

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Iprezin 20 mg δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 20 mg μεδοξομυλικής αζιλσαρτάνης (ως κάλιο).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο.

Λευκά έως σχεδόν λευκά στρογγυλά δισκία, διαμέτρου 6,0 mm, με ανάγλυφο το “ASL” από τη μια πλευρά και “20” από την άλλη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Iprezin ενδείκνυται για τη θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης στους ενήλικες.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 40 mg μία φορά την ημέρα. Η δόση μπορεί να αυξηθεί στα 80 mg το μέγιστο μία φορά ημερησίως σε ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς με μικρότερη δόση.

Το σχεδόν μέγιστο αντιυπερτασικό αποτέλεσμα είναι εμφανές μετά από 2 εβδομάδες, ενώ μέγιστα αποτελέσματα επιτυγχάνονται μετά από 4 εβδομάδες.

Αν η αρτηριακή πίεση δεν ελεγχθεί επαρκώς μόνο με το Iprezin, τότε μπορεί να επιτευχθεί επιπλέον μείωση της αρτηριακής πίεσης συγχορηγώντας το Iprezin με άλλα αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα, συμπεριλαμβανομένων των διουρητικών (όπως η χλωροταλιδόνη και η υδροχλωροθειαζίδη) και οι αγωνιστές διαύλων ασβεστίου (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4, 4.5 και 5.1).

Ειδικοί πληθυσμοί

Άτομα μεγαλύτερης ηλικίας (65 ετών και άνω)

Δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της αρχικής δόσης του Iprezin σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 5.2), μολονότι πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση 20 mg ως αρχική δόση σε πολύ ηλικιωμένα άτομα (≥ 75 ετών), τα οποία μπορεί να κινδυνεύουν από υπόταση.

Νεφρική δυσλειτουργία

Προσοχή πρέπει να δίδεται σε υπερτασικούς ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και νεφροπάθεια τελικού σταδίου επειδή δεν υπάρχει εμπειρία χρήσης του Iprezin σε αυτούς τους ασθενείς (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2). Η αιμοδιύλιση δεν αφαιρεί την αζισαρτάνη από τη συστηματική κυκλοφορία.

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία

Το Iprezin δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, και ως εκ τούτου δεν συνιστάται η χρήση του σε αυτή την ομάδα ασθενών (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

Επειδή υπάρχει περιορισμένη εμπειρία χρήσης του Iprezin σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, συνιστάται στενή παρακολούθηση και θα πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση 20 mg ως αρχική δόση.

Απώλεια ενδαγγειακού όγκου

Στους ασθενείς με πιθανή μείωση του ενδαγγειακού όγκου ή απώλεια άλατος (π.χ. ασθενείς με έμετο, διάρροια ή λήψη υψηλών δόσεων διουρητικών), το Iprezin θα πρέπει να αρχίσει να χορηγείται υπό στενή ιατρική παρακολούθηση και θα πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση 20 mg ως αρχική δόση (βλέπε παράγραφο 4.4).

Καρδιακή ανεπάρκεια

Προσοχή πρέπει να δίδεται σε υπερτασικούς ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια επειδή δεν υπάρχει εμπειρία χρήσης του Iprezin σε αυτούς τους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.4).

Μαύρος πληθυσμός

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης στο μαύρο πληθυσμό, μολονότι παρατηρήθηκαν μικρότερες μειώσεις της αρτηριακής πίεσης σε σύγκριση με μη μαύρο πληθυσμό (βλέπε παράγραφο 5.1). Αυτό γενικά ήταν αληθές για άλλους ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης-II (AT₁) και αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης. Κατά συνέπεια, μπορεί το Iprezin και η συνακόλουθη θεραπεία να χρειάζονται τιτλοποίηση προς τα πάνω πιο συχνά για τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης στους μαύρους ασθενείς.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Iprezin σε παιδιά και εφήβους 0 έως < 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το Iprezin πρέπει να λαμβάνεται από το στόμα και μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή (βλέπε παράγραφο 5.2).

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα.
- Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.6).
- Η ταυτόχρονη χρήση του Iprezin με προϊόντα που περιέχουν αλίσκιρην αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (βλέπε παραγράφους 4.5 και 5.1)..

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ενεργοποιημένο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης

Σε ασθενείς των οποίων ο αγγειακός τόνος και η νεφρική λειτουργία εξαρτώνται κυρίως από την δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (π.χ. ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή στένωση νεφρικής αρτηρίας), η θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία επηρεάζουν αυτό το σύστημα, όπως οι αναστολείς

του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης και οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης-II, έχει σχετιστεί με οξεία υπόταση, αζωταιμία, ολιγουρία ή, σπάνια, με οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Η πιθανότητα παρόμοιων επιδράσεων με το Iprezin δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Προσοχή πρέπει να δίδεται σε υπερτασικούς ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή στένωση νεφρικής αρτηρίας επειδή δεν υπάρχει εμπειρία χρήσης του Iprezin σε αυτούς τους ασθενείς (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

Υπερβολική μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιομυοπάθεια ή ισχαιμική αγγειοεγκεφαλική νόσο μπορεί να οδηγήσει σε έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό επεισόδιο.

Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RASS)

Υπάρχουν αποδείξεις ότι η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων MEA, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλυσκιρένης αυξάνει τον κίνδυνο υπότασης, υπερκαλιαιμίας και μειωμένης νεφρικής λειτουργίας (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας). Ως εκ τούτου, διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RASS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων MEA, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλυσκιρένης δεν συνιστάται (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

Εάν η θεραπεία διπλού αποκλεισμού θεωρείται απολύτως απαραίτητη, αυτό θα πρέπει να λάβει χώρα μόνο κάτω από την επίβλεψη ειδικού και με συχνή στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, των ηλεκτρολυτών και της αρτηριακής πίεσης.

Οι αναστολείς MEA και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Μεταμόσχευση νεφρού

Επί του παρόντος δεν υπάρχει εμπειρία από τη χρήση του Iprezin σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί πρόσφατα σε μεταμόσχευση νεφρού.

Ηπατική δυσλειτουργία

Το Iprezin δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, και ως εκ τούτου δε συνιστάται η χρήση του σε αυτή την ομάδα ασθενών (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

Υπόταση σε ασθενείς με απώλεια όγκου - και/ή άλατος

Σε ασθενείς με αξιοσημείωτη απώλεια όγκου- και/ή άλατος (ασθενείς με έμετο, διάρροια ή λήψη υψηλών δόσεων διουρητικών) μπορεί να παρουσιαστεί συμπτωματική υπόταση μετά την έναρξη της θεραπείας με Iprezin. Η υποογκαιμία θα πρέπει να διορθώνεται πριν τη χορήγηση του Iprezin, ή η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά κάτω από στενή ιατρική παρακολούθηση, και θα πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση αρχικής δόσης 20 mg.

Πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός

Οι ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό γενικά δεν ανταποκρίνονται σε αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα που δρουν με αναστολή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης. Ως εκ τούτου, δεν συνιστάται η χρήση του Iprezin σε αυτούς τους ασθενείς.

Υπερκαλιαιμία

Βάσει εμπειρίας με την χρήση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, η ταυτόχρονη χρήση του Iprezin με καλιοπροστατευτικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου, υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο, ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία μπορούν να αυξήσουν τα επίπεδα καλίου (π.χ. ηπαρίνη), μπορεί να οδηγήσουν σε αύξηση του καλίου στον ορό σε υπερτασικούς ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.5). Σε ηλικιωμένους, σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, σε διαβητικούς ασθενείς και/ή σε ασθενείς με άλλες συνοδούς νοσηρότητες, ο κίνδυνος υπερκαλιαιμίας, ο οποίος μπορεί να είναι μοιραίος, αυξάνεται. Θα πρέπει να γίνεται παρακολούθηση του καλίου όπως απαιτείται.

Στένωση της αορτικής και μιτροειδούς βαλβίδας, αποφρακτική υπερτροφική καρδιομυοπάθεια
Ενδείκνυται ιδιαίτερη προσοχή στους ασθενείς που πάσχουν από στένωση της αορτικής και μιτροειδούς βαλβίδας ή αποφρακτική υπερτροφική καρδιομυοπάθεια (HOCM).

Κύηση

Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης-II δε θα πρέπει να δίδονται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Εκτός εάν η συνέχιση της θεραπείας με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης-II θεωρηθεί απαραίτητη, ασθενείς που προγραμματίζουν εγκυμοσύνη θα πρέπει να αλλάζουν σε εναλλακτικές αντι-υπερτασικές αγωγές οι οποίες έχουν αποδεδειγμένο προφίλ ασφαλείας για χρήση κατά τη διάρκεια της κύησης. Όταν διαγνωστεί εγκυμοσύνη, η αγωγή με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης-II θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως, και εάν θεωρείται απαραίτητο θα πρέπει να αρχίσει εναλλακτική αγωγή (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.6).

Λίθιο

Όπως και με άλλους ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης-II, δεν συνιστάται ο συνδυασμός λιθίου και Iprezin (βλέπε παράγραφο 4.5).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δε συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση

Λίθιο

Έχουν αναφερθεί αναστρέψιμες αυξήσεις στις συγκεντρώσεις λιθίου στον ορό και τοξικότητα κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χρήσης λιθίου με αναστολείς του μετατροπικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης. Παρόμοιο αποτέλεσμα μπορεί να υπάρξει με τους ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης-II. Λόγω έλλειψης εμπειρίας από την ταυτόχρονη χρήση μεδοξομικικής αζιλσαρτάνης και λιθίου, δε συνιστάται αυτός ο συνδυασμός. Αν ο συνδυασμός αποδειχθεί απαραίτητος, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων λιθίου στον ορό.

Προσοχή απαιτείται με ταυτόχρονη χρήση

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων COX-2, του ακετυλοσαλικυλικού οξέος > 3 g/ημέρα), και των μη εκλεκτικών ΜΣΑΦ
Όταν ανταγωνιστές της αγγειοτενσίνης II χορηγηθούν ταυτόχρονα με μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) (π.χ. εκλεκτικοί αναστολείς COX-2, ακετυλοσαλικυλικό οξύ (> 3 g/ημέρα) και μη εκλεκτικά ΜΣΑΦ), μπορεί να παρουσιασθεί εξασθένηση της αντιυπερτασικής δράσης. Επιπλέον, η ταυτόχρονη χρήση ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης-II και ΜΣΑΦ μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας και αύξηση του καλίου στον ορό. Συνεπώς, συνιστάται επαρκής ενυδάτωση και παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας στην αρχή της θεραπείας.

Καλιοπροστατευτικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου, υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο, και άλλες ουσίες που μπορούν να αυξήσουν τα επίπεδα καλίου

Η ταυτόχρονη χρήση καλιοπροστατευτικών διουρητικών, συμπληρωμάτων καλίου, υποκατάστατων άλατος που περιέχουν κάλιο, ή άλλων φαρμακευτικών προϊόντων (π.χ. ηπαρίνης) μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα καλίου. Θα πρέπει να γίνεται παρακολούθηση του καλίου στον ορό όπως απαιτείται (βλέπε παράγραφο 4.4).

Επιπρόσθετες πληροφορίες

Τα δεδομένα από κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλσικιρένης συσχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα ανεπιθυμητών συμβάντων όπως η υπόταση, η υπερκαλιαιμία και η μειωμένη νεφρική λειτουργία (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας) σε σύγκριση με τη χρήση ενός μόνου

παράγοντα που δρα στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

Δεν έχουν αναφερθεί κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις σε μελέτες συγχορήγησης μεδοξομικλής αζιλσαρτάνης ή αζιλσαρτάνης με αμλοδιπίνη, αντιόξινα, χλωροταλιδόνη, διγοξίνη, φλουκοναζόλη, γλυβουρίδη, κετοκοναζόλη, μεθορμίνη και βαρφαρίνη.

Η μεδοξομικλή αζιλσαρτάνη υδρολύεται γρήγορα από εστεράσες στο δραστικό μέρος της αζιλσαρτάνης στην γαστρεντερική οδό και/ή κατά την απορρόφηση (βλέπε παράγραφο 5). Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι αλληλεπιδράσεις βασισμένες στην αναστολή της εστεράσης είναι απίθανο να συμβούν.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Η χρήση των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης-II δε συνιστάται κατά την διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης (βλέπε παράγραφο 4.4).

Η χρήση των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης-II αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της κύησης (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

Δεν υπάρχουν στοιχεία από τη χρήση του Iprezin σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

Επιδημιολογικά στοιχεία αναφορικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά από έκθεση σε αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης δεν έδωσαν σαφή συμπεράσματα, παρ' όλα αυτά μικρή αύξηση του κινδύνου δεν μπορεί να αποκλειστεί. Εφόσον δεν υπάρχουν ελεγχόμενα επιδημιολογικά δεδομένα όσον αφορά στον κίνδυνο με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης-II, παρόμοιος κίνδυνος μπορεί να υπάρχει και για αυτή τη θεραπευτική κατηγορία φαρμακευτικών προϊόντων. Εκτός αν η συνέχιση της αγωγής με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης-II θεωρείται απαραίτητη, ασθενείς που προγραμματίζουν εγκυμοσύνη θα πρέπει να αλλάζουν σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές αγωγές οι οποίες έχουν διαπιστωμένο προφίλ ασφαλείας για χρήση κατά τη διάρκεια της κύησης. Όταν διαγνωστεί εγκυμοσύνη, η αγωγή με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης-II θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως, και εάν θεωρείται απαραίτητο, πρέπει να αρχίσει εναλλακτική αγωγή.

Έκθεση σε αγωγή με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης-II κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της κύησης είναι γνωστό ότι προκαλεί εμβρυοτοξικότητα (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοϋδράμνιο, επιβράδυνση οστέωσης του κρανίου) και τοξικότητα στο νεογνό (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία) (βλέπε παράγραφο 5.3).

Εάν η έκθεση σε ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης-II έχει γίνει το δεύτερο τρίμηνο της κύησης, συνιστάται έλεγχος με υπερήχους για τη νεφρική λειτουργία και το κρανίο.

Νεογνά των οποίων οι μητέρες έχουν λάβει ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης-II πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

Γαλουχία

Καθώς δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με τη χρήση του Iprezin κατά την διάρκεια του θηλασμού, το Iprezin δε συνιστάται και εναλλακτικές θεραπείες με καλύτερα αποδεδειγμένα προφίλ ασφαλείας κατά την διάρκεια του θηλασμού είναι προτιμητέες, ιδιαίτερα κατά το θηλασμό νεογνών ή πρόωρα γεννημένων βρεφών.

Γονιμότητα

Δε διατίθενται στοιχεία για την επίδραση του Iprezin στην ανθρώπινη γονιμότητα. Μη κλινικές μελέτες έδειξαν ότι η αζιλσαρτάνη δεν φάνηκε να επηρεάζει την αρσενική ή θηλυκή γονιμότητα στον αρουραίο (βλέπε παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Με βάση τις φαρμακοδυναμικές της ιδιότητες αναμένεται ότι η μεδοξομιλική αζιλσαρτάνη έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Ωστόσο, όταν λαμβάνεται οποιοδήποτε αντιυπερτασικό, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι μπορεί να εκδηλωθούν περιστασιακά ζάλη ή κόπωση.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Το Iprezin σε δόσεις των 20, 40 ή 80 mg έχει αξιολογηθεί για ασφάλεια σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς που ακολούθησαν θεραπευτική αγωγή μέχρι 56 εβδομάδες. Σε αυτές τις κλινικές μελέτες, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη θεραπεία με Iprezin ήταν ως επί το πλείστον ήπιες ή μέτριες, με γενική συχνότητα εμφάνισης παρόμοια με του εικονικού φαρμάκου. Η συχνότερα αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν η ζάλη. Η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών με το Iprezin δεν επηρεάστηκε από το φύλο, την ηλικία ή την φυλή.

Ταξινομημένος σε πίνακα κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες βάσει συνολικών δεδομένων (δόσεις των 40 και 80 mg), αναφέρονται πιο κάτω σύμφωνα με την κατηγορία οργάνου συστήματος και τους προτεινόμενους όρους. Ταξινομούνται με βάση τη συχνότητα, χρησιμοποιώντας την ακόλουθη συνθήκη: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), συμπεριλαμβανομένων των μεμονωμένων αναφορών. Εντός κάθε ομάδας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν σε παρόμοια συχνότητα για τη δόση Iprezin των 20 mg όπως και για δόσεις των 40 and 80 mg σε μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη.

Κατηγορία οργάνου συστήματος	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Ζάλη
Αγγειακές διαταραχές	Όχι συχνές	Υπόταση
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Συχνές Όχι συχνές	Διάρροια Ναυτία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Όχι συχνές Σπάνιες	Εξάνθημα, κνησμός Αγγειοοίδημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Όχι συχνές	Μυϊκοί σπασμοί
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Όχι συχνές	Κόπωση Περιφερικό οίδημα
Παρακλινικές εξετάσεις	Συχνές Όχι συχνές	Κρεατινοφωσφοκινάση αίματος αυξημένη Κρεατινίνη αίματος αυξημένη Ουρικό οξύ αίματος αυξημένο / Υπερουριχαιμία

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Όταν το Ipreziv συγχωρηγήθηκε με χλωροταλιδόνη, οι συχνότητες κρεατινίνης αίματος αυξημένης και της υπότασης αυξήθηκαν από όχι συχνή σε συχνή.

