga var būt aktivētā ogle. Irbesartānu nevar izvadīt no organisma ar hemodialīzes palīdzību.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Angiotensīna-II antagonisti, monopreparāti.

ATĶ kods: C09C A04.

Darbības mehānisms: Irbesartāns ir spēcīgs, perorāli aktīvs, selektīvs angiotensīna-II receptoru (AT_1 tipa) antagonists. Preparāts bloķē visas angiotensīna-II darbības caur AT_1 receptoriem neatkarīgi no angiotensīna-II avota vai sintēzes veida. Selektīvs antagonisms pret angiotensīna-II (AT_1) receptoriem paaugstina renīna un angiotensīna-II līmeni plazmā un mazina aldosterona koncentrāciju plazmā. Irbesartāns monoterapijā, lietojot ieteiktās devās, būtiski neietekmē kālija līmeni serumā. Irbesartāns neinhībē AKE (kinināzi-II) - enzīmu, kas sintezē angiotensīnu-II, kā arī sadala bradikinīnu par neaktīviem metabolītiem.

Lai darbotos, irbesartānam nav nepieciešama metaboliska aktivācija.

Klīniskā efektivitāte un drošība:

Hipertensija

Irbesartāns pazemina asinsspiedienu, minimāli mainot sirdsdarbības ātrumu. Lietojot preparātu reizi dienā, asinsspiediena pazemināšanās ir atkarīga no devas, sasniedzot *plato*, kad deva pārsniedz 300 mg. 150-300 mg deva reizi dienā pazemina asinsspiedienu guļus vai sēdus stāvoklī (24 h pēc devas ieņemšanas) vidēji par 8-13/5-8 mmHg (sistoliskais/diastoliskais asinsspiediens) vairāk nekā placebo. Maksimālā asinsspiediena pazemināšanās tiek sasniegta 3-6 h laikā pēc preparāta lietošanas, un asinsspiedienu pazeminošā iedarbība saglabājas vismaz 24 h. Pēc 24 h asinsspiediena pazemināšanās bija 60-70% no atbilstošās maksimālās diastoliskās un sistoliskās atbildreakcijas, lietojot ieteiktās devas. Lietojot 150 mg reizi dienā, kopējā un vidējā 24 h atbildreakcija bija līdzīga kā tādu pašu kopējo devu lietojot divreiz dienā.

Irbesartāna asinsspiedienu pazeminošā darbība sāk izpausties pēc 1-2 nedēļām, maksimālā iedarbība attīstās 4-6 nedēļas pēc terapijas sākšanas. Antihipertensīvā iedarbība ilgstošas terapijas laikā saglabājas. Pēc terapijas pārtraukšanas asinsspiediens pakāpeniski atjaunojas sākotnējā līmenī. Rikošeta hipertensija nav novērota.

Irbesartāns un tiazīdu grupas diurētiskie līdzekļi savstarpēji pastiprina asinsspiedienu pazeminošo iedarbību. Pacientiem, kuru stāvokli neizdodas pietiekami kontrolēt tikai ar irbesartānu, mazas hidrohlortiazīda devas (12,5 mg) pievienošana irbesartānam reizi dienā papildus pazemina asinsspiedienu kopumā par 7-10/3-6 mmHg (sistoliskais/diastoliskais asinsspiediens), salīdzinot ar placebo.

Irbesartāna efektivitāti neietekmē vecums vai dzimums. Tāpat kā lietojot citas renīna-angiotensīna sistēmu ietekmējošas zāles, melnādainiem hipertensijas pacientiem ir ievērojami vājāka atbildreakcija pret irbesartāna monoterapiju. Lietojot irbesartānu vienlaikus ar mazu hidrohlortiazīda devu (piemēram, 12,5 mg dienā), antihipertensīvā atbildreakcija melnādainiem pacientiem ir tāda pati kā baltās rases pārstāvjiem.

Nav konstatēta klīniski nozīmīga ietekme uz urīnskābes koncentrāciju serumā vai urīnskābes izdalīšanos ar urīnu.

Pediatriskā populācija

Asinsspiediena samazināšanās ar irbesartāna titrētām mērķa devām 0,5 mg/kg (zemas), 1,5 mg/kg (vidējas) un 4,5 mg/kg (augstas) tika pētīta 318 hipertensīviem vai ar pastāvošu risku (diabēts, hipertensija ģimenes anamnēzē) 6-16 gadus veciem bērniem un pusaudžiem trīs nedēļu periodā. Trešās nedēļas beigās galvenā efektivitātes kritērija sistoliskā asinsspiediena sēdus stāvoklī (SASS) maksimālā samazināšanās, salīdzinot ar sākumstāvokli, vidēji bija 11,7 mmHg (zemākai devai), 9,3 mmHg (vidējai devai) un 13,2 mmHg (lielākai devai). Starp šīm devām nekonstatēja ticamu atšķirību. Pēc korekcijas diastoliskā asinsspiediena sēdus stāvoklī (DASS) maksimālā samazināšanās vidēji bija sekojoša:

3,8 mmHg (zemākai devai), 3,2 mmHg (vidējai devai) un 5,6 mmHg (lielākai devai). Turpmāko divu nedēļu periodā, kad pacienti tika atkārtoti nejaušināti saņemot placebo vai aktīvo vielu, tiem, kas saņēma placebo, SASS un DASS paaugstināšanās bija attiecīgi par 2,4 un 2,0 mmHg, salīdzinot ar pārmaiņām atbilstīgi +0,1 un -0,3 mmHg visām irbesartāna devām (skatīt apakšpunktu 4.2).

Hipertensija un 2. tipa cukura diabēts ar nieru slimību

"Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)" pierāda, ka irbesartāns palēnina nefropātijas progresēšanu pacientiem ar hronisku nieru mazspēju un diagnosticētu proteinūriju. IDNT bija dubultakls, kontrolēts saslimstības un mirstības pētījums, kas salīdzināja irbesartāna, amlodipīnu un placebo. 1715 hipertensijas slimniekiem ar 2. tipa cukura diabētu, proteinūriju ≥ 900 mg dienā un kreatinīna līmeni serumā 1,0-3,0 mg/dl pārbaudīja irbesartāna ilgstošu ietekmi (vidēji 2,6 gadus) uz nieru slimības progresēšanu un jebkura cēloņa izraisītu mirstību. Pacientiem irbesartāna devu palielināja no 75 mg līdz 300 mg balstdevai, amlodipīna devu no 2,5 mg līdz 10 mg vai placebo devu, ņemot vērā panesamību. Pacienti visās ārstēšanas grupās parasti saņēma 2-4 antihipertensīvos līdzekļus (piemēram, diurētisku līdzekli, beta blokatoru, alfa blokatoru), lai sasniegtu iepriekš noteiktu mērķa asinsspiedienu $\leq 135/85$ mmHg vai samazinātu sistolisko asinsspiedienu par 10 mmHg, ja sākotnēji tas bija > 160 mmHg. 60% pacientu placebo grupā sasniedza šo mērķa asinsspiedienu, bet irbesartāna un amlodipīna grupās šis rādītājs bija attiecīgi 76% un 78%. Irbesartāns ievērojami mazināja galvenā kopējā vērtēšanas kritērija (kreatinīna līmeņa divkārtšanos serumā, beigu stadijas nieru slimība (BSNS) vai jebkura cēloņa izraisīta mirstība) relatīvo risku. Aptuveni 33% pacientu irbesartāna grupā sasniedza galvenā kopējā nieru vērtēšanas kritērija rezultātu, salīdzinot ar 39% un 41% placebo un amlodipīna grupās [relatīvā riska samazināšanās par 20% pret placebo ($p = 0,024$) un relatīvā riska samazināšanās par 23%, salīdzinot ar amlodipīnu ($p = 0,006$)]. Analizējot galvenā vērtēšanas kritērija rezultāta atsevišķas sastāvdaļas, nekonstatēja ietekmi uz jebkura cēloņa izraisītu mirstību, bet konstatēja pozitīvu ietekmi uz BSNS mazināšanos un ievērojami retāk-kreatinīna līmeņa divkārtšanos serumā.

