

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

Přípavek již není registrován

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ipreziv 20 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 20 mg azilsartanum medoxomilum (v draselné formě).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Bílé až téměř bílé kulaté tablety o průměru 6,0 mm s vyraženým „ASL“ na jedné straně a „20“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Ipreziv je indikován k léčbě esenciální hypertenze u dospělých.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená počáteční dávka je 40 mg jednou denně. U pacientů, u nichž tato dávka krevní tlak dostatečně nesnižuje, je možno dávkování zvýšit až na maximální dávku 80 mg jednou denně.

Téměř maximální účinek léčiva na krevní tlak je zřejmý po 2 týdnech, maximálního účinku se dosahuje po 4 týdnech.

Pokud samostatně podávaný léčivý přípravek Ipreziv krevní tlak dostatečně nesnižuje, je možno dosáhnout dalšího poklesu krevního tlaku současným podáváním dalších antihypertenčních léčivých přípravků, včetně diuretik (například chlortalidonu nebo hydrochlorthiazidu) a blokátorů vápníkových kanálů (viz body 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

Zvláštní populace

Starší osoby (od 65 let výše)

Počáteční dávku přípravku Ipreziv není třeba u starších pacientů upravovat (viz bod 5.2); přesto u pacientů vysokého věku (≥ 75 let), u nichž hrozí nebezpečí hypotenze, lze zvážit počáteční dávku 20 mg.

Porucha funkce ledvin

Opatrnost je třeba u pacientů s hypertenzí s těžkou poruchou renálních funkcí a v konečném stádiu onemocnění ledvin, protože neexistují žádné zkušenosti s užíváním Ipreziv u těchto pacientů (viz body 4.4 a 5.2). Hemodialýzou se azilsartan z tělního oběhu neodstraňuje.

U pacientů s mírnou nebo středně těžkou poruchou renálních funkcí není třeba dávky upravovat.

Porucha funkce jater

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater nebylo použití přípravku Ipreziv studováno, a proto se u pacientů této skupiny nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2).

Protože existují pouze omezené zkušenosti s použitím přípravku Ipreziv u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater, doporučuje se pečlivé sledování a jako počáteční dávku je třeba zvážit 20 mg (viz bod 5.2).

Deplece intravaskulárního objemu

U pacientů s možnou deplecí intravaskulárního objemu nebo deplecí solí (například u pacientů, kteří trpí zvracením či průjmy nebo užívají vysoké dávky diuretik), je třeba léčbu přípravkem Ipreziv zahájit za pečlivého lékařského dohledu a zvážit počáteční dávku 20 mg (viz bod 4.4).

Srdeční selhání

Opatrnost je třeba u pacientů s hypertenzí s městnavým srdečním selháním, protože neexistují žádné zkušenosti s užíváním Iprezivu u těchto pacientů (viz bod 4.4).

Černošská populace

U černošské populace není třeba dávku upravovat, i když je u této populace zjišťován nižší pokles krevního tlaku než u nečernošské populace (viz bod 5.1). To platí obecně u všech antagonistů receptorů pro angiotenzin II (AT₁) a inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu. Proto může být u černošských pacientů častěji zapotřebí vzestupná titrace přípravku Ipreziv a doprovodná léčba.

Pediatriká populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Ipreziv u dětí a mladistvých ve věku od 0 do < 18 let nebyla ještě stanovena.

Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Ipreziv je určen k perorálnímu podání a může se užívat s jídlem nebo bez něj (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6).
- Současné užívání Ipreziv s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo s poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (viz body 4.5 a 5.1).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Aktivovaný systém renin-angiotenzin-aldosteron

U pacientů, jejichž vaskulární tonus a renální funkce závisí zejména na aktivitě systému renin-angiotenzin-aldosteron (například při městnavém srdečním selhání, těžké poruše funkce ledvin nebo stenóze renální tepny), bývá léčba přípravky, jež mají na tento systém vliv (jako jsou inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu a antagonisté receptorů pro angiotenzin II), provázena akutní hypotenzí, azotémií, oligurií nebo – zřídka – akutním selháním ledvin. V případě přípravku Ipreziv nelze možnost podobných účinků vyloučit.

Opatrnost je třeba u pacientů s hypertenzí s těžkou poruchou funkce ledvin, městnavým srdečním selháním nebo stenózou renální tepny, protože neexistují žádné zkušenosti s užíváním Iprezivu u těchto pacientů (viz body 4.2 a 5.2).

Nadměrný pokles krevního tlaku může u pacientů s ischemickou kardiomyopatií nebo ischemickým cerebrovaskulárním onemocněním vyvolat infarkt myokardu nebo cévní mozkovou příhodu.

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Bylo prokázáno, že současné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu se proto nedoporučuje (viz body 4.5 a 5.1).

Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií.

Transplantace ledvin

V současnosti nejsou žádné zkušenosti s užíváním přípravku Ipreziv u pacientů, kteří v poslední době podstoupili transplantaci ledvin.

Poucha funkce jater

Přípravek Ipreziv nebyl u pacientů s těžkou poruchou funkce jater studován, a proto se jeho užívání u pacientů této skupiny nedoporučuje (viz body 4.2 a 5.2).

Hypotenze u pacientů s deplecí objemu a/ nebo solí

U pacientů s výraznou deplecí objemu a/nebo deplecí solí (například pacienti trpící zvracením či průjmami nebo užívající vysoké dávky diuretik) se může po zahájení léčby přípravkem Ipreziv projevit symptomatická hypotenze. Hypovolemii je třeba před podáváním přípravku Ipreziv korigovat nebo je třeba léčbu zahájit za pečlivého lékařského dohledu a je třeba zvážit počáteční dávku 20 mg.

Primární hyperaldosteronismus

Pacienti s primárním hyperaldosteronismem obvykle na léčivé přípravky proti hypertenzi, které působí cestou inhibice systému renin-angiotenzin, nereagují. Proto se u těchto pacientů užívání přípravku Ipreziv nedoporučuje.

Hyperkalémie

Podle zkušeností s užíváním jiných léčivých přípravků ovlivňujících systém renin-angiotenzin-aldosteron může souběžné užívání přípravku Ipreziv spolu s kalium šetřícími diuretiky, draslíkovými doplňky, náhradami solí obsahujícími draslík nebo jinými léčivými přípravky, jež mohou zvyšovat hladinu draslíku (např. heparinem), zvyšovat u pacientů s hypertenzí hladinu draslíku v séru (viz bod 4.5). U starších pacientů, pacientů s ledvinovou nedostatečností, diabetických pacientů a/nebo u pacientů s jinými doprovodnými onemocněními je riziko hyperkalémie zvýšené a může být až fatální. Podle situace je třeba hladinu draslíku sledovat.

Stenóza aortální a mitrální chlopně, obstruktivní hypertrofická kardiomyopatie

U pacientů trpících stenózou aortální nebo mitrální chlopně či hypertrofickou obstruktivní kardiomyopatií (HOCM) je indikována zvláštní opatrnost.

Těhotenství

Léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II nesmí být zahájena během těhotenství. Pokud není pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotenzinu II považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu hypertenze, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je zjištěno těhotenství, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby (viz body 4.3 a 4.6).

Lithium

Podobně jako v případě dalších antagonistů receptorů pro angiotenzin II se kombinace přípravku Ipreziv s lithiem nedoporučuje (viz bod 4.5).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Souběžné užívání se nedoporučuje

Lithium

Při současném užívání inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu a lithia byl pozorován reverzibilní nárůst koncentrace lithia v séru a toxicity. Podobný účinek se může projevit v případě antagonistů receptorů pro angiotenzin II. Jelikož se společným užíváním azilsartan-medoxomilu a lithia nejsou zkušenosti, tato kombinace se nedoporučuje. Pokud se tato kombinace jeví jako nezbytná, doporučuje se pečlivě sledovat hladinu lithia v séru.

Při souběžném užívání je třeba opatrnosti

Nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID), včetně selektivních COX-2 inhibitorů, kyseliny acetylsalicylové v množství větším než 3 g/den a neselektivních NSAID

Při současném podávání antagonistů receptorů pro angiotenzin II a NSAID (selektivních inhibitorů COX-2, kyseliny acetylsalicylové v množství větším než 3 g/den nebo neselektivních NSAID) může dojít k zeslabení antihypertenzního účinku. Dále může souběžné užívání antagonistů receptorů pro angiotenzin II a NSAID vést ke zvýšenému riziku zhoršení funkce ledvin a zvýšení hladiny draslíku v séru. Proto se na počátku léčby doporučuje odpovídající hydratace a sledování funkce ledvin.

Kalium šetřící diuretika, draslíkové doplňky, náhrady soli obsahující draslík a další látky, které mohou zvyšovat hladinu draslíku

Společným užíváním kalium šetřících diuretik, draslíkových doplňků, náhrad soli obsahujících draslík nebo dalších léčivých přípravků (např. heparinu) se může zvyšovat koncentrace draslíku. Proto je třeba podle situace hladinu draslíku v séru sledovat (viz bod 4.4).

Další informace

Data z klinických studií ukázala, že duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu je spojena s vyšší frekvencí nežádoucích účinků, jako je hypotenze, hyperkalemie a snížená funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání) ve srovnání s použitím jedné látky ovlivňující RAAS (viz body 4.3, 4.4 a 5.1).

Ve studiích, kdy byl azilsartan-medoxomil nebo azilsartan podáván současně s amlodipinem, antacidy, chlortalidonem, digoxinem, flukonazolem, glyburidem, ketokonazolem, metforminem a warfarinem, nebyly zjištěny žádné klinicky významné interakce.

Azilsartan-medoxomil je v gastrointestinálním traktu a/nebo během lékové absorpce rychle hydrolyzován esterázami na aktivní složku azilsartan (viz bod 5.2). *In vitro* studie ukazují, že interakce založené na inhibici esteráz jsou nepravděpodobné.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II se v prvním trimestru těhotenství nedoporučuje (viz bod 4.4).

Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II během druhého a třetího trimestru těhotenství je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

Žádné údaje o podávání přípravku Ipreziv těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech poukázaly na reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Epidemiologické důkazy týkající se rizika teratogenity při podávání inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu během prvního trimestru těhotenství nebyly průkazné; malý nárůst rizika však nelze vyloučit. I když neexistují žádné kontrolované epidemiologické údaje, pokud jde o riziko při podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II, pro tuto třídu léčivých přípravků může existovat riziko podobné. Pokud pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotenzinu II není považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu vysokého krevního tlaku, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je prokázáno těhotenství, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby.

Je známo, že expozice antagonistům receptoru angiotenzinu II během druhého a třetího trimestru vede u lidí k fetotoxicitě (pokles funkce ledvin, oligohydramnion, zpoždění osifikace lebky) a k novorozenecké toxicitě (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalemie) (viz bod 5.3).

Pokud by došlo k expozici antagonistům receptoru angiotenzinu II od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se sonografická kontrola funkce ledvin a lebky.

Děti, jejichž matky užívaly antagonisty receptoru angiotenzinu II, musí být pečlivě sledovány, pokud jde o hypotenzi (viz body 4.3 a 4.4).

Kojení

Protože nejsou k dispozici žádné údaje ohledně užívání přípravku Ipreziv během kojení, Ipreziv se nedoporučuje, je vhodnější zvolit jinou léčbu s lepším bezpečnostním profilem během kojení, obzvláště během kojení novorozence nebo předčasně narozeného dítěte.

Fertilita

O účinku přípravku Ipreziv na fertilitu u člověka nejsou dostupné žádné údaje. Podle neklinických studií nemá azilsartan u potkana na samčích ani samičích fertilitu vliv (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Na základě farmakodynamických vlastností je možné očekávat, že azilsartan-medoxomil bude mít zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Přesto, pokud užíváte jakýkoli antihypertenzivní lék, je třeba mít na paměti, že se může příležitostně objevit závrať nebo únava.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

V klinických studiích zahrnujících pacienty léčené po dobu do 56 týdnů byla hodnocena bezpečnost přípravku Ipreziv v dávkách 20, 40 nebo 80 mg. V těchto klinických studiích byly nežádoucí účinky spojené s léčbou přípravkem Ipreziv většinou mírné až středně těžké, s celkovou četností podobnou jako u placeba. Nejčastějším nežádoucím účinkem byla závrať. Četnost nežádoucích účinků přípravku Ipreziv nebyla závislá na pohlaví, věku i rase.

Seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky podle souhrnných údajů (dávky 40 a 80 mg) jsou podle tříd orgánových systémů a preferovaných názvů uvedeny níže.

Pro četnost byla použita tato konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100 < 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000, < 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000, < 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$), přičemž byly zahrnuty i ojedinělá hlášení. V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky uvedeny podle klesající závažnosti.

V jedné placebem kontrolované studii byla četnost nežádoucích účinků v případech, kdy byl Ipreziv podáván v dávce 20 mg, podobná jako v případech, kdy dávka činila 40 a 80 mg.

Třída systémových orgánů	Četnost	Nežádoucí účinek
Poruchy nervového systému	časté	závrať
Cévní poruchy	méně časté	hypotenze
Gastrointestinální poruchy	Časté Méně časté	Průjem Nevolnost
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Méně časté Vzácné	Vyrážka, svědění Angioedém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivivé tkáně	Méně časté	Křeče svalů
Gastrointestinální poruchy	časté	průjem
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	méně časté	únava periferní edém
Vyšetření	časté méně časté	zvýšená hladina kreatin-fosfokinázy v krvi zvýšená hladina kreatininu v krvi zvýšená hladina kyseliny močové v krvi/hyperurikémie

Charakteristika vybraných nežádoucích účinků

Když byl přípravek Ipreziv podáván společně s chlortalidonem, vzrostla četnost zvýšené hladiny kreatininu v krvi a hypotenze z méně časté na častou.

