

Medicamento con autorización anulada

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ipreziv 20 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 20 mg de azilsartán medoxomilo (como potasio).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos redondos blancos o casi blancos de 6,0 mm de diámetro, grabados con la leyenda “ASL” en un lado y “20” en el otro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Ipreziv está indicado para el tratamiento de la hipertensión esencial en adultos.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis inicial recomendada es de 40 mg una vez al día. La dosis se puede elevar hasta un máximo de 80 mg una vez al día en pacientes cuya tensión arterial no se controle adecuadamente con la dosis más baja.

El efecto antihipertensivo casi máximo se pone de manifiesto al cabo de 2 semanas, alcanzándose los efectos máximos a las 4 semanas.

Si la tensión arterial no se controla de forma adecuada con Ipreziv en monoterapia, se puede conseguir una reducción adicional de la tensión arterial mediante la coadministración de Ipreziv con otros medicamentos antihipertensivos, incluidos diuréticos (como clortalidona e hidroclorotiazida) y bloqueantes de los canales de calcio (ver secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 5.1).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

No es necesario ningún ajuste inicial de la dosis de Ipreziv en los pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2), aunque puede plantearse el uso de una dosis inicial de 20 mg en los pacientes de mayor edad (≥ 75 años), los cuales pueden presentar riesgo de hipotensión.

Insuficiencia renal

Se recomienda precaución en pacientes hipertensos con insuficiencia renal grave o terminal, dado que no existe experiencia del uso de Ipreziv en estos pacientes (ver secciones 4.4 y 5.2).

La hemodiálisis no elimina azilsartán de la circulación sistémica.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado Ipreziv en pacientes con insuficiencia hepática grave, por lo tanto no se recomienda su uso en ese grupo de pacientes (ver secciones 4.4 y 5.2).

Dado que la experiencia sobre el uso de Ipreziv en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada es limitada se recomienda monitorizar estrechamente y se debe considerar el uso de una dosis inicial de 20 mg (ver sección 5.2).

Pérdida de volumen intravascular

En pacientes con posible pérdida de volumen intravascular o hiponatremia (p. ej., pacientes que sufren vómitos, diarrea o que están tomando dosis altas de diuréticos), el uso de Ipreziv se debe iniciar bajo una estricta supervisión médica y se debe valorar el uso de dosis iniciales de 20 mg al día (ver sección 4.4).

Insuficiencia cardíaca

Se debe tener precaución en pacientes hipertensos con insuficiencia cardíaca congestiva dado que no se dispone de experiencia sobre el uso de Ipreziv en estos pacientes (ver sección 4.4).

Población de raza negra

No es necesario ningún ajuste de la dosis en la población de raza negra, si bien se observa una menor reducción de la tensión arterial que en la población de raza no negra (ver sección 5.1). Esto suele ser así con otros antagonistas de los receptores de angiotensina II (AT₁) e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Por lo tanto, en pacientes de raza negra puede ser necesario con una mayor frecuencia un incremento de la dosis de Ipreziv y el uso de terapias concomitantes para el control de la tensión arterial.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Ipreziv en niños y adolescentes de 0 a < 18 años.

No hay datos disponibles.

Forma de administración

Ipreziv se usa por vía oral y puede tomarse con o sin alimentos (ver sección 5.2).

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Segundo y tercer trimestre de embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).
- El uso concomitante de Ipreziv con medicamentos con aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver secciones 4.5 y 5.1).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona

En pacientes cuyo tono vascular y cuya función renal dependen principalmente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (p. ej., pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal grave o estenosis de la arteria renal), el tratamiento con medicamentos que afectan a este sistema, como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o los antagonistas de los receptores de angiotensina II, ha estado asociado a hipotensión aguda, azotemia, oliguria o, raramente, insuficiencia renal aguda. No se puede descartar la posibilidad de efectos similares con Ipreziv.

Se debe tener precaución en los pacientes hipertensos con insuficiencia renal grave, insuficiencia cardiaca congestiva o estenosis de la arteria renal dado que no existe experiencia del uso de Ipreziv en esos pacientes (ver secciones 4.2 and 5.2).

Una disminución excesiva de la tensión arterial en pacientes con miocardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular isquémica puede provocar un infarto de miocardio o un ictus.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren (ver secciones 4.5 y 5.1).

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización estrecha y frecuente de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

Trasplante de riñón

En la actualidad no existe ninguna experiencia sobre el uso de Ipreziv en pacientes sometidos recientemente a un trasplante de riñón.