Vērtēja ārstēšanas efektu apakšgrupām, ņemot vērā dzimumu, rasi, vecumu, cukura diabēta ilgumu, sākotnējo asinsspiedienu, kreatinīna līmeni serumā un albumīna ekskrecijas apjomu. Sieviešu un melnādaino cilvēku apakšgrupās, kas veidoja attiecīgi 32% un 26% no kopējās pētījuma populācijas, nekonstatēja labvēlīgu ietekmi uz nierēm, kaut gan ticamības intervāls nenoliedz šādu iespējamību. Sekundārais letālu un neletālu kardiovaskulāru traucējumu rezultāts trīs kopējās populācijas grupās neatšķīrās, bet sievietēm konstatēja palielinātu neletāla miokarda infarkta (MI) sastopamību un vīriešiem-samazinātu ne-letāla MI sastopamību irbesartāna grupā, salīdzinot ar placebo lietotājiem. Palielinātu ne-letāla MI un insulta sastopamību konstatēja vīriešiem irbesartāna grupā, salīdzinot ar amlodipīna grupu, bet hospitalizācija sirds mazspējas dēļ kopējā populācijā bija samazināta. Tomēr nav precīza skaidrojuma šai atradei sievietēm.

Pētījums "Irbesartāna ietekme uz mikroalbuminūriju hipertensijas pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu (IRMA 2)" pierāda, ka 300 mg irbesartāna pacientiem ar mikroalbuminūriju kavē progresēšanu līdz proteinūrijai. IRMA 2 bija placebo kontrolēts, dubultakls saslimstības pētījums 590 pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, mikroalbuminūriju (30-300 mg dienā) un normālu nieru darbību (kreatinīna līmenis serumā $\leq 1,5$ mg/dl vīriešiem un $< 1,1$ mg/dl sievietēm). Pētījumā vērtēja irbesartāna ilgstošu ietekmi (2 gadi) uz klīniskas proteinūrijas progresēšanu (albumīna izdalīšanās apjoms ar urīnu (AIAU) > 300 mg dienā, AIAU palielināšanās vismaz par 30%, salīdzinot ar sākotnējo līmeni). Iepriekš noteikts mērķa asinsspiediens bija $\leq 135/85$ mmHg. Lai palīdzētu sasniegt mērķa asinsspiedienu, pēc vajadzības pievienoja papildus antihipertensīvos līdzekļus (izņemot AKE inhibitorus, angiotensīna II receptoru antagonistus un dihidropiridīna grupas kalcija blokatorus). Līdzīgs asinsspiediens tika sasniegts visās ārstēšanas grupās, bet proteinūrijas mērķi sasniedza mazāk cilvēku irbesartāna 300 mg grupā (5,2%) nekā placebo (14,9%) vai 150 mg irbesartāna grupā (9,7%), kas lielākas devas grupā parādīja relatīvā riska mazināšanos par 70%, salīdzinot ar placebo ($p = 0,0004$). Pirmos trīs ārstēšanas mēnešos nekonstatēja vienlaikus glomerulārās filtrācijas ātruma (GFĀ) uzlabošanas. Progresēšanas palēnināšanos līdz klīniskai proteinūrijai konstatēja jau pēc 3 mēnešiem un tā turpinājās 2 gadus. Regresiju līdz normoalbuminūrijai (< 30 mg dienā) biežāk konstatēja irbesartāna 300 mg grupā (34%) nekā placebo grupā (21%).

Divos lielos nejaušinātos, kontrolētos klīniskajos pētījumos ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - klīniskais pētījums par telmisartāna

monoterapijas vai kombinācijas ar ramiprilu ietekmi uz vispārējiem mērķa kritērijiem) un VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes - klīniskais pētījums par nefropātiju gados vecākiem pacientiem ar diabētu) tika pētīta AKE inhibitoru lietošana kombinācijā ar angiotenzīna II receptoru blokatoriem.

ONTARGET pētījumā piedalījās pacienti, kuriem anamnēzē ir sirds-asinsvadu sistēmas vai cerebrovaskulāra slimība, vai 2. tipa cukura diabēts ar pierādījumiem par mērķorgāna bojājumu. VA NEPHRON-D pētījumā piedalījās pacienti ar 2. tipa cukura diabētu un diabētisku nefropātiju. Šajos pētījumos nenovēroja nozīmīgu un labvēlīgu ietekmi uz nieru un/vai sirds-asinsvadu sistēmas iznākumiem un mirstību, savukārt novēroja palielinātu hiperkaliēmijas, akūtu nieru bojājumu un/vai hipotensijas rašanās risku, salīdzinot ar monoterapiju. Ņemot vērā šo zāļu līdzīgās farmakodinamiskās īpašības, šie rezultāti attiecināmi arī uz citiem AKE inhibitoriem un angiotenzīna II receptoru blokatoriem.

Tādēļ AKE inhibitorus un angiotenzīna II receptoru blokatorus nedrīkst vienlaicīgi lietot pacientiem ar diabētisku nefropātiju.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints - aliskirēna klīniskais pētījums pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, lietojot sirds-asinsvadu un nieru slimības mērķa kritērijus) bija pētījums, kurā tika pētīts ieguvums no aliskirēna pievienošanas papildus standarta ārstēšanai ar AKE inhibitoru vai angiotenzīna II receptoru blokatoru pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un hronisku nieru slimību, sirds-asinsvadu sistēmas slimību vai abām šīm slimībām kopā. Pētījums tika priekšlaicīgi pārtraukts palielināta nevēlamu iznākumu riska dēļ. Aliskirēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, skaitliski biežāk novēroja kardiovaskulāras nāves un insulta gadījumus, un aliskirēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, biežāk ziņoja par nevēlamām blakusparādībām un interesējošām nopietnām nevēlamām blakusparādībām (hiperkaliēmiju, hipotensiju un nieru darbības traucējumiem).

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Pēc perorālas lietošanas irbesartāns uzsūcas labi: pētījumos konstatētā absolūtā bioloģiskā pieejamība ir aptuveni 60-80%. Lietošana vienlaikus ar uzturu būtiski neietekmē irbesartāna bioloģisko pieejamību. Ar plazmas olbaltumiem saistās aptuveni 96% preparāta, neliela daļa saistās ar asins šūnām. Izplatīšanās tilpums ir 53-93 litri. Pēc perorālas vai intravenozas ^{14}C irbesartāna ievades 80-85% plazmā cirkulējošās radioaktivitātes ir saistīti ar nemainītu irbesartānu. Irbesartāns metabolizējas aknās glikuronīda konjugācijas un oksidācijas ceļā. Galvenais cirkulējošais metabolīts ir irbesartāna glikuronīds (aptuveni 6%). *In vitro* pētījumi liecina, ka irbesartānu galvenokārt oksidē citohroma P450 enzīms CYP2C9; izoenzīmam CYP3A4 ir neliela nozīme.