Když byl přípravek Ipreziv podáván společně s amlodipinem, vzrostla četnost periferního edému z méně časté na častou, byla však nižší než v případě samotného amlodipinu.

Vyšetření

Hladina kreatininu v séru

V randomizovaných placebem kontrolovaných studiích s monoterapií byla četnost zvýšené hladiny kreatininu v séru po podávání přípravku Ipreziv podobná jako po podávání placeba. Pokud byla společně s přípravkem Ipreziv podávána diuretika, jako je chlortalidon, byla četnost zvýšené hladiny kreatininu vyšší, podobně jako je tomu i u dalších antagonistů receptorů pro angiotenzin II a inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu. Zvýšení kreatininu v séru během současného podávání Iprezivu spolu s diuretiky bylo spojeno s vyšším snížením krevního tlaku v porovnání s případy, kdy byl podán jenom jeden léčivý přípravek. V řadě případů bylo toto zvýšení při pokračující léčbě přechodné nebo alespoň neprogresivní. Když byl lék vysazen, byla většina těchto zvýšení – pokud se již neupravila během léčby – reverzibilních; u většiny pacientů se hladina kreatininu vrátila na výchozí úroveň nebo se jí velmi přiblížila.

Kyselina močová

Malé průměrné zvýšení kyseliny močové v séru bylo pozorováno ve skupině s Iprezivem (10,8 $\mu\text{mol/l}$) ve srovnání s placebem (4,3 $\mu\text{mol/l}$).

Hemoglobin a hematokrit

V placebem kontrolovaných studiích s monoterapií byl u hemoglobinu a hematokritu zjištěn mírný pokles (v průměru o 3 g/l a 1 obj.%). Tento účinek byl zjištěn i u dalších inhibitorů systému renin-angiotenzin-aldosteron.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky,

aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Symptomy

Z farmakologických úvah vyplývá, že hlavním projevem předávkování bude nejspíše symptomatická hypotenze a závrať. V rámci kontrolovaných klinických studií byl přípravek Ipreziv podáván zdravým osobám v dávkách až 320 mg jednou denně po dobu 7 dní a byl dobře snášen.

Léčba

Pokud nastane symptomatická hypotenze, je třeba zavést podpurnou léčbu a monitorovat základní životní funkce.

Azilsartan nelze odstranit dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antagonisté angiotensinu II

ATC kód: C09CA09

Mechanismus účinku a farmakodynamický účinek

Azilsartan-medoxomil je perorálně aktivní proléčivo, které se rychle mění v léčivou látku azilsartan, jenž selektivně antagonizuje účinky angiotenzinu II tím, že v řadě tkání blokuje jeho vazbu na AT₁ receptor (viz bod 5.2). Angiotenzin II je hlavním přesornickou látkou systému renin-angiotenzin, přičemž k jeho účinkům patří vazokonstrikce, stimulace syntézy a uvolňování aldosteronu, srdeční stimulace a renální reabsorpce sodíku.

Blokáda AT₁ receptoru sice inhibuje negativní regulační zpětné působení angiotenzinu II na sekreci reninu, ovšem výsledný nárůst aktivity reninu v plazmě a cirkulujících hladin angiotenzinu II není natolik vysoký, aby překonával antihypertenzní účinek azilsartanu.

Esenciální hypertenze

V rámci sedmi dvojité zaslepených kontrolovaných studií bylo hodnoceno celkem 5941 pacientů, z nichž 3672 pacientům byl podáván přípravek Ipreziv, 801 pacientům bylo podáváno placebo a 1468 pacientům byl podáván aktivní komparátor. Z celkového počtu pacientů bylo 51 % mužů a 26 % pacientů bylo ve věku 65 let nebo vyšším (5 % \geq 75 let); 67 % pacientů bylo z bělošské a 19 % z černošské populace.

Ve dvou 6týdenních randomizovaných, dvojité zaslepených studiích byl Ipreziv porovnáván s placebem a aktivními komparátory. Snížení krevního tlaku v porovnání s placebem pomocí 24hodinové střední hodnoty krevního tlaku při ambulantním sledování krevního tlaku (ABPM) a klinickém měření jsou uvedené pro obě studie v tabulce níže. Dále vyvolával přípravek Ipreziv 80 mg významně větší pokles SBP než nejvyšší povolené dávky olmesartan-medoxomilu a valsartanu.

	Placebo	Ipreziv 20 mg	Ipreziv 40 mg#	Ipreziv 80 mg#	OLM-M 40 mg#	Valsartan 320 mg#
Primární koncový parametr: 24hodinový střední SBP: Průměrná (LS) změna (mm Hg) od výchozího stavu (baseline, BL) do 6. týdne						
Studie č. 1						
Změna oproti BL	-1,4	-12,2 *	-13,5 *	-14,6 *†	-12,6	-
Studie č. 2						
Změna oproti BL	-0,3	-	-13,4 *	-14,5 *†	-12,0	-10,2
Klíčový sekundární koncový parametr: Klinický SBP: Průměrná (LS) změna (mm Hg) od výchozího stavu (baseline, BL) do 6. týdne (metoda LOCF)						
Studie č. 1						
Změna oproti BL	-2,1	-14,3 *	-14,5 *	-17,6 *	-14,9	-
Studie č. 2						
Změna oproti BL	-1,8	-	-16,4 *†	-16,7 *†	-13,2	-11,3

OLM-M = olmesartan-medoxomil, LS= least squares, LOCF = last observation carried forward

* Významný rozdíl oproti placebu na úrovni 0,05 v rámci postupné analýzy

† Významný rozdíl oproti komparátoru/ům na úrovni 0,05 v rámci postupné analýzy

Maximální dávka použita ve studii č. 2. Dávky byly zvýšeny (force-titrated) ve 2. týdnu v případě přípravku Ipreziv z 20 na 40 mg a ze 40 na 80 mg a u olmesartan-medoxomilu a valsartanu z 20 na 40 mg a ze 160 na 320 mg.

V obou studiích patřily mezi klinicky důležité a nejčastější nežádoucí účinky závrať, bolest hlavy a dyslipidémie. U Iprezivu, olmesartan-medoxomilu a valsartanu byla pozorována závrať s četností 3,0 %, 3,3 % a 1,8 %, bolest hlavy s četností 4,8 %, 5,6 % a 7,6 % a dyslipidémie s četností 3,5 %, 2,4 % a 1,1 %.

Ve studiích s aktivním komparátorem a to buď s valsartanem nebo ramipilem byl antihypertenzivní účinek u Iprezivu během dlouhotrvající léčby zachován. U přípravku Ipreziv byla nižší četnost kašle (1,2 %) v porovnání s ramipilem (8,2 %).

Antihypertenzivní účinek u přípravku Ipreziv se projevil během prvních dvou týdnů podávání, přičemž plného účinku bylo dosaženo do 4 týdnů. Pokles krevního tlaku se také udržel během 24hodinového intervalu dávkování. Placebem korigovaný poměr SBP a DBP (od nejnižších po nejvyšší hodnoty) byl přibližně 80 % nebo vyšší.

Rebound hypertenze nebyl po náhlém vysazení přípravku Ipreziv po šestiměsíční léčbě pozorován.

Mezi staršími a mladšími pacienty nebyly zjištěny žádné celkové rozdíly v bezpečnosti a účinnosti přípravku, u některých starších osob však nelze vyloučit větší citlivost vůči účinku snižování krevního tlaku (viz bod 4.2). Podobně jako u dalších antagonistů receptorů pro angiotenzin II a inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu byl antihypertenzivní účinek u černošských pacientů nižší (obvykle populace s nízkou hladinou reninu).

Souběžné podávání přípravku Ipreziv 40 a 80 mg s blokátorem vápníkového kanálu (amlodipinem) nebo s diuretikem thiazidového typu (chlortalidonem) vedlo k většímu poklesu krevního tlaku, než když bylo další antihypertenzivum podáváno samotné. V případě, že bylo souběžně s přípravkem Ipreziv podáváno diuretikum, objevily se více časté, na dávce závislé nežádoucí účinky, jako jsou závrať, hypotenze a zvýšený kreatinin v séru ve srovnání se samostatně podávaným Iprezivem, zatímco hypokalémie byla méně častá než v případě samotného diuretika.

Příznivý vliv přípravku Ipreziv na mortalitu a kardiovaskulární morbiditu a poškození cílového orgánu není v současnosti známý.

Vliv na srdeční repolarizaci

Byla provedena důkladná QT/QTc studie s cílem posoudit schopnost přípravku Ipreziv prodloužit u zdravých osob QT/QTc interval. Při dávce 320 mg přípravku nebyl získán žádný doklad toho, že by docházelo k prodloužení tohoto intervalu.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Ipreziv u jedné nebo několika podskupin pediatrické populace v indikaci hypertenze (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

Další informace

Ve dvou velkých randomizovaných, kontrolovaných studiích (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) bylo hodnoceno podávání kombinace inhibitoru ACE s blokátorem receptorů pro angiotenzin II.

Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetes mellitus 2. typu se známky poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatií.

V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a na mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalemie, akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze. Vzhledem k podobnosti farmakodynamických vlastností jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II.

Inhibitory ACE i a blokátory receptorů pro angiotenzin II. proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat současně.

Studie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) byla navržena tak, aby zhodnotila přínos přidání aliskirenu k standardní terapii inhibitory ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotenzin II u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocněním, nebo obojím. Studie byla předčasně ukončena z důvodu zvýšení rizika nežádoucích komplikací. Kardiovaskulární úmrtí a cévní mozková příhoda byly numericky častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a zároveň nežádoucí účinky a sledované závažné nežádoucí účinky (hyperkalemie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálním podání je azilsartan-medoxomil v trávicím ústrojí a/nebo během absorpce rychle hydrolyzován na léčivou látku azilsartan. Z *in vitro* studií vyplynulo, že karboxymethylenbutenolidáza se podílí na hydrolyze ve střevě a v játrech. Kromě toho se na hydrolyze azilsartan-medoxomilu na azilsartan podílejí plazmatické esterázy.

Absorpce

Podle koncentrací azilsartanu v plazmě se absolutní perorální biologická dostupnost azilsartan-medoxomilu odhaduje přibližně na 60 %. Po perorálním podání azilsartan-medoxomilu je maximální koncentrace azilsartanu v plazmě (C_{max}) dosaženo do 1,5-3 hodin. Strava nemá na biologickou dostupnost azilsartanu vliv (viz bod 4.2).

Distribuce

Distribuční objem azilsartanu činí přibližně 16 litrů. Azilsartan se ve vysoké míře (> 99 %) váže na plazmatické proteiny, zejména na sérový albumin. Vazba na proteiny je konstantní při koncentracích azilsartanu v plazmě značně převyšujících rozmezí dosahované s doporučenými dávkami.

Biotransformace

Azilsartan je metabolizován na dva primární metabolity. Hlavní metabolit v plazmě, označovaný jako metabolit M-II, vzniká *O*-dealkylací, kdežto vedlejší metabolit, označovaný jako metabolit M-I, se vytváří dekarboxylací. Systémová expozice hlavnímu a vedlejšímu metabolitu u člověka činila přibližně 50 % a méně než 1 % vzhledem k azilsartanu. Žádný z těchto dvou metabolitů nepřispívá k farmakologické aktivitě přípravku Ipreziv. Hlavním enzymem odpovědným za metabolismus azilsartanu je CYP2C9.

Eliminace

Po perorálním podání azilsartan-medoxomilu značeného uhlíkem ¹⁴C se přibližně 55 % radioaktivity vyloučilo ve stolici a přibližně 42 % v moči, přičemž 15 % dávky se v moči vyloučilo ve formě azilsartanu. Eliminační poločas azilsartanu je přibližně 11 hodin, renální clearance je přibližně 2,3 ml/min. Ustálených hladin azilsartanu se dosáhne během 5 dní, přičemž opakované užívání jednou denně nemá za následek akumulaci v plazmě.

Linearita/nelinearita

Úměrnost dávky a expozice byla pro azilsartan stanovena v rozmezí dávek azilsartan-medoxomilu od 20 mg do 320 mg po jednodávkovém nebo vícedávkovém podání.

Charakteristika u specifických skupin pacientů

Pediatrická populace

U dětí mladších 18 let nebyla farmakokinetika azilsartanu studována.

Starší osoby

Ve farmakokinetice azilsartanu nejsou mezi mladými (18-45 let) a staršími (65-85 let) pacienty významné rozdíly.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírnou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin byla celková expozice azilsartanu (AUC – plocha pod křivkou) zvýšena o 30, 25 resp. 95 %. U dialyzovaných pacientů s ledvinovým onemocněním v konečném stádiu nebyl pozorován žádný nárůst (5 %). Klinické zkušenosti s pacienty s těžkou poruchou funkce ledvin nebo v konečném stádiu ledvinového onemocnění neexistují (viz bod 4.2). Hemodialýzou se azilsartan ze systémové cirkulace neodstraňuje.