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado Ipreziv en pacientes con insuficiencia hepática grave y, por lo tanto, no se recomienda su uso en este grupo de pacientes (ver secciones 4.2 y 5.2).

Hipotensión en pacientes con pérdida de volumen o de sal

En los pacientes con pérdidas importantes de volumen o de sal (p. ej., pacientes que sufren vómitos, diarrea o que están tomando dosis altas de diuréticos) que inicien tratamiento con Ipreziv puede aparecer hipotensión sintomática. Los estados hipovolémicos se deben corregir antes de la administración de Ipreziv, o el tratamiento debe ser iniciado bajo estricta supervisión médica y se puede considerar una dosis inicial de 20 mg.

Hiperaldosteronismo primario

Los pacientes con hiperaldosteronismo primario generalmente no responden a los medicamentos antihipertensivos que actúan mediante la inhibición del sistema renina-angiotensina. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Ipreziv en esos pacientes.

Hiperpotasemia

Según la experiencia en el uso de otros medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona, el uso concomitante de Ipreziv con diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal con contenido de potasio u otros medicamentos que pueden aumentar los niveles de potasio (p. ej. heparina) puede producir un incremento del potasio sérico en pacientes hipertensos (ver sección 4.5). En los pacientes de edad avanzada, en pacientes con insuficiencia renal, en pacientes diabéticos y/o en pacientes con otras comorbilidades, el riesgo de hiperpotasemia está aumentado y, puede ser mortal. La monitorización de los niveles séricos de potasio se debe realizar según sea necesario.

Estenosis de la válvula aórtica, estenosis de la válvula mitral, miocardiopatía hipertrófica obstructiva

Se debe tener especial precaución en pacientes que sufren estenosis de la válvula aórtica o mitral o miocardiopatía hipertrófica obstructiva (MCHO).

Embarazo

No se debe iniciar ningún tratamiento con antagonistas de los receptores de la angiotensina II durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con los antagonistas de los receptores de la Angiotensina II, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, y si procede, se debe iniciar un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

Litio

Al igual que con otros antagonistas de los receptores de angiotensina II, no se recomienda la combinación de litio y Ipreziv (ver sección 4.5).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Uso concomitante no recomendado

Litio

Se han notificado casos de incrementos reversibles de las concentraciones de litio sérico y toxicidad del mismo durante el uso concurrente de litio e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Puede producirse un efecto similar con los antagonistas de los receptores de angiotensina II. Debido a la falta de experiencia en el uso concomitante de azilsartán medoxomilo y litio, no se recomienda esta combinación. En caso de que la combinación sea necesaria, se recomienda monitorizar cuidadosamente los niveles de litio sérico.

Precaución requerida con el uso concomitante

Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluidos inhibidores selectivos de la COX-2, ácido acetilsalicílico (> 3 g/día) y AINEs no selectivos

Cuando se administran antagonistas de los receptores de angiotensina II simultáneamente con AINEs (es decir, inhibidores selectivos de la COX-2, ácido acetilsalicílico (> 3 g/día) y AINEs no selectivos), se puede producir una atenuación del efecto antihipertensivo. Además, el uso concomitante de antagonistas de los receptores de angiotensina II y AINEs puede conllevar a un mayor riesgo en el deterioro de la función renal y a un aumento del potasio sérico. Por lo tanto, se recomienda una hidratación adecuada y una monitorización de la función renal al principio del tratamiento.

Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal con contenido de potasio y otras sustancias que pueden aumentar los niveles de potasio

El uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros medicamentos (p. ej., heparina) pueden aumentar los niveles de potasio. Se deben monitorizar los niveles séricos de potasio según lo necesario (ver sección 4.4).

Información adicional

Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren, se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

No se ha informado de ninguna interacción clínicamente significativa en los estudios sobre azilsartán medoxomilo o azilsartán administrado con amlodipino, antiácidos, clortalidona, digoxina, fluconazol, gliburida, ketoconazol, metformina o warfarina.

El azilsartán medoxomilo se hidroliza rápidamente a su metabolito activo mediante esterasas en el tracto gastrointestinal y/o durante la absorción del fármaco (ver sección 5.2). Los estudios *in vitro* indican que no son probables las interacciones basadas en esta inhibición de las esterasas.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se recomienda el uso de los antagonistas de los receptores de angiotensina II durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4).

Está contraindicado el uso de antagonistas de los receptores de angiotensina II durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (ver secciones 4.3 y 4.4).