Lietojot 10-600 mg devu, irbesartānam piemīt lineāra un devai proporcionāla farmakokinētika. Lietojot par 600 mg lielāku devu (divreiz lielāka deva nekā maksimālā ieteicamā deva), konstatēja mazāk nekā proporcionālu perorālās uzsūkšanās palielināšanos; mehānisms tam nav zināms. Maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 1,5-2 h pēc preparāta perorālas lietošanas. Kopējais organisma un nieru klīrenss ir attiecīgi 157-176 un 3-3,5 ml/min. Irbesartāna terminālais eliminācijas pusperiods ir 11-15 h. Līdzsvara koncentrācija plazmā tiek sasniegta 3 dienu laikā pēc preparāta lietošanas sākšanas reizi dienā. Pēc atkārtotas preparāta lietošanas reizi dienā konstatēta ierobežota irbesartāna uzkrāšanās plazmā (< 20%). Pētījumā nedaudz augstāku irbesartāna koncentrāciju plazmā konstatēja sievietēm ar hipertensiju, tomēr irbesartāna eliminācijas pusperiods un uzkrāšanās atšķirību nekonstatēja. Sievietēm deva nav jāpielāgo. Irbesartāna AUC un $C_{\max}$ bija nedaudz lielāki arī gados veciem cilvēkiem (≥ 65 gadi) salīdzinājumā ar jauniem cilvēkiem (18-40 g.v.). Tomēr terminālais eliminācijas pusperiods būtiski nemainījās. Gados veciem cilvēkiem deva nav jāpielāgo.

Irbesartāns un tā metabolīti tiek izvadīti gan ar žulti, gan caur nierēm. Pēc perorālas vai i.v. ^{14}C irbesartāna ievadīšanas aptuveni 20% radioaktivitātes konstatēti urīnā un atlikusī daļa - izkārnījumos. Mazāk nekā 2% devas izdalās ar urīnu nemainīta irbesartāna veidā.

Pediatriskā populācija

Irbesartāna farmakokinētika tika pētīta 23 bērniem ar arteriālo hipertensiju pēc vienreizējas un atkārtotām irbesartāna devām (2 mg/kg) līdz maksimālajai dienas devai 150 mg četras nedēļas. No šiem 23 bērniem 21 tika izvērtēts salīdzinot ar pieaugušo farmakokinētiku (divpadsmit bija vecāki par 12

gadiem, deviņi bērni bija 6-12 g.v.). Rezultāti parādīja, ka C_{max} , AUC un klīrenss bija līdzīgi pieaugušo raksturlielumiem, ko tiem novēro pēc 150 mg irbesartāna devas. Irbesartāna ierobežota kumulācija (18%) plazmā tika novērota pēc atkārtotām devām vienreiz dienā.

Pavājināta nieru darbība: pacientiem ar pavājinātu nieru darbību vai pacientiem, kam tiek veikta hemodialīze, irbesartāna farmakokinētiskie raksturlielumi būtiski nemainās. Irbesartānu nevar izvadīt no organisma ar hemodialīzes palīdzību.

Pavājināta aknu darbība: pacientiem ar vieglu vai vidēji smagu aknu cirozi irbesartāna farmakokinētiskie raksturlielumi būtiski nemainās.

Pacientiem ar smagu aknu mazspēju pētījumi nav veikti.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Lietojot klīniski nozīmīgas devas, nekonstatēja patoloģisku sistēmisku vai mērķorgānu toksicitāti. Ne-klīniskajos drošības pētījumos lielas irbesartāna devas (≥ 250 mg/kg dienā žurkām un ≥ 100 mg/kg dienā *Macaccus* sugas pērtiņiem) mazināja sarkano asins šūnu raksturlielumus (eritrocītus, hemoglobīnu, hematokrītu). Lietojot ļoti lielas devas (≥ 500 mg/kg dienā), irbesartāns žurkām un *Macaccus* sugas pērtiņiem izraisīja deģeneratīvas pārmaiņas nierēs (piemēram, intersticiālu nefrītu, tubulāru distensiju, bazofiliskas kanāliņu pārmaiņas, palielinātu urīnvielas un kreatinīna līmeni serumā), ko uzskata par sekundāru ietekmi zāļu hipotensīvās iedarbības dēļ, kas mazina nieru perfūziju. Turklāt irbesartāns izraisīja jukstaglomerulāro šūnu hiperplāziju/hipertrofiju (lietojot žurkām ≥ 90 mg/kg preparāta dienā un *Macaccus* sugas pērtiņiem ≥ 10 mg/kg dienā). Uzskatīja, ka visas šīs pārmaiņas saistītas ar irbesartāna farmakoloģisko darbību. Lietojot terapeitiskas irbesartāna devas cilvēkam, nieru jukstaglomerulāro šūnu hiperplāzijai/hipertrofijai nav nozīmes.

Nekonstatēja mutagēniskas, klastogēniskas vai kancerogēniskas īpašības.

Pētījumos ar žurku tēviņiem un mātītēm ietekme uz fertilitāti un reproduktīvo uzvedību netika novērota pat pie devām, kas radīja zināmu toksicitāti pieaugušajām žurkām (no 50 līdz 650 mg/kg/dienā), tajā skaitā mirstību pie ļoti augstām devām. Netika novērota būtiska ietekme uz dzelteno ķermeni, implantātu vai dzīvu augļu skaitu. Irbesartāns neietekmēja pēcnācēju izdzīvošanu, attīstību vai reproduktīvo funkciju. Pētījumos ar dzīvniekiem žurku un trušu augļos konstatēja radioaktīva irbesartāna atradnes. Irbesartāns izdalās žurku mātīšu pienā.

Ar irbesartānu veiktos dzīvnieku pētījumos konstatēja īslaicīgu toksisku ietekmi (palielināts nieru blādiņas dobums, hidroureters vai zemādas tūska) uz žurku augļiem, kas izzuda pēc dzimšanas. Trušu mātītei lietojot ievērojami toksiskas devas, kas izraisa pat nāvi, konstatēja abortus vai agrīnu rezorbciju. Žurkām un trušiem nekonstatēja teratogēnisku iedarbību.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols:

Laktozes monohidrāts

Mikrokristaliskā celuloze

Kroskarmelozes nātrija sāls

Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds

Hipromeloze

Magnija stearāts.

Apvalks:

Hipromeloze

Titāna dioksīds (E171)

Makrogols 400

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

4 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Kastīte ar 28, 56, 90 vai 98 apvalkotām tabletēm PVH/PVDH-alumīnija/PVDH blisterī.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURI

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

9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums : 13 aprīlis 2012

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>

PIELIKUMS II

- A. RAŽOTĀJS(-I), KURŠ(-I) ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

A. RAŽOTĀJS(-I), KURŠ(-I) ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

Farmakovigilances sistēma

Reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jānodrošina, lai pirms zāļu nonākšanas tirgū un zāļu tirdzniecības laikā, būtu ieviesta un darbotos farmakovigilances sistēma, kas uzrādīta reģistrācijas pieteikuma 1.8.1 modulī.

Riskvadības plāns (RVP)

Nav piemērojams.

PADZī

PADZ iesniegšanas grafikam jāatbilst atsaucēs zāļu PADZ iesniegšanas grafikam.

• NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ EFEKTĪVU UN DROŠU ZĀĻU LIETOŠANU

Nav piemērojami.