Όταν το Ipreziv συγχωρηγήθηκε με αμλοδιπίνη, η συχνότητα περιφερικού οιδήματος αυξήθηκε από όχι συχνή σε συχνή, αλλά ήταν χαμηλότερη από την αμλοδιπίνη μόνη της.

Παρακλινικές εξετάσεις

Κρεατινίνη ορού

Η συχνότητα αυξήσεων της κρεατινίνης ορού ύστερα από θεραπευτική αγωγή με Ipreziv ήταν παρόμοια με το εικονικό φάρμακο στις τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες μονοθεραπείας. Η συγχωρήγηση Ipreziv με διουρητικά, όπως χλωροταλιδόνη, οδήγησε σε μεγαλύτερη συχνότητα αυξήσεων κρεατινίνης, μια παρατήρηση σταθερή με εκείνη άλλων ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης-II και αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης. Οι αυξήσεις της κρεατινίνης ορού κατά τη διάρκεια συγχωρήγησης του Ipreziv με διουρητικά σχετίστηκαν με μεγαλύτερες μειώσεις της αρτηριακής πίεσης σε σύγκριση με ένα φαρμακευτικό προϊόν μόνο του. Πολλές από αυτές τις αυξήσεις ήταν παροδικές ή μη προοδευτικές ενώ τα άτομα συνέχισαν να λαμβάνουν τη θεραπεία. Ύστερα από διακοπή της θεραπευτικής αγωγής, οι περισσότερες από τις αυξήσεις που δεν είχαν επιλυθεί κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής ήταν αναστρέψιμες, με τα επίπεδα κρεατινίνης των περισσότερων ατόμων να επανέρχονται στις βασικές ή σχεδόν βασικές τιμές.

Ουρικό οξύ

Μικρές μέσες αυξήσεις ουρικού οξέος παρατηρήθηκαν με το Ipreziv (10,8 $\mu\text{mol/l}$) σε σύγκριση με του εικονικού φαρμάκου (4,3 $\mu\text{mol/l}$).

Αιμοσφαιρίνη και αιματοκρίτης

Μικρές μειώσεις στην αιμοσφαιρίνη και τον αιματοκρίτη (μέσες μειώσεις περίπου 3 g/l και 1 όγκο τοις εκατό, αντίστοιχα) παρατηρήθηκαν σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες μονοθεραπείας. Αυτή η επίδραση παρατηρείται επίσης με άλλους αναστολείς του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Βάσει φαρμακολογικών μελετών, η κύρια εκδήλωση υπερδοσολογίας είναι πιθανόν να είναι συμπτωματική υπόταση και ζάλη. Κατά την διάρκεια ελεγχόμενων κλινικών μελετών σε υγιή άτομα, μία φορά ημερησίως δόσεις Ipreziv μέχρι 320 mg χορηγήθηκαν επί 7 ημέρες και ήταν πολύ καλά ανεκτές.

Αντιμετώπιση

Αν παρατηρηθεί συμπτωματική υπόταση, θα πρέπει να επιβληθεί υποστηρικτική θεραπεία και να ελέγχονται τα ζωτικά σημεία.

Η αζιλσαρτάνη δεν απομακρύνεται με αιμοδιύλιση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανταγωνιστές της αγγειοτενσίνης II, απλοί
Κωδικός ATC: C09CA09

Μηχανισμός δράσης και φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η μεδοξομιλική αζιλσαρτάνη είναι ένα από του στόματος χορηγούμενο δραστικό προφάρμακο το οποίο μετατρέπεται γρήγορα στο δραστικό μέρος, την αζιλσαρτάνη, η οποία ανταγωνίζεται εκλεκτικά τις επιδράσεις της αγγειοτενσίνης II εμποδίζοντας την δέσμευσή της στον υποδοχέα AT₁ σε πολλαπλούς ιστούς (βλέπε παράγραφο 5.2). Η αγγειοτενσίνη II είναι η κύρια αυξητική ουσία πίεσης αίματος του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης, με επιδράσεις οι οποίες περιλαμβάνουν αγγειοσύσπαση, διέγερση της σύνθεσης και αποδέσμευσης αλδοστερόνης, καρδιακή διέγερση, και νεφρική επαναρρόφηση του νατρίου.

Ο αποκλεισμός του υποδοχέα AT₁ αναστέλλει την αρνητική ρυθμιστική ανάδραση της αγγειοτενσίνης II στην έκκριση ρενίνης, αλλά οι προκύπτουσες αυξήσεις στη δραστηριότητα της ρενίνης του πλάσματος και τα κυκλοφορούντα επίπεδα της αγγειοτενσίνης II δε ξεπερνούν την αντιυπερτασική επίδραση της αζιλσαρτάνης.

Ιδιοπαθής υπέρταση

Σε επτά διπλές τυφλές ελεγχόμενες μελέτες, αξιολογήθηκε ένα σύνολο 5.941 ασθενών (στους 3.672 χορηγήθηκε Iprezín, στους 801 χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο, και στους 1.468 χορηγήθηκε δραστικό μέσο σύγκρισης). Γενικά, το 51% των ασθενών ήταν άνδρες και το 26% ήταν 65 ετών ή μεγαλύτεροι (το 5% ≥ 75 ετών), το 67% ήταν λευκοί και το 19% ήταν μαύροι.

Το Iprezín συγκρίθηκε με εικονικό φάρμακο και δραστικές ουσίες σε δύο διπλά τυφλές τυχαιοποιημένες μελέτες 6 εβδομάδων. Οι μειώσεις της αρτηριακής πίεσης σε σύγκριση με του εικονικού φαρμάκου βασισμένου στην 24ωρη μέση αρτηριακή πίεση μέσω περιπατητικής παρακολούθησης της αρτηριακής πίεσης (ABPM) και των κατώτατων κλινικών μετρήσεων της αρτηριακής πίεσης παρουσιάζονται στον πιο κάτω πίνακα και για τις δύο μελέτες. Επιπλέον, το Iprezín 80 mg οδήγησε σε σημαντικά μεγαλύτερες μειώσεις της SBP από τις υψηλότερες εγκεκριμένες δόσεις μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης και βαλσαρτάνης.

	Εικονικό φάρμακο	Ipreziv 20 mg	Ipreziv 40 mg#	Ipreziv 80 mg#	OLM-M 40 mg#	Βαλσαρτάνη 320 mg#
Πρωτεύον καταληκτικό σημείο: 24ωρη μέση SBP: LS Μέση αλλαγή από αρχή (BL) έως εβδομάδα 6 (mm Hg)						
Μελέτη 1						
Αλλαγή από BL	-1,4	-12,2 *	-13,5 *	-14,6 *†	-12,6	-
Μελέτη 2						
Αλλαγή από BL	-0,3	-	-13,4 *	-14,5 *†	-12,0	-10,2
Βασικό δευτερεύον καταληκτικό σημείο: Κλινική SBP: LS Μέση αλλαγή από αρχή (BL) έως εβδομάδα 6 (mm Hg) (LOCF)						
Μελέτη 1						
Αλλαγή από BL	-2,1	-14,3 *	-14,5 *	-17,6 *	-14,9	-
Μελέτη 2						
Αλλαγή από BL	-1,8	-	-16,4 *†	-16,7 *†	-13,2	-11,3

OLM-M = μεδοξομική ολμεσαρτάνη, LS = ελάχιστα τετράγωνα, LOCF = last observation carried forward (τελευταία μεταφερόμενη παρατήρηση)

* Σημαντική διαφορά έναντι του εικονικού φαρμάκου σε επίπεδο 0,05 εντός του πλαισίου της βηματικής ανάλυσης

† Σημαντική διαφορά έναντι του μέσου σύγκρισης(ών) σε επίπεδο 0,05 εντός του πλαισίου της βηματικής ανάλυσης

Μέγιστη δόση επιτεύχθηκε στη μελέτη 2. Οι δόσεις τιτλοποιήθηκαν αναγκαστικά την εβδομάδα 2 από 20 σε 40 mg και από 40 σε 80 mg για το Ipreziv, και από 20 σε 40 mg και από 160 σε 320 mg, αντίστοιχα, για τη μεδοξομική ολμεσαρτάνη και τη βαλσαρτάνη

Σε αυτές τις δύο μελέτες, οι κλινικά σημαντικές και περισσότερο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριελάμβαναν τη ζάλη, την κεφαλαλγία και την δυσλιπιδαιμία. Για το Ipreziv, τη μεδοξομική ολμεσαρτάνη και τη βαλσαρτάνη η ζάλη παρατηρήθηκε σε συχνότητα 3,0%, 3,3% και 1,8%, η κεφαλαλγία 4,8%, 5,5% και 7,6% και η δυσλιπιδαιμία 3,5%, 2,4% και 1,1%. αντίστοιχα.

Σε συγκριτικές μελέτες με δραστικές ουσίες είτε βαλσαρτάνη ή ραμιπρίλη, το αποτέλεσμα της μείωσης της αρτηριακής πίεσης διατηρήθηκε κατά τη διάρκεια μακρόχρονης θεραπείας. Το Ipreziv είχε μικρότερη συχνότητα εμφάνισης βήχα (1,2%) σε σύγκριση με τη ραμιπρίλη (8,2%).

Η πλειονότητα της αντιυπερτασικής επίδρασης του Ipreziv επήλθε εντός των πρώτων 2 εβδομάδων χορήγησης, ενώ η πλήρης επίδραση επιτεύχθηκε μετά την 4η εβδομάδα. Η επίδραση μείωσης της αρτηριακής πίεσης με το Ipreziv διατηρήθηκε επίσης κατά την 24ωρη παύση χορήγησης. Τα ελεγχόμενα με εικονικό φάρμακο ποσοστά από το κατώτατο έως το αποκορύφωμα για την SBP και την DBP ήταν περίπου 80% ή μεγαλύτερα.

Δεν παρατηρήθηκαν υποτροπές υπέρτασης ύστερα από απότομη διακοπή της θεραπείας Ipreziv μετά από 6 μήνες θεραπεία.

Δεν παρατηρήθηκαν γενικές διαφορές στην ασφάλεια και αποτελεσματικότητα μεταξύ ηλικιωμένων ασθενών και νεότερων ασθενών, αλλά δεν μπορεί να αποκλειστεί μεγαλύτερη ευαισθησία στις επιδόσεις μείωσης της αρτηριακής πίεσης σε ορισμένα ηλικιωμένα άτομα (βλέπε παράγραφο 4.2). Όπως και με άλλους ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγιοτενσίνης-II και αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης, η αντιυπερτασική επίδραση ήταν μικρότερη στους μαύρους ασθενείς (συνήθως πληθυσμός με χαμηλή ρενίνη).

Η συγχορήγηση Ipreziv 40 και 80 mg με αποκλειστή διαύλων ασβεστίου (αμλοδιπίνη) ή διουρητικό τύπου θειαζιδίου (χλωροταλιδόνη) οδήγησε σε επιπλέον μειώσεις της αρτηριακής πίεσης σε σύγκριση με το άλλο αντιυπερτασικό μόνο του. Οι εξαρτώμενες από την δοσολογία ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβανομένης της ζάλης, της υπότασης και των αυξήσεων της κρεατινίνης του ορού ήταν συχνότερες με διουρητική συγχορήγηση σε σύγκριση με το Ipreziv μόνο του, ενώ η υποκαλιαιμία ήταν λιγότερο συχνή σε σύγκριση με το διουρητικό μόνο του.

Οι ευεργετικές επιδράσεις του Iprezin στη θνησιμότητα και την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και την βλάβη οργάνου στόχου είναι προς στιγμήν άγνωστες.

Επίδραση στην καρδιακή επαναπόλωση

Διεξήχθη πλήρης μελέτη QT/QTc προκειμένου να αξιολογηθεί η δυνατότητα του Iprezin να παρατείνει τα διαστήματα QT/QTc σε υγιή άτομα. Δεν υπήρξε απόδειξη παράτασης των QT/QTc σε δόση 320 mg Iprezin.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Iprezin σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού με υπέρταση (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Επιπρόσθετες πληροφορίες

Δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες (η ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) και η VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) έχουν εξετάσει τη χρήση του συνδυασμού ενός αναστολέα MEA με έναν αποκλειστή των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II.

Η ONTARGET ήταν μία μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής ή εγκεφαλικής αγγειακής νόσου ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 συνοδευόμενο από ένδειξη βλάβης τελικού οργάνου. Η VA NEPHRON D ήταν μία μελέτη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και διαβητική νεφροπάθεια

Αυτές οι μελέτες δεν έχουν δείξει σημαντική ωφέλιμη επίδραση στις νεφρικές και/ή στις καρδιαγγειακές εκβάσεις και τη θνησιμότητα, ενώ παρατηρήθηκε ένας αυξημένος κίνδυνος υπερκαλιαιμίας, οξείας νεφρικής βλάβης και/ή υπότασης σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία. Δεδομένων των παρόμοιων φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων, αυτά τα αποτελέσματα είναι επίσης σχετικά για άλλους αναστολείς MEA και αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II.

Ως εκ τούτου οι αναστολείς MEA και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Η ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) ήταν μία μελέτη σχεδιασμένη να ελέγξει το όφελος της προσθήκης αλισκιρένης σε μία πρότυπη θεραπεία με έναν αναστολέα MEA ή έναν αποκλειστή υποδοχέων αγγειοτενσίνης II σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και χρόνια νεφρική νόσο, καρδιαγγειακή νόσο ή και τα δύο. Η μελέτη διεκόπη πρόωρα λόγω ενός αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων εκβάσεων. Ο καρδιαγγειακός θάνατος και το εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν και τα δύο αριθμητικά συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και τα ανεπιθύμητα συμβάντα και τα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα ενδιαφέροντος (υπερκαλιαιμία, υπόταση και νεφρική δυσλειτουργία) αναφέρθηκαν συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Ύστερα από του στόματος χορήγηση, η μεδοξομικική αζιλσαρτάνη υδρολύεται στο δραστικό μέρος της αζιλσαρτάνης στην γαστρεντερική οδό και/ή κατά την απορρόφηση. Με βάση μελέτες *in vitro*, η καρβοξυμεθυλενεβουτενολιδάση εμπλέκεται στην υδρόλυση στο έντερο και το συκώτι. Επιπλέον, οι εστεράσες του πλάσματος εμπλέκονται στην υδρόλυση της μεδοξομικικής αζιλσαρτάνης σε αζιλσαρτάνη.

Απορρόφηση

Η εκτιμώμενη απόλυτη από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα της μεδοξομικικής αζιλσαρτάνης βάσει των επιπέδων αζιλσαρτάνης στο πλάσμα είναι περίπου 60%. Μετά από του στόματος χορήγηση

μεδοξομικλής αζιλσαρτάνης, το αποκορύφωμα των συγκεντρώσεων (C_{max}) αζιλσαρτάνης στο πλάσμα επιτυγχάνεται μέσα σε 1,5 έως 3 ώρες. Η τροφή δεν επηρεάζει την βιοδιαθεσιμότητα της αζιλσαρτάνης (βλέπε παράγραφο 4.2).

Κατανομή

Ο όγκος κατανομής της αζιλσαρτάνης είναι περίπου 16 λίτρα. Η αζιλσαρτάνη δεσμεύεται έντονα από τις πρωτεΐνες του πλάσματος (> 99%), και κυρίως από την λευκωματίνη του ορού. Η δέσμευση από τις πρωτεΐνες είναι σταθερή σε συγκεντρώσεις αζιλσαρτάνης στο πλάσμα πολύ πιο πάνω από το επίπεδο που επιτυγχάνεται με τις συνιστώμενες δόσεις.

Βιομετασχηματισμός

Η αζιλσαρτάνη μεταβολίζεται σε δύο πρωτεύοντες μεταβολίτες. Ο μείζων μεταβολίτης στο πλάσμα σχηματίζεται από την Ο-αποαλκυλίωση, αναφερόμενος ως μεταβολίτης M-II, ενώ ο ελάσσων μεταβολίτης σχηματίζεται από την αποκαρβοξυλίωση, αναφερόμενος ως μεταβολίτης M-I. Οι συστηματικές εκθέσεις στο μείζονα και τον ελάσσονα μεταβολίτη στους ανθρώπους ήταν περίπου 50% και κάτω από 1% εκείνης της αζιλσαρτάνης, αντίστοιχα. Οι M-I και M-II δε συμβάλλουν στην φαρμακολογική δραστηριότητα του Iprezin. Το μείζον ένζυμο υπεύθυνο για το μεταβολισμό της αζιλσαρτάνης είναι το CYP2C9.

Απέκκριση

Ύστερα από του στόματος χορήγηση επισημασμένης ^{14}C μεδοξομικλής αζιλσαρτάνης, περίπου το 55% της ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα κόπρανα και περίπου το 42% στα ούρα, με 15% της δόσης να απεκκρίνεται στα ούρα ως αζιλσαρτάνη. Ο χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής της αζιλσαρτάνης είναι περίπου 11 ώρες και η νεφρική κάθαρση είναι περίπου 2,3 ml/λεπτό. Σταθερά επίπεδα αζιλσαρτάνης επιτυγχάνονται εντός 5 ημερών, ενώ δε λαμβάνει χώρα καμία συσσώρευση στο πλάσμα με επαναλαμβανόμενη δοσολογία μία φορά ημερησίως.

Γραμμικότητα/Μη γραμμικότητα

Η αναλογικότητα δόσης σε έκθεση προσδιορίστηκε για την αζιλσαρτάνη σε εύρος δόσης μεδοξομικλής αζιλσαρτάνης 20 mg έως 320 mg μετά από μία ή πολλαπλές δόσεις.