Porucha funkce jater

U osob s mírnou (Child-Pugh A) nebo středně těžkou (Child-Pugh B) poruchou funkce jater vedlo podávání přípravku Ipreziv po dobu 5 dní k nepatrnému zvýšení expozice azilsartanu (AUC zvýšeno 1,3 až 1,6 krát - viz bod 4.2). U pacientů s těžkou poruchou funkce jater nebyl přípravek Ipreziv studován.

Pohlaví

Ve farmakokinetice azilsartanu nejsou mezi pacienty mužského a ženského pohlaví významné rozdíly. Není tedy třeba dávku podle pohlaví upravovat.

Rasa

Ve farmakokinetice azilsartanu nejsou mezi černošskou a bělošskou populací významné rozdíly. Není tedy třeba dávku podle pohlaví upravovat.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V rámci předklinických studií bezpečnosti byl azilsartan-medoxomil a jeho hlavní lidský metabolit M-II zkoumán z hlediska toxicity opakovaných dávek, reprodukční toxicity, mutagenity a kancerogenity.

Při studiu toxicity opakovaných dávek způsobovaly dávky vedoucí k expozici srovnatelné s expozicí odpovídající klinickému terapeutickému rozmezí u normotenzivních zvířat snížené parametry červených krvinek, změny v ledvinách a v renální hemodynamice a zvýšené hladiny draslíku v séru. Tyto účinky, kterým lze zabránit perorální suplementací fyziologického roztoku, nemají při léčbě hypertenze klinický význam.

U potkanů a psů byla zjištěna zvýšená aktivita reninu v plazmě a hypertrofie/hyperplazie renálních juxtaglomerulárních buněk. Tyto změny – rovněž skupinový účinek inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu a dalších antagonistů receptorů pro angiotenzin II – zjevně nemají klinický význam.

Azilsartan a M-II procházejí placentou; byly zjištěny v plodech březích potkaních samic a vylučovaly se do mléka kojících samic potkanů. Ve studiích reprodukční toxicity nebyly zjištěny žádné účinky na samčí ani samičí fertilitu. Pokud jde o teratogenní účinky, neexistují o nich žádné doklady, ovšem ze studií na zvířatech vyplývá určité možné nebezpečí pro postnatální vývoj potomstva, jako je nižší tělesná hmotnost, mírné opoždění v tělesném vývoji (pozdější prořezání řezáků, oddělení boltce, otevření očí) a vyšší mortalita.

U azilsartanu ani u metabolitu M-II nebyly ve studiích *in vitro* zjištěny žádné doklady mutagenity ani relevantní klastogenní aktivity; podobně nebyly u potkanů a myši zjištěny žádné známky kancerogenity.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol (E 421)
Kyselina fumarová (E 297)
Hydroxid sodný
Hyprolóza (E 463)
Sodná sůl kroskarmelózy
Mikrokrytalická celulóza (E 460)
Magnesium-stearát (E 572)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Krabičky obsahující balení v hliníkových blistrech a vysoušedlo.

Velikosti balení:

Jeden blister obsahuje buď 14 tablet nebo 15 tablet.

14, 28, 30, 56, 90 nebo 98 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dánsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/11/735/001 14 tablet
EU/1/11/735/002 28 tablet
EU/1/11/735/012 30 tablet
EU/1/11/735/003 56 tablet
EU/1/11/735/013 90 tablet
EU/1/11/735/004 98 tablet

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

7. prosince 2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ipreziv 40 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 40 mg azilsartanum medoxomilum (v draselné formě).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Bílé až téměř bílé kulaté tablety o průměru 7,6 mm s vyraženým „ASL“ na jedné straně a „40“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Ipreziv je indikován k léčbě esenciální hypertenze u dospělých.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená počáteční dávka je 40 mg jednou denně. U pacientů, u nichž tato dávka krevní tlak dostatečně nesnižuje, je možno dávkování zvýšit až na maximální dávku 80 mg jednou denně.

Téměř maximální účinek léčiva na krevní tlak je zřejmý po 2 týdnech, maximálního účinku se dosahuje po 4 týdnech.

Pokud samostatně podávaný léčivý přípravek Ipreziv krevní tlak dostatečně nesnižuje, je možno dosáhnout dalšího poklesu krevního tlaku současným podáváním dalších antihypertenzních léčivých přípravků, včetně diuretik (například chlortalidonu nebo hydrochlorthiazidu) a blokátorů vápníkových kanálů (viz body 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

Zvláštní populace

Starší osoby (od 65 let výše)

Počáteční dávku přípravku Ipreziv není třeba u starších pacientů upravovat (viz bod 5.2); přesto u pacientů vysokého věku (≥ 75 let), u nichž hrozí nebezpečí hypotenze, lze zvážit počáteční dávku 20 mg.

Porucha funkce ledvin

Opatrnost je třeba u pacientů s hypertenzí s těžkou poruchou renálních funkcí a v konečném stádiu onemocnění ledvin, protože neexistují žádné zkušenosti s užíváním Ipreziv u těchto pacientů (viz body 4.4 a 5.2). Hemodialýzou se azilsartan z tělního oběhu neodstraňuje.

U pacientů s mírnou nebo středně těžkou poruchou renálních funkcí není třeba dávky upravovat.

Porucha funkce jater

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater nebylo použití přípravku Ipreziv studováno, a proto se u pacientů této skupiny nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2).

Protože existují pouze omezené zkušenosti s použitím přípravku Ipreziv u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater, doporučuje se pečlivé sledování a jako počáteční dávku je třeba zvážit 20 mg (viz bod 5.2).

Deplece intravaskulárního objemu

U pacientů s možnou deplecí intravaskulárního objemu nebo deplecí solí (například u pacientů, kteří trpí zvracením či průjmy nebo užívají vysoké dávky diuretik), je třeba léčbu přípravkem Ipreziv zahájit za pečlivého lékařského dohledu a zvážit počáteční dávku 20 mg (viz bod 4.4).

Srdeční selhání

Opatrnost je třeba u pacientů s hypertenzí s městnavým srdečním selháním, protože neexistují žádné zkušenosti s užíváním Iprezivu u těchto pacientů (viz bod 4.4).

Černošská populace

U černošské populace není třeba dávku upravovat, i když je u této populace zjišťován nižší pokles krevního tlaku než u nečernošské populace (viz bod 5.1). To platí obecně u všech antagonistů receptorů pro angiotenzin II (AT₁) a inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu. Proto může být u černošských pacientů častěji zapotřebí vzestupná filtrace přípravku Ipreziv a doprovodná léčba.

Pediatriká populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Ipreziv u dětí a mladistvých ve věku od 0 do < 18 let nebyla ještě stanovena.

Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Ipreziv je určen k perorálnímu podání a může se užívat s jídlem nebo bez něj (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6).
- Současné užívání Ipreziv s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo s poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (viz body 4.5 a 5.1).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Aktivovaný systém renin-angiotenzin-aldosteron

U pacientů, jejichž vaskulární tonus a renální funkce závisí zejména na aktivitě systému renin-angiotenzin-aldosteron (například při městnavém srdečním selhání, těžké poruše funkce ledvin nebo stenóze renální tepny), bývá léčba přípravky, jež mají na tento systém vliv (jako jsou inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu a antagonisté receptorů pro angiotenzin II), provázena akutní hypotenzí, azotémií, oligurií nebo – zřídka – akutním selháním ledvin. V případě přípravku Ipreziv nelze možnost podobných účinků vyloučit.

Opatrnost je třeba u pacientů s hypertenzí s těžkou poruchou funkce ledvin, městnavým srdečním selháním nebo stenózou renální tepny, protože neexistují žádné zkušenosti s užíváním Iprezivu u těchto pacientů (viz body 4.2 a 5.2).

Nadměrný pokles krevního tlaku může u pacientů s ischemickou kardiomyopatií nebo ischemickým cerebrovaskulárním onemocněním vyvolat infarkt myokardu nebo cévní mozkovou příhodu.

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Bylo prokázáno, že současné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu se proto nedoporučuje (viz body 4.5 a 5.1).

Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií.

Transplantace ledvin

V současnosti nejsou žádné zkušenosti s užíváním přípravku Ipreziv u pacientů, kteří v poslední době podstoupili transplantaci ledvin.

Poucha funkce jater

Přípravek Ipreziv nebyl u pacientů s těžkou poruchou funkce jater studován, a proto se jeho užívání u pacientů této skupiny nedoporučuje (viz body 4.2 a 5.2).

Hypotenze u pacientů s deplecí objemu a/ nebo solí

U pacientů s výraznou deplecí objemu a/nebo deplecí solí (například pacienti trpící zvracením či průjmami nebo užívající vysoké dávky diuretik) se může po zahájení léčby přípravkem Ipreziv projevit symptomatická hypotenze. Hypovolemii je třeba před podáváním přípravku Ipreziv korigovat nebo je třeba léčbu zahájit za pečlivého lékařského dohledu a je třeba zvážit počáteční dávku 20 mg.

Primární hyperaldosteronismus

Pacienti s primárním hyperaldosteronismem obvykle na léčivé přípravky proti hypertenzi, které působí cestou inhibice systému renin-angiotenzin, nereagují. Proto se u těchto pacientů užívání přípravku Ipreziv nedoporučuje.

Hyperkalémie

Podle zkušeností s užíváním jiných léčivých přípravků ovlivňujících systém renin-angiotenzin-aldosteron může souběžné užívání přípravku Ipreziv spolu s kalium šetřícími diuretiky, draslíkovými doplňky, náhradami solí obsahujícími draslík nebo jinými léčivými přípravky, jež mohou zvyšovat hladinu draslíku (např. heparinem), zvyšovat u pacientů s hypertenzí hladinu draslíku v séru (viz bod 4.5). U starších pacientů, pacientů s ledvinovou nedostatečností, diabetických pacientů a/nebo u pacientů s jinými doprovodnými onemocněními je riziko hyperkalémie zvýšené a může být až fatální. Podle situace je třeba hladinu draslíku sledovat.

Stenóza aortální a mitrální chlopně, obstruktivní hypertrofická kardiomyopatie

U pacientů trpících stenózou aortální nebo mitrální chlopně či hypertrofickou obstruktivní kardiomyopatií (HOCM) je indikována zvláštní opatrnost.

Těhotenství

Léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II nesmí být zahájena během těhotenství. Pokud není pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotenzinu II považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu hypertenze, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je zjištěno těhotenství, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby (viz body 4.3 a 4.6).

Lithium

Podobně jako v případě dalších antagonistů receptorů pro angiotenzin II se kombinace přípravku Ipreziv s lithiem nedoporučuje (viz bod 4.5).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Souběžné užívání se nedoporučuje

Lithium

Při současném užívání inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu a lithia byl pozorován reverzibilní nárůst koncentrace lithia v séru a toxicity. Podobný účinek se může projevit v případě antagonistů receptorů pro angiotenzin II. Jelikož se společným užíváním azilsartan-medoxomilu a lithia nejsou zkušenosti, tato kombinace se nedoporučuje. Pokud se tato kombinace jeví jako nezbytná, doporučuje se pečlivě sledovat hladinu lithia v séru.

Při souběžném užívání je třeba opatrnosti

Nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID), včetně selektivních COX-2 inhibitorů, kyseliny acetylsalicylové v množství větším než 3 g/den a neselektivních NSAID

Při současném podávání antagonistů receptorů pro angiotenzin II a NSAID (selektivních inhibitorů COX-2, kyseliny acetylsalicylové v množství větším než 3 g/den nebo neselektivních NSAID) může dojít k zeslabení antihypertenzního účinku. Dále může souběžné užívání antagonistů receptorů pro angiotenzin II a NSAID vést ke zvýšenému riziku zhoršení funkce ledvin a zvýšení hladiny draslíku v séru. Proto se na počátku léčby doporučuje odpovídající hydratace a sledování funkce ledvin.

Kalium šetřící diuretika, draslíkové doplňky, náhrady soli obsahující draslík a další látky, které mohou zvyšovat hladinu draslíku

Společným užíváním kalium šetřících diuretik, draslíkových doplňků, náhrad soli obsahujících draslík nebo dalších léčivých přípravků (např. heparinu) se může zvyšovat koncentrace draslíku. Proto je třeba podle situace hladinu draslíku v séru sledovat (viz bod 4.4).

Další informace

Data z klinických studií ukázala, že duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu je spojena s vyšší frekvencí nežádoucích účinků, jako je hypotenze, hyperkalemie a snížená funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání) ve srovnání s použitím jedné látky ovlivňující RAAS (viz body 4.3, 4.4 a 5.1).

Ve studiích, kdy byl azilsartan-medoxomil nebo azilsartan podáván současně s amlodipinem, antacidy, chlortalidonem, digoxinem, flukonazolem, glyburidem, ketokonazolem, metforminem a warfarinem, nebyly zjištěny žádné klinicky významné interakce.

Azilsartan-medoxomil je v gastrointestinálním traktu a/nebo během lékové absorpce rychle hydrolyzován esterázami na aktivní složku azilsartan (viz bod 5.2). *In vitro* studie ukazují, že interakce založené na inhibici esteráz jsou nepravděpodobné.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II se v prvním trimestru těhotenství nedoporučuje (viz bod 4.4).

Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II během druhého a třetího trimestru těhotenství je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

Žádné údaje o podávání přípravku Ipreziv těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech poukázaly na reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Epidemiologické důkazy týkající se rizika teratogenity při podávání inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu během prvního trimestru těhotenství nebyly průkazné; malý nárůst rizika však nelze vyloučit. I když neexistují žádné kontrolované epidemiologické údaje, pokud jde o riziko při podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II, pro tuto třídu léčivých přípravků může existovat riziko podobné. Pokud pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotenzinu II není považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu vysokého krevního tlaku, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je prokázáno těhotenství, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby.

Je známo, že expozice antagonistům receptoru angiotenzinu II během druhého a třetího trimestru vede u lidí k fetotoxicitě (pokles funkce ledvin, oligohydramnion, zpoždění osifikace lebky) a k novorozenecké toxicitě (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalemie) (viz bod 5.3).

Pokud by došlo k expozici antagonistům receptoru angiotenzinu II od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se sonografická kontrola funkce ledvin a lebky.

Děti, jejichž matky užívaly antagonisty receptoru angiotenzinu II, musí být pečlivě sledovány, pokud jde o hypotenzi (viz body 4.3 a 4.4).

Kojení

Protože nejsou k dispozici žádné údaje ohledně užívání přípravku Ipreziv během kojení, Ipreziv se nedoporučuje, je vhodnější zvolit jinou léčbu s lepším bezpečnostním profilem během kojení, obzvláště během kojení novorozence nebo předčasně narozeného dítěte.

Fertilita

O účinku přípravku Ipreziv na fertilitu u člověka nejsou dostupné žádné údaje. Podle neklinických studií nemá azilsartan u potkana na samčí ani samičí fertilitu vliv (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Na základě farmakodynamických vlastností je možné očekávat, že azilsartan-medoxomil bude mít zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Přesto, pokud užíváte jakýkoli antihypertenzivní lék, je třeba mít na paměti, že se může příležitostně objevit závrať nebo únava.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

V klinických studiích zahrnujících pacienty léčené po dobu do 56 týdnů byla hodnocena bezpečnost přípravku Ipreziv v dávkách 20, 40 nebo 80 mg. V těchto klinických studiích byly nežádoucí účinky spojené s léčbou přípravkem Ipreziv většinou mírné až středně těžké, s celkovou četností podobnou jako u placeba. Nejčastějším nežádoucím účinkem byla závrať. Četnost nežádoucích účinků přípravku Ipreziv nebyla závislá na pohlaví, věku i rase.

Seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky podle souhrnných údajů (dávky 40 a 80 mg) jsou podle tříd orgánových systémů a preferovaných názvů uvedeny níže.

Pro četnost byla použita tato konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100 < 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000, < 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000, < 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$), přičemž byly zahrnuty i ojedinělá hlášení. V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky uvedeny podle klesající závažnosti. V jedné placebem kontrolované studii byla četnost nežádoucích účinků v případech, kdy byl Ipreziv podáván v dávce 20 mg, podobná jako v případech, kdy dávka činila 40 a 80 mg.

Třída systémových orgánů	Četnost	Nežádoucí účinek
Poruchy nervového systému	časté	závrat'
Cévní poruchy	méně časté	hypotenze
Gastrointestinální poruchy	časté méně časté	průjem nevolnost
Poruchy kůže a podkožní tkáně	méně časté vzácné	vyrážka, svědění angioedém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivivé tkáně	méně časté	křeče svalů
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	méně časté	únava periferní edém
Vyšetření	časté méně časté	zvýšená hladina kreatin-fosfokinázy v krvi zvýšená hladina kreatininu v krvi zvýšená hladina kyseliny močové v krvi/hyperurikémie

Charakteristika vybraných nežádoucích účinků

Když byl přípravek Ipreziv podáván společně s chlortalidonem, vzrostla četnost zvýšené hladiny kreatininu v krvi a hypotenze z méně časté na častou.

Když byl přípravek Ipreziv podáván společně s amlodipinem, vzrostla četnost periferního edému z méně časté na častou, byla však nižší než v případě samotného amlodipinu.

Vyšetření

Hladina kreatininu v séru

V randomizovaných placebem kontrolovaných studiích s monoterapií byla četnost zvýšené hladiny kreatininu v séru po podávání přípravku Ipreziv podobná jako po podávání placeba. Pokud byla společně s přípravkem Ipreziv podávána diuretika, jako je chlortalidon, byla četnost zvýšené hladiny kreatininu vyšší, podobně jako je tomu i u dalších antagonistů receptorů pro angiotenzin II a inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu. Zvýšení kreatininu v séru během současného podávání Iprezivu spolu s diuretiky bylo spojeno s vyšším snížením krevního tlaku v porovnání s případy, kdy byl podán jenom jeden léčivý přípravek. V řadě případů bylo toto zvýšení při pokračující léčbě přechodné nebo alespoň neprogresivní. Když byl lék vysazen, byla většina těchto zvýšení – pokud se již neupravila během léčby – reverzibilních; u většiny pacientů se hladina kreatininu vrátila na výchozí úroveň nebo se jí velmi přiblížila.

Kyselina močová

Malé průměrné zvýšení kyseliny močové v séru bylo pozorováno ve skupině s Iprezivem (10,8 $\mu\text{mol/l}$) ve srovnání s placebem (4,3 $\mu\text{mol/l}$).

Hemoglobin a hematokrit

V placebem kontrolovaných studiích s monoterapií byl u hemoglobinu a hematokritu zjištěn mírný pokles (v průměru o 3 g/l a 1 obj.%). Tento účinek byl zjištěn i u dalších inhibitorů systému renin-angiotenzin-aldosteron.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosu a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Symptomy

Z farmakologických úvah vyplývá, že hlavním projevem předávkování bude nejspíše symptomatická hypotenze a závrať. V rámci kontrolovaných klinických studií byl přípravek Ipreziv podáván zdravým osobám v dávkách až 320 mg jednou denně, po dobu 7 dní a byl dobře snášen.

Léčba

Pokud nastane symptomatická hypotenze, je třeba zavést podpůrnou léčbu a monitorovat základní životní funkce.

Azilsartan nelze odstranit dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antagonisté angiotensinu II
ATC kód: C09CA09

Mechanismus účinku a farmakodynamický účinek

Azilsartan-medoxomil je perorálně aktivní proléčivo, které se rychle mění v léčivou látku azilsartan, jenž selektivně antagonizuje účinky angiotenzinu II tím, že v řadě tkání blokuje jeho vazbu na AT₁ receptor (viz bod 5.2). Angiotenzin II je hlavním presorickou látkou systému renin-angiotenzin, přičemž k jeho účinkům patří vazokonstrikce, stimulace syntézy a uvolňování aldosteronu, srdeční stimulace a renální reabsorpce sodíku.

Blokáda AT₁ receptoru sice inhibuje negativní regulační zpětné působení angiotenzinu II na sekreci reninu, ovšem výsledný nárůst aktivity reninu v plazmě a cirkulujících hladin angiotenzinu II není natolik vysoký, aby překonával antihypertenzní účinek azilsartanu.

Esenciální hypertenze

V rámci sedmi dvojitě zaslepených kontrolovaných studií bylo hodnoceno celkem 5941 pacientů, z nichž 3672 pacientům byl podáván přípravek Ipreziv, 801 pacientům bylo podáváno placebo a 1468 pacientům byl podáván aktivní komparátor. Z celkového počtu pacientů bylo 51 % mužů a 26 % pacientů bylo ve věku 65 let nebo vyšším (5 % \geq 75 let); 67 % pacientů bylo z bělošské a 19 % z černošské populace.

Ve dvou 6týdenních randomizovaných, dvojitě zaslepených studiích byl Ipreziv porovnáván s placebem a aktivními komparátory. Snížení krevního tlaku v porovnání s placebem pomocí 24hodinové střední hodnoty krevního tlaku při ambulantním sledování krevního tlaku (ABPM) a klinickém měření jsou uvedené pro obě studie v tabulce níže. Dále vyvolával přípravek Ipreziv 80 mg významně větší pokles SBP než nejvyšší povolené dávky olmesartan-medoxomilu a valsartanu.

	Placebo	Ipreziv 20 mg	Ipreziv 40 mg#	Ipreziv 80 mg#	OLM-M 40 mg#	Valsartan 320 mg#
Primární koncový parametr: 24hodinový střední SBP: Průměrná (LS) změna (mm Hg) od výchozího stavu (baseline, BL) do 6. týdne						
Studie č. 1						
Změna oproti BL	-1,4	-12,2 *	-13,5 *	-14,6 *†	-12,6	-
Studie č. 2						
Změna oproti BL	-0,3	-	-13,4 *	-14,5 *†	-12,0	-10,2
Klíčový sekundární koncový parametr: Klinický SBP: Průměrná (LS) změna (mm Hg) od výchozího stavu (baseline, BL) do 6. týdne (metoda LOCF)						
Studie č. 1						
Změna oproti BL	-2,1	-14,3 *	-14,5 *	-17,6 *	-14,9	-
Studie č. 2						
Změna oproti BL	-1,8	-	-16,4 *†	-16,7 *†	-13,2	-11,3

OLM-M = olmesartan-medoxomil, LS= least squares, LOCF = last observation carried forward

* Významný rozdíl oproti placebu na úrovni 0,05 v rámci postupné analýzy

† Významný rozdíl oproti komparátoru/ům na úrovni 0,05 v rámci postupné analýzy

Maximální dávka použita ve studii č. 2. Dávky byly zvýšeny (force-titrated) ve 2. týdnu v případě přípravku Ipreziv z 20 na 40 mg a ze 40 na 80 mg a u olmesartan-medoxomilu a valsartanu z 20 na 40 mg a ze 160 na 320 mg.

V obou studiích patřily mezi klinicky důležité a nejčastější nežádoucí účinky závrať, bolest hlavy a dyslipidémie. U Iprezivu, olmesartan-medoxomilu a valsartanu byla pozorována závrať s četností 3,0 %, 3,3 % a 1,8 %, bolest hlavy s četností 4,8 %, 5,5 % a 7,6 % a dyslipidémie s četností 3,5 %, 2,4 % a 1,1 %.

Ve studiích s aktivním komparátorem a to buď s valsartanem nebo ramipilem byl antihypertenzivní účinek u Iprezivu během dlouhotrvající léčby zachován. U přípravku Ipreziv byla nižší četnost kašle (1,2 %) v porovnání s ramipilem (8,2 %).

Antihypertenzní účinek u přípravku Ipreziv se projevil během prvních dvou týdnů podávání, přičemž plného účinku bylo dosaženo do 4 týdnů. Pokles krevního tlaku se také udržel během 24hodinového intervalu dávkování. Placebem korigovaný poměr SBP a DBP (od nejnižších po nejvyšší hodnoty) byl přibližně 80 % nebo vyšší.

Rebound hypertenze nebyl po náhlém vysazení přípravku Ipreziv po šestiměsíční léčbě pozorován.

Mezi staršími a mladšími pacienty nebyly zjištěny žádné celkové rozdíly v bezpečnosti a účinnosti přípravku, u některých starších osob však nelze vyloučit větší citlivost vůči účinku snižování krevního tlaku (viz bod 4.2). Podobně jako u dalších antagonistů receptorů pro angiotenzin II a inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu byl antihypertenzní účinek u černošských pacientů nižší (obvykle populace s nízkou hladinou reninu).

Souběžné podávání přípravku Ipreziv 40 a 80 mg s blokátorem vápníkového kanálu (amlodipinem) nebo s diuretikem thiazidového typu (chlortalidonem) vedlo k většímu poklesu krevního tlaku, než když bylo další antihypertenzivum podáváno samotné. V případě, že bylo souběžně s přípravkem Ipreziv podáváno diuretikum, objevily se více časté, na dávce závislé nežádoucí účinky, jako jsou závrať, hypotenze a zvýšený kreatinin v séru ve srovnání se samostatně podávaným Iprezivem, zatímco hypokalémie byla méně častá než v případě samotného diuretika.

Příznivý vliv přípravku Ipreziv na mortalitu a kardiovaskulární morbiditu a poškození cílového orgánu není v současnosti známý.

Vliv na srdeční repolarizaci

Byla provedena důkladná QT/QTc studie s cílem posoudit schopnost přípravku Ipreziv prodloužit u zdravých osob QT/QTc interval. Při dávce 320 mg přípravku nebyl získán žádný doklad toho, že by docházelo k prodloužení tohoto intervalu.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Ipreziv u jedné nebo několika podskupin pediatrické populace v indikaci hypertenze (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

Další informace

Ve dvou velkých randomizovaných, kontrolovaných studiích (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) bylo hodnoceno podávání kombinace inhibitoru ACE s blokátorem receptorů pro angiotenzin II.

Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetes mellitus 2. typu se známky poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatií.

V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a na mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalemie, akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze. Vzhledem k podobnosti farmakodynamických vlastností jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II.

Inhibitory ACE i a blokátory receptorů pro angiotenzin II. proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat současně.

Studie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) byla navržena tak, aby zhodnotila přínos přidání aliskirenu k standardní terapii inhibitory ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotenzin II u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocněním, nebo obojím. Studie byla předčasně ukončena z důvodu zvýšení rizika nežádoucích komplikací. Kardiovaskulární úmrtí a cévní mozková příhoda byly numericky častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a zároveň nežádoucí účinky a sledované závažné nežádoucí účinky (hyperkalemie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálním podání je azilsartan medoxomil v trávicím ústrojí a/nebo během absorpce rychle hydrolyzován na léčivou látku azilsartan. Z *in vitro* studií vyplynulo, že karboxymethylenbutenolidáza se podílí na hydrolyze ve střevě a v játrech. Kromě toho se na hydrolyze azilsartan-medoxomilu na azilsartan podílejí plazmatické esterázy.