III PIELIKUMS
MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KĀRBIŅA****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Sabervel 75 mg apvalkotās tabletes
Irbesartan

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 75 mg irbesartāna

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: satur arī laktozes monohidrātu.
Skatīt lietošanas instrukcijā

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 apvalkotās tabletes
56 apvalkotās tabletes
90 apvalkotās tabletes
98 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai. Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI**

**IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA
PIEMĒROJAMS**

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Sabervel 75 mg

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sabervel 75 mg apvalkotās tabletes
Irbesartan

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Pharmathen S.A.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KĀRBIŅA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sabervel 150 mg apvalkotās tabletes
Irbesartan

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 150 mg irbesartāna

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: satur arī laktozes monohidrātu.
Skatīt lietošanas instrukcijā

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 apvalkotās tabletes
56 apvalkotās tabletes
90 apvalkotās tabletes
98 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai. Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI

**IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA
PIEMĒROJAMS**

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Sabervel 150 mg

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sabervel 150 mg apvalkotās tabletes
Irbesartan

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Pharmathen S.A.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KĀRBIŅA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sabervel 300 mg apvalkotās tabletes
Irbesartan

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 300 mg irbesartāna

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: satur arī laktozes monohidrātu.
Skatīt lietošanas instrukcijā

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 apvalkotās tabletes
56 apvalkotās tabletes
90 apvalkotās tabletes
98 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai. Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI

**IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA
PIEMĒROJAMS**

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Sabervel 300 mg

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sabervel 300 mg apvalkotās tabletes
Irbesartan

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Pharmathen S.A.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

Sabervel 75 mg apvalkotās tabletes

Irbesartan

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Sabervel un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas jāzina pirms Sabervel lietošanas
3. Kā lietot Sabervel
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Sabervel
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. KAS IR SABERVEL UN KĀDAM NOLŪKAM TĀS LIETO

Sabervel pieder pie zāļu grupas, kas pazīstama kā angiotensīna-II receptoru antagonisti. Angiotensīns-II ir viela, kas veidojas organismā un saistās ar asinsvados esošiem receptoriem, izraisot to sašaurināšanos un tādējādi paaugstinot asinsspiedienu. Sabervel novērš angiotensīna-II saistīšanos ar šiem receptoriem, ļaujot asinsvadiem atslābt, un pazemina asinsspiedienu. Sabervel palēnina nieru darbības vājināšanos pacientiem ar paaugstinātu asinsspiedienu un 2. tipa cukura diabētu.

Sabervel lieto pieaugušajiem

- lai ārstētu paaugstinātu asinsspiedienu (*esenciālu hipertensiju*),
- lai aizsargātu nieres pacientiem ar paaugstinātu asinsspiedienu, 2. tipa cukura diabētu un laboratoriski pierādītu pavājinātu nieru darbību.

2. KAS JĀZINA PIRMS SABERVEL LIETOŠANAS

Nelietojiet Sabervel šādos gadījumos

- ja Jums ir **alerģija** (paaugstināta jutība) pret irbesartānu vai kādu citu Sabervel sastāvdaļu,
- ja esat **grūtniece vairāk nekā 3 mēnešus**. (Labāk izvairīties no Sabervel lietošanas arī grūtniecības sākumā – skatīt sadaļu par grūtniecību).
- Ja Jums ir cukura diabēts vai nieru darbības traucējumi un Jūs tiekat ārstēti ar aliskirēnu saturošām zālēm, ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pastāstiet ārstam, ja uz Jums attiecas turpmāk uzskaitītie gadījumi:

- ja Jums parādās **stipra vemšana vai caureja**,
- ja ir **nieru problēmas**,
- ja ir **sirds problēmas**,
- ja Jūs saņemat Sabervel sakarā ar **nieru slimību, kuru izraisījis cukura diabēts**. Šajā gadījumā ārsts var Jums veikt regulāri asins analīzes, īpaši, lai noteiktu kālija līmeni asinīs, ja nieru funkcija ir pavājināta,
- ja Jums **paredzēta kāda ķirurģiska operācija vai anestēzijas veikšana**.
- ja Jūs lietojat kādas no turpmāk minētajām zālēm, ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai:

- AKE inhibitoru (piemēram, enalaprilu, lizinoprilu, ramiprilu), it īpaši, ja Jums ir ar diabētu saistīti nieru darbības traucējumi.
- aliskirēnu

Jūsu ārsts var regulāri pārbaudīt Jūsu nieru funkcijas, asinsspiedienu un elektrolītu (piemēram, kālija) līmeni asinīs.

Skatīt arī informāciju apakšpunktā „Nelietojiet Sabervel šādos gadījumos”

Jums obligāti jāpastāsta savam ārstam, ja domājat, ka Jums iestājusies (vai varētu iestāties) grūtniecība. Sabervel lietošana nav ieteicama grūtniecības sākumā, bet Sabervel nedrīkst lietot pēc 3. grūtniecības mēneša, jo to lietošana šajā laikā var nodarīt būtisku kaitējumu Jūsu bērnam (skatīt sadaļu par grūtniecību).

Lietošana bērniem

Šīs zāles nevajadzētu lietot bērniem un pusaudžiem (jaunākiem par 18 gadiem), jo to drošums un efektivitāte nav pietiekami izpētīta.

Citas zāles un Sabervel

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Jūsu ārstam var būt nepieciešams mainīt Jūsu devu un/vai ievērot citus piesardzības pasākumus:

Ja Jūs lietojat AKE inhibitoru vai aliskirēnu (skatīt arī informāciju apakšpunktā „Nelietojiet Sabervel šādos gadījumos” un „Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

Jums iespējams būs jāveic asinsanalīzes, ja Jūs lietojat:

- kālija saturošus uztura bagātinātājus,
- kāliju saturošus sāls aizstājus,
- kāliju aizturošas zāles (piemēram, noteiktus diurētiskus),
- litiju saturošas zāles.

Ja Jūs lietojat sāpes remdinošus līdzekļus jeb nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus, irbesartāna efekts var pavājināties.

Sabervel lietošana kopā ar uzturu

Sabervel var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Grūtniecība

Jums obligāti jāpastāsta savam ārstam, ja domājat, ka Jums iestājusies (vai varētu iestāties) grūtniecība. Parasti ārsts Jums ieteiks pārtraukt Sabervel lietošanu pirms grūtniecības iestāšanās vai tiklīdz Jūs uzzināt, ka Jums ir iestājusies grūtniecība, kā arī ieteiks Sabervel vietā lietot kādas citas zāles. Sabervel lietošana nav ieteicama grūtniecības sākumā, bet tās nedrīkst lietot pēc 3. Grūtniecības mēneša, jo Sabervel lietošana pēc grūtniecības 3. mēneša var nodarīt būtisku kaitējumu Jūsu bērnam.

Zīdīšana

Pastāstiet savam ārstam, ja barojat bērnu ar krūti vai gatvojaties to darīt. Sabervel lietošana nav ieteicama mātēm, kas baro bērnu ar krūti. Ja vēlaties barot bērnu ar krūti, ārsts var Jums ordinēt citas zāles, īpaši, ja Jūsu bērns ir tikko piedzimis (jaundzimušais) vai dzimis priekšlaicīgi.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Pētījumi par ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus nav veikti. Sabervel nav raksturīga ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus, tomēr dažkārt paaugstināta asinsspiediena ārstēšanas laikā iespējams reibonis vai nogurums. Ja rodas šādi simptomi,

Jums jārunā ar ārstu pirms mēģināt vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

Svarīga informācija par kādu no Sabervel sastāvdaļām

Sabervel satur laktozi. Ja Jums ārsts bija teicis, ka Jums ir dažu cukuru nepanesamība (piemēram, laktozes), konsultējieties ar ārstu pirms šo zāļu lietošanas.

3. KĀ LIETOT SABERVEL

Vienmēr lietojiet Sabervel tieši tā, kā ārsts Jums stāstījis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam.

Lietošanas veids

Sabervel ir **paredzēts iekšķīgai lietošanai**. Tabletes jānorij, uzdzerot pietiekamu daudzumu šķidruma (piem., glāzi ūdens). Sabervel var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm. Jums jācenšas lietot dienas devu aptuveni vienā un tajā pašā laikā katru dienu. Ir svarīgi, lai Jūs turpinātu Sabervel lietošanu, kamēr ārsts nav devis citus norādījumus.