Χαρακτηριστικά σε συγκεκριμένες ομάδες ασθενών

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της αζιλσαρτάνης δεν έχουν μελετηθεί σε παιδιά κάτω των 18 ετών.

Άτομα μεγαλύτερης ηλικίας

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της αζιλσαρτάνης δε διαφέρουν σημαντικά μεταξύ νέων (εύρος ηλικίας 18-45 ετών) και ηλικιωμένων (εύρος ηλικίας 65-85 ετών) ασθενών.

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία η συνολική έκθεση της αζιλσαρτάνης (AUC) αυξήθηκε κατά +30%, +25% και +95%. Δεν παρατηρήθηκε καμία αύξηση (+5%) σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου που υποβλήθηκαν σε αιμοδιύλιση. Ωστόσο, δεν υπάρχει κλινική εμπειρία σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή νεφροπάθεια τελικού σταδίου (βλέπε παράγραφο 4.2). Η αιμοδιύλιση δεν απομακρύνει την αζιλσαρτάνη από τη γενική κυκλοφορία.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η χορήγηση Iprezin μέχρι 5 ημέρες σε ασθενείς με ήπια (Child-Pugh A) ή μέτρια (Child-Pugh B) ηπατική δυσλειτουργία οδήγησε σε ελαφρά αύξηση της έκθεσης της αζιλσαρτάνης (AUC αυξήθηκε κατά 1,3 έως 1,6 φορές (βλέπε παράγραφο 4.2). Το Iprezin δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Φύλο

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της αζιλσαρτάνης δε διαφέρουν σημαντικά μεταξύ ανδρών και γυναικών. Δεν είναι απαραίτητη καμία προσαρμογή της δόσης βάσει του φύλου.

Φυλή

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της αζιλσαρτάνης δε διαφέρουν σημαντικά μεταξύ μαύρου και λευκού πληθυσμού. Δεν είναι απαραίτητη καμία προσαρμογή της δόσης βάσει της φυλής.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε προκλινικές μελέτες ασφάλειας, η μεδοξομική αζιλσαρτάνη και η M-II, ο μείζων ανθρόπινος μεταβολίτης, εξετάστηκαν για τοξικότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων, τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα, μεταλλαξιογένεση και καρκινογένεση.

Στις μελέτες τοξικότητας επανειλημμένης χορήγησης, οι δόσεις που προκαλούν έκθεση συγκρίσιμη με εκείνες του κλινικού θεραπευτικού εύρους προκάλεσαν μείωση των παραμέτρων των ερυθρών αιμοσφαιρίων, αλλαγές στην αιμοδυναμική του ήπατος και των νεφρών, καθώς και αύξηση του καλίου του ορού σε νορμοτασικά ζώα. Οι επιδράσεις αυτές, οι οποίες αποτράπηκαν με αλατούχο συμπλήρωμα από το στόμα, δεν έχουν κλινική σημασία στην θεραπεία της υπέρτασης.

Σε αρουραίους και σκύλους, παρατηρήθηκε αυξημένη δραστηριότητα της ρενίνης του πλάσματος και υπερτροφία/υπερπλασία των νεφρικών παρασπειρωματικών κυττάρων. Οι αλλαγές αυτές, οι οποίες είναι επίσης αποτέλεσμα της κατηγορίας αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης και ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης-II, δεν φαίνεται να έχουν κλινική σημασία.

Η αζιλσαρτάνη και η M-II διέσχισαν τον πλακούντα και βρέθηκαν στα έμβρυα εγκύων αρουραίων και απεκκρίθηκαν στο γάλα θηλαζόντων αρουραίων. Στις μελέτες τοξικότητας κατά την αναπαραγωγή, δεν υπήρξαν επιδράσεις στην αρσενική ή θηλυκή γονιμότητα. Δεν υπάρχει απόδειξη τερατογόνου δράσης, αλλά μελέτες σε ζώα έδειξαν ορισμένη πιθανότητα κινδύνου στην μεταγενετική ανάπτυξη των απογόνων όπως μικρότερο σωματικό βάρος, ελαφριά καθυστέρηση στην σωματική ανάπτυξη (καθυστερημένη έκφυση του κοπτήρα, απόκόλληση πτερυγίου των αυτιών, άνοιγμα των ματιών), και μεγαλύτερη θνησιμότητα.

Η αζιλσαρτάνη και η M-II δεν έδειξαν καμία απόδειξη μεταλλαξιογένεσης και σημαντικής κλαστογόνου δραστηριότητας σε μελέτες *in vitro*, και καμία απόδειξη καρκινογένεσης σε αρουραίους και ποντικούς.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μαννιτόλη (E 421)
Φουμαρικό οξύ (E 297)
Νατρίου υδροξείδιο
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη (E 463)
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη
Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική (E 460)
Μαγνήσιο στεατικό (E 572)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.
Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για τη φύλαξή του.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κουτιά τα οποία περιέχουν συσκευασίες με κυψέλες (blisters) αλουμινίου ενσωματωμένες με αφυγραντική ουσία.

Μεγέθη συσκευασιών:

Μία συσκευασία blister περιέχει ή 14 δισκία ή 15 δισκία.

14, 28, 30, 56, 90 ή 98 δισκία.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Δανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

7 Δεκεμβρίου 2011

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Iprezin 40 mg δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 40 mg μεδοξομυλικής αζιλσαρτάνης (ως κάλιο).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο.

Λευκά έως σχεδόν λευκά στρογγυλά δισκία, διαμέτρου 7,6 mm, με ανάγλυφο το “ASL” από τη μια πλευρά και “40” από την άλλη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Iprezin ενδείκνυται για τη θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης στους ενήλικες.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 40 mg μία φορά την ημέρα. Η δόση μπορεί να αυξηθεί στα 80 mg το μέγιστο μία φορά ημερησίως σε ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς με μικρότερη δόση.

Το σχεδόν μέγιστο αντιυπερτασικό αποτέλεσμα είναι εμφανές μετά από 2 εβδομάδες, ενώ μέγιστα αποτελέσματα επιτυγχάνονται μετά από 4 εβδομάδες.

Αν η αρτηριακή πίεση δεν ελεγχθεί επαρκώς μόνο με το Iprezin, τότε μπορεί να επιτευχθεί επιπλέον μείωση της αρτηριακής πίεσης συγχωρηγώντας το Iprezin με άλλα αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα, συμπεριλαμβανομένων των διουρητικών (όπως η χλωροταλιδόνη και η υδροχλωροθειαζίδη) και οι αγωνιστές διαύλων ασβεστίου (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4, 4.5 και 5.1).

Ειδικοί πληθυσμοί

Άτομα μεγαλύτερης ηλικίας (65 ετών και άνω)

Δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της αρχικής δόσης του Iprezin σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 5.2), μολονότι πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση 20 mg ως αρχική δόση σε πολύ ηλικιωμένα άτομα (≥ 75 ετών), τα οποία μπορεί να κινδυνεύουν από υπόταση.

Νεφρική δυσλειτουργία

Προσοχή πρέπει να δίδεται σε υπερτασικούς ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και νεφροπάθεια τελικού σταδίου επειδή δεν υπάρχει εμπειρία χρήσης του Iprezin σε αυτούς τους ασθενείς (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2). Η αιμοδιύλιση δεν αφαιρεί την αζισαρτάνη από τη συστηματική κυκλοφορία.

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία

Το Iprezin δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, και ως εκ τούτου δεν συνιστάται η χρήση του σε αυτή την ομάδα ασθενών (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

Επειδή υπάρχει περιορισμένη εμπειρία χρήσης του Iprezin σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, συνιστάται στενή παρακολούθηση και θα πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση 20 mg ως αρχική δόση.

Απώλεια ενδαγγειακού όγκου

Στους ασθενείς με πιθανή μείωση του ενδαγγειακού όγκου ή απώλεια άλατος (π.χ. ασθενείς με έμετο, διάρροια ή λήψη υψηλών δόσεων διουρητικών), το Iprezin θα πρέπει να αρχίσει να χορηγείται υπό στενή ιατρική παρακολούθηση και θα πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση 20 mg ως αρχική δόση (βλέπε παράγραφο 4.4).

Καρδιακή ανεπάρκεια

Προσοχή πρέπει να δίδεται σε υπερτασικούς ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια επειδή δεν υπάρχει εμπειρία χρήσης του Iprezin σε αυτούς τους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.4).

Μαύρος πληθυσμός

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης στο μαύρο πληθυσμό, μολονότι παρατηρήθηκαν μικρότερες μειώσεις της αρτηριακής πίεσης σε σύγκριση με μη μαύρο πληθυσμό (βλέπε παράγραφο 5.1). Αυτό γενικά ήταν αληθές για άλλους ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης-II (AT₁) και αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης. Κατά συνέπεια, μπορεί το Iprezin και η συνακόλουθη θεραπεία να χρειάζονται τιτλοποίηση προς τα πάνω πιο συχνά για τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης στους μαύρους ασθενείς.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Iprezin σε παιδιά και εφήβους 0 έως < 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το Iprezin πρέπει να λαμβάνεται από το στόμα και μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή (βλέπε παράγραφο 5.2).

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα.
- Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.6).
- Η ταυτόχρονη χρήση του Iprezin με προϊόντα που περιέχουν αλίσκιρην αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (βλέπε παραγράφους 4.5 και 5.1).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ενεργοποιημένο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης

Σε ασθενείς των οποίων ο αγγειακός τόνος και η νεφρική λειτουργία εξαρτώνται κυρίως από την δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (π.χ. ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή στένωση νεφρικής αρτηρίας), η θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία επηρεάζουν αυτό το σύστημα, όπως οι αναστολείς

του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης και οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης-II, έχει σχετιστεί με οξεία υπόταση, αζωταιμία, ολιγουρία ή, σπάνια, με οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Η πιθανότητα παρόμοιων επιδράσεων με το Iprezin δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Προσοχή πρέπει να δίδεται σε υπερτασικούς ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή στένωση νεφρικής αρτηρίας επειδή δεν υπάρχει εμπειρία χρήσης του Iprezin σε αυτούς τους ασθενείς (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

Υπερβολική μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιομυοπάθεια ή ισχαιμική αγγειοεγκεφαλική νόσο μπορεί να οδηγήσει σε έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό επεισόδιο.

Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RASS)

Υπάρχουν αποδείξεις ότι η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων MEA, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλiskιρένης αυξάνει τον κίνδυνο υπότασης, υπερκαλιαιμίας και μειωμένης νεφρικής λειτουργίας (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας). Ως εκ τούτου, διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RASS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων MEA, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλiskιρένης δεν συνιστάται (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

Εάν η θεραπεία διπλού αποκλεισμού θεωρείται απολύτως απαραίτητη, αυτό θα πρέπει να λάβει χώρα μόνο κάτω από την επίβλεψη ειδικού και με συχνή στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, των ηλεκτρολυτών και της αρτηριακής πίεσης.

Οι αναστολείς MEA και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Μεταμόσχευση νεφρού

Επί του παρόντος δεν υπάρχει εμπειρία από τη χρήση του Iprezin σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί πρόσφατα σε μεταμόσχευση νεφρού.

Ηπατική δυσλειτουργία

Το Iprezin δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, και ως εκ τούτου δε συνιστάται η χρήση του σε αυτή την ομάδα ασθενών (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

Υπόταση σε ασθενείς με απώλεια όγκου - και/ή άλατος

Σε ασθενείς με αξιοσημείωτη απώλεια όγκου- και/ή άλατος (ασθενείς με έμετο, διάρροια ή λήψη υψηλών δόσεων διουρητικών) μπορεί να παρουσιαστεί συμπτωματική υπόταση μετά την έναρξη της θεραπείας με Iprezin. Η υποογκαιμία θα πρέπει να διορθώνεται πριν τη χορήγηση του Iprezin, ή η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά κάτω από στενή ιατρική παρακολούθηση, και θα πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση αρχικής δόσης 20 mg.

Πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός

Οι ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό γενικά δεν ανταποκρίνονται σε αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα που δρουν με αναστολή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης. Ως εκ τούτου, δεν συνιστάται η χρήση του Iprezin σε αυτούς τους ασθενείς.

Υπερκαλιαιμία

Βάσει εμπειρίας με την χρήση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, η ταυτόχρονη χρήση του Iprezin με καλιοπροστατευτικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου, υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο, ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία μπορούν να αυξήσουν τα επίπεδα καλίου (π.χ. ηπαρίνη), μπορεί να οδηγήσουν σε αύξηση του καλίου στον ορό σε υπερτασικούς ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.5). Σε ηλικιωμένους, σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, σε διαβητικούς ασθενείς και/ή σε ασθενείς με άλλες συνοδούς νοσηρότητες, ο κίνδυνος υπερκαλιαιμίας, ο οποίος μπορεί να είναι μοιραίος, αυξάνεται. Θα πρέπει να γίνεται παρακολούθηση του καλίου όπως απαιτείται.

Στένωση της αορτικής και μιτροειδούς βαλβίδας, αποφρακτική υπερτροφική καρδιομυοπάθεια
Ενδείκνυται ιδιαίτερη προσοχή στους ασθενείς που πάσχουν από στένωση της αορτικής και μιτροειδούς βαλβίδας ή αποφρακτική υπερτροφική καρδιομυοπάθεια (HOCM).

Κύηση

Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης-II δε θα πρέπει να δίδονται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Εκτός εάν η συνέχιση της θεραπείας με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης-II θεωρηθεί απαραίτητη, ασθενείς που προγραμματίζουν εγκυμοσύνη θα πρέπει να αλλάζουν σε εναλλακτικές αντι-υπερτασικές αγωγές οι οποίες έχουν αποδεδειγμένο προφίλ ασφαλείας για χρήση κατά τη διάρκεια της κύησης. Όταν διαγνωστεί εγκυμοσύνη, η αγωγή με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης-II θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως, και εάν θεωρείται απαραίτητο θα πρέπει να αρχίσει εναλλακτική αγωγή (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.6).

Λίθιο

Όπως και με άλλους ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης-II, δεν συνιστάται ο συνδυασμός λιθίου και Iprezin (βλέπε παράγραφο 4.5).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δε συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση

Λίθιο

Έχουν αναφερθεί αναστρέψιμες αυξήσεις στις συγκεντρώσεις λιθίου στον ορό και τοξικότητα κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χρήσης λιθίου με αναστολείς του μετατροπικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης. Παρόμοιο αποτέλεσμα μπορεί να υπάρξει με τους ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης-II. Λόγω έλλειψης εμπειρίας από την ταυτόχρονη χρήση μεδοξομικικής αζιλσαρτάνης και λιθίου, δε συνιστάται αυτός ο συνδυασμός. Αν ο συνδυασμός αποδειχθεί απαραίτητος, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων λιθίου στον ορό.

Προσοχή απαιτείται με ταυτόχρονη χρήση

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων COX-2, του ακετυλοσαλικυλικού οξέος > 3 g/ημέρα), και των μη εκλεκτικών ΜΣΑΦ
Όταν ανταγωνιστές της αγγειοτενσίνης II χορηγηθούν ταυτόχρονα με μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) (π.χ. εκλεκτικοί αναστολείς COX-2, ακετυλοσαλικυλικό οξύ (> 3 g/ημέρα) και μη εκλεκτικά ΜΣΑΦ), μπορεί να παρουσιασθεί εξασθένηση της αντιυπερτασικής δράσης. Επιπλέον, η ταυτόχρονη χρήση ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης-II και ΜΣΑΦ μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας και αύξηση του καλίου στον ορό. Συνεπώς, συνιστάται επαρκής ενυδάτωση και παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας στην αρχή της θεραπείας.

Καλιοπροστατευτικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου, υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο, και άλλες ουσίες που μπορούν να αυξήσουν τα επίπεδα καλίου

Η ταυτόχρονη χρήση καλιοπροστατευτικών διουρητικών, συμπληρωμάτων καλίου, υποκατάστατων άλατος που περιέχουν κάλιο, ή άλλων φαρμακευτικών προϊόντων (π.χ. ηπαρίνης) μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα καλίου. Θα πρέπει να γίνεται παρακολούθηση του καλίου στον ορό όπως απαιτείται (βλέπε παράγραφο 4.4).

Επιπρόσθετες πληροφορίες

Τα δεδομένα από κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλσικιρένης συσχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα ανεπιθυμητών συμβάντων όπως η υπόταση, η υπερκαλιαμία και η μειωμένη νεφρική λειτουργία (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας) σε σύγκριση με τη χρήση ενός μόνου

παράγοντα που δρα στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

Δεν έχουν αναφερθεί κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις σε μελέτες συγχορήγησης μεδοξομικλής αζιλσαρτάνης ή αζιλσαρτάνης με αμλοδιπίνη, αντιόξινα, χλωροταλιδόνη, διγοξίνη, φλουκοναζόλη, γλυβουρίδη, κετοκοναζόλη, μεθορμίνη και βαρφαρίνη.

Η μεδοξομικλή αζιλσαρτάνη υδρολύεται γρήγορα από εστεράσες στο δραστικό μέρος της αζιλσαρτάνης στην γαστρεντερική οδό και/ή κατά την απορρόφηση (βλέπε παράγραφο 5). Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι αλληλεπιδράσεις βασισμένες στην αναστολή της εστεράσης είναι απίθανο να συμβούν.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Η χρήση των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης-II δε συνιστάται κατά την διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης (βλέπε παράγραφο 4.4).