Absorpce

Podle koncentrací azilsartanu v plazmě se absolutní perorální biologická dostupnost azilsartan-medoxomilu odhaduje přibližně na 60 %. Po perorálním podání azilsartan-medoxomilu je maximální koncentrace azilsartanu v plazmě (C_{max}) dosaženo do 1,5-3 hodin. Strava nemá na biologickou dostupnost azilsartanu vliv (viz bod 4.2).

Distribuce

Distribuční objem azilsartanu činí přibližně 16 litrů. Azilsartan se ve vysoké míře (> 99 %) váže na plazmatické proteiny, zejména na sérový albumin. Vazba na proteiny je konstantní při koncentracích azilsartanu v plazmě značně převyšujících rozmezí dosahované s doporučenými dávkami.

Biotransformace

Azilsartan je metabolizován na dva primární metabolity. Hlavní metabolit v plazmě, označovaný jako metabolit M-II, vzniká *O*-dealkylací, kdežto vedlejší metabolit, označovaný jako metabolit M-I, se vytváří dekarboxylací. Systémová expozice hlavnímu a vedlejšímu metabolitu u člověka činila přibližně 50 % a méně než 1 % vzhledem k azilsartanu. Žádný z těchto dvou metabolitů nepřispívá k farmakologické aktivitě přípravku Ipreziv. Hlavním enzymem odpovědným za metabolismus azilsartanu je CYP2C9.

Eliminace

Po perorálním podání azilsartan-medoxomilu značeného uhlíkem ¹⁴C se přibližně 55 % radioaktivity vyloučilo ve stolici a přibližně 42 % v moči, přičemž 15 % dávky se v moči vyloučilo ve formě azilsartanu. Eliminační poločas azilsartanu je přibližně 11 hodin, renální clearance je přibližně 2,3 ml/min. Ustálených hladin azilsartanu se dosáhne během 5 dní, přičemž opakované užívání jednou denně nemá za následek akumulaci v plazmě.

Linearita/nelinearita

Úměrnost dávky a expozice byla pro azilsartan stanovena v rozmezí dávek azilsartan-medoxomilu od 20 mg do 320 mg po jednodávkovém nebo vícedávkovém podání.

Charakteristika u specifických skupin pacientů

Pediatrická populace

U dětí mladších 18 let nebyla farmakokinetika azilsartanu studována.

Starší osoby

Ve farmakokinetice azilsartanu nejsou mezi mladými (18-45 let) a staršími (65-85 let) pacienty významné rozdíly.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírnou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin byla celková expozice azilsartanu (AUC – plocha pod křivkou) zvýšena o 30, 25 resp. 95 %. U dialyzovaných pacientů s ledvinovým onemocněním v konečném stádiu nebyl pozorován žádný nárůst (5 %). Klinické zkušenosti s pacienty s těžkou poruchou funkce ledvin nebo v konečném stádiu ledvinového onemocnění neexistují (viz bod 4.2). Hemodialýzou se azilsartan ze systémové cirkulace neodstraňuje.

Porucha funkce jater

U osob s mírnou (Child-Pugh A) nebo středně těžkou (Child-Pugh B) poruchou funkce jater vedlo podávání přípravku Ipreziv po dobu 5 dní k nepatrnému zvýšení expozice azilsartanu (AUC zvýšeno 1,3 až 1,6 krát - viz bod 4.2). U pacientů s těžkou poruchou funkce jater nebyl přípravek Ipreziv studován.

Pohlaví

Ve farmakokinetice azilsartanu nejsou mezi pacienty mužského a ženského pohlaví významné rozdíly. Není tedy třeba dávku podle pohlaví upravovat.

Rasa

Ve farmakokinetice azilsartanu nejsou mezi černošskou a bělošskou populací významné rozdíly. Není tedy třeba dávku podle pohlaví upravovat.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V rámci předklinických studií bezpečnosti byl azilsartan-medoxomil a jeho hlavní lidský metabolit M-II zkoumán z hlediska toxicity opakovaných dávek, reprodukční toxicity, mutagenity a kancerogenity.

Při studiu toxicity opakovaných dávek způsobovaly dávky vedoucí k expozici srovnatelné s expozicí odpovídající klinickému terapeutickému rozmezí u normotenzivních zvířat snížené parametry červených krvinek, změny v ledvinách a v renální hemodynamice a zvýšené hladiny draslíku v séru. Tyto účinky, kterým lze zabránit perorální suplementací fyziologického roztoku, nemají při léčbě hypertenze klinický význam.

U potkanů a psů byla zjištěna zvýšená aktivita reninu v plazmě a hypertrofie/hyperplazie renálních juxtaglomerulárních buněk. Tyto změny – rovněž skupinový účinek inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu a dalších antagonistů receptorů pro angiotenzin II – zjevně nemají klinický význam.

Azilsartan a M-II procházejí placentou; byly zjištěny v plodech březích potkaních samic a vylučovaly se do mléka kojících samic potkanů. Ve studiích reprodukční toxicity nebyly zjištěny žádné účinky na samčí ani samičí fertilitu. Pokud jde o teratogenní účinky, neexistují o nich žádné doklady, ovšem ze studií na zvířatech vyplývá určité možné nebezpečí pro postnatální vývoj potomstva, jako je nižší tělesná hmotnost, mírné opoždění v tělesném vývoji (pozdější prořezání řezáků, oddělení boltce, otevření očí) a vyšší mortalita.

U azilsartanu ani u metabolitu M-II nebyly ve studiích *in vitro* zjištěny žádné doklady mutagenity ani relevantní klastogenní aktivity; podobně nebyly u potkanů a myši zjištěny žádné známky kancerogenity.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol (E 421)
Kyselina fumarová (E 297)
Hydroxid sodný
Hyprolóza (E 463)
Sodná sůl kroskarmelózy
Mikrokrytalická celulóza (E 460)
Magnesium-stearát (E 572)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Krabičky obsahující balení v hliníkových blistrech a vysoušedlo.

Velikosti balení:

Jeden blister obsahuje buď 14 tablet nebo 15 tablet.

14, 28, 30, 56, 90 nebo 98 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dánsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/11/735/005 14 tablet
EU/1/11/735/006 28 tablet
EU/1/11/735/014 30 tablet
EU/1/11/735/007 56 tablet
EU/1/11/735/015 90 tablet
EU/1/11/735/008 98 tablet

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

7. prosince 2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ipreziv 80 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 80 mg azilsartanum medoxomilum (v draselné formě).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Bílé až téměř bílé kulaté tablety o průměru 9,6 mm s vyraženým „ASL“ na jedné straně a „80“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Ipreziv je indikován k léčbě esenciální hypertenze u dospělých.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená počáteční dávka je 40 mg jednou denně. U pacientů, u nichž tato dávka krevní tlak dostatečně nesnižuje, je možno dávkování zvýšit až na maximální dávku 80 mg jednou denně.

Téměř maximální účinek léčiva na krevní tlak je zřejmý po 2 týdnech, maximálního účinku se dosahuje po 4 týdnech.

Pokud samostatně podávaný léčivý přípravek Ipreziv krevní tlak dostatečně nesnižuje, je možno dosáhnout dalšího poklesu krevního tlaku současným podáváním dalších antihypertenzních léčivých přípravků, včetně diuretik (například chlortalidonu nebo hydrochlorthiazidu) a blokátorů vápníkových kanálů (viz body 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

Zvláštní populace

Starší osoby (od 65 let výše)

Počáteční dávku přípravku Ipreziv není třeba u starších pacientů upravovat (viz bod 5.2); přesto u pacientů vysokého věku (≥ 75 let), u nichž hrozí nebezpečí hypotenze, lze zvážit počáteční dávku 20 mg.

Porucha funkce ledvin

Opatrnost je třeba u pacientů s hypertenzí s těžkou poruchou renálních funkcí a v konečném stádiu onemocnění ledvin, protože neexistují žádné zkušenosti s užíváním Ipreziv u těchto pacientů (viz body 4.4 a 5.2). Hemodialýzou se azilsartan z tělního oběhu neodstraňuje.

U pacientů s mírnou nebo středně těžkou poruchou renálních funkcí není třeba dávky upravovat.

Porucha funkce jater

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater nebylo použití přípravku Ipreziv studováno, a proto se u pacientů této skupiny nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2).

Protože existují pouze omezené zkušenosti s použitím přípravku Ipreziv u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater, doporučuje se pečlivé sledování a jako počáteční dávku je třeba zvážit 20 mg (viz bod 5.2).

Deplece intravaskulárního objemu

U pacientů s možnou deplecí intravaskulárního objemu nebo deplecí solí (například u pacientů, kteří trpí zvracením či průjmy nebo užívají vysoké dávky diuretik), je třeba léčbu přípravkem Ipreziv zahájit za pečlivého lékařského dohledu a zvážit počáteční dávku 20 mg (viz bod 4.4).

Srdeční selhání

Opatrnost je třeba u pacientů s hypertenzí s městnavým srdečním selháním, protože neexistují žádné zkušenosti s užíváním Iprezivu u těchto pacientů (viz bod 4.4).

Černošská populace

U černošské populace není třeba dávku upravovat, i když je u této populace zjišťován nižší pokles krevního tlaku než u nečernošské populace (viz bod 5.1). To platí obecně u všech antagonistů receptorů pro angiotenzin II (AT₁) a inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu. Proto může být u černošských pacientů častěji zapotřebí vzestupná titrace přípravku Ipreziv a doprovodná léčba.

Pediatriká populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Ipreziv u dětí a mladistvých ve věku od 0 do < 18 let nebyla ještě stanovena.

Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Ipreziv je určen k perorálnímu podání a může se užívat s jídlem nebo bez něj (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6).
- Současné užívání Ipreziv s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo s poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (viz body 4.5 a 5.1).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Aktivovaný systém renin-angiotenzin-aldosteron

U pacientů, jejichž vaskulární tonus a renální funkce závisí zejména na aktivitě systému renin-angiotenzin-aldosteron (například při městnavém srdečním selhání, těžké poruše funkce ledvin nebo stenóze renální tepny), bývá léčba přípravky, jež mají na tento systém vliv (jako jsou inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu a antagonisté receptorů pro angiotenzin II), provázena akutní hypotenzí, azotémií, oligurií nebo – zřídka – akutním selháním ledvin. V případě přípravku Ipreziv nelze možnost podobných účinků vyloučit.

Opatrnost je třeba u pacientů s hypertenzí s těžkou poruchou funkce ledvin, městnavým srdečním selháním nebo stenózou renální tepny, protože neexistují žádné zkušenosti s užíváním Iprezivu u těchto pacientů (viz body 4.2 a 5.2).

Nadměrný pokles krevního tlaku může u pacientů s ischemickou kardiomyopatií nebo ischemickým cerebrovaskulárním onemocněním vyvolat infarkt myokardu nebo cévní mozkovou příhodu.

Transplantace ledvin

V současnosti nejsou žádné zkušenosti s užíváním přípravku Ipreziv u pacientů, kteří v poslední době podstoupili transplantaci ledvin.

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Bylo prokázáno, že současné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu se proto nedoporučuje (viz body 4.5 a 5.1).

Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií.

Poucha funkce jater

Přípravek Ipreziv nebyl u pacientů s těžkou poruchou funkce jater studován, a proto se jeho užívání u pacientů této skupiny nedoporučuje (viz body 4.2 a 5.2).

Hypotenze u pacientů s deplecí objemu a/ nebo solí

U pacientů s výraznou deplecí objemu a/nebo deplecí solí (například pacienti trpící zvracením či průjmami nebo užívající vysoké dávky diuretik) se může po zahájení léčby přípravkem Ipreziv projevit symptomatická hypotenze. Hypovolemii je třeba před podáváním přípravku Ipreziv korigovat nebo je třeba léčbu zahájit za pečlivého lékařského dohledu a je třeba zvážit počáteční dávku 20 mg.

Primární hyperaldosteronismus

Pacienti s primárním hyperaldosteronismem obvykle na léčivé přípravky proti hypertenzi, které působí cestou inhibice systému renin-angiotenzin, nereagují. Proto se u těchto pacientů užívání přípravku Ipreziv nedoporučuje.

Hyperkalémie

Podle zkušeností s užíváním jiných léčivých přípravků ovlivňujících systém renin-angiotenzin-aldosteron může souběžné užívání přípravku Ipreziv spolu s kalium šetřícími diuretiky, draslíkovými doplňky, náhradami solí obsahujícími draslík nebo jinými léčivými přípravky, jež mohou zvyšovat hladinu draslíku (např. heparinem), zvyšovat u pacientů s hypertenzí hladinu draslíku v séru (viz bod 4.5). U starších pacientů, pacientů s ledvinovou nedostatečností, diabetických pacientů a/nebo u pacientů s jinými doprovodnými onemocněními je riziko hyperkalémie zvýšené a může být až fatální. Podle situace je třeba hladinu draslíku sledovat.

Stenóza aortální a mitrální chlopně, obstruktivní hypertrofická kardiomyopatie

U pacientů trpících stenózou aortální nebo mitrální chlopně či hypertrofickou obstruktivní kardiomyopatií (HOCM) je indikována zvláštní opatrnost.