- **Pacientiem ar paaugstinātu asinsspiedienu**
Ieteicamā deva ir 150 mg vienreiz dienā. Ņemot vērā asinsspiediena atbildreakciju, vēlāk devu var palielināt līdz 300 mg vienreiz dienā.
- **Pacientiem ar paaugstinātu asinsspiedienu un 2. tipa cukura diabētu ar nieru slimību**
Pacientiem ar paaugstinātu asinsspiedienu un 2. tipa cukura diabētu nieru slimības ārstēšanai par balstdevu vēlams izmantot 300 mg reizi dienā.

Ārsts var ieteikt lietot mazāku devu, īpaši sākot ārstēšanu atsevišķiem pacientiem, piemēram, cilvēkiem, kam veic **hemodialīzi**, vai **par 75 gadiem vecākiem cilvēkiem**.

Maksimālā asinsspiediena pazeminošā iedarbība tiks sasniegta 4-6 nedēļās pēc ārstēšanas sākšanas.

Ja esat lietojis Sabervel vairāk nekā noteikts

Ja nejauši ieņemat pārāk daudz tablešu, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Bērni nedrīkst lietot Sabervel

Sabervel nedrīkst dot bērniem līdz 18 gadu vecumam. Ja bērns norij dažas tabletes, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Ja esat aizmirsis lietot Sabervel

Ja nejauši izlaižat dienas devu, lietojiet tikai nākamo devu kā parasti. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautāiet savam ārstam vai farmaceitam.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā citas zāles, Sabervel var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Dažas no šīm nevēlamām blakusparādībām var būt nopietnas un to dēļ var būt nepieciešama medicīniska ārstēšana.

Tāpat kā lietojot līdzīgas zāles, retos gadījumos pacientiem, kas lieto irbesartānu, ziņots par alerģiskām ādas reakcijām (izsitumiem, nātreni), kā arī lokalizētu sejas, lūpu un/vai mēles pietūkumu. Ja Jums parādās kāda no šīm reakcijām vai ir apgrūtināta elpošana, **pārtrauciet lietot Sabervel un nekavējoties sazinieties ar ārstu**.

Zemāk uzskaitīto nevēlamo blakusparādību biežums ir noteikts atbilstoši šādam iedalījumam:

Ļoti bieži: vismaz 1 no 10 vai vairāk pacientiem

Bieži: vismaz 1 no 100 un mazāk kā 1 no 10 pacientiem
Retāk: vismaz 1 no 1000 un mazāk kā 1 no 100 pacientiem

Pacientiem, kurus ārstēja ar irbesartāna, klīniskos pētījumos bieži novēroja šādas blakusparādības:

- Ļoti bieži: ja Jums ir paaugstināts asinsspiediens un 2. tipa cukura diabēta pacients ar nieru slimību, asinsanalīzes var uzrādīt palielinātu kālija līmeni.
- Bieži: reibonis, slikta dūša/vemšana, nogurums un asinsanalīzes var uzrādīt palielinātu enzīma (kreatīnkināzes enzīma) līmeni, pēc kura novērtē muskuļu un sirds darbību. Pacientiem ar paaugstinātu asinsspiedienu un 2. tipa cukura diabētu ar nieru slimību bieži novēroja arī šādas nevēlamās blakusparādības: reibonis, ceļoties stāvus no guļus vai sēdus stāvokļa, zems asinsspiediens, ceļoties stāvus no guļus vai sēdus stāvokļa, sāpes locītavās un muskuļos, samazināts proteīna līmenis sarkanajās asinīs šūnās (hemoglobīns).
- Retāk: paātrināta sirdsdarbība, pietvīkums, klepus, caureja, gremošanas traucējumi/dedzināšana, seksuālā disfunkcija (dzimumspējas traucējumi), sāpes krūtīs.

Pēc irbesartāna reģistrācijas tika novērotas dažas nevēlamas blakusparādības. Nevēlamās blakusparādības, kuru parādīšanās biežums nav zināms, ir: reibšanas sajūta, galvassāpes, garšas sajūtas traucējumi, troksnis ausīs, muskuļu krampji, sāpes locītavās un muskuļos, aknu darbības izmaiņas, palielināts kālija līmenis asinīs, pavājināta nieru darbība, un sīko asinsvadu iekaisums galvenokārt ādā (stāvoklis pazīstams kā leukocitoklastisks vaskulīts). Retāk ziņots arī par dzelti (ādas un/vai acu baltumu iekrāsošanās dzeltenā krāsā).

Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām izstāstīt ārstam vai farmaceitam.

5. KĀ UZGLABĀT SABERVEL

Uzglabāt zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā!

Nelietot Sabervel pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un uz blistera pēc "Derīgs līdz". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles sadzīves atkritumos vai kanalizācijā. Vaicāiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. IEPAKOJUMA SATURS UN CITA INFORMĀCIJA

Ko Sabervel satur

- Aktīvā viela ir irbesartāns. Katra Sabervel 75 mg apvalkotā tablete satur 75 mg irbesartāna.
- Citas sastāvdaļas ir:
Tabletes kodols: laktozes monohidrāts, mikrokristāliskā celuloze, kroskarmelozes nātrija sāls, koloidālais bezūdens silīcijs dioksīds, hipromeloze, magnija stearāts.
Apvalks: hipromeloze, titāna dioksīds (E171), makrogols 400

Sabervel ārējais izskats un iepakojums

Sabervel 75 mg apvalkotās tabletes ir baltas, izliektas, apaļas, apvalkotās tabletes, 7 mm diametrā.

Sabervel 75 mg apvalkotās tabletes tiek piegādātas blisteru iepakojumos pa 28, 56, 90 vai 98 apvalkotām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs:

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

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

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

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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**Portugal**

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi akceptēta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM
Sabervel 150 mg apvalkotās tabletes
Irbesartan

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Sabervel un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas jāzina pirms Sabervel lietošanas
3. Kā lietot Sabervel
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Sabervel
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. KAS IR SABERVEL UN KĀDAM NOLŪKAM TĀS LIETO

Sabervel pieder pie zāļu grupas, kas pazīstama kā angiotensīna-II receptoru antagonisti. Angiotensīns- II ir viela, kas veidojas organismā un saistās ar asinsvados esošiem receptoriem, izraisot to sašaurināšanos un tādējādi paaugstinot asinsspiedienu. Sabervel novērš angiotensīna-II saistīšanos ar šiem receptoriem, ļaujot asinsvadiem atslābt, un pazemina asinsspiedienu. Sabervel palēnina nieru darbības vājināšanos pacientiem ar paaugstinātu asinsspiedienu un 2. tipa cukura diabētu.

Sabervel lieto pieaugušajiem

- lai ārstētu paaugstinātu asinsspiedienu (*esenciālu hipertensiju*),
- lai aizsargātu nieres pacientiem ar paaugstinātu asinsspiedienu, 2. tipa cukura diabētu un laboratoriski pierādītu pavājinātu nieru darbību.