Η χρήση των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης-II αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της κύησης (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

Δεν υπάρχουν στοιχεία από τη χρήση του Iprezin σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

Επιδημιολογικά στοιχεία αναφορικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά από έκθεση σε αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης δεν έδωσαν σαφή συμπεράσματα, παρ' όλα αυτά μικρή αύξηση του κινδύνου δεν μπορεί να αποκλειστεί. Εφόσον δεν υπάρχουν ελεγχόμενα επιδημιολογικά δεδομένα όσον αφορά στον κίνδυνο με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης-II, παρόμοιος κίνδυνος μπορεί να υπάρχει και για αυτή τη θεραπευτική κατηγορία φαρμακευτικών προϊόντων. Εκτός αν η συνέχιση της αγωγής με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης-II θεωρείται απαραίτητη, ασθενείς που προγραμματίζουν εγκυμοσύνη θα πρέπει να αλλάζουν σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές αγωγές οι οποίες έχουν διαπιστωμένο προφίλ ασφαλείας για χρήση κατά τη διάρκεια της κύησης. Όταν διαγνωστεί εγκυμοσύνη, η αγωγή με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης-II θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως, και εάν θεωρείται απαραίτητο, πρέπει να αρχίσει εναλλακτική αγωγή.

Έκθεση σε αγωγή με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης-II κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της κύησης είναι γνωστό ότι προκαλεί εμβρυοτοξικότητα (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοϋδράμνιο, επιβράδυνση οστέωσης του κρανίου) και τοξικότητα στο νεογνό (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία) (βλέπε παράγραφο 5.3).

Εάν η έκθεση σε ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης-II έχει γίνει το δεύτερο τρίμηνο της κύησης, συνιστάται έλεγχος με υπερήχους για τη νεφρική λειτουργία και το κρανίο.

Νεογνά των οποίων οι μητέρες έχουν λάβει ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης-II πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

Γαλουχία

Καθώς δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με τη χρήση του Iprezin κατά την διάρκεια του θηλασμού, το Iprezin δε συνιστάται και εναλλακτικές θεραπείες με καλύτερα αποδεδειγμένα προφίλ ασφαλείας κατά την διάρκεια του θηλασμού είναι προτιμητέες, ιδιαίτερα κατά το θηλασμό νεογνών ή πρόωρα γεννημένων βρεφών.

Γονιμότητα

Δε διατίθενται στοιχεία για την επίδραση του Iprezin στην ανθρώπινη γονιμότητα. Μη κλινικές μελέτες έδειξαν ότι η αζιλσαρτάνη δεν φάνηκε να επηρεάζει την αρσενική ή θηλυκή γονιμότητα στον αρουραίο (βλέπε παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Με βάση τις φαρμακοδυναμικές της ιδιότητες αναμένεται ότι η μεδοξομιλική αζιλσαρτάνη έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Ωστόσο, όταν λαμβάνεται οποιοδήποτε αντιυπερτασικό, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι μπορεί να εκδηλωθούν περιστασιακά ζάλη ή κόπωση.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Το Iprezin σε δόσεις των 20, 40 ή 80 mg έχει αξιολογηθεί για ασφάλεια σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς που ακολούθησαν θεραπευτική αγωγή μέχρι 56 εβδομάδες. Σε αυτές τις κλινικές μελέτες, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη θεραπεία με Iprezin ήταν ως επί το πλείστον ήπιες ή μέτριες, με γενική συχνότητα εμφάνισης παρόμοια με του εικονικού φαρμάκου. Η συχνότερα αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν η ζάλη. Η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών με το Iprezin δεν επηρεάστηκε από το φύλο, την ηλικία ή την φυλή.

Ταξινομημένος σε πίνακα κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες βάσει συνολικών δεδομένων (δόσεις των 40 και 80 mg), αναφέρονται πιο κάτω σύμφωνα με την κατηγορία οργάνου συστήματος και τους προτεινόμενους όρους. Ταξινομούνται με βάση τη συχνότητα, χρησιμοποιώντας την ακόλουθη συνθήκη: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), συμπεριλαμβανομένων των μεμονωμένων αναφορών. Εντός κάθε ομάδας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν σε παρόμοια συχνότητα για τη δόση Iprezin των 20 mg όπως και για δόσεις των 40 and 80 mg σε μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη.

Κατηγορία οργάνου συστήματος	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Ζάλη
Αγγειακές διαταραχές	Όχι συχνές	Υπόταση
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Συχνές Όχι συχνές	Διάρροια Ναυτία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Όχι συχνές Σπάνιες	Εξάνθημα, κνησμός Αγγειοοίδημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Όχι συχνές	Μυϊκοί σπασμοί
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Όχι συχνές	Κόπωση Περιφερικό οίδημα
Παρακλινικές εξετάσεις	Συχνές Όχι συχνές	Κρεατινοφωσφοκινάση αίματος αυξημένη Κρεατινίνη αίματος αυξημένη Ουρικό οξύ αίματος αυξημένο / Υπερουριχαιμία

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Όταν το Ipreziv συγχωρηγήθηκε με χλωροταλιδόνη, οι συχνότητες κρεατινίνης αίματος αυξημένης και της υπότασης αυξήθηκαν από όχι συχνή σε συχνή.

Όταν το Ipreziv συγχωρηγήθηκε με αμλοδιπίνη, η συχνότητα περιφερικού οιδήματος αυξήθηκε από όχι συχνή σε συχνή, αλλά ήταν χαμηλότερη από την αμλοδιπίνη μόνη της.

Παρακλινικές εξετάσεις

Κρεατινίνη ορού

Η συχνότητα αυξήσεων της κρεατινίνης ορού ύστερα από θεραπευτική αγωγή με Ipreziv ήταν παρόμοια με το εικονικό φάρμακο στις τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες μονοθεραπείας. Η συγχωρήγηση Ipreziv με διουρητικά, όπως χλωροταλιδόνη, οδήγησε σε μεγαλύτερη συχνότητα αυξήσεων κρεατινίνης, μια παρατήρηση σταθερή με εκείνη άλλων ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης-II και αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης. Οι αυξήσεις της κρεατινίνης ορού κατά τη διάρκεια συγχωρήγησης του Ipreziv με διουρητικά σχετίστηκαν με μεγαλύτερες μειώσεις της αρτηριακής πίεσης σε σύγκριση με ένα φαρμακευτικό προϊόν μόνο του. Πολλές από αυτές τις αυξήσεις ήταν παροδικές ή μη προοδευτικές ενώ τα άτομα συνέχισαν να λαμβάνουν τη θεραπεία. Ύστερα από διακοπή της θεραπευτικής αγωγής, οι περισσότερες από τις αυξήσεις που δεν είχαν επιλυθεί κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής ήταν αναστρέψιμες, με τα επίπεδα κρεατινίνης των περισσότερων ατόμων να επανέρχονται στις βασικές ή σχεδόν βασικές τιμές.

Ουρικό οξύ

Μικρές μέσες αυξήσεις ουρικού οξέος παρατηρήθηκαν με το Ipreziv (10,8 $\mu\text{mol/l}$) σε σύγκριση με του εικονικού φαρμάκου (4,3 $\mu\text{mol/l}$).

Αιμοσφαιρίνη και αιματοκρίτης

Μικρές μειώσεις στην αιμοσφαιρίνη και τον αιματοκρίτη (μέσες μειώσεις περίπου 3 g/l και 1 όγκο τοις εκατό, αντίστοιχα) παρατηρήθηκαν σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες μονοθεραπείας. Αυτή η επίδραση παρατηρείται επίσης με άλλους αναστολείς του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Βάσει φαρμακολογικών μελετών, η κύρια εκδήλωση υπερδοσολογίας είναι πιθανόν να είναι συμπτωματική υπόταση και ζάλη. Κατά την διάρκεια ελεγχόμενων κλινικών μελετών σε υγιή άτομα, μία φορά ημερησίως δόσεις Ipreziv μέχρι 320 mg χορηγήθηκαν επί 7 ημέρες και ήταν πολύ καλά ανεκτές.

Αντιμετώπιση

Αν παρατηρηθεί συμπτωματική υπόταση, θα πρέπει να επιβληθεί υποστηρικτική θεραπεία και να ελέγχονται τα ζωτικά σημεία.

Η αζιλσαρτάνη δεν απομακρύνεται με αιμοδιύλιση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανταγωνιστές της αγγειοτενσίνης II, απλοί
Κωδικός ATC: C09CA09

Μηχανισμός δράσης και φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η μεδοξομιλική αζιλσαρτάνη είναι ένα από του στόματος χορηγούμενο δραστικό προφάρμακο το οποίο μετατρέπεται γρήγορα στο δραστικό μέρος, την αζιλσαρτάνη, η οποία ανταγωνίζεται εκλεκτικά τις επιδράσεις της αγγειοτενσίνης II εμποδίζοντας την δέσμευσή της στον υποδοχέα AT₁ σε πολλαπλούς ιστούς (βλέπε παράγραφο 5.2). Η αγγειοτενσίνη II είναι η κύρια αυξητική ουσία πίεσης αίματος του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης, με επιδράσεις οι οποίες περιλαμβάνουν αγγειοσύσπαση, διέγερση της σύνθεσης και αποδέσμευσης αλδοστερόνης, καρδιακή διέγερση, και νεφρική επαναρρόφηση του νατρίου.

Ο αποκλεισμός του υποδοχέα AT₁ αναστέλλει την αρνητική ρυθμιστική ανάδραση της αγγειοτενσίνης II στην έκκριση ρενίνης, αλλά οι προκύπτουσες αυξήσεις στη δραστηριότητα της ρενίνης του πλάσματος και τα κυκλοφορούντα επίπεδα της αγγειοτενσίνης II δε ξεπερνούν την αντιυπερτασική επίδραση της αζιλσαρτάνης.

Ιδιοπαθής υπέρταση

Σε επτά διπλές τυφλές ελεγχόμενες μελέτες, αξιολογήθηκε ένα σύνολο 5.941 ασθενών (στους 3.672 χορηγήθηκε Iprezín, στους 801 χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο, και στους 1.468 χορηγήθηκε δραστικό μέσο σύγκρισης). Γενικά, το 51% των ασθενών ήταν άνδρες και το 26% ήταν 65 ετών ή μεγαλύτεροι (το 5% ≥ 75 ετών), το 67% ήταν λευκοί και το 19% ήταν μαύροι.

Το Iprezín συγκρίθηκε με εικονικό φάρμακο και δραστικές ουσίες σε δύο διπλά τυφλές τυχαιοποιημένες μελέτες 6 εβδομάδων. Οι μειώσεις της αρτηριακής πίεσης σε σύγκριση με του εικονικού φαρμάκου βασισμένου στην 24ωρη μέση αρτηριακή πίεση μέσω περιπατητικής παρακολούθησης της αρτηριακής πίεσης (ABPM) και των κατώτατων κλινικών μετρήσεων της αρτηριακής πίεσης παρουσιάζονται στον πιο κάτω πίνακα και για τις δύο μελέτες. Επιπλέον, το Iprezín 80 mg οδήγησε σε σημαντικά μεγαλύτερες μειώσεις της SBP από τις υψηλότερες εγκεκριμένες δόσεις μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης και βαλσαρτάνης.

	Εικονικό φάρμακο	Ipreziv 20 mg	Ipreziv 40 mg#	Ipreziv 80 mg#	OLM-M 40 mg#	Βαλσαρτάνη 320 mg#
Πρωτεύον καταληκτικό σημείο: 24ωρη μέση SBP: LS Μέση αλλαγή από αρχή (BL) έως εβδομάδα 6 (mm Hg)						
Μελέτη 1						
Αλλαγή από BL	-1,4	-12,2 *	-13,5 *	-14,6 *†	-12,6	-
Μελέτη 2						
Αλλαγή από BL	-0,3	-	-13,4 *	-14,5 *†	-12,0	-10,2
Βασικό δευτερεύον καταληκτικό σημείο: Κλινική SBP: LS Μέση αλλαγή από αρχή (BL) έως εβδομάδα 6 (mm Hg) (LOCF)						
Μελέτη 1						
Αλλαγή από BL	-2,1	-14,3 *	-14,5 *	-17,6 *	-14,9	-
Μελέτη 2						
Αλλαγή από BL	-1,8	-	-16,4 *†	-16,7 *†	-13,2	-11,3

OLM-M = μεδοξομική ολμεσαρτάνη, LS = ελάχιστα τετράγωνα, LOCF = last observation carried forward (τελευταία μεταφερόμενη παρατήρηση)

* Σημαντική διαφορά έναντι του εικονικού φαρμάκου σε επίπεδο 0,05 εντός του πλαισίου της βηματικής ανάλυσης

† Σημαντική διαφορά έναντι του μέσου σύγκρισης(ών) σε επίπεδο 0,05 εντός του πλαισίου της βηματικής ανάλυσης

Μέγιστη δόση επιτεύχθηκε στη μελέτη 2. Οι δόσεις τιτλοποιήθηκαν αναγκαστικά την εβδομάδα 2 από 20 σε 40 mg και από 40 σε 80 mg για το Ipreziv, και από 20 σε 40 mg και από 160 σε 320 mg, αντίστοιχα, για τη μεδοξομική ολμεσαρτάνη και τη βαλσαρτάνη

Σε αυτές τις δύο μελέτες, οι κλινικά σημαντικές και περισσότερο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριελάμβαναν τη ζάλη, την κεφαλαλγία και την δυσλιπιδαιμία. Για το Ipreziv, τη μεδοξομική ολμεσαρτάνη και τη βαλσαρτάνη η ζάλη παρατηρήθηκε σε συχνότητα 3,0%, 3,3% και 1,8%, η κεφαλαλγία 4,8%, 5,5% και 7,6% και η δυσλιπιδαιμία 3,5%, 2,4% και 1,1%. αντίστοιχα.

Σε συγκριτικές μελέτες με δραστικές ουσίες είτε βαλσαρτάνη ή ραμιπρίλη, το αποτέλεσμα της μείωσης της αρτηριακής πίεσης διατηρήθηκε κατά τη διάρκεια μακρόχρονης θεραπείας. Το Ipreziv είχε μικρότερη συχνότητα εμφάνισης βήχα (1,2%) σε σύγκριση με τη ραμιπρίλη (8,2%).

Η πλειονότητα της αντιυπερτασικής επίδρασης του Ipreziv επήλθε εντός των πρώτων 2 εβδομάδων χορήγησης, ενώ η πλήρης επίδραση επιτεύχθηκε μετά την 4η εβδομάδα. Η επίδραση μείωσης της αρτηριακής πίεσης με το Ipreziv διατηρήθηκε επίσης κατά την 24ωρη παύση χορήγησης. Τα ελεγχόμενα με εικονικό φάρμακο ποσοστά από το κατώτατο έως το αποκορύφωμα για την SBP και την DBP ήταν περίπου 80% ή μεγαλύτερα.

Δεν παρατηρήθηκαν υποτροπές υπέρτασης ύστερα από απότομη διακοπή της θεραπείας Ipreziv μετά από 6 μήνες θεραπεία.

Δεν παρατηρήθηκαν γενικές διαφορές στην ασφάλεια και αποτελεσματικότητα μεταξύ ηλικιωμένων ασθενών και νεότερων ασθενών, αλλά δεν μπορεί να αποκλειστεί μεγαλύτερη ευαισθησία στις επιδόσεις μείωσης της αρτηριακής πίεσης σε ορισμένα ηλικιωμένα άτομα (βλέπε παράγραφο 4.2). Όπως και με άλλους ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγιοτενσίνης-II και αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης, η αντιυπερτασική επίδραση ήταν μικρότερη στους μαύρους ασθενείς (συνήθως πληθυσμός με χαμηλή ρενίνη).

Η συγχορήγηση Ipreziv 40 και 80 mg με αποκλειστή διαύλων ασβεστίου (αμλοδιπίνη) ή διουρητικό τύπου θειαζιδίου (χλωροταλιδόνη) οδήγησε σε επιπλέον μειώσεις της αρτηριακής πίεσης σε σύγκριση με το άλλο αντιυπερτασικό μόνο του. Οι εξαρτώμενες από την δοσολογία ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβανομένης της ζάλης, της υπότασης και των αυξήσεων της κρεατινίνης του ορού ήταν συχνότερες με διουρητική συγχορήγηση σε σύγκριση με το Ipreziv μόνο του, ενώ η υποκαλιαιμία ήταν λιγότερο συχνή σε σύγκριση με το διουρητικό μόνο του.

Οι ευεργετικές επιδράσεις του Iprezin στη θνησιμότητα και την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και την βλάβη οργάνου στόχου είναι προς στιγμήν άγνωστες.

Επίδραση στην καρδιακή επαναπόλωση

Διεξήχθη πλήρης μελέτη QT/QTc προκειμένου να αξιολογηθεί η δυνατότητα του Iprezin να παρατείνει τα διαστήματα QT/QTc σε υγιή άτομα. Δεν υπήρξε απόδειξη παράτασης των QT/QTc σε δόση 320 mg Iprezin.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Iprezin σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού με υπέρταση (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Επιπρόσθετες πληροφορίες

Δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες (η ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) και η VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) έχουν εξετάσει τη χρήση του συνδυασμού ενός αναστολέα MEA με έναν αποκλειστή των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II.