Těhotenství

Léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II nesmí být zahájena během těhotenství. Pokud není pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotenzinu II považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu hypertenze, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je zjištěno těhotenství, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby (viz body 4.3 a 4.6).

Lithium

Podobně jako v případě dalších antagonistů receptorů pro angiotenzin II se kombinace přípravku Ipreziv s lithiem nedoporučuje (viz bod 4.5).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Souběžné užívání se nedoporučuje

Lithium

Při současném užívání inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu a lithia byl pozorován reverzibilní nárůst koncentrace lithia v séru a toxicity. Podobný účinek se může projevit v případě antagonistů receptorů pro angiotenzin II. Jelikož se společným užíváním azilsartan-medoxomilu a lithia nejsou zkušenosti, tato kombinace se nedoporučuje. Pokud se tato kombinace jeví jako nezbytná, doporučuje se pečlivě sledovat hladinu lithia v séru.

Při souběžném užívání je třeba opatrnosti

Nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID), včetně selektivních COX-2 inhibitorů, kyseliny acetylsalicylové v množství větším než 3 g/den a neselektivních NSAID

Při současném podávání antagonistů receptorů pro angiotenzin II a NSAID (selektivních inhibitorů COX-2, kyseliny acetylsalicylové v množství větším než 3 g/den nebo neselektivních NSAID) může dojít k zeslabení antihypertenzního účinku. Dále může souběžné užívání antagonistů receptorů pro angiotenzin II a NSAID vést ke zvýšenému riziku zhoršení funkce ledvin a zvýšení hladiny draslíku v séru. Proto se na počátku léčby doporučuje odpovídající hydratace a sledování funkce ledvin.

Kalium šetřící diuretika, draslíkové doplňky, náhrady soli obsahující draslík a další látky, které mohou zvyšovat hladinu draslíku

Společným užíváním kalium šetřících diuretik, draslíkových doplňků, náhrad soli obsahujících draslík nebo dalších léčivých přípravků (např. heparinu) se může zvyšovat koncentrace draslíku. Proto je třeba podle situace hladinu draslíku v séru sledovat (viz bod 4.4).

Další informace

Data z klinických studií ukázala, že duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu je spojena s vyšší frekvencí nežádoucích účinků, jako je hypotenze, hyperkalemie a snížená funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání) ve srovnání s použitím jedné látky ovlivňující RAAS (viz body 4.3, 4.4 a 5.1).

Ve studiích, kdy byl azilsartan-medoxomil nebo azilsartan podáván současně s amlodipinem, antacidy, chlortalidonem, digoxinem, flukonazolem, glyburidem, ketokonazolem, metforminem a warfarinem, nebyly zjištěny žádné klinicky významné interakce.

Azilsartan-medoxomil je v gastrointestinálním traktu a/nebo během lékové absorpce rychle hydrolyzován esterázami na aktivní složku azilsartan (viz bod 5.2). *In vitro* studie ukazují, že interakce založené na inhibici esteráz jsou nepravděpodobné.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II se v prvním trimestru těhotenství nedoporučuje (viz bod 4.4).

Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II během druhého a třetího trimestru těhotenství je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

Žádné údaje o podávání přípravku Ipreziv těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech poukázaly na reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Epidemiologické důkazy týkající se rizika teratogenity při podávání inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu během prvního trimestru těhotenství nebyly průkazné; malý nárůst rizika však nelze vyloučit. I když neexistují žádné kontrolované epidemiologické údaje, pokud jde o riziko při podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II, pro tuto třídu léčivých přípravků může existovat riziko podobné. Pokud pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotenzinu II není považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu vysokého krevního tlaku, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je prokázáno těhotenství, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby.

Je známo, že expozice antagonistům receptoru angiotenzinu II během druhého a třetího trimestru vede u lidí k fetotoxicitě (pokles funkce ledvin, oligohydramnion, zpoždění osifikace lebky) a k novorozenecké toxicitě (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalemie) (viz bod 5.3).

Pokud by došlo k expozici antagonistům receptoru angiotenzinu II od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se sonografická kontrola funkce ledvin a lebky.

Děti, jejichž matky užívaly antagonisty receptoru angiotenzinu II, musí být pečlivě sledovány, pokud jde o hypotenzi (viz body 4.3 a 4.4).

Kojení

Protože nejsou k dispozici žádné údaje ohledně užívání přípravku Ipreziv během kojení, Ipreziv se nedoporučuje, je vhodnější zvolit jinou léčbu s lepším bezpečnostním profilem během kojení, obzvláště během kojení novorozence nebo předčasně narozeného dítěte.

Fertilita

O účinku přípravku Ipreziv na fertilitu u člověka nejsou dostupné žádné údaje. Podle neklinických studií nemá azilsartan u potkana na samčí ani samičí fertilitu vliv (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Na základě farmakodynamických vlastností je možné očekávat, že azilsartan-medoxomil bude mít zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Přesto, pokud užíváte jakýkoli antihypertenzivní lék, je třeba mít na paměti, že se může příležitostně objevit závrať nebo únava.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

V klinických studiích zahrnujících pacienty léčené po dobu do 56 týdnů byla hodnocena bezpečnost přípravku Ipreziv v dávkách 20, 40 nebo 80 mg. V těchto klinických studiích byly nežádoucí účinky spojené s léčbou přípravkem Ipreziv většinou mírné až středně těžké, s celkovou četností podobnou jako u placeba. Nejčastějším nežádoucím účinkem byla závrať. Četnost nežádoucích účinků přípravku Ipreziv nebyla závislá na pohlaví, věku i rase.

Seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky podle souhrnných údajů (dávky 40 a 80 mg) jsou podle tříd orgánových systémů a preferovaných názvů uvedeny níže.

Pro četnost byla použita tato konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100 < 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000, < 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000, < 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$), přičemž byly zahrnuty i ojedinělá hlášení. V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky uvedeny podle klesající závažnosti. V jedné placebem kontrolované studii byla četnost nežádoucích účinků v případech, kdy byl Ipreziv podáván v dávce 20 mg, podobná jako v případech, kdy dávka činila 40 a 80 mg.

Třída systémových orgánů	Četnost	Nežádoucí účinek
Poruchy nervového systému	časté	závrat'
Cévní poruchy	méně časté	hypotenze
Gastrointestinální poruchy	Časté Méně časté	Průjem Nevolnost
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Méně časté Vzácné	Vyrážka, svědění Angioedém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivivé tkáně	Méně časté	Křeče svalů
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	méně časté	únava periferní edém
Vyšetření	časté méně časté	zvýšená hladina kreatin-fosfokinázy v krvi zvýšená hladina kreatininu v krvi zvýšená hladina kyseliny močové v krvi/hyperurikémie

Charakteristika vybraných nežádoucích účinků

Když byl přípravek Ipreziv podáván společně s chlortalidonem, vzrostla četnost zvýšené hladiny kreatininu v krvi a hypotenze z méně časté na častou.

Když byl přípravek Ipreziv podáván společně s amlodipinem, vzrostla četnost periferního edému z méně časté na častou, byla však nižší než v případě samotného amlodipinu.

Vyšetření

Hladina kreatininu v séru

V randomizovaných placebem kontrolovaných studiích s monoterapií byla četnost zvýšené hladiny kreatininu v séru po podávání přípravku Ipreziv podobná jako po podávání placeba. Pokud byla společně s přípravkem Ipreziv podávána diuretika, jako je chlortalidon, byla četnost zvýšené hladiny kreatininu vyšší, podobně jako je tomu i u dalších antagonistů receptorů pro angiotenzin II a inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu. Zvýšení kreatininu v séru během současného podávání Iprezivu spolu s diuretiky bylo spojeno s vyšším snížením krevního tlaku v porovnání s případy, kdy byl podán jenom jeden léčivý přípravek. V řadě případů bylo toto zvýšení při pokračující léčbě přechodné nebo alespoň neprogresivní. Když byl lék vysazen, byla většina těchto zvýšení – pokud se již neupravila během léčby – reverzibilních; u většiny pacientů se hladina kreatininu vrátila na výchozí úroveň nebo se jí velmi přiblížila.

Kyselina močová

Malé průměrné zvýšení kyseliny močové v séru bylo pozorováno ve skupině s Iprezivem (10,8 $\mu\text{mol/l}$) ve srovnání s placebem (4,3 $\mu\text{mol/l}$).

Hemoglobin a hematokrit

V placebem kontrolovaných studiích s monoterapií byl u hemoglobinu a hematokritu zjištěn mírný pokles (v průměru o 3 g/l a 1 obj.%). Tento účinek byl zjištěn i u dalších inhibitorů systému renin-angiotenzin-aldosteron.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Symptomy

Z farmakologických úvah vyplývá, že hlavním projevem předávkování bude nejspíše symptomatická hypotenze a závrať. V rámci kontrolovaných klinických studií byl přípravek Ipreziv podáván zdravým osobám v dávkách až 320 mg jednou denně po dobu 7 dní a byl dobře snášen.

Léčba

Pokud nastane symptomatická hypotenze, je třeba zavést podpůrnou léčbu a monitorovat základní životní funkce.

Azilsartan nelze odstranit dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antagonisté angiotensinu II
ATC kód: C09CA09

Mechanismus účinku a farmakodynamický účinek

Azilsartan-medoxomil je perorálně aktivní proléčivo, které se rychle mění v léčivou látku azilsartan, jenž selektivně antagonizuje účinky angiotenzinu II tím, že v řadě tkání blokuje jeho vazbu na AT₁ receptor (viz bod 5.2). Angiotenzin II je hlavním presorickou látkou systému renin-angiotenzin, přičemž k jeho účinkům patří vazokonstrikce, stimulace syntézy a uvolňování aldosteronu, srdeční stimulace a renální reabsorpce sodíku.

Blokáda AT₁ receptoru sice inhibuje negativní regulační zpětné působení angiotenzinu II na sekreci reninu, ovšem výsledný nárůst aktivity reninu v plazmě a cirkulujících hladin angiotenzinu II není natolik vysoký, aby překonával antihypertenzní účinek azilsartanu.

Esenciální hypertenze

V rámci sedmi dvojitě zaslepených kontrolovaných studií bylo hodnoceno celkem 5941 pacientů, z nichž 3672 pacientům byl podáván přípravek Ipreziv, 801 pacientům bylo podáváno placebo a 1468 pacientům byl podáván aktivní komparátor. Z celkového počtu pacientů bylo 51 % mužů a 26 % pacientů bylo ve věku 65 let nebo vyšším (5 % \geq 75 let); 67 % pacientů bylo z bělošské a 19 % z černošské populace.

Ve dvou 6týdenních randomizovaných, dvojitě zaslepených studiích byl Ipreziv porovnáván s placebem a aktivními komparátory. Snížení krevního tlaku v porovnání s placebem pomocí 24hodinové střední hodnoty krevního tlaku při ambulantním sledování krevního tlaku (ABPM) a klinickém měření jsou uvedené pro obě studie v tabulce níže. Dále vyvolával přípravek Ipreziv 80 mg významně větší pokles SBP než nejvyšší povolené dávky olmesartan-medoxomilu a valsartanu.

	Placebo	Ipreziv 20 mg	Ipreziv 40 mg#	Ipreziv 80 mg#	OLM-M 40 mg#	Valsartan 320 mg#
Primární koncový parametr: 24hodinový střední SBP: Průměrná (LS) změna (mm Hg) od výchozího stavu (baseline, BL) do 6. týdne						
Studie č. 1						
Změna oproti BL	-1,4	-12,2 *	-13,5 *	-14,6 *†	-12,6	-
Studie č. 2						
Změna oproti BL	-0,3	-	-13,4 *	-14,5 *†	-12,0	-10,2
Klíčový sekundární koncový parametr: Klinický SBP: Průměrná (LS) změna (mm Hg) od výchozího stavu (baseline, BL) do 6. týdne (metoda LOCF)						
Studie č. 1						
Změna oproti BL	-2,1	-14,3 *	-14,5 *	-17,6 *	-14,9	-
Studie č. 2						
Změna oproti BL	-1,8	-	-16,4 *†	-16,7 *†	-13,2	-11,3

OLM-M = olmesartan-medoxomil, LS= least squares, LOCF = last observation carried forward

* Významný rozdíl oproti placebu na úrovni 0,05 v rámci postupné analýzy

† Významný rozdíl oproti komparátoru/ům na úrovni 0,05 v rámci postupné analýzy

Maximální dávka použita ve studii č. 2. Dávky byly zvýšeny (force-titrated) ve 2. týdnu v případě přípravku Ipreziv z 20 na 40 mg a ze 40 na 80 mg a u olmesartan-medoxomilu a valsartanu z 20 na 40 mg a ze 160 na 320 mg.

V obou studiích patřily mezi klinicky důležité a nejčastější nežádoucí účinky závrať, bolest hlavy a dyslipidémie. U Iprezivu, olmesartan-medoxomilu a valsartanu byla pozorována závrať s četností 3,0 %, 3,3 % a 1,8 %, bolest hlavy s četností 4,8 %, 5,5 % a 7,6 % a dyslipidémie s četností 3,5 %, 2,4 % a 1,1 %.

Ve studiích s aktivním komparátorem a to buď s valsartanem nebo ramipilem byl antihypertenzivní účinek u Iprezivu během dlouhotrvající léčby zachován. U přípravku Ipreziv byla nižší četnost kašle (1,2 %) v porovnání s ramipilem (8,2 %).