2. KAS JĀZINA PIRMS SABERVEL LIETOŠANAS

Nelietojiet Sabervel šādos gadījumos

- ja Jums ir **alerģija** (paaugstināta jutība) pret irbesartānu vai kādu citu Sabervel sastāvdaļu,
- ja esat **grūtniece vai rak nekā 3 mēnešus**. (Labāk izvairīties no Sabervel lietošanas arī grūtniecības sākumā – skatīt sadaļu par grūtniecību).
- Ja Jums ir cukura diabēts vai nieru darbības traucējumi un Jūs tiek ārstēti ar aliskirēnu saturošām zālēm, ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pastāstiet ārstam, ja uz Jums attiecas turpmāk uzskaitītie gadījumi:

- ja Jums parādās **stipra vemšana vai caureja**,
- ja ir **nieru problēmas**,
- ja ir **sirds problēmas**,
- ja Jūs saņemat Sabervel sakarā ar **nieru slimību, kuru izraisījis cukura diabēts**. Šajā gadījumā ārsts var Jums veikt regulāri asins analīzes, īpaši, lai noteiktu kālija līmeni asinīs, ja nieru funkcija ir pavājināta,
- ja Jums **paredzēta kāda ķirurģiska operācija vai anestēzijas veikšana**.
- ja Jūs lietojat kādas no turpmāk minētajām zālēm, ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai:

- AKE inhibitoru (piemēram, enalaprilu, lizinoprilu, ramiprilu), it īpaši, ja Jums ir ar diabētu saistīti nieru darbības traucējumi.
- aliskirēnu

Jūsu ārsts var regulāri pārbaudīt Jūsu nieru funkcijas, asinsspiedienu un elektrolītu (piemēram, kālija) līmeni asinīs.

Skatīt arī informāciju apakšpunktā „Nelietojiet Sabervel šādos gadījumos.”

Jums obligāti jāpastāsta savam ārstam, ja domājat, ka Jums iestājusies (vai varētu iestāties) grūtniecība. Sabervel lietošana nav ieteicama grūtniecības sākumā, bet Sabervel nedrīkst lietot pēc 3. grūtniecības mēneša, jo to lietošana šajā laikā var nodarīt būtisku kaitējumu Jūsu bērnam (skatīt sadaļu par grūtniecību).

Lietošana bērniem

Šīs zāles nevajadzētu lietot bērniem un pusaudžiem (jaunākiem par 18 gadiem), jo to drošums un efektivitāte nav pietiekami izpētīta.

Citas zāles un Sabervel

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Jūsu ārstam var būt nepieciešams mainīt Jūsu devu un/vai ievērot citus piesardzības pasākumus:

Ja Jūs lietojat AKE inhibitoru vai aliskirēnu (skatīt arī informāciju apakšpunktā „Nelietojiet Sabervel šādos gadījumos” un „Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”)

Jums iespējams būs jāveic asinsanalīzes, ja Jūs lietojat:

- kālija saturošus uztura bagātinātājus,
- kāliju saturošus sāls aizstājējus,
- kāliju aizturošas zāles (piemēram, noteiktus diurētiskus),
- litiju saturošas zāles.

Ja Jūs lietojat sāpes remdinošus līdzekļus jeb nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus, irbesartāna efekts var pavājināties.

Sabervel lietošana kopā ar uzturu

Sabervel var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Grūtniecība

Jums obligāti jāpastāsta savam ārstam, ja domājat, ka Jums iestājusies (vai varētu iestāties) grūtniecība. Parasti ārsts Jums ieteiks pārtraukt Sabervel lietošanu pirms grūtniecības iestāšanās vai tiklīdz Jūs uzzināt, ka Jums ir iestājusies grūtniecība, kā arī ieteiks Sabervel vietā lietot kādas citas zāles. Sabervel lietošana nav ieteicama grūtniecības sākumā, bet tās nedrīkst lietot pēc 3. Grūtniecības mēneša, jo Sabervel lietošana pēc grūtniecības 3. mēneša var nodarīt būtisku kaitējumu Jūsu bērnam.

Zīdīšana

Pastāstiet savam ārstam, ja barojat bērnu ar krūti vai gatvojaties to darīt. Sabervel lietošana nav ieteicama mātēm, kas baro bērnu ar krūti. Ja vēlaties barot bērnu ar krūti, ārsts var Jums ordinēt citas zāles, īpaši, ja Jūsu bērns ir tikko piedzimis (jaundzimušais) vai dzimis priekšlaicīgi.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Pētījumi par ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus nav veikti. Sabervel nav raksturīga ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus, tomēr dažkārt paaugstināta asinsspiediena ārstēšanas laikā iespējams reibonis vai nogurums. Ja rodas šādi simptomi,

Jums jārunā ar ārstu pirms mēģināt vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

Svarīga informācija par kādu no Sabervel sastāvdaļām

Sabervel satur laktozi. Ja Jums ārsts bija teicis, ka Jums ir dažu cukuru nepanesamība (piemēram, laktozes), konsultējieties ar ārstu pirms šo zāļu lietošanas.

3. KĀ LIETOT SABERVEL

Vienmēr lietojiet Sabervel tieši tā, kā ārsts Jums stāstījis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam.

Lietošanas veids

Sabervel ir **paredzēts iekšķīgai lietošanai**. Tabletes jānorij, uzdzerot pietiekamu daudzumu šķidruma (piem., glāzi ūdens). Sabervel var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm. Jums jācenšas lietot dienas devu aptuveni vienā un tajā pašā laikā katru dienu. Ir svarīgi, lai Jūs turpinātu Sabervel lietošanu, kamēr ārsts nav devis citus norādījumus.

- **Pacientiem ar paaugstinātu asinsspiedienu**
Ieteicamā deva ir 150 mg vienreiz dienā. Ņemot vērā asinsspiediena atbildreakciju, vēlāk devu var palielināt līdz 300 mg vienreiz dienā.
- **Pacientiem ar paaugstinātu asinsspiedienu un 2. tipa cukura diabētu ar nieru slimību**
Pacientiem ar paaugstinātu asinsspiedienu un 2. tipa cukura diabētu nieru slimības ārstēšanai par balstdevu vēlams izmantot 300 mg reizi dienā.

Ārsts var ieteikt lietot mazāku devu, īpaši sākot ārstēšanu atsevišķiem pacientiem, piemēram, cilvēkiem, kam veic **hemodialīzi**, vai **par 75 gadiem vecākiem cilvēkiem**.

Maksimālā asinsspiediena pazeminošā iedarbība tiks sasniegta 4-6 nedēļās pēc ārstēšanas sākšanas.

Ja esat lietojis Sabervel vairāk nekā noteikts

Ja nejauši ieņemat pārāk daudz tablešu, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Bērni nedrīkst lietot Sabervel

Sabervel nedrīkst dot bērniem līdz 18 gadu vecumam. Ja bērns norij dažas tabletes, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Ja esat aizmirsis lietot Sabervel

Ja nejauši izlaižat dienas devu, lietojiet tikai nākamo devu kā parasti. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautāiet savam ārstam vai farmaceitam.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā citas zāles, Sabervel var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Dažas no šīm nevēlamām blakusparādībām var būt nopietnas un to dēļ var būt nepieciešama medicīniska ārstēšana.

Tāpat kā lietojot līdzīgas zāles, retos gadījumos pacientiem, kas lieto irbesartānu, ziņots par alerģiskām ādas reakcijām (izsitumiem, nātreni), kā arī lokalizētu sejas, lūpu un/vai mēles pietūkumu. Ja Jums parādās kāda no šīm reakcijām vai ir apgrūtināta elpošana, **pārtrauciet lietot Sabervel un nekavējoties sazinieties ar ārstu**.