Η ONTARGET ήταν μία μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής ή εγκεφαλικής αγγειακής νόσου ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 συνοδευόμενο από ένδειξη βλάβης τελικού οργάνου. Η VA NEPHRON D ήταν μία μελέτη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και διαβητική νεφροπάθεια

Αυτές οι μελέτες δεν έχουν δείξει σημαντική ωφέλιμη επίδραση στις νεφρικές και/ή στις καρδιαγγειακές εκβάσεις και τη θνησιμότητα, ενώ παρατηρήθηκε ένας αυξημένος κίνδυνος υπερκαλιαιμίας, οξείας νεφρικής βλάβης και/ή υπότασης σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία. Δεδομένων των παρόμοιων φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων, αυτά τα αποτελέσματα είναι επίσης σχετικά για άλλους αναστολείς MEA και αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II.

Ως εκ τούτου οι αναστολείς MEA και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Η ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) ήταν μία μελέτη σχεδιασμένη να ελέγξει το όφελος της προσθήκης αλiskιρένης σε μία πρότυπη θεραπεία με έναν αναστολέα MEA ή έναν αποκλειστή υποδοχέων αγγειοτενσίνης II σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και χρόνια νεφρική νόσο, καρδιαγγειακή νόσο ή και τα δύο. Η μελέτη διεκόπη πρόωρα λόγω ενός αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων εκβάσεων. Ο καρδιαγγειακός θάνατος και το εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν και τα δύο αριθμητικά συχνότερα στην ομάδα της αλiskιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και τα ανεπιθύμητα συμβάντα και τα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα ενδιαφέροντος (υπερκαλιαιμία, υπόταση και νεφρική δυσλειτουργία) αναφέρθηκαν συχνότερα στην ομάδα της αλiskιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Ύστερα από του στόματος χορήγηση, η μεδοξομικική αζιλσαρτάνη υδρολύεται στο δραστικό μέρος της αζιλσαρτάνης στην γαστρεντερική οδό και/ή κατά την απορρόφηση. Με βάση μελέτες *in vitro*, η καρβοξυμεθυλενεβουτενολιδάση εμπλέκεται στην υδρόλυση στο έντερο και το συκώτι. Επιπλέον, οι εστεράσες του πλάσματος εμπλέκονται στην υδρόλυση της μεδοξομικικής αζιλσαρτάνης σε αζιλσαρτάνη.

Απορρόφηση

Η εκτιμώμενη απόλυτη από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα της μεδοξομικικής αζιλσαρτάνης βάσει των επιπέδων αζιλσαρτάνης στο πλάσμα είναι περίπου 60%. Μετά από του στόματος χορήγηση

μεδοξομικλής αζιλσαρτάνης, το αποκορύφωμα των συγκεντρώσεων (C_{max}) αζιλσαρτάνης στο πλάσμα επιτυγχάνεται μέσα σε 1,5 έως 3 ώρες. Η τροφή δεν επηρεάζει την βιοδιαθεσιμότητα της αζιλσαρτάνης (βλέπε παράγραφο 4.2).

Κατανομή

Ο όγκος κατανομής της αζιλσαρτάνης είναι περίπου 16 λίτρα. Η αζιλσαρτάνη δεσμεύεται έντονα από τις πρωτεΐνες του πλάσματος (> 99%), και κυρίως από την λευκωματίνη του ορού. Η δέσμευση από τις πρωτεΐνες είναι σταθερή σε συγκεντρώσεις αζιλσαρτάνης στο πλάσμα πολύ πιο πάνω από το επίπεδο που επιτυγχάνεται με τις συνιστώμενες δόσεις.

Βιομετασχηματισμός

Η αζιλσαρτάνη μεταβολίζεται σε δύο πρωτεύοντες μεταβολίτες. Ο μείζων μεταβολίτης στο πλάσμα σχηματίζεται από την Ο-αποαλκυλίωση, αναφερόμενος ως μεταβολίτης M-II, ενώ ο ελάσσων μεταβολίτης σχηματίζεται από την αποκαρβοξυλίωση, αναφερόμενος ως μεταβολίτης M-I. Οι συστηματικές εκθέσεις στο μείζονα και τον ελάσσονα μεταβολίτη στους ανθρώπους ήταν περίπου 50% και κάτω από 1% εκείνης της αζιλσαρτάνης, αντίστοιχα. Οι M-I και M-II δε συμβάλλουν στην φαρμακολογική δραστηριότητα του Iprezin. Το μείζον ένζυμο υπεύθυνο για το μεταβολισμό της αζιλσαρτάνης είναι το CYP2C9.

Απέκκριση

Ύστερα από του στόματος χορήγηση επισημασμένης ^{14}C μεδοξομικλής αζιλσαρτάνης, περίπου το 55% της ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα κόπρανα και περίπου το 42% στα ούρα, με 15% της δόσης να απεκκρίνεται στα ούρα ως αζιλσαρτάνη. Ο χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής της αζιλσαρτάνης είναι περίπου 11 ώρες και η νεφρική κάθαρση είναι περίπου 2,3 ml/λεπτό. Σταθερά επίπεδα αζιλσαρτάνης επιτυγχάνονται εντός 5 ημερών, ενώ δε λαμβάνει χώρα καμία συσσώρευση στο πλάσμα με επαναλαμβανόμενη δοσολογία μία φορά ημερησίως.

Γραμμικότητα/Μη γραμμικότητα

Η αναλογικότητα δόσης σε έκθεση προσδιορίστηκε για την αζιλσαρτάνη σε εύρος δόσης μεδοξομικλής αζιλσαρτάνης 20 mg έως 320 mg μετά από μία ή πολλαπλές δόσεις.

Χαρακτηριστικά σε συγκεκριμένες ομάδες ασθενών

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της αζιλσαρτάνης δεν έχουν μελετηθεί σε παιδιά κάτω των 18 ετών.

Άτομα μεγαλύτερης ηλικίας

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της αζιλσαρτάνης δε διαφέρουν σημαντικά μεταξύ νέων (εύρος ηλικίας 18-45 ετών) και ηλικιωμένων (εύρος ηλικίας 65-85 ετών) ασθενών.

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία η συνολική έκθεση της αζιλσαρτάνης (AUC) αυξήθηκε κατά +30%, +25% και +95%. Δεν παρατηρήθηκε καμία αύξηση (+5%) σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου που υποβλήθηκαν σε αιμοδιύλιση. Ωστόσο, δεν υπάρχει κλινική εμπειρία σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή νεφροπάθεια τελικού σταδίου (βλέπε παράγραφο 4.2). Η αιμοδιύλιση δεν απομακρύνει την αζιλσαρτάνη από τη γενική κυκλοφορία.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η χορήγηση Iprezin μέχρι 5 ημέρες σε ασθενείς με ήπια (Child-Pugh A) ή μέτρια (Child-Pugh B) ηπατική δυσλειτουργία οδήγησε σε ελαφρά αύξηση της έκθεσης της αζιλσαρτάνης (AUC αυξήθηκε κατά 1,3 έως 1,6 φορές (βλέπε παράγραφο 4.2). Το Iprezin δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Φύλο

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της αζιλσαρτάνης δε διαφέρουν σημαντικά μεταξύ ανδρών και γυναικών. Δεν είναι απαραίτητη καμία προσαρμογή της δόσης βάσει του φύλου.

Φυλή

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της αζιλσαρτάνης δε διαφέρουν σημαντικά μεταξύ μαύρου και λευκού πληθυσμού. Δεν είναι απαραίτητη καμία προσαρμογή της δόσης βάσει της φυλής.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε προκλινικές μελέτες ασφάλειας, η μεδοξομική αζιλσαρτάνη και η M-II, ο μείζων ανθρόπινος μεταβολίτης, εξετάστηκαν για τοξικότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων, τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα, μεταλλαξιογένεση και καρκινογένεση.

Στις μελέτες τοξικότητας επανειλημμένης χορήγησης, οι δόσεις που προκαλούν έκθεση συγκρίσιμη με εκείνες του κλινικού θεραπευτικού εύρους προκάλεσαν μείωση των παραμέτρων των ερυθρών αιμοσφαιρίων, αλλαγές στην αιμοδυναμική του ήπατος και των νεφρών, καθώς και αύξηση του καλίου του ορού σε νορμοτασικά ζώα. Οι επιδράσεις αυτές, οι οποίες αποτράπηκαν με αλατούχο συμπλήρωμα από το στόμα, δεν έχουν κλινική σημασία στην θεραπεία της υπέρτασης.

Σε αρουραίους και σκύλους, παρατηρήθηκε αυξημένη δραστηριότητα της ρενίνης του πλάσματος και υπερτροφία/υπερπλασία των νεφρικών παρασπειρωματικών κυττάρων. Οι αλλαγές αυτές, οι οποίες είναι επίσης αποτέλεσμα της κατηγορίας αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης και ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης-II, δεν φαίνεται να έχουν κλινική σημασία.

Η αζιλσαρτάνη και η M-II διέσχισαν τον πλακούντα και βρέθηκαν στα έμβρυα εγκύων αρουραίων και απεκκρίθηκαν στο γάλα θηλαζόντων αρουραίων. Στις μελέτες τοξικότητας κατά την αναπαραγωγή, δεν υπήρξαν επιδράσεις στην αρσενική ή θηλυκή γονιμότητα. Δεν υπάρχει απόδειξη τερατογόνου δράσης, αλλά μελέτες σε ζώα έδειξαν ορισμένη πιθανότητα κινδύνου στην μεταγενετική ανάπτυξη των απογόνων όπως μικρότερο σωματικό βάρος, ελαφριά καθυστέρηση στην σωματική ανάπτυξη (καθυστερημένη έκφυση του κοπτήρα, απόκλληση πτερυγίου των αυτιών, άνοιγμα των ματιών), και μεγαλύτερη θνησιμότητα.

Η αζιλσαρτάνη και η M-II δεν έδειξαν καμία απόδειξη μεταλλαξιογένεσης και σημαντικής κλαστογόνου δραστηριότητας σε μελέτες *in vitro*, και καμία απόδειξη καρκινογένεσης σε αρουραίους και ποντικούς.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μαννιτόλη (E 421)
Φουμαρικό οξύ (E 297)
Νατρίου υδροξείδιο
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη (E 463)
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη
Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική (E 460)
Μαγνήσιο στεατικό (E 572)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.
Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για τη φύλαξή του.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κουτιά τα οποία περιέχουν συσκευασίες με κυψέλες (blisters) αλουμινίου ενσωματωμένες με αφυγραντική ουσία.

Μεγέθη συσκευασιών:

Μία συσκευασία blister περιέχει ή 14 δισκία ή 15 δισκία.

14, 28, 30, 56, 90 ή 98 δισκία.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Δανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

7 Δεκεμβρίου 2011

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Iprezin 80 mg δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 80 mg μεδοξομυλικής αζιλσαρτάνης (ως κάλιο).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο.

Λευκά έως σχεδόν λευκά στρογγυλά δισκία, διαμέτρου 9,6 mm, με ανάγλυφο το “ASL” από τη μια πλευρά και “80” από την άλλη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Iprezin ενδείκνυται για τη θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης στους ενήλικες.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 40 mg μία φορά την ημέρα. Η δόση μπορεί να αυξηθεί στα 80 mg το μέγιστο μία φορά ημερησίως σε ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς με μικρότερη δόση.

Το σχεδόν μέγιστο αντιυπερτασικό αποτέλεσμα είναι εμφανές μετά από 2 εβδομάδες, ενώ μέγιστα αποτελέσματα επιτυγχάνονται μετά από 4 εβδομάδες.

Αν η αρτηριακή πίεση δεν ελεγχθεί επαρκώς μόνο με το Iprezin, τότε μπορεί να επιτευχθεί επιπλέον μείωση της αρτηριακής πίεσης συγχωρηγώντας το Iprezin με άλλα αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα, συμπεριλαμβανομένων των διουρητικών (όπως η χλωροταλιδόνη και η υδροχλωροθειαζίδη) και οι αγωνιστές διαύλων ασβεστίου (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4, 4.5 και 5.1).

Ειδικοί πληθυσμοί

Άτομα μεγαλύτερης ηλικίας (65 ετών και άνω)

Δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της αρχικής δόσης του Iprezin σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 5.2), μολονότι πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση 20 mg ως αρχική δόση σε πολύ ηλικιωμένα άτομα (≥ 75 ετών), τα οποία μπορεί να κινδυνεύουν από υπόταση.

Νεφρική δυσλειτουργία

Προσοχή πρέπει να δίδεται σε υπερτασικούς ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και νεφροπάθεια τελικού σταδίου επειδή δεν υπάρχει εμπειρία χρήσης του Iprezin σε αυτούς τους ασθενείς (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2). Η αιμοδιύλιση δεν αφαιρεί την αζισαρτάνη από τη συστηματική κυκλοφορία.

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία

Το Iprezin δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, και ως εκ τούτου δεν συνιστάται η χρήση του σε αυτή την ομάδα ασθενών (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

Επειδή υπάρχει περιορισμένη εμπειρία χρήσης του Iprezin σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, συνιστάται στενή παρακολούθηση και θα πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση 20 mg ως αρχική δόση.

Απώλεια ενδαγγειακού όγκου

Στους ασθενείς με πιθανή μείωση του ενδαγγειακού όγκου ή απώλεια άλατος (π.χ. ασθενείς με έμετο, διάρροια ή λήψη υψηλών δόσεων διουρητικών), το Iprezin θα πρέπει να αρχίσει να χορηγείται υπό στενή ιατρική παρακολούθηση και θα πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση 20 mg ως αρχική δόση (βλέπε παράγραφο 4.4).

Καρδιακή ανεπάρκεια

Προσοχή πρέπει να δίδεται σε υπερτασικούς ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια επειδή δεν υπάρχει εμπειρία χρήσης του Iprezin σε αυτούς τους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.4).

Μαύρος πληθυσμός

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης στο μαύρο πληθυσμό, μολονότι παρατηρήθηκαν μικρότερες μειώσεις της αρτηριακής πίεσης σε σύγκριση με μη μαύρο πληθυσμό (βλέπε παράγραφο 5.1). Αυτό γενικά ήταν αληθές για άλλους ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης-II (AT₁) και αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης. Κατά συνέπεια, μπορεί το Iprezin και η συνακόλουθη θεραπεία να χρειάζονται τιτλοποίηση προς τα πάνω πιο συχνά για τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης στους μαύρους ασθενείς.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Iprezin σε παιδιά και εφήβους 0 έως < 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το Iprezin πρέπει να λαμβάνεται από το στόμα και μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή (βλέπε παράγραφο 5.2).

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα.
- Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.6).
- Η ταυτόχρονη χρήση του Iprezin με προϊόντα που περιέχουν αλίσκιρην αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (βλέπε παραγράφους 4.5 και 5.1).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ενεργοποιημένο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης

Σε ασθενείς των οποίων ο αγγειακός τόνος και η νεφρική λειτουργία εξαρτώνται κυρίως από την δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (π.χ. ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή στένωση νεφρικής αρτηρίας), η θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία επηρεάζουν αυτό το σύστημα, όπως οι αναστολείς

του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης και οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης-II, έχει σχετιστεί με οξεία υπόταση, αζωταιμία, ολιγουρία ή, σπάνια, με οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Η πιθανότητα παρόμοιων επιδράσεων με το Iprezin δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Προσοχή πρέπει να δίδεται σε υπερτασικούς ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή στένωση νεφρικής αρτηρίας επειδή δεν υπάρχει εμπειρία χρήσης του Iprezin σε αυτούς τους ασθενείς (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

Υπερβολική μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιομυοπάθεια ή ισχαιμική αγγειοεγκεφαλική νόσο μπορεί να οδηγήσει σε έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό επεισόδιο.

Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RASS)

Υπάρχουν αποδείξεις ότι η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων MEA, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλiskιρένης αυξάνει τον κίνδυνο υπότασης, υπερκαλιαιμίας και μειωμένης νεφρικής λειτουργίας (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας). Ως εκ τούτου, διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RASS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων MEA, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλiskιρένης δεν συνιστάται (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

Εάν η θεραπεία διπλού αποκλεισμού θεωρείται απολύτως απαραίτητη, αυτό θα πρέπει να λάβει χώρα μόνο κάτω από την επίβλεψη ειδικού και με συχνή στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, των ηλεκτρολυτών και της αρτηριακής πίεσης.

Οι αναστολείς MEA και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Μεταμόσχευση νεφρού

Επί του παρόντος δεν υπάρχει εμπειρία από τη χρήση του Iprezin σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί πρόσφατα σε μεταμόσχευση νεφρού.

Ηπατική δυσλειτουργία

Το Iprezin δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, και ως εκ τούτου δε συνιστάται η χρήση του σε αυτή την ομάδα ασθενών (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

Υπόταση σε ασθενείς με απώλεια όγκου - και/ή άλατος

Σε ασθενείς με αξιοσημείωτη απώλεια όγκου- και/ή άλατος (ασθενείς με έμετο, διάρροια ή λήψη υψηλών δόσεων διουρητικών) μπορεί να παρουσιαστεί συμπτωματική υπόταση μετά την έναρξη της θεραπείας με Iprezin. Η υποογκαιμία θα πρέπει να διορθώνεται πριν τη χορήγηση του Iprezin, ή η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά κάτω από στενή ιατρική παρακολούθηση, και θα πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση αρχικής δόσης 20 mg.

Πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός

Οι ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό γενικά δεν ανταποκρίνονται σε αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα που δρουν με αναστολή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης. Ως εκ τούτου, δεν συνιστάται η χρήση του Iprezin σε αυτούς τους ασθενείς.