No hay datos sobre el uso de Ipreziv en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina durante el primer trimestre del embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. Aunque no hay datos epidemiológicos específicos sobre el riesgo que conlleva la administración de antagonistas de los receptores de angiotensina II, pueden existir riesgos similares para este tipo de medicamentos. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con antagonistas de los receptores de angiotensina II, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con los antagonistas de los receptores de angiotensina II y, si procede, se debe iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a antagonistas de los receptores de angiotensina II durante el segundo y el tercer trimestre induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia) (ver sección 5.3).

Si se produce una exposición a antagonistas de los receptores de angiotensina II a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una prueba de ultrasonidos de la función renal y del cráneo.

Se debe monitorizar cuidadosamente a los lactantes cuyas madres hayan sido tratadas con antagonistas de los receptores de angiotensina II por si se produce hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4).

Lactancia

Puesto que no existe información relativa a la utilización de Ipreziv durante la lactancia, no se recomienda utilizar Ipreziv durante la lactancia y es preferible cambiar a un tratamiento cuyo perfil de seguridad durante lactancia sea más conocido, especialmente en el caso de los recién nacidos a término y prematuros.

Fertilidad

No hay datos disponibles sobre el efecto de Ipreziv en la fertilidad humana. Los estudios no clínicos han demostrado que azilsartán no parece afectar la fertilidad en ratas macho o hembra (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

En base a sus propiedades farmacodinámicas es de esperar que azilsartán medoxomilo tenga una influencia insignificante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, cuando se toma cualquier antihipertensivo se debe tener en cuenta que, en ocasiones, puede producirse mareo o cansancio.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Ipreziv en dosis de 20, 40 u 80 mg ha sido evaluada en ensayos clínicos con pacientes tratados hasta 56 semanas. En esos ensayos clínicos, las reacciones adversas asociadas al tratamiento con Ipreziv fueron en su mayor parte leves o moderadas, con una incidencia total similar a la del placebo. La reacción adversa más frecuente fue el mareo. La incidencia de las reacciones adversas con Ipreziv no se vio afectada por el sexo, la edad ni la raza.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas basadas en los datos agrupados (dosis de 40 y 80 mg) se relacionan a continuación conforme al sistema de clasificación de órganos y de términos preferidos. Estas reacciones adversas están ordenadas por frecuencia, utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100, < 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000, < 1/100$); raras ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), incluidos informes aislados. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. En un ensayo controlado con placebo se observaron reacciones adversas con una frecuencia similar en la dosis de 20 mg y en las dosis de 40 y 80 mg de Ipreziv.

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Mareo
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Hipotensión
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes Poco frecuentes	Diarrea Náuseas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes Raras	Erupción, prurito Angioedema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Poco frecuentes	Espasmos musculares
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuentes	Fatiga Edema periférico
Exploraciones complementarias	Frecuentes Poco frecuentes	Aumento de la creatinfosfokinasa en sangre Aumento de la creatinina en sangre Aumento del ácido úrico en sangre / Hiperuricemia

Descripción de reacciones adversas descritas

Cuando se coadministró Ipreziv con clortalidona, aumentó la frecuencia de niveles de creatinina elevados y de hipotensión de poco frecuente a frecuente.

Cuando se coadministró Ipreziv con amlodipino, aumentó la frecuencia del edema periférico de poco frecuente a frecuente, aunque fue inferior a la frecuencia con amlodipino solo.

Exploraciones complementarias

Creatinina sérica

La incidencia de la elevación de la creatinina sérica después del tratamiento con Ipreziv fue similar a la del placebo en los ensayos con monoterapia aleatorizados controlados con placebo. La coadministración de Ipreziv con diuréticos, como clortalidona, dio lugar a una mayor incidencia de la elevación de la creatinina, una observación que coincide con otros antagonistas de los receptores de angiotensina II e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Las elevaciones de la creatinina sérica durante la coadministración de Ipreziv con diuréticos se asociaron a una mayor reducción de la presión arterial en comparación con la administración de un único medicamento. Muchas de esas elevaciones fueron transitorias o no progresivas mientras los sujetos seguían recibiendo el tratamiento. Tras la interrupción del tratamiento, la mayoría de las elevaciones que no se habían resuelto durante el tratamiento fueron reversibles, regresando los niveles de creatinina en la mayoría de los sujetos a sus valores iniciales o en torno a estos.

Ácido úrico

Se han observado pequeños incrementos medios del ácido úrico sérico con Ipreziv (10,8 µmol/l) en comparación con el placebo (4,3 µmol/l).

Hemoglobina y hematocrito

Se observaron pequeños descensos de la hemoglobina y el hematocrito (descenso medio en torno a 3 g/l y 1% del volumen respectivamente) en los ensayos de monoterapia controlados con