Zemāk uzskaitīto nevēlamo blakusparādību biežums ir noteikts atbilstoši šādam iedalījumam:

Ļoti bieži: vismaz 1 no 10 vai vairāk pacientiem

Bieži: vismaz 1 no 100 un mazāk kā 1 no 100 pacientiem
Retāk: vismaz 1 no 1000 un mazāk kā 1 no 100 pacientiem

Pacientiem, kurus ārstēja ar irbesartāna, klīniskos pētījumos bieži novēroja šādas blakusparādības:

- Ļoti bieži: ja Jums ir paaugstināts asinsspiediens un 2. tipa cukura diabēta pacients ar nieru slimību, asinsanalīzes var uzrādīt palielinātu kālija līmeni.
- Bieži: reibonis, slikta dūša/vemšana, nogurums un asinsanalīzes var uzrādīt palielinātu enzīma (kreatīnkināzes enzīma) līmeni, pēc kura novērtē muskuļu un sirds darbību. Pacientiem ar paaugstinātu asinsspiedienu un 2. tipa cukura diabētu ar nieru slimību bieži novēroja arī šādas nevēlamās blakusparādības: reibonis, ceļoties stāvus no guļus vai sēdus stāvokļa, zems asinsspiediens, ceļoties stāvus no guļus vai sēdus stāvokļa, sāpes locītavās un muskuļos, samazināts proteīna līmenis sarkanajās asinīs šūnās (hemoglobīns).
- Retāk: paātrināta sirdsdarbība, pietvīkums, klepus, caureja, gremošanas traucējumi/dedzināšana, seksuālā disfunkcija (dzimumspējas traucējumi), sāpes krūtīs.

Pēc irbesartāna reģistrācijas tika novērotas dažas nevēlamas blakusparādības. Nevēlamās blakusparādības, kuru parādīšanās biežums nav zināms, ir: reibšanas sajūta, galvassāpes, garšas sajūtas traucējumi, troksnis ausīs, muskuļu krampji, sāpes locītavās un muskuļos, aknu darbības izmaiņas, palielināts kālija līmenis asinīs, pavājināta nieru darbība, un sīko asinsvadu iekaisums galvenokārt ādā (stāvoklis pazīstams kā leukocitoklastisks vaskulīts). Retāk ziņots arī par dzelti (ādas un/vai acu baltumu iekrāsošanās dzeltenā krāsā).

Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām izstāstīt ārstam vai farmaceitam.

5. KĀ UZGLABĀT SABERVEL

Uzglabāt zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā!

Nelietot Sabervel pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un uz blistera pēc "Derīgs līdz". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles sadzīves atkritumos vai kanalizācijā. Vaicāiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. IEPAKOJUMA SATURS UN CITA INFORMĀCIJA

Ko Sabervel satur

- Aktīvā viela ir irbesartāns. Katra Sabervel 150 mg apvalkotā tablete satur 150 mg irbesartāna.
- Citas sastāvdaļas ir:
Tabletes kodols: laktozes monohidrāts, mikrokristāliskā celuloze, kroscarmelozes nātrija sāls, koloidālais bezūdens silīcija dioksīds, hipromeloze, magnija stearāts.
Apvalks: hipromeloze, titāna dioksīds (E171), makrogols 400

Sabervel ārējais izskats un iepakojums

Sabervel 150 mg apvalkotās tabletes ir baltas, izliektas, apaļas, apvalkotās tabletes, 9 mm diametrā.

Sabervel 150 mg apvalkotās tabletes tiek piegādātas blisteru iepakojumos pa 28, 56, 90 vai 98 apvalkotām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs:

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

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

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

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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**Portugal**

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi akceptēta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM
Sabervel 300 mg apvalkotās tabletes
Irbesartan

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Sabervel un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas jāzina pirms Sabervel lietošanas
3. Kā lietot Sabervel
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Sabervel
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. KAS IR SABERVEL UN KĀDAM NOLŪKAM TĀS LIETO

Sabervel pieder pie zāļu grupas, kas pazīstama kā angiotensīna-II receptoru antagonisti. Angiotensīns- II ir viela, kas veidojas organismā un saistās ar asinsvados esošiem receptoriem, izraisot to sašaurināšanos un tādējādi paaugstinot asinsspiedienu. Sabervel novērš angiotensīna-II saistīšanos ar šiem receptoriem, ļaujot asinsvadiem atslābt, un pazemina asinsspiedienu. Sabervel palēnina nieru darbības vājināšanos pacientiem ar paaugstinātu asinsspiedienu un 2. tipa cukura diabētu.

Sabervel lieto pieaugušajiem

- lai ārstētu paaugstinātu asinsspiedienu (*esenciālu hipertensiju*),
- lai aizsargātu nieres pacientiem ar paaugstinātu asinsspiedienu, 2. tipa cukura diabētu un laboratoriski pierādītu pavājinātu nieru darbību.

2. KAS JĀZINA PIRMS SABERVEL LIETOŠANAS

Nelietojiet Sabervel šādos gadījumos

- ja Jums ir **alerģija** (paaugstināta jutība) pret irbesartānu vai kādu citu Sabervel sastāvdaļu,
- ja esat **grūtniece vairāk nekā 3 mēnešus**. (Labāk izvairīties no Sabervel lietošanas arī grūtniecības sākumā – skatīt sadaļu par grūtniecību).
- Ja Jums ir cukura diabēts vai nieru darbības traucējumi un Jūs tiek ārstēti ar aliskirēnu saturošām zālēm, ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pastāstiet ārstam, ja uz Jums attiecas turpmāk uzskaitītie gadījumi:

- ja Jums parādās **stipra vemšana vai caureja**,
- ja ir **nieru problēmas**,
- ja ir **sirds problēmas**,
- ja Jūs saņemat Sabervel sakarā ar **nieru slimību, kuru izraisījis cukura diabēts**. Šajā gadījumā ārsts var Jums veikt regulāri asins analīzes, īpaši, lai noteiktu kālija līmeni asinīs, ja nieru funkcija ir pavājināta,
- ja Jums **paredzēta kāda ķirurģiska operācija vai anestēzijas veikšana**.
- ja Jūs lietojat kādas no turpmāk minētajām zālēm, ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai:

- AKE inhibitoru (piemēram, enalaprilu, lizinoprilu, ramiprilu), it īpaši, ja Jums ir ar diabētu saistīti nieru darbības traucējumi.
- aliskirēnu

Jūsu ārsts var regulāri pārbaudīt Jūsu nieru funkcijas, asinsspiedienu un elektrolītu (piemēram, kālija) līmeni asinīs.

Skatīt arī informāciju apakšpunktā „Nelietojiet Sabervel šādos gadījumos”.

Jums obligāti jāpastāsta savam ārstam, ja domājat, ka Jums iestājusies (vai varētu iestāties) grūtniecība. Sabervel lietošana nav ieteicama grūtniecības sākumā, bet Sabervel nedrīkst lietot pēc 3. grūtniecības mēneša, jo to lietošana šajā laikā var nodarīt būtisku kaitējumu Jūsu bērnam (skatīt sadaļu par grūtniecību).

Lietošana bērniem

Šīs zāles nevajadzētu lietot bērniem un pusaudžiem (jaunākiem par 18 gadiem), jo to drošums un efektivitāte nav pietiekami izpētīta.

Citas zāles un Sabervel

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Jūsu ārstam var būt nepieciešams mainīt Jūsu devu un/vai ievērot citus piesardzības pasākumus:

Ja Jūs lietojat AKE inhibitoru vai aliskirēnu (skatīt arī informāciju apakšpunktā „Nelietojiet Sabervel šādos gadījumos” un „Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

Jums iespējams būs jāveic asinsanalīzes, ja Jūs lietojat:

- kālija saturošus uztura bagātinātājus,
- kāliju saturošus sāls aizstājus,
- kāliju aizturošas zāles (piemēram, noteiktus diurētiskus),
- litiju saturošas zāles.

Ja Jūs lietojat sāpes remdinošus līdzekļus jeb nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus, irbesartāna efekts var pavājināties.

Sabervel lietošana kopā ar uzturu

Sabervel var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Grūtniecība

Jums obligāti jāpastāsta savam ārstam, ja domājat, ka Jums iestājusies (vai varētu iestāties) grūtniecība. Parasti ārsts Jums ieteiks pārtraukt Sabervel lietošanu pirms grūtniecības iestāšanās vai tiklīdz Jūs uzzināt, ka Jums ir iestājusies grūtniecība, kā arī ieteiks Sabervel vietā lietot kādas citas zāles. Sabervel lietošana nav ieteicama grūtniecības sākumā, bet tās nedrīkst lietot pēc 3. Grūtniecības mēneša, jo Sabervel lietošana pēc grūtniecības 3. mēneša var nodarīt būtisku kaitējumu Jūsu bērnam.