Antihypertenzivní účinek u přípravku Ipreziv se projevil během prvních dvou týdnů podávání, přičemž plného účinku bylo dosaženo do 4 týdnů. Pokles krevního tlaku se také udržel během 24hodinového intervalu dávkování. Placebem korigovaný poměr SBP a DBP (od nejnižších po nejvyšší hodnoty) byl přibližně 80 % nebo vyšší.

Rebound hypertenze nebyl po náhlém vysazení přípravku Ipreziv po šestiměsíční léčbě pozorován.

Mezi staršími a mladšími pacienty nebyly zjištěny žádné celkové rozdíly v bezpečnosti a účinnosti přípravku, u některých starších osob však nelze vyloučit větší citlivost vůči účinku snižování krevního tlaku (viz bod 4.2). Podobně jako u dalších antagonistů receptorů pro angiotenzin II a inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu byl antihypertenzivní účinek u černošských pacientů nižší (obvykle populace s nízkou hladinou reninu).

Souběžné podávání přípravku Ipreziv 40 a 80 mg s blokátorem vápníkového kanálu (amlodipinem) nebo s diuretikem thiazidového typu (chlortalidonem) vedlo k většímu poklesu krevního tlaku, než když bylo další antihypertenzivum podáváno samotné. V případě, že bylo souběžně s přípravkem Ipreziv podáváno diuretikum, objevily se více časté, na dávce závislé nežádoucí účinky, jako jsou závrať, hypotenze a zvýšený kreatinin v séru ve srovnání se samostatně podávaným Iprezivem, zatímco hypokalémie byla méně častá než v případě samotného diuretika.

Příznivý vliv přípravku Ipreziv na mortalitu a kardiovaskulární morbiditu a poškození cílového orgánu není v současnosti známý.

Vliv na srdeční repolarizaci

Byla provedena důkladná QT/QTc studie s cílem posoudit schopnost přípravku Ipreziv prodloužit u zdravých osob QT/QTc interval. Při dávce 320 mg přípravku nebyl získán žádný doklad toho, že by docházelo k prodloužení tohoto intervalu.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Ipreziv u jedné nebo několika podskupin pediatrické populace v indikaci hypertenze (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

Další informace

Ve dvou velkých randomizovaných, kontrolovaných studiích (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) bylo hodnoceno podávání kombinace inhibitoru ACE s blokátorem receptorů pro angiotenzin II.

Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetes mellitus 2. typu se známky poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatií.

V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a na mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalemie, akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze. Vzhledem k podobnosti farmakodynamických vlastností jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II.

Inhibitory ACE i a blokátory receptorů pro angiotenzin II. proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat současně.

Studie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) byla navržena tak, aby zhodnotila přínos přidání aliskirenu k standardní terapii inhibitory ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotenzin II u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocněním, nebo obojím. Studie byla předčasně ukončena z důvodu zvýšení rizika nežádoucích komplikací. Kardiovaskulární úmrtí a cévní mozková příhoda byly numericky častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a zároveň nežádoucí účinky a sledované závažné nežádoucí účinky (hyperkalemie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálním podání je azilsartan-medoxomil v trávicím ústrojí a/nebo během absorpce rychle hydrolyzován na léčivou látku azilsartan. Z *in vitro* studií vyplynulo, že karboxymethylenbutenolidáza se podílí na hydrolyze ve střevě a v játrech. Kromě toho se na hydrolyze azilsartan-medoxomilu na azilsartan podílejí plazmatické esterázy.

Absorpce

Podle koncentrací azilsartanu v plazmě se absolutní perorální biologická dostupnost azilsartan-medoxomilu odhaduje přibližně na 60 %. Po perorálním podání azilsartan medoxomilu je maximální koncentrace azilsartanu v plazmě (C_{max}) dosaženo do 1,5-3 hodin. Strava nemá na biologickou dostupnost azilsartanu vliv (viz bod 4.2).

Distribuce

Distribuční objem azilsartanu činí přibližně 16 litrů. Azilsartan se ve vysoké míře (> 99 %) váže na plazmatické proteiny, zejména na sérový albumin. Vazba na proteiny je konstantní při koncentracích azilsartanu v plazmě značně převyšujících rozmezí dosahované s doporučenými dávkami.

Biotransformace

Azilsartan je metabolizován na dva primární metabolity. Hlavní metabolit v plazmě, označovaný jako metabolit M-II, vzniká *O*-dealkylací, kdežto vedlejší metabolit, označovaný jako metabolit M-I, se vytváří dekarboxylací. Systémová expozice hlavnímu a vedlejšímu metabolitu u člověka činila přibližně 50 % a méně než 1 % vzhledem k azilsartanu. Žádný z těchto dvou metabolitů nepřispívá k farmakologické aktivitě přípravku Ipreziv. Hlavním enzymem odpovědným za metabolismus azilsartanu je CYP2C9.

Eliminace

Po perorálním podání azilsartan-medoxomilu značeného uhlíkem ¹⁴C se přibližně 55 % radioaktivity vyloučilo ve stolici a přibližně 42 % v moči, přičemž 15 % dávky se v moči vyloučilo ve formě azilsartanu. Eliminační poločas azilsartanu je přibližně 11 hodin, renální clearance je přibližně 2,3 ml/min. Ustálených hladin azilsartanu se dosáhne během 5 dní, přičemž opakované užívání jednou denně nemá za následek akumulaci v plazmě.

Linearita/nelinearita

Úměrnost dávky a expozice byla pro azilsartan stanovena v rozmezí dávek azilsartan-medoxomilu od 20 mg do 320 mg po jednodávkovém nebo vícedávkovém podání.

Charakteristika u specifických skupin pacientů

Pediatrická populace

U dětí mladších 18 let nebyla farmakokinetika azilsartanu studována.

Starší osoby

Ve farmakokinetice azilsartanu nejsou mezi mladými (18-45 let) a staršími (65-85 let) pacienty významné rozdíly.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírnou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin byla celková expozice azilsartanu (AUC – plocha pod křivkou) zvýšena o 30, 25 resp. 95 %. U dialyzovaných pacientů s ledvinovým onemocněním v konečném stádiu nebyl pozorován žádný nárůst (5 %). Klinické zkušenosti s pacienty s těžkou poruchou funkce ledvin nebo v konečném stádiu ledvinového onemocnění neexistují (viz bod 4.2). Hemodialýzou se azilsartan ze systémové cirkulace neodstraňuje.

Porucha funkce jater

U osob s mírnou (Child-Pugh A) nebo středně těžkou (Child-Pugh B) poruchou funkce jater vedlo podávání přípravku Ipreziv po dobu 5 dní k nepatrnému zvýšení expozice azilsartanu (AUC zvýšeno 1,3 až 1,6 krát - viz bod 4.2). U pacientů s těžkou poruchou funkce jater nebyl přípravek Ipreziv studován.

Pohlaví

Ve farmakokinetice azilsartanu nejsou mezi pacienty mužského a ženského pohlaví významné rozdíly. Není tedy třeba dávku podle pohlaví upravovat.

Rasa

Ve farmakokinetice azilsartanu nejsou mezi černošskou a bělošskou populací významné rozdíly. Není tedy třeba dávku podle pohlaví upravovat.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V rámci předklinických studií bezpečnosti byl azilsartan-medoxomil a jeho hlavní lidský metabolit M-II zkoumán z hlediska toxicity opakovaných dávek, reprodukční toxicity, mutagenity a kancerogenity.

Při studiu toxicity opakovaných dávek způsobovaly dávky vedoucí k expozici srovnatelné s expozicí odpovídající klinickému terapeutickému rozmezí u normotenzivních zvířat snížené parametry červených krvinek, změny v ledvinách a v renální hemodynamice a zvýšené hladiny draslíku v séru. Tyto účinky, kterým lze zabránit perorální suplementací fyziologického roztoku, nemají při léčbě hypertenze klinický význam.

U potkanů a psů byla zjištěna zvýšená aktivita reninu v plazmě a hypertrofie/hyperplazie renálních juxtaglomerulárních buněk. Tyto změny – rovněž skupinový účinek inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu a dalších antagonistů receptorů pro angiotenzin II – zjevně nemají klinický význam.

Azilsartan a M-II procházejí placentou; byly zjištěny v plodech březích potkaních samic a vylučovaly se do mléka kojících samic potkanů. Ve studiích reprodukční toxicity nebyly zjištěny žádné účinky na samčí ani samičí fertilitu. Pokud jde o teratogenní účinky, neexistují o nich žádné doklady, ovšem ze studií na zvířatech vyplývá určité možné nebezpečí pro postnatální vývoj potomstva, jako je nižší tělesná hmotnost, mírné opoždění v tělesném vývoji (pozdější prořezání řezáků, oddělení boltce, otevření očí) a vyšší mortalita.

U azilsartanu ani u metabolitu M-II nebyly ve studiích *in vitro* zjištěny žádné doklady mutagenity ani relevantní klastogenní aktivity; podobně nebyly u potkanů a myši zjištěny žádné známky kancerogenity.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol (E 421)
Kyselina fumarová (E 297)
Hydroxid sodný
Hyprolóza (E 463)
Sodná sůl kroskarmelózy
Mikrokrytalická celulóza (E 460)
Magnesium-stearát (E 572)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Krabičky obsahující balení v hliníkových blistrech a vysoušedlo.

Velikosti balení:

Jeden blister obsahuje buď 14 tablet nebo 15 tablet.

14, 28, 30, 56, 90 nebo 98 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dánsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/11/735/016 14 tablet
EU/1/11/735/009 28 tablet
EU/1/11/735/017 30 tablet
EU/1/11/735/010 56 tablet
EU/1/11/735/018 90 tablet
EU/1/11/735/011 98 tablet

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

7. prosince 2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCE ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

Takeda Ireland Ltd.
Bray Business Park
Kilruddery
Co Wicklow
Ireland

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Držitel rozhodnutí o registraci předkládá pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek v souladu s požadavky uvedenými v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a zveřejněném na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých chválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Přípavek již není registrován

A. OZNAČENÍ NA OBALU

Přípavek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ipreziv 20 mg tablety
azilsartanum medoxomilum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 20 mg azilsartanum medoxomilum (v draselné formě)

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

14 tablet
28 tablet
30 tablet
56 tablet
90 tablet
98 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dánsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/735/001 14 tablet
EU/1/11/735/002 28 tablet
EU/1/11/735/012 30 tablet
EU/1/11/735/003 56 tablet
EU/1/11/735/013 90 tablet
EU/1/11/735/004 98 tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Ipreziv 20 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

Blistr

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ipreziv 20 mg tablety
azilsartanum medoxomilum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Logo Takeda

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Přípavek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ipreziv 40 mg tablety
azilsartanum medoxomilum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 40 mg azilsartanum medoxomilum (v draselné formě)

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

14 tablet
28 tablet
30 tablet
56 tablet
90 tablet
98 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dánsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/735/005 14 tablet
EU/1/11/735/006 28 tablet
EU/1/11/735/014 30 tablet
EU/1/11/735/007 56 tablet
EU/1/11/735/015 90 tablet
EU/1/11/735/008 98 tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Ipreziv 40 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

Blistr

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ipreziv 40 mg tablety
azilsartanum medoxomilum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Logo Takeda

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Přípavek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ipreziv 80 mg tablety
azilsartanum medoxomilum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 80 mg azilsartanum medoxomilum (v draselné formě)

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

14 tablet
28 tablet
30 tablet
56 tablet
90 tablet
98 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dánsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/735/016 14 tablet
EU/1/11/735/009 28 tablet
EU/1/11/735/017 30 tablet
EU/1/11/735/010 56 tablet
EU/1/11/735/018 90 tablet
EU/1/11/735/011 98 tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Ipreziv 80 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

Blistr

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ipreziv 80 mg tablety
azilsartanum medoxomilum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Logo Takeda

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Přípavek již není registrován

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Přípavek již není registrován

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

IPREZIV 20 mg TABLETY
IPREZIV 40 mg TABLETY
IPREZIV 80 mg TABLETY
azilsartanum medoxomilum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci 1. Co je Ipreziv a k čemu se používá

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Ipreziv užívat
3. Jak se Ipreziv užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Ipreziv uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. CO JE IPREZIV A K ČEMU SE POUŽIVÁ

Přípravek Ipreziv obsahuje léčivou látku zvanou azilsartan-medoxomil a patří do třídy léků nazvaných antagonisté receptorů pro angiotenzin II. Angiotenzin II je látka, která je přirozeně přítomná v těle a způsobuje, že se vám stahují cévy, čímž se vám zvyšuje krevní tlak. Přípravek Ipreziv tento účinek blokuje, takže se cévy uvolňují, což napomáhá snižovat krevní tlak.

Tento léčivý přípravek je určen k léčbě vysokého krevního tlaku (tzv. esenciální hypertenze), u dospělých pacientů (stařších než 18 let).

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE IPREZIV UŽÍVAT

NEUŽÍVEJTE Ipreziv,

- jestliže jste **alergický/á** (přecitlivělý/á) na azilsartan-medoxomil nebo na kteroukoli další složku přípravku Ipreziv (viz bod 6).
- jestliže jste **více než 3 měsíce těhotná**. (Také je lepší vyhnout se přípravku Ipreziv v časném těhotenství – viz bod těhotenství).
- pokud máte cukrovku (diabetes) nebo poruchu funkce ledvin a jste léčen(a) přípravkem ke snížení krevního tlaku obsahujícím aliskiren.