Υπερκαλιαιμία

Βάσει εμπειρίας με την χρήση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, η ταυτόχρονη χρήση του Iprezin με καλιοσυντηρητικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου, υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο, ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία μπορούν να αυξήσουν τα επίπεδα καλίου (π.χ. ηπαρίνη), μπορεί να οδηγήσουν σε αύξηση του καλίου στον ορό σε υπερτασικούς ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.5). Σε ηλικιωμένους, σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, σε διαβητικούς ασθενείς και/ή σε ασθενείς με άλλες συνοδούς νοσηρότητες, ο κίνδυνος υπερκαλιαιμίας, ο οποίος μπορεί να είναι μοιραίος, αυξάνεται. Θα πρέπει να γίνεται παρακολούθηση του καλίου όπως απαιτείται.

Στένωση της αορτικής και μιτροειδούς βαλβίδας, αποφρακτική υπερτροφική καρδιομυοπάθεια
Ενδείκνυται ιδιαίτερη προσοχή στους ασθενείς που πάσχουν από στένωση της αορτικής και μιτροειδούς βαλβίδας ή αποφρακτική υπερτροφική καρδιομυοπάθεια (HOCM).

Κύηση

Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης-II δε θα πρέπει να δίδονται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Εκτός εάν η συνέχιση της θεραπείας με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης-II θεωρηθεί απαραίτητη, ασθενείς που προγραμματίζουν εγκυμοσύνη θα πρέπει να αλλάζουν σε εναλλακτικές αντι-υπερτασικές αγωγές οι οποίες έχουν αποδεδειγμένο προφίλ ασφαλείας για χρήση κατά τη διάρκεια της κύησης. Όταν διαγνωστεί εγκυμοσύνη, η αγωγή με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης-II θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως, και εάν θεωρείται απαραίτητο θα πρέπει να αρχίσει εναλλακτική αγωγή (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.6).

Λίθιο

Όπως και με άλλους ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης-II, δεν συνιστάται ο συνδυασμός λιθίου και Iprezin (βλέπε παράγραφο 4.5).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δε συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση

Λίθιο

Έχουν αναφερθεί αναστρέψιμες αυξήσεις στις συγκεντρώσεις λιθίου στον ορό και τοξικότητα κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χρήσης λιθίου με αναστολείς του μετατροπικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης. Παρόμοιο αποτέλεσμα μπορεί να υπάρξει με τους ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης-II. Λόγω έλλειψης εμπειρίας από την ταυτόχρονη χρήση μεδοξομικικής αζιλσαρτάνης και λιθίου, δε συνιστάται αυτός ο συνδυασμός. Αν ο συνδυασμός αποδειχθεί απαραίτητος, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων λιθίου στον ορό.

Προσοχή απαιτείται με ταυτόχρονη χρήση

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων COX-2, του ακετυλοσαλικυλικού οξέος > 3 g/ημέρα), και των μη εκλεκτικών ΜΣΑΦ
Όταν ανταγωνιστές της αγγειοτενσίνης II χορηγηθούν ταυτόχρονα με μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) (π.χ. εκλεκτικοί αναστολείς COX-2, ακετυλοσαλικυλικό οξύ (> 3 g/ημέρα) και μη εκλεκτικά ΜΣΑΦ), μπορεί να παρουσιασθεί εξασθένηση της αντιυπερτασικής δράσης. Επιπλέον, η ταυτόχρονη χρήση ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης-II και ΜΣΑΦ μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας και αύξηση του καλίου στον ορό. Συνεπώς, συνιστάται επαρκής ενυδάτωση και παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας στην αρχή της θεραπείας.

Καλιοπροστατευτικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου, υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο, και άλλες ουσίες που μπορούν να αυξήσουν τα επίπεδα καλίου

Η ταυτόχρονη χρήση καλιοπροστατευτικών διουρητικών, συμπληρωμάτων καλίου, υποκατάστατων άλατος που περιέχουν κάλιο, ή άλλων φαρμακευτικών προϊόντων (π.χ. ηπαρίνης) μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα καλίου. Θα πρέπει να γίνεται παρακολούθηση του καλίου στον ορό όπως απαιτείται (βλέπε παράγραφο 4.4).

Επιπρόσθετες πληροφορίες

Τα δεδομένα από κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλσικιρένης συσχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα ανεπιθυμητών συμβάντων όπως η υπόταση, η υπερκαλιαιμία και η μειωμένη νεφρική λειτουργία (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας) σε σύγκριση με τη χρήση ενός μόνου

παράγοντα που δρα στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

Δεν έχουν αναφερθεί κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις σε μελέτες συγχορήγησης μεδοξομικλής αζιλσαρτάνης ή αζιλσαρτάνης με αμλοδιπίνη, αντιόξινα, χλωροταλιδόνη, διγοξίνη, φλουκοναζόλη, γλυβουρίδη, κετοκοναζόλη, μεθορμίνη και βαρφαρίνη.

Η μεδοξομικλή αζιλσαρτάνη υδρολύεται γρήγορα από εστεράσες στο δραστικό μέρος της αζιλσαρτάνης στην γαστρεντερική οδό και/ή κατά την απορρόφηση (βλέπε παράγραφο 5). Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι αλληλεπιδράσεις βασισμένες στην αναστολή της εστεράσης είναι απίθανο να συμβούν.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Η χρήση των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης-II δε συνιστάται κατά την διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης (βλέπε παράγραφο 4.4).

Η χρήση των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης-II αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της κύησης (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

Δεν υπάρχουν στοιχεία από τη χρήση του Iprezin σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

Επιδημιολογικά στοιχεία αναφορικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά από έκθεση σε αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης δεν έδωσαν σαφή συμπεράσματα, παρ' όλα αυτά μικρή αύξηση του κινδύνου δεν μπορεί να αποκλειστεί. Εφόσον δεν υπάρχουν ελεγχόμενα επιδημιολογικά δεδομένα όσον αφορά στον κίνδυνο με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης-II, παρόμοιος κίνδυνος μπορεί να υπάρχει και για αυτή τη θεραπευτική κατηγορία φαρμακευτικών προϊόντων. Εκτός αν η συνέχιση της αγωγής με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης-II θεωρείται απαραίτητη, ασθενείς που προγραμματίζουν εγκυμοσύνη θα πρέπει να αλλάζουν σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές αγωγές οι οποίες έχουν διαπιστωμένο προφίλ ασφαλείας για χρήση κατά τη διάρκεια της κύησης. Όταν διαγνωστεί εγκυμοσύνη, η αγωγή με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης-II θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως, και εάν θεωρείται απαραίτητο, πρέπει να αρχίσει εναλλακτική αγωγή.

Έκθεση σε αγωγή με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης-II κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της κύησης είναι γνωστό ότι προκαλεί εμβρυοτοξικότητα (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοϋδράμνιο, επιβράδυνση οστέωσης του κρανίου) και τοξικότητα στο νεογνό (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία) (βλέπε παράγραφο 5.3).

Εάν η έκθεση σε ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης-II έχει γίνει το δεύτερο τρίμηνο της κύησης, συνιστάται έλεγχος με υπερήχους για τη νεφρική λειτουργία και το κρανίο.

Νεογνά των οποίων οι μητέρες έχουν λάβει ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης-II πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

Γαλουχία

Καθώς δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με τη χρήση του Iprezin κατά την διάρκεια του θηλασμού, το Iprezin δε συνιστάται και εναλλακτικές θεραπείες με καλύτερα αποδεδειγμένα προφίλ ασφαλείας κατά την διάρκεια του θηλασμού είναι προτιμητέες, ιδιαίτερα κατά το θηλασμό νεογνών ή πρόωρα γεννημένων βρεφών.

Γονιμότητα

Δε διατίθενται στοιχεία για την επίδραση του Iprezin στην ανθρώπινη γονιμότητα. Μη κλινικές μελέτες έδειξαν ότι η αζιλσαρτάνη δεν φάνηκε να επηρεάζει την αρσενική ή θηλυκή γονιμότητα στον αρουραίο (βλέπε παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Με βάση τις φαρμακοδυναμικές της ιδιότητες αναμένεται ότι η μεδοξομιλική αζιλσαρτάνη έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Ωστόσο, όταν λαμβάνεται οποιοδήποτε αντιυπερτασικό, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι μπορεί να εκδηλωθούν περιστασιακά ζάλη ή κόπωση.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Το Iprezin σε δόσεις των 20, 40 ή 80 mg έχει αξιολογηθεί για ασφάλεια σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς που ακολούθησαν θεραπευτική αγωγή μέχρι 56 εβδομάδες. Σε αυτές τις κλινικές μελέτες, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη θεραπεία με Iprezin ήταν ως επί το πλείστον ήπιες ή μέτριες, με γενική συχνότητα εμφάνισης παρόμοια με του εικονικού φαρμάκου. Η συχνότερα αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν η ζάλη. Η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών με το Iprezin δεν επηρεάστηκε από το φύλο, την ηλικία ή την φυλή.

Ταξινομημένος σε πίνακα κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες βάσει συνολικών δεδομένων (δόσεις των 40 και 80 mg), αναφέρονται πιο κάτω σύμφωνα με την κατηγορία οργάνου συστήματος και τους προτεινόμενους όρους. Ταξινομούνται με βάση τη συχνότητα, χρησιμοποιώντας την ακόλουθη συνθήκη: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), συμπεριλαμβανομένων των μεμονωμένων αναφορών. Εντός κάθε ομάδας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν σε παρόμοια συχνότητα για τη δόση Iprezin των 20 mg όπως και για δόσεις των 40 and 80 mg σε μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη.

Κατηγορία οργάνου συστήματος	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Ζάλη
Αγγειακές διαταραχές	Όχι συχνές	Υπόταση
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Συχνές Όχι συχνές	Διάρροια Ναυτία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Όχι συχνές Σπάνιες	Εξάνθημα, κνησμός Αγγειοοίδημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Όχι συχνές	Μυϊκοί σπασμοί
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Όχι συχνές	Κόπωση Περιφερικό οίδημα
Παρακλινικές εξετάσεις	Συχνές Όχι συχνές	Κρεατινοφωσφοκινάση αίματος αυξημένη Κρεατινίνη αίματος αυξημένη Ουρικό οξύ αίματος αυξημένο / Υπερουριχαιμία

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Όταν το Iprezίν συγχορηγήθηκε με χλωροταλιδόνη, οι συχνότητες κρεατινίνης αίματος αυξημένης και της υπότασης αυξήθηκαν από όχι συχνή σε συχνή.

Όταν το Iprezίν συγχορηγήθηκε με αμλοδιπίνη, η συχνότητα περιφερικού οιδήματος αυξήθηκε από όχι συχνή σε συχνή, αλλά ήταν χαμηλότερη από την αμλοδιπίνη μόνη της.

Παρακλινικές εξετάσεις

Κρεατινίνη ορού

Η συχνότητα αυξήσεων της κρεατινίνης ορού ύστερα από θεραπευτική αγωγή με Iprezίν ήταν παρόμοια με το εικονικό φάρμακο στις τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες μονοθεραπείας. Η συγχορήγηση Iprezίν με διουρητικά, όπως χλωροταλιδόνη, οδήγησε σε μεγαλύτερη συχνότητα αυξήσεων κρεατινίνης, μια παρατήρηση σταθερή με εκείνη άλλων ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης-II και αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης. Οι αυξήσεις της κρεατινίνης ορού κατά τη διάρκεια συγχορήγησης του Iprezίν με διουρητικά σχετίστηκαν με μεγαλύτερες μειώσεις της αρτηριακής πίεσης σε σύγκριση με ένα φαρμακευτικό προϊόν μόνο του. Πολλές από αυτές τις αυξήσεις ήταν παροδικές ή μη προοδευτικές ενώ τα άτομα συνέχισαν να λαμβάνουν τη θεραπεία. Ύστερα από διακοπή της θεραπευτικής αγωγής, οι περισσότερες από τις αυξήσεις που δεν είχαν επιλυθεί κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής ήταν αναστρέψιμες, με τα επίπεδα κρεατινίνης των περισσότερων ατόμων να επανέρχονται στις βασικές ή σχεδόν βασικές τιμές.

Ουρικό οξύ

Μικρές μέσες αυξήσεις ουρικού οξέος παρατηρήθηκαν με το Iprezίν (10,8 $\mu\text{mol/l}$) σε σύγκριση με του εικονικού φαρμάκου (4,3 $\mu\text{mol/l}$).

Αιμοσφαιρίνη και αιματοκρίτης

Μικρές μειώσεις στην αιμοσφαιρίνη και τον αιματοκρίτη (μέσες μειώσεις περίπου 3 g/l και 1 όγκο τοις εκατό, αντίστοιχα) παρατηρήθηκαν σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες μονοθεραπείας. Αυτή η επίδραση παρατηρείται επίσης με άλλους αναστολείς του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Βάσει φαρμακολογικών μελετών, η κύρια εκδήλωση υπερδοσολογίας είναι πιθανόν να είναι συμπτωματική υπόταση και ζάλη. Κατά την διάρκεια ελεγχόμενων κλινικών μελετών σε υγιή άτομα, μία φορά ημερησίως δόσεις Iprezίν μέχρι 320 mg χορηγήθηκαν επί 7 ημέρες και ήταν πολύ καλά ανεκτές.

Αντιμετώπιση

Αν παρατηρηθεί συμπτωματική υπόταση, θα πρέπει να επιβληθεί υποστηρικτική θεραπεία και να ελέγχονται τα ζωτικά σημεία.

Η αζιλσαρτάνη δεν απομακρύνεται με αιμοδιύλιση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανταγωνιστές της αγγειοτενσίνης II, απλοί
Κωδικός ATC: C09CA09

Μηχανισμός δράσης και φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η μεδοξομιλική αζιλσαρτάνη είναι ένα από του στόματος χορηγούμενο δραστικό προφάρμακο το οποίο μετατρέπεται γρήγορα στο δραστικό μέρος, την αζιλσαρτάνη, η οποία ανταγωνίζεται εκλεκτικά τις επιδράσεις της αγγειοτενσίνης II εμποδίζοντας την δέσμευσή της στον υποδοχέα AT₁ σε πολλαπλούς ιστούς (βλέπε παράγραφο 5.2). Η αγγειοτενσίνη II είναι η κύρια αυξητική ουσία πίεσης αίματος του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης, με επιδράσεις οι οποίες περιλαμβάνουν αγγειοσύσπαση, διέγερση της σύνθεσης και αποδέσμευσης αλδοστερόνης, καρδιακή διέγερση, και νεφρική επαναρρόφηση του νατρίου.

Ο αποκλεισμός του υποδοχέα AT₁ αναστέλλει την αρνητική ρυθμιστική ανάδραση της αγγειοτενσίνης II στην έκκριση ρενίνης, αλλά οι προκύπτουσες αυξήσεις στη δραστηριότητα της ρενίνης του πλάσματος και τα κυκλοφορούντα επίπεδα της αγγειοτενσίνης II δε ξεπερνούν την αντιυπερτασική επίδραση της αζιλσαρτάνης.

Ιδιοπαθής υπέρταση

Σε επτά διπλές τυφλές ελεγχόμενες μελέτες, αξιολογήθηκε ένα σύνολο 5.941 ασθενών (στους 3.672 χορηγήθηκε Iprezín, στους 801 χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο, και στους 1.468 χορηγήθηκε δραστικό μέσο σύγκρισης). Γενικά, το 51% των ασθενών ήταν άνδρες και το 26% ήταν 65 ετών ή μεγαλύτεροι (το 5% ≥ 75 ετών), το 67% ήταν λευκοί και το 19% ήταν μαύροι.

Το Iprezín συγκρίθηκε με εικονικό φάρμακο και δραστικές ουσίες σε δύο διπλά τυφλές τυχαιοποιημένες μελέτες 6 εβδομάδων. Οι μειώσεις της αρτηριακής πίεσης σε σύγκριση με του εικονικού φαρμάκου βασισμένου στην 24ωρη μέση αρτηριακή πίεση μέσω περιπατητικής παρακολούθησης της αρτηριακής πίεσης (ABPM) και των κατώτατων κλινικών μετρήσεων της αρτηριακής πίεσης παρουσιάζονται στον πιο κάτω πίνακα και για τις δύο μελέτες. Επιπλέον, το Iprezín 80 mg οδήγησε σε σημαντικά μεγαλύτερες μειώσεις της SBP από τις υψηλότερες εγκεκριμένες δόσεις μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης και βαλσαρτάνης.