Zīdīšana

Pastāstiet savam ārstam, ja barojat bērnu ar krūti vai gatvojaties to darīt. Sabervel lietošana nav ieteicama mātēm, kas baro bērnu ar krūti. Ja vēlaties barot bērnu ar krūti, ārsts var Jums ordinēt citas zāles, īpaši, ja Jūsu bērns ir tikko piedzimis (jaundzimušais) vai dzimis priekšlaicīgi.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Pētījumi par ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus nav veikti. Sabervel nav raksturīga ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus, tomēr dažkārt paaugstināta asinsspiediena ārstēšanas laikā iespējams reibonis vai nogurums. Ja rodas šādi simptomi,

Jums jārunā ar ārstu pirms mēģināt vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

Svarīga informācija par kādu no Sabervel sastāvdaļām

Sabervel satur laktozi. Ja Jums ārsts bija teicis, ka Jums ir dažu cukuru nepanesamība (piemēram, laktozes), konsultējieties ar ārstu pirms šo zāļu lietošanas.

3. KĀ LIETOT SABERVEL

Vienmēr lietojiet Sabervel tieši tā, kā ārsts Jums stāstījis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam.

Lietošanas veids

Sabervel ir **paredzēts iekšķīgai lietošanai**. Tabletes jānorij, uzderot pietiekamu daudzumu šķidruma (piem., glāzi ūdens). Sabervel var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm. Jums jācenšas lietot dienas devu aptuveni vienā un tajā pašā laikā katru dienu. Ir svarīgi, lai Jūs turpinātu Sabervel lietošanu, kamēr ārsts nav devis citus norādījumus.

- **Pacientiem ar paaugstinātu asinsspiedienu**
Ieteicamā deva ir 150 mg vienreiz dienā. Ņemot vērā asinsspiediena atbildreakciju, vēlāk devu var palielināt līdz 300 mg vienreiz dienā.
- **Pacientiem ar paaugstinātu asinsspiedienu un 2. tipa cukura diabētu ar nieru slimību**
Pacientiem ar paaugstinātu asinsspiedienu un 2. tipa cukura diabētu nieru slimības ārstēšanai par balstdevu vēlams izmantot 300 mg reizi dienā.

Ārsts var ieteikt lietot mazāku devu, īpaši sākot ārstēšanu atsevišķiem pacientiem, piemēram, cilvēkiem, kam veic **hemodialīzi**, vai **par 75 gadiem vecākiem cilvēkiem**.

Maksimālā asinsspiediena pazeminošā iedarbība tiks sasniegta 4-6 nedēļās pēc ārstēšanas sākšanas.

Ja esat lietojis Sabervel vairāk nekā noteikts

Ja nejauši ieņemat pārāk daudz tablešu, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Bērni nedrīkst lietot Sabervel

Sabervel nedrīkst dot bērniem līdz 18 gadu vecumam. Ja bērns norij dažas tabletes, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Ja esat aizmirsis lietot Sabervel

Ja nejauši izlaižat dienas devu, lietojiet tikai nākamo devu kā parasti. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautāiet savam ārstam vai farmaceitam.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā citas zāles, Sabervel var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Dažas no šīm nevēlamām blakusparādībām var būt nopietnas un to dēļ var būt nepieciešama medicīniska ārstēšana.

Tāpat kā lietojot līdzīgas zāles, retos gadījumos pacientiem, kas lieto irbesartānu, ziņots par alerģiskām ādas reakcijām (izsitumiem, nātreni), kā arī lokalizētu sejas, lūpu un/vai mēles pietūkumu. Ja Jums parādās kāda no šīm reakcijām vai ir apgrūtināta elpošana, **pārtrauciet lietot Sabervel un nekavējoties sazinieties ar ārstu**.

Zemāk uzskaitīto nevēlamo blakusparādību biežums ir noteikts atbilstoši šādam iedalījumam:

Ļoti bieži: vismaz 1 no 10 vai vairāk pacientiem

Bieži: vismaz 1 no 100 un mazāk kā 1 no 100 pacientiem
Retāk: vismaz 1 no 1000 un mazāk kā 1 no 100 pacientiem

Pacientiem, kurus ārstēja ar irbesartāna, klīniskos pētījumos bieži novēroja šādas blakusparādības:

- Ļoti bieži: ja Jums ir paaugstināts asinsspiediens un 2. tipa cukura diabēta pacients ar nieru slimību, asinsanalīzes var uzrādīt palielinātu kālija līmeni.
- Bieži: reibonis, slikta dūša/vemšana, nogurums un asinsanalīzes var uzrādīt palielinātu enzīma (kreatīnkināzes enzīma) līmeni, pēc kura novērtē muskuļu un sirds darbību. Pacientiem ar paaugstinātu asinsspiedienu un 2. tipa cukura diabētu ar nieru slimību bieži novēroja arī šādas nevēlamās blakusparādības: reibonis, ceļoties stāvus no guļus vai sēdus stāvokļa, zems asinsspiediens, ceļoties stāvus no guļus vai sēdus stāvokļa, sāpes locītavās un muskuļos, samazināts proteīna līmenis sarkanajās asinīs šūnās (hemoglobīns).
- Retāk: paātrināta sirdsdarbība, pietvīkums, klepus, caureja, gremošanas traucējumi/dedzināšana, seksuālā disfunkcija (dzimumspējas traucējumi), sāpes krūtīs.

Pēc irbesartāna reģistrācijas tika novērotas dažas nevēlamas blakusparādības. Nevēlamās blakusparādības, kuru parādīšanās biežums nav zināms, ir: reibšanas sajūta, galvassāpes, garšas sajūtas traucējumi, troksnis ausīs, muskuļu krampji, sāpes locītavās un muskuļos, aknu darbības izmaiņas, palielināts kālija līmenis asinīs, pavājināta nieru darbība, un sīko asinsvadu iekaisums galvenokārt ādā (stāvoklis pazīstams kā leukocitoklastisks vaskulīts). Retāk ziņots arī par dzelti (ādas un/vai acu baltumu iekrāsošanās dzeltenā krāsā).

Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām izstāstīt ārstam vai farmaceitam.

5. KĀ UZGLABĀT SABERVEL

Uzglabāt zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā!

Nelietot Sabervel pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un uz blistera pēc "Derīgs līdz". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi

Neizmetiet zāles sadzīves atkritumos vai kanalizācijā. Vaicāiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. IEPAKOJUMA SATURS UN CITA INFORMĀCIJA

Ko Sabervel satur

- Aktīvā viela ir irbesartāns. Katra Sabervel 300 mg apvalkotā tablete satur 300 mg irbesartāna.
- Citas sastāvdaļas ir:
Tabletes kodols: laktozes monohidrāts, mikrokristāliskā celuloze, kroscarmelozes nātrija sāls, koloidālais bezūdens silīcija dioksīds, hipromeloze, magnija stearāts.
Apvalks: hipromeloze, titāna dioksīds (E171), makrogols 400

Sabervel ārējais izskats un iepakojums

Sabervel 300 mg apvalkotās tabletes ir baltas, izliektas, apaļas, apvalkotās tabletes, 11 mm diametrā.

Sabervel 300mg apvalkotās tabletes tiek piegādātas blisteru iepakojumos pa 28, 56, 90 vai 98 apvalkotām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs:

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

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

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

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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**Portugal**

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi akceptēta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>