Upozornění a opatření Předtím, než začnete Ipreziv užívat, nebo během užívání, informujte svého lékaře:

- jestliže máte ledvinové obtíže
- jestliže jste na dialýze nebo jste v nedávné době podstoupil(a) transplantaci ledvin
- jestliže trpíte závažným onemocněním jater

- jestliže máte srdeční obtíže (včetně srdečního selhání nebo nedávného infarktu myokardu)
- jestliže jste někdy měl(a) mrtvici
- jestliže máte nízký krevní tlak nebo pociťujete závratě nebo se cítíte jako omámený(á)
- jestliže zvracíte, v nedávné době jste silně zvracel(a) nebo trpíte průjmy
- jestliže máte zvýšenou hladinu draslíku v krvi
- jestliže trpíte onemocněním nadledvin, tzv. primárním hyperaldosteronismem
- jestliže jste byl(a) informován(a), že máte v srdci zúžené chlopně (tzv. stenózu aortální nebo mitrální chlopně) nebo že máte abnormálně zvětšenou tloušťku srdečního svalu (tzv. obstruktivní hypertrofickou kardiomyopatii).
- pokud užíváte některý z následujících přípravků používaných k léčbě vysokého krevního tlaku:
 - inhibitor ACE (například enalapril, lisinopril, ramipril), a to zejména pokud máte problémy s ledvinami související s diabetem.
 - aliskiren

Váš lékař může v pravidelných intervalech kontrolovat funkci ledvin, krevní tlak a množství elektrolytů (např. draslíku) v krvi.

Viz také informace v bodě: „NEUŽÍVEJTE Ipreziv,“

Musíte sdělit svému lékaři, pokud se domníváte, že jste těhotná (nebo můžete otěhotnět). Podávání přípravku Ipreziv se nedoporučuje v časném těhotenství a NESMÍ se užívat, jestliže jste těhotná déle než 3 měsíce, protože může způsobit závažné poškození dítěte, pokud se užívá v tomto období (viz bod těhotenství).

Jako je tomu i u všech ostatních antagonistů receptorů pro angiotenzin II, může být azilsartan u černošských pacientů při snižování krevního tlaku méně účinný.

Děti a dospívající

S užíváním přípravku Ipreziv u dětí a dospívajících do 18 let nejsou žádné zkušenosti; proto se jim tento přípravek nemá podávat.

Další léčivé přípravky a Ipreziv

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Přípravek Ipreziv může mít vliv na účinek dalších léků a stejně tak některé léky mohou mít vliv na přípravek Ipreziv.

Zejména svého lékaře informujte, pokud užíváte některé z těchto léků:

- lithium (lék užívaný při psychických obtížích)
- nesteroidní protizánětlivé léky (angl. zkratka NSAID), jako je ibuprofen, diklofenak nebo celecoxib (léky proti bolesti a zánětu)
- aspirin (kyselina acetylsalicylová) v množství větším než 3 g za den (lék proti bolesti a zánětu)
- léky zvyšující množství draslíku v krvi; sem patří draslíkové doplňky, draslík šetřící přípravky (některé močopudné tablety) nebo náhrady soli obsahující draslík
- heparin (lék na ředění krve)
- diuretika (močopudné tablety)
- jiné léky pomáhající snižovat krevní tlak.
- Aliskiren nebo jiné léky snižující Váš krevní tlak ((inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu nebo blokátory angiotensin II receptoru, např. enalapril, lisinopril, ramipril nebo valsartan, telmisartan, irbesartan).

Možná bude nutné, aby Váš lékař změnil Vaši dávku a/nebo udělal jiná opatření:

Pokud užíváte inhibitory ACE nebo aliskiren (viz také informace v bodě "NEUŽÍVEJTE Ipreziv," a "Upozornění a opatření").

Těhotenství a kojení

Těhotenství

Sdělte ihned svému lékaři, pokud se domníváte, že jste těhotná (nebo můžete otěhotnět). Lékař Vám obvykle poradí přestat s užíváním přípravku Ipreziv dříve než otěhotníte nebo jakmile zjistíte, že jste těhotná a doporučí užívat jiný lék místo přípravku Ipreziv.

Ipreziv se nedoporučuje v časném těhotenství a NESMÍ se užívat, jestliže jste těhotná déle než 3 měsíce, protože může při užívání v období po třetím měsíci těhotenství způsobit závažné poškození dítěte.

Kojení

Poradte se s lékařem, pokud kojíte nebo začínáte s kojením. Ipreziv se nedoporučuje u kojících matek a lékař Vám zřejmě zvolí jinou léčbu, pokud si budete přát kojít, zejména u novorozenců nebo předčasně narozených dětí.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Je nepravděpodobné, že by přípravek Ipreziv měl vliv na řízení dopravních prostředků nebo obsluhu strojů. Přesto se někteří lidé mohou při užívání přípravku Ipreziv cítit unavení nebo pociťovat závratě a pokud tomu tak bude u vás, dopravní prostředky neřídte, ani stroje neobsluhujte.

3. JAK SE IPREZIV UŽÍVÁ

Vždy užívejte přípravek Ipreziv přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem. Je důležité, abyste přípravek Ipreziv užíval(a) denně.

Přípravek Ipreziv se užívá ústy. Tabletou vždy zapijte velkým množstvím vody.

Nezáleží na tom, jestli přípravek Ipreziv vezmete s jídlem nebo bez jídla.

- Obvyklá počáteční dávka přípravku je 40 mg jednou denně. Podle odezvy vašeho krevního tlaku vám lékař může tuto dávku zvýšit až na maximální dávku 80 mg jednou denně.
- U některých pacientů, například výrazně starších osob (od 75 let výše), může lékař doporučit nižší počáteční dávku 20 mg jednou denně.
- Jestliže trpíte mírným nebo středně těžkým onemocněním jater, může lékař doporučit nižší počáteční dávku 20 mg jednou denně.
- U pacientů po nedávné ztrátě tělních tekutin, například v důsledku zvracení nebo průjmů nebo proto, že užívají močopudné léky, může lékař doporučit nižší počáteční dávku 20 mg jednou denně.
- Jestliže trpíte jinými dalšími onemocněními, jako je vážné onemocnění ledvin nebo selhání srdce, lékař rozhodne o nejvhodnější počáteční dávce.

Snížení vašeho krevního tlaku se dostaví během dvou týdnů od počátku léčby, plný účinek se dostaví do 4 týdnů.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Ipreziv, než jste měl(a)

Jestliže jste si vzal(a) příliš mnoho tablet nebo jestliže si váš lék vzal někdo jiný, spojte se okamžitě se svým lékařem. Jestliže jste přípravek užil(a) více než jste měl(a), můžete pociťovat mdloby nebo závratě.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Ipreziv

Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. V obvyklou dobu si vezměte další dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Ipreziv

Jestliže jste přestal(a) přípravek Ipreziv užívat, může se váš krevní tlak opět zvýšit. Proto jej sám/sama nepřestávejte užívat bez předchozí rady s lékařem o možnostech jiné léčby.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky může mít i přípravek Ipreziv nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

PŘESTAŇTE přípravek Ipreziv užívat a vyhledejte okamžitě lékaře, jestliže se u vás projevila některá z těchto alergických reakcí, která se objevuje vzácně (méně než u 1 osoby z 1000):

- Dechové obtíže nebo obtíže s polykáním nebo otok obličeje, rtů, jazyka a/nebo krku (angioedém)
- Svědění kůže s vyrážkou.

Dále se mohou vyskytnout tyto nežádoucí účinky:

Časté nežádoucí účinky, postihující méně než 1 osobu z 10:

- Závratě
- Průjem
- Zvýšená hladina kreatin-fosfokinázy v krvi (ukazatel svalového poškození).

Méně časté nežádoucí účinky, postihující méně než 1 osobu ze 100:

- Nízký krevní tlak, který může způsobovat pocit mdlob nebo závratí
- Pocit únavy
- Oteklé ruce, kotníky a chodidla (periferní edém)
- Kožní vyrážka a svědění
- Pocit na zvracení
- Křeče svalů
- Zvýšená hladina kreatininu v krevním séru (ukazatel funkce ledvin)
- Zvýšená hladina kyseliny močové v krvi (ukazatel funkce ledvin).

Vzácné nežádoucí účinky, postihující méně než 1 osobu z 1000:

- Změny hodnot krevních testů, včetně snížené hladiny proteinu v červených krvinkách (hemoglobin).

Pokud se přípravek Ipreziv užívá společně s chlortalidonem (močopudný lék), dochází často (u méně než 1 osoby z 10) ke zvýšení hladiny některých chemických látek v krvi (kreatinin), jež jsou ukazateli funkce ledvin; častý je také výskyt nízkého krevního tlaku.

Otok rukou, kotníků nebo chodidel je více častý (u méně než 1 osoby z 10), jestliže se přípravek Ipreziv užívá společně s amlodipinem (blokátor vápníkových kanálů k léčbě vysokého krevního tlaku), než když je přípravek Ipreziv užíván samostatně (u méně než 1 osoby ze 100). Četnost tohoto nežádoucího účinku je nejvyšší u samostatně užívaného amlodipinu.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků](#) uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. JAK IPREZIV UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Přípravek Ipreziv nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na krabičce za zkratkou EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte přípravek Ipreziv v původním obalu, aby byl chráněn před světlem a vlhkostí. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. OBSAH BALENÍ A DALŠÍ INFORMACE

Co přípravek Ipreziv obsahuje

- **Léčivou látkou** je azilsartanum medoxomilum (v draselné formě) v množství 20 mg, 40 mg nebo 80 mg
- **Pomocnými látkami** jsou mannitol, kyselina fumarová, hydroxid sodný, hyprolóza, sodná sůl kroskarmelózy, mikrokrytalická celulóza a magnesium-stearát.

Jak přípravek Ipreziv vypadá a co obsahuje toto balení

Ipreziv jsou bílé kulaté tablety s vyraženým „ASL“ na jedné straně a „20“, „40“ nebo „80“ na druhé straně.

Přípravek Ipreziv je dodáván v blistrech buď po 14 tabletách nebo po 15 tabletách, přičemž krabička obsahuje:

- 14, 28, 30, 56, 90 nebo 98 tablet v případě 20 mg tablet
- 14, 28, 30, 56, 90 nebo 98 tablet v případě 40 mg tablet
- 14, 28, 30, 56, 90 nebo 98 tablet v případě 80 mg tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci:

Takeda Pharma A/S, Dybendal Alle 10, 2630 Taastrup, Dánsko

Výrobce:

Takeda Ireland Limited, Bray Business Park, Kilruddery, Co. Wicklow, Irsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium

Tél/Tel: +32 2 464 06 11

takeda-belgium@takeda.com

Lietuva

Takeda Global R & D Centre (Europe)

Tel: +44 (0) 203 116 8000

България

Takeda Global R & D Centre (Europe)

Tél/Tel: +44 (0) 203 116 8000

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium

Tél/Tel: +32 2 464 06 11

takeda-belgium@takeda.com

Česká republika

Takeda Global R & D Centre (Europe)

Tel.: +44 (0) 203 116 8000

Magyarország

Takeda Global R & D Centre (Europe)

Tél/Tel: +44 (0) 203 116 8000

Danmark

Takeda Pharmaceuticals Nordics AB

Tlf: +46 (0) 8 5861 3380

Malta

Takeda Italia Farmaceutici SpA

Tel: +39 06 5026 01

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: 0800 825 3325

Eesti

Takeda Global R & D Centre (Europe)
Tel: +44 0203 116 8000

Ελλάδα

Takeda Global R & D Centre (Europe)
Τηλ: +44 (0) 203 116 8000

España

Takeda Farmacéutica España
Tel: +34 93 184 5730

France

Laboratoires Takeda
Tél: +33 (0) 1 46 25 16 16

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96

Ireland

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 1628 537 900

Ísland

Takeda Pharmaceuticals Nordics AB
Sími: +46 (0) 8 5052 1105

Italia

Takeda Italia Farmaceutici SpA
Tel: +39 06 5026 01

Κύπρος

Takeda Global R & D Centre (Europe)
Τηλ: +44 (0) 203 116 8000

Latvija

Takeda Global R & D Centre (Europe)
Tel: +44 (0) 203 116 8000

Nederland

Takeda Nederland bv
Tel: +31 (0) 23 566 8777

Norge

Takeda Farmaceuticals Nordics AB
Tlf: + 46 (0) 8 5861 3380

Österreich

Takeda Farma Ges m.b.H
Tel: +43 (1) 524 40 64

Polska

Takeda Global R & D Centre (Europe)
Tel: +44 (0) 203 116 8000

Portugal

Takeda - Farmacêuticos Portugal
Tel: +351 21 464 32 22

România

Takeda Global R & D Centre (Europe)
Tel: +44 (0) 203 116 8000

Slovenija

Takeda Global R & D Centre (Europe)
Tel: +44 (0) 203 116 8000

Slovenská republika

Takeda Global R & D Centre (Europe)
Tel: +44 (0) 203 116 8000

Suomi/Finland

Takeda Farmaceuticals Nordics AB
Puh/Tel: +46 (0) 8 5052 1105

Sverige

Takeda Farmaceuticals Nordics AB
Tel: + 46 (0) 8 5861 3380

United Kingdom

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 1628 537 900

Tato příbalová informace byla naposledy schválena {MM/RRRR}

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>