	Εικονικό φάρμακο	Ipreziv 20 mg	Ipreziv 40 mg#	Ipreziv 80 mg#	OLM-M 40 mg#	Βαλσαρτάνη 320 mg#
Πρωτεύον καταληκτικό σημείο: 24ωρη μέση SBP: LS Μέση αλλαγή από αρχή (BL) έως εβδομάδα 6 (mm Hg)						
Μελέτη 1						
Αλλαγή από BL	-1,4	-12,2 *	-13,5 *	-14,6 *†	-12,6	-
Μελέτη 2						
Αλλαγή από BL	-0,3	-	-13,4 *	-14,5 *†	-12,0	-10,2
Βασικό δευτερεύον καταληκτικό σημείο: Κλινική SBP: LS Μέση αλλαγή από αρχή (BL) έως εβδομάδα 6 (mm Hg) (LOCF)						
Μελέτη 1						
Αλλαγή από BL	-2,1	-14,3 *	-14,5 *	-17,6 *	-14,9	-
Μελέτη 2						
Αλλαγή από BL	-1,8	-	-16,4 *†	-16,7 *†	-13,2	-11,3

OLM-M = μεδοξομική ολμεσαρτάνη, LS = ελάχιστα τετράγωνα, LOCF = last observation carried forward (τελευταία μεταφερόμενη παρατήρηση)

* Σημαντική διαφορά έναντι του εικονικού φαρμάκου σε επίπεδο 0,05 εντός του πλαισίου της βηματικής ανάλυσης

† Σημαντική διαφορά έναντι του μέσου σύγκρισης(ών) σε επίπεδο 0,05 εντός του πλαισίου της βηματικής ανάλυσης

Μέγιστη δόση επιτεύχθηκε στη μελέτη 2. Οι δόσεις τιτλοποιήθηκαν αναγκαστικά την εβδομάδα 2 από 20 σε 40 mg και από 40 σε 80 mg για το Ipreziv, και από 20 σε 40 mg και από 160 σε 320 mg, αντίστοιχα, για τη μεδοξομική ολμεσαρτάνη και τη βαλσαρτάνη

Σε αυτές τις δύο μελέτες, οι κλινικά σημαντικές και περισσότερο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριελάμβαναν τη ζάλη, την κεφαλαλγία και την δυσλιπιδαιμία. Για το Ipreziv, τη μεδοξομική ολμεσαρτάνη και τη βαλσαρτάνη η ζάλη παρατηρήθηκε σε συχνότητα 3,0%, 3,3% και 1,8%, η κεφαλαλγία 4,8%, 5,5% και 7,6% και η δυσλιπιδαιμία 3,5%, 2,4% και 1,1%. αντίστοιχα.

Σε συγκριτικές μελέτες με δραστικές ουσίες είτε βαλσαρτάνη ή ραμιπρίλη, το αποτέλεσμα της μείωσης της αρτηριακής πίεσης διατηρήθηκε κατά τη διάρκεια μακρόχρονης θεραπείας. Το Ipreziv είχε μικρότερη συχνότητα εμφάνισης βήχα (1,2%) σε σύγκριση με τη ραμιπρίλη (8,2%).

Η πλειονότητα της αντιυπερτασικής επίδρασης του Ipreziv επήλθε εντός των πρώτων 2 εβδομάδων χορήγησης, ενώ η πλήρης επίδραση επιτεύχθηκε μετά την 4η εβδομάδα. Η επίδραση μείωσης της αρτηριακής πίεσης με το Ipreziv διατηρήθηκε επίσης κατά την 24ωρη παύση χορήγησης. Τα ελεγχόμενα με εικονικό φάρμακο ποσοστά από το κατώτατο έως το αποκορύφωμα για την SBP και την DBP ήταν περίπου 80% ή μεγαλύτερα.

Δεν παρατηρήθηκαν υποτροπές υπέρτασης ύστερα από απότομη διακοπή της θεραπείας Ipreziv μετά από 6 μήνες θεραπεία.

Δεν παρατηρήθηκαν γενικές διαφορές στην ασφάλεια και αποτελεσματικότητα μεταξύ ηλικιωμένων ασθενών και νεότερων ασθενών, αλλά δεν μπορεί να αποκλειστεί μεγαλύτερη ευαισθησία στις επιδόσεις μείωσης της αρτηριακής πίεσης σε ορισμένα ηλικιωμένα άτομα (βλέπε παράγραφο 4.2). Όπως και με άλλους ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγιοτενσίνης-II και αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης, η αντιυπερτασική επίδραση ήταν μικρότερη στους μαύρους ασθενείς (συνήθως πληθυσμός με χαμηλή ρενίνη).

Η συγχορήγηση Ipreziv 40 και 80 mg με αποκλειστή διαύλων ασβεστίου (αμλοδιπίνη) ή διουρητικό τύπου θειαζιδίου (χλωροταλιδόνη) οδήγησε σε επιπλέον μειώσεις της αρτηριακής πίεσης σε σύγκριση με το άλλο αντιυπερτασικό μόνο του. Οι εξαρτώμενες από την δοσολογία ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβανομένης της ζάλης, της υπότασης και των αυξήσεων της κρεατινίνης του ορού ήταν συχνότερες με διουρητική συγχορήγηση σε σύγκριση με το Ipreziv μόνο του, ενώ η υποκαλιαιμία ήταν λιγότερο συχνή σε σύγκριση με το διουρητικό μόνο του.

Οι ευεργετικές επιδράσεις του Iprezin στη θνησιμότητα και την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και την βλάβη οργάνου στόχου είναι προς στιγμήν άγνωστες.

Επίδραση στην καρδιακή επαναπόλωση

Διεξήχθη πλήρης μελέτη QT/QTc προκειμένου να αξιολογηθεί η δυνατότητα του Iprezin να παρατείνει τα διαστήματα QT/QTc σε υγιή άτομα. Δεν υπήρξε απόδειξη παράτασης των QT/QTc σε δόση 320 mg Iprezin.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Iprezin σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού με υπέρταση (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Επιπρόσθετες πληροφορίες

Δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες (η ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) και η VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) έχουν εξετάσει τη χρήση του συνδυασμού ενός αναστολέα MEA με έναν αποκλειστή των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II.

Η ONTARGET ήταν μία μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής ή εγκεφαλικής αγγειακής νόσου ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 συνοδευόμενο από ένδειξη βλάβης τελικού οργάνου. Η VA NEPHRON D ήταν μία μελέτη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και διαβητική νεφροπάθεια

Αυτές οι μελέτες δεν έχουν δείξει σημαντική ωφέλιμη επίδραση στις νεφρικές και/ή στις καρδιαγγειακές εκβάσεις και τη θνησιμότητα, ενώ παρατηρήθηκε ένας αυξημένος κίνδυνος υπερκαλιαιμίας, οξείας νεφρικής βλάβης και/ή υπότασης σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία. Δεδομένων των παρόμοιων φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων, αυτά τα αποτελέσματα είναι επίσης σχετικά για άλλους αναστολείς MEA και αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II.

Ως εκ τούτου οι αναστολείς MEA και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Η ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) ήταν μία μελέτη σχεδιασμένη να ελέγξει το όφελος της προσθήκης αλισκιρένης σε μία πρότυπη θεραπεία με έναν αναστολέα MEA ή έναν αποκλειστή υποδοχέων αγγειοτενσίνης II σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και χρόνια νεφρική νόσο, καρδιαγγειακή νόσο ή και τα δύο. Η μελέτη διεκόπη πρόωρα λόγω ενός αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων εκβάσεων. Ο καρδιαγγειακός θάνατος και το εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν και τα δύο αριθμητικά συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και τα ανεπιθύμητα συμβάντα και τα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα ενδιαφέροντος (υπερκαλιαιμία, υπόταση και νεφρική δυσλειτουργία) αναφέρθηκαν συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Ύστερα από του στόματος χορήγηση, η μεδοξομικική αζιλσαρτάνη υδρολύεται στο δραστικό μέρος της αζιλσαρτάνης στην γαστρεντερική οδό και/ή κατά την απορρόφηση. Με βάση μελέτες *in vitro*, η καρβοξυμεθυλενεβουτενολιδάση εμπλέκεται στην υδρόλυση στο έντερο και το συκώτι. Επιπλέον, οι εστεράσες του πλάσματος εμπλέκονται στην υδρόλυση της μεδοξομικικής αζιλσαρτάνης σε αζιλσαρτάνη.

Απορρόφηση

Η εκτιμώμενη απόλυτη από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα της μεδοξομικικής αζιλσαρτάνης βάσει των επιπέδων αζιλσαρτάνης στο πλάσμα είναι περίπου 60%. Μετά από του στόματος χορήγηση

μεδοξομικλής αζιλσαρτάνης, το αποκορύφωμα των συγκεντρώσεων (C_{max}) αζιλσαρτάνης στο πλάσμα επιτυγχάνεται μέσα σε 1,5 έως 3 ώρες. Η τροφή δεν επηρεάζει την βιοδιαθεσιμότητα της αζιλσαρτάνης (βλέπε παράγραφο 4.2).

Κατανομή

Ο όγκος κατανομής της αζιλσαρτάνης είναι περίπου 16 λίτρα. Η αζιλσαρτάνη δεσμεύεται έντονα από τις πρωτεΐνες του πλάσματος (> 99%), και κυρίως από την λευκωματίνη του ορού. Η δέσμευση από τις πρωτεΐνες είναι σταθερή σε συγκεντρώσεις αζιλσαρτάνης στο πλάσμα πολύ πιο πάνω από το επίπεδο που επιτυγχάνεται με τις συνιστώμενες δόσεις.

Βιομετασχηματισμός

Η αζιλσαρτάνη μεταβολίζεται σε δύο πρωτεύοντες μεταβολίτες. Ο μείζων μεταβολίτης στο πλάσμα σχηματίζεται από την Ο-αποαλκυλίωση, αναφερόμενος ως μεταβολίτης M-II, ενώ ο ελάσσων μεταβολίτης σχηματίζεται από την αποκαρβοξυλίωση, αναφερόμενος ως μεταβολίτης M-I. Οι συστηματικές εκθέσεις στο μείζονα και τον ελάσσονα μεταβολίτη στους ανθρώπους ήταν περίπου 50% και κάτω από 1% εκείνης της αζιλσαρτάνης, αντίστοιχα. Οι M-I και M-II δε συμβάλλουν στην φαρμακολογική δραστηριότητα του Iprezin. Το μείζον ένζυμο υπεύθυνο για το μεταβολισμό της αζιλσαρτάνης είναι το CYP2C9.

Απέκκριση

Ύστερα από του στόματος χορήγηση επισημασμένης ^{14}C μεδοξομικλής αζιλσαρτάνης, περίπου το 55% της ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα κόπρανα και περίπου το 42% στα ούρα, με 15% της δόσης να απεκκρίνεται στα ούρα ως αζιλσαρτάνη. Ο χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής της αζιλσαρτάνης είναι περίπου 11 ώρες και η νεφρική κάθαρση είναι περίπου 2,3 ml/λεπτό. Σταθερά επίπεδα αζιλσαρτάνης επιτυγχάνονται εντός 5 ημερών, ενώ δε λαμβάνει χώρα καμία συσσώρευση στο πλάσμα με επαναλαμβανόμενη δοσολογία μία φορά ημερησίως.

Γραμμικότητα/Μη γραμμικότητα

Η αναλογικότητα δόσης σε έκθεση προσδιορίστηκε για την αζιλσαρτάνη σε εύρος δόσης μεδοξομικλής αζιλσαρτάνης 20 mg έως 320 mg μετά από μία ή πολλαπλές δόσεις.

Χαρακτηριστικά σε συγκεκριμένες ομάδες ασθενών

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της αζιλσαρτάνης δεν έχουν μελετηθεί σε παιδιά κάτω των 18 ετών.

Άτομα μεγαλύτερης ηλικίας

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της αζιλσαρτάνης δε διαφέρουν σημαντικά μεταξύ νέων (εύρος ηλικίας 18-45 ετών) και ηλικιωμένων (εύρος ηλικίας 65-85 ετών) ασθενών.

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία η συνολική έκθεση της αζιλσαρτάνης (AUC) αυξήθηκε κατά +30%, +25% και +95%. Δεν παρατηρήθηκε καμία αύξηση (+5%) σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου που υποβλήθηκαν σε αιμοδιύλιση. Ωστόσο, δεν υπάρχει κλινική εμπειρία σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή νεφροπάθεια τελικού σταδίου (βλέπε παράγραφο 4.2). Η αιμοδιύλιση δεν απομακρύνει την αζιλσαρτάνη από τη γενική κυκλοφορία.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η χορήγηση Iprezin μέχρι 5 ημέρες σε ασθενείς με ήπια (Child-Pugh A) ή μέτρια (Child-Pugh B) ηπατική δυσλειτουργία οδήγησε σε ελαφρά αύξηση της έκθεσης της αζιλσαρτάνης (AUC αυξήθηκε κατά 1,3 έως 1,6 φορές (βλέπε παράγραφο 4.2). Το Iprezin δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Φύλο

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της αζιλσαρτάνης δε διαφέρουν σημαντικά μεταξύ ανδρών και γυναικών. Δεν είναι απαραίτητη καμία προσαρμογή της δόσης βάσει του φύλου.

Φυλή

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της αζιλσαρτάνης δε διαφέρουν σημαντικά μεταξύ μαύρου και λευκού πληθυσμού. Δεν είναι απαραίτητη καμία προσαρμογή της δόσης βάσει της φυλής.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε προκλινικές μελέτες ασφάλειας, η μεδοξομική αζιλσαρτάνη και η M-II, ο μείζων ανθρόπινος μεταβολίτης, εξετάστηκαν για τοξικότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων, τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα, μεταλλαξιογένεση και καρκινογένεση.

Στις μελέτες τοξικότητας επανειλημμένης χορήγησης, οι δόσεις που προκαλούν έκθεση συγκρίσιμη με εκείνες του κλινικού θεραπευτικού εύρους προκάλεσαν μείωση των παραμέτρων των ερυθρών αιμοσφαιρίων, αλλαγές στην αιμοδυναμική του ήπατος και των νεφρών, καθώς και αύξηση του καλίου του ορού σε νορμοτασικά ζώα. Οι επιδράσεις αυτές, οι οποίες αποτράπηκαν με αλατούχο συμπλήρωμα από το στόμα, δεν έχουν κλινική σημασία στην θεραπεία της υπέρτασης.

Σε αρουραίους και σκύλους, παρατηρήθηκε αυξημένη δραστηριότητα της ρενίνης του πλάσματος και υπερτροφία/υπερπλασία των νεφρικών παρασπειρωματικών κυττάρων. Οι αλλαγές αυτές, οι οποίες είναι επίσης αποτέλεσμα της κατηγορίας αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης και ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης-II, δεν φαίνεται να έχουν κλινική σημασία.

Η αζιλσαρτάνη και η M-II διέσχισαν τον πλακούντα και βρέθηκαν στα έμβρυα εγκύων αρουραίων και απεκκρίθηκαν στο γάλα θηλαζόντων αρουραίων. Στις μελέτες τοξικότητας κατά την αναπαραγωγή, δεν υπήρξαν επιδράσεις στην αρσενική ή θηλυκή γονιμότητα. Δεν υπάρχει απόδειξη τερατογόνου δράσης, αλλά μελέτες σε ζώα έδειξαν ορισμένη πιθανότητα κινδύνου στην μεταγενετική ανάπτυξη των απογόνων όπως μικρότερο σωματικό βάρος, ελαφριά καθυστέρηση στην σωματική ανάπτυξη (καθυστερημένη έκφυση του κοπτήρα, απόκλιση πτερυγίου των αυτιών, άνοιγμα των ματιών), και μεγαλύτερη θνησιμότητα.

Η αζιλσαρτάνη και η M-II δεν έδειξαν καμία απόδειξη μεταλλαξιογένεσης και σημαντικής κλαστογόνου δραστηριότητας σε μελέτες *in vitro*, και καμία απόδειξη καρκινογένεσης σε αρουραίους και ποντικούς.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μαννιτόλη (E 421)
Φουμαρικό οξύ (E 297)
Νατρίου υδροξείδιο
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη (E 463)
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη
Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική (E 460)
Μαγνήσιο στεατικό (E 572)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.
Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για τη φύλαξή του.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κουτιά τα οποία περιέχουν συσκευασίες με κυψέλες (blisters) αλουμινίου ενσωματωμένες με αφυγραντική ουσία.

Μεγέθη συσκευασιών:

Μία συσκευασία blister περιέχει ή 14 δισκία ή 15 δισκία.

14, 28, 30, 56, 90 ή 98 δισκία.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Δανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

7 Δεκεμβρίου 2011

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ(ΟΙ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ(ΟΙ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παραγωγού(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Takeda Ireland Ltd.
Bray Business Park
Kilruddery
Co Wicklow
Ιρλανδία

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα καταθέτει εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω προϊόν σύμφωνα με τις απαιτήσεις που ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στο άρθρο 107γ παράγραφος 7 της οδηγίας 2001/83/EK και έχει δημοσιευθεί στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Εάν η υποβολή μιας ΕΠΠΑ και η επικαιροποίηση του ΣΔΚ συμπίπτουν, δύναται να κατατεθούν ταυτόχρονα.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**Κουτί****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Ippezin 20 mg δισκία
μεδοξομυλική αζιλσαρτάνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 20 mg μεδοξομυλικής αζιλσαρτάνης (ως κάλιο)

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

14 δισκία
28 δισκία
30 δισκία
56 δισκία
90 δισκία
98 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Δανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Ipreziv 20 mg

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

Συσκευασία σε κυψέλη (blister)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Iprezin 20 mg δισκία
μεδοξομλική αζιλσαρτάνη

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Λογότυπο Takeda

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**Κουτί****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Iprezin 40 mg δισκία
μεδοξομικική αζιλσαρτάνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 40 mg μεδοξομικικής αζιλσαρτάνης (ως κάλιο)

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

14 δισκία
28 δισκία
30 δισκία
56 δισκία
90 δισκία
98 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Δανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ)

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Ipreziv 40 mg

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ
ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

Συσκευασία σε κυψέλη (blister)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Iprezin 40 mg δισκία
μεδοξομλική αζιλσαρτάνη

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Λογότυπο Takeda

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**Κουτί****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Iprezin 80 mg δισκία
μεδοξομικική αζιλσαρτάνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 80 mg μεδοξομικικής αζιλσαρτάνης (ως κάλιο)

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

14 δισκία
28 δισκία
30 δισκία
56 δισκία
90 δισκία
98 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ MATERIALS ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Δανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Ipreziv 80 mg

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

Συσκευασία σε κυψέλη (blister)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Iprezin 80 mg δισκία
μεδοξομλική αζιλσαρτάνη

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Λογότυπο Takeda

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

IPREZIV 20 MG ΔΙΣΚΙΑ

IPREZIV 40 MG ΔΙΣΚΙΑ

IPREZIV 80 MG ΔΙΣΚΙΑ

μεδοξομικλική αζιλσαρτάνη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Ipreziv και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Ipreziv
3. Πώς να πάρετε το Ipreziv
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Ipreziv
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ IPREZIV ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ

Το Ipreziv περιέχει μια δραστική ουσία που ονομάζεται μεδοξομικλική αζιλσαρτάνη και ανήκει σε μια κατηγορία φαρμάκων που είναι γνωστά ως ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης-II (AIIARs). Η αγγειοτενσίνη-II είναι μια ουσία η οποία υπάρχει φυσιολογικά στο σώμα και η οποία προκαλεί τη συστολή των αιμοφόρων αγγείων, με αποτέλεσμα να αυξάνει την αρτηριακή σας πίεση. Το Ipreziv εμποδίζει αυτή την ενέργεια με αποτέλεσμα τα αιμοφόρα αγγεία να χαλαρώνουν και να πέφτει η αρτηριακή σας πίεση.

Αυτό το φάρμακο χρησιμοποιείται για την θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης (ιδιοπαθής υπέρταση) στους ενήλικες ασθενείς (πάνω από τα 18).

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΙΝ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ IPREZIV

ΜΗΝ πάρετε το Ipreziv

- **σε περίπτωση αλλεργίας** (υπερευαισθησίας) στη μεδοξομικλική αζιλσαρτάνη ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του Ipreziv (βλέπε παράγραφο 6).
- **σε περίπτωση που είστε περισσότερο από 3 μηνών έγκυος** (Είναι επίσης προτιμότερο να αποφεύγεται το Ipreziv στην αρχή της κύησης – δείτε την παράγραφο Κύηση).
- εάν έχετε διαβήτη ή διαταραγμένη νεφρική λειτουργία και λαμβάνετε αγωγή με ένα φάρμακο που μειώνει την αρτηριακή πίεση και περιέχει **αλίσκιρην**.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Πριν πάρετε, ή ενώ παίρνετε Iprezín, ενημερώστε το γιατρό σας:

- σε περίπτωση που έχετε προβλήματα με τα νεφρά
- σε περίπτωση που κάνετε αιμοκάθαρση, ή κάνατε πρόσφατα μεταμόσχευση νεφρών
- σε περίπτωση που έχετε σοβαρή ασθένεια στο συκώτι
- σε περίπτωση που έχετε προβλήματα με την καρδιά (όπως καρδιακή ανεπάρκεια, πρόσφατη καρδιακή προσβολή)
- σε περίπτωση που είχατε εγκεφαλικό επεισόδιο
- σε περίπτωση που έχετε χαμηλή αρτηριακή πίεση ή αισθάνεστε ζάλη ή αίσθημα ελαφρότητας κεφαλής
- σε περίπτωση που κάνετε εμετό, κάνατε πρόσφατα σοβαρό εμετό, ή έχετε διάρροια
- σε περίπτωση που έχετε υψηλά επίπεδα καλίου στο αίμα σας
- σε περίπτωση που έχετε ασθένεια του επινεφρίδιου αδένου που είναι γνωστή ως πρωτογενής υπεραλδοστερονισμός
- σε περίπτωση που σας έχουν πει ότι έχετε στένωση των βαλβίδων της καρδιάς (γνωστή ως “στένωση της αορτικής και της μιτροειδούς βαλβίδας”) ή ότι η πυκνότητα του μυός της καρδιάς σας έχει αυξηθεί μη φυσιολογικά (γνωστή ως “αποφρακτική υπερτροφική καρδιομυοπάθεια”)
- εάν λαμβάνετε, οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης:
 - ο έναν αναστολέα ΜΕΑ (για παράδειγμα εναλαπρίλη, λισινοπρίλη, ραμιπρίλη), ιδιαίτερα εάν έχετε νεφρικά προβλήματα που σχετίζονται με διαβήτη
 - ο αλυσκίρηνη.

Ο γιατρός σας μπορεί να ελέγξει τη νεφρική σας λειτουργία, την αρτηριακή σας πίεση και την ποσότητα των ηλεκτρολυτών (π.χ. κάλιο) στο αίμα σας σε τακτά διαστήματα.

Βλέπε επίσης πληροφορίες στην παράγραφο «Μην πάρετε το Iprezín».

Θα πρέπει να αναφέρετε στο γιατρό σας εάν νομίζετε ότι είστε (ή μπορεί να μείνετε) έγκυος. Το Iprezín δε συνιστάται στην αρχή της εγκυμοσύνης και ΔΕΝ πρέπει να λαμβάνεται εάν είστε περισσότερο από 3 μηνών έγκυος, διότι μπορεί να προκαλέσει σοβαρή βλάβη στο μωρό σας εφόσον χρησιμοποιηθεί σε αυτό το στάδιο (δείτε την παράγραφο για την κύηση).

Όπως και με όλα τα άλλα φάρμακα ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης-II, η αζιλσартάνη μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματική στη μείωση της αρτηριακής πίεσης στους μαύρους ασθενείς.

Παιδιά και έφηβοι

Δεν υπάρχει εμπειρία για τη χρήση του Iprezín σε παιδιά ή εφήβους κάτω των 18 ετών. Για το λόγο αυτό, το Iprezín δε θα πρέπει να χορηγείται σε παιδιά ή εφήβους.

Άλλα φάρμακα και Edarbi

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή.

Το Iprezín μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο με τον οποίο λειτουργούν κάποια άλλα φάρμακα, ενώ ορισμένα φάρμακα μπορεί να έχουν επίδραση στο Iprezín.

Συγκεκριμένα, ενημερώστε τον γιατρό σας αν παίρνετε κάποιο από τα παρακάτω φάρμακα:

- Λίθιο (φάρμακο για προβλήματα διανοητικής υγείας)
- Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), όπως ιβουπροφαίνη, δικλοφαινάκη ή κελεκοξίβη (φάρμακα που ανακουφίζουν από τον πόνο και τη φλεγμονή)
- Ασπιρίνη (ακετυλοσαλικυλικό οξύ) αν παίρνετε πάνω από 3 g την ημέρα (φάρμακο που ανακουφίζει από τον πόνο και τη φλεγμονή)
- Φάρμακα που αυξάνουν την ποσότητα καλίου στο αίμα σας· τα φάρμακα αυτά περιλαμβάνουν

- συμπληρώματα καλίου, καλιοπροστατευτικά φάρμακα (ορισμένα “δισκία νερού”) ή υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο
- Ηπαρίνη (φάρμακο που αραιώνει το αίμα)
- Διουρητικά (“δισκία νερού”)
- Αλίσκικρένη ή άλλα φάρμακα για τη μείωση της αρτηριακής σας πίεσης (αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης ή αποκλειστή του υποδοχέα της αγγιοτενσίνης II, όπως εναλαπρίλη, λισινοπρίλη, ραμιπρίλη ή βαλσαρτάνη, τελμισαρτάνη, ιρβεσαρτάνη).

Ο γιατρός σας μπορεί να χρειασθεί να αλλάξει τη δόση αυτών των άλλων φαρμάκων ή να λάβει άλλες προφυλάξεις:

Εάν παίρνετε έναν αναστολέα MEA ή αλίσκικρένη (βλέπε επίσης πληροφορίες στην παράγραφο «Μην πάρετε το Ipreziv » και «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»).

Κύηση και θηλασμός

Κύηση

Θα πρέπει να αναφέρετε στο γιατρό σας εάν νομίζετε ότι είστε (ή μπορεί να μείνετε) έγκυος. Κανονικά ο γιατρός σας θα σας συμβουλεύσει να σταματήσετε να λαμβάνετε το Ipreziv προτού μείνετε έγκυος ή μόλις μάθετε ότι κυοφορείτε και θα σας συμβουλεύσει να λάβετε άλλο φάρμακο αντί του Ipreziv.

Το Ipreziv δε συνιστάται στην αρχή της κύησης, και ΔΕ θα πρέπει να λαμβάνεται μετά το πρώτο τρίμηνο της κύησης, καθώς μπορεί να προκαλέσει σοβαρή βλάβη στο βρέφος σας εάν χρησιμοποιηθεί μετά το πρώτο τρίμηνο της κύησης.

Γαλουχία

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν θηλάζετε ή πρόκειται να ξεκινήσετε να θηλάζετε. Το Ipreziv δε συνιστάται για μητέρες οι οποίες θηλάζουν και ο γιατρός σας μπορεί να επιλέξει εναλλακτική θεραπεία για εσάς εάν επιθυμείτε να θηλάσετε, ιδιαίτερα εάν το βρέφος σας είναι νεογέννητο, ή γεννήθηκε πρόωρα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Το Ipreziv είναι απίθανο να έχει επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Ωστόσο ορισμένα άτομα μπορεί να αισθανθούν κόπωση ή ζάλη όταν παίρνουν το Ipreziv και αν αισθανθείτε αυτά τα συμπτώματα, μη χρησιμοποιείτε εργαλεία ούτε να οδηγείτε μηχανές.

3. ΠΩΣ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ IPREZIV

Πάντοτε να παίρνετε το Ipreziv αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας. Είναι σημαντικό να παίρνετε το Ipreziv κάθε μέρα.

Το Ipreziv λαμβάνεται από το στόμα. Παίρνετε το δισκίο με αρκετή ποσότητα νερού.

Μπορείτε να πάρετε το Ipreziv με ή χωρίς τροφή.

- Η συνήθης αρχική δόση είναι 40 mg μια φορά την ημέρα. Ο γιατρός σας μπορεί να αυξήσει αυτή την δόση το πολύ στα 80 mg μια φορά την ημέρα, ανάλογα με την απόκριση της αρτηριακής πίεσης.
- Για ασθενείς όπως οι πολύ ηλικιωμένοι (75 χρονών και πάνω), ο γιατρός σας μπορεί να συστήσει μικρότερη αρχική δόση 20 mg μια φορά την ημέρα.
- Αν υποφέρετε από ήπια έως μέτρια ασθένεια του συκωτιού, ο γιατρός σας μπορεί να συστήσει μικρότερη αρχική δόση 20 mg μια φορά την ημέρα.
- Για ασθενείς που πρόσφατα είχαν χάσει σωματικά υγρά π.χ. λόγω εμετού ή διάρροιας, ή παίρνοντας δισκία νερού, ο γιατρός σας μπορεί να συστήσει μικρότερη αρχική δόση 20 mg μια φορά την ημέρα.
- Αν υποφέρετε από άλλες συνυπάρχουσες ασθένειες όπως σοβαρή ασθένεια των νεφρών ή καρδιακή ανεπάρκεια, ο γιατρός σας θα αποφασίσει για την πλέον κατάλληλη αρχική δόση.

Μια μείωση της πίεσης του αίματός σας θα είναι μετρήσιμη μέσα σε 2 εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας, ενώ το πλήρες αποτέλεσμα της δόσης σας θα παρατηρηθεί έως και 4 εβδομάδες.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Iprezín από την κανονική

Εάν κατά λάθος πάρετε πάρα πολλά δισκία, ή αν κάποιος άλλος πάρει το φάρμακό σας, ενημερώστε άμεσα το γιατρό σας. Μπορεί να αισθανθείτε λιποθυμία ή ζάλη αν πάρετε δόση μεγαλύτερη από την κανονική.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Iprezín

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Απλά πάρτε την επόμενη δόση στη συνήθη ώρα.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Iprezín

Αν σταματήσετε να παίρνετε το Iprezín, η αρτηριακή πίεσή σας μπορεί να αυξηθεί και πάλι. Για τον λόγο αυτό, μην σταματήσετε να παίρνετε το Iprezín χωρίς πρώτα να ρωτήσετε το γιατρό σας για εναλλακτικές επιλογές θεραπείας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του προϊόντος ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το Iprezín μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

ΣΤΑΜΑΤΗΣΤΕ να παίρνετε το Iprezín και ζητήστε άμεσως ιατρική βοήθεια αν εκδηλώσετε κάποια από τις παρακάτω αλλεργικές αντιδράσεις, οι οποίες συμβαίνουν σπάνια (σε λιγότερα από 1 στα 1000 άτομα):

- Δυσκολία στην αναπνοή, ή στην κατάποση, ή πρήξιμο του προσώπου, των χειλιών, της γλώσσας και/ή του λαιμού (αγγειοοίδημα)
- Φαγούρα στο δέρμα με εξογκώματα

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν:

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες επηρεάζουν λιγότερα από 1 στα 10 άτομα:

- Ζάλη
- Διάρροια
- Αυξημένη φωσφοκινάση κρεατίνης στο αίμα (δείκτης μυϊκής βλάβης).

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες επηρεάζουν λιγότερα από 1 στα 100 άτομα:

- Χαμηλή αρτηριακή πίεση, η οποία μπορεί να σας κάνει να αισθανθείτε λιποθυμία ή ζάλη
- Αίσθημα κόπωσης
- Δερματικό εξάνθημα και φαγούρα
- Ναυτία
- Μυϊκοί σπασμοί
- Πρήξιμο των χεριών, των αστράγαλων ή των ποδιών (περιφερικό οίδημα)
- Αυξημένη κρεατινίνη ορού στο αίμα (δείκτης νεφρικής λειτουργίας)
- Αυξημένο ουρικό οξύ στο αίμα (δείκτης νεφρικής λειτουργίας).

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες επηρεάζουν λιγότερα από 1 στα 1000 άτομα:

- Αλλαγές στα αποτελέσματα εξετάσεων αίματος, συμπεριλαμβανομένων των χαμηλών επιπέδων πρωτεΐνης στα ερυθρά αιμοσφαίρια (αιμοσφαιρίνη).

Όταν το Iprezín λαμβάνεται με χλωροταλιδόνη (δισκίο νερού), έχουν παρατηρηθεί συχνά υψηλότερα επίπεδα ορισμένων χημικών ουσιών (όπως κρεατινίνη) στο αίμα, τα οποία είναι δείκτες νεφρικής λειτουργίας (λιγότεροι από 1 στους 10 χρήστες), ενώ η χαμηλή αρτηριακή

πίεση είναι επίσης συχνή.

Το πρήξιμο των χεριών, των αστράγαλων ή των ποδιών είναι πιο συχνό (λιγότεροι από 1 στους 10 χρήστες) όταν το Ippezin λαμβάνεται με αμλοδιπίνη (αποκλειστής διαύλων ασβεστίου για την θεραπεία της υπέρτασης) από όταν το Ippezin λαμβάνεται μόνο του (λιγότεροι από 1 στους 100 χρήστες). Η συχνότητα αυτού του φαινομένου είναι μεγαλύτερη όταν η αμλοδιπίνη λαμβάνεται μόνη της.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΤΟ IPPEZIN

Να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το φθάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε το Ippezin μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται, στο κουτί μετά την ένδειξη ΛΗΞΗ και στην κυψέλη (blister) μετά την ένδειξη EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.

Φυλάσσετε το Ippezin στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία. Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του.

Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρειάζονται πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΤΗΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ ΚΑΙ ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Τι περιέχει το Ippezin

- Η **δραστική ουσία** είναι η μεδοξομική αζιλσαρτάνη (ως κάλιο) 20 mg, 40 mg ή 80 mg
- Τα **άλλα συστατικά** είναι μαννιτόλη, φουμαρικό οξύ, νατρίου υδροξείδιο, υδροξυπροπυλοκυτταρίνη, καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη, κυτταρίνη μικροκρυσταλλική, και μαγνήσιο στεατικό.

Εμφάνιση του Ippezin και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Ippezin είναι άσπρα στρογγυλά δισκία με ανάγλυφη την ένδειξη “ASL” από την μια μεριά και “20”, “40” ή “80” από την άλλη.

Το Ippezin διατίθεται σε συσκευασίες κυψελών (blister) καθεμία από τις οποίες έχει ή 14 δισκία ή 15 δισκία μέσα σε κουτιά τα οποία περιέχουν:

- 14, 28, 30, 56, 90 ή 98 δισκία 20 mg
- 14, 28, 30, 56, 90 ή 98 δισκία 40 mg
- 14, 28, 30, 56, 90 ή 98 δισκία 80 mg

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας και παραγωγός

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας:

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

Παραγωγός:

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

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)

Tél/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

Nederland

Takeda Nederland bv

Tel: +31 (0) 23 566 8777

Eesti

Takeda Global R & D Centre (Europe)

Tel: +44 0203 116 8000

Norge

Takeda Pharmaceuticals Nordics AB

Tlf: + 46 (0) 8 5861 3380

Ελλάδα

Takeda Global R & D Centre (Europe)

Τηλ: +44 (0) 203 116 8000

Österreich

Takeda Pharma Ges m.b.H

Tel: +43 (1) 524 40 64

España

Takeda Farmacéutica España

Tel: +34 93 184 5730

Polska

Takeda Global R & D Centre (Europe)

Tel: +44 (0) 203 116 8000

France

Laboratoires Takeda

Tél: +33 (0) 1 46 25 16 16

Portugal

Takeda - Farmacêuticos Portugal

Tel: +351 21 464 32 22

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.

Tel: +385 1 377 88 96

România

Takeda Global R & D Centre (Europe)

Tel: +44 (0) 203 116 8000

Ireland

Takeda UK Ltd

Tel: +44 (0) 1628 537 900

Slovenija

Takeda Global R & D Centre (Europe)

Tel: +44 (0) 203 116 8000

Ísland

Takeda Pharmaceuticals Nordics AB

Sími: +46 (0) 8 5052 1105

Slovenská republika

Takeda Global R & D Centre (Europe)

Tel: +44 (0) 203 116 8000

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}.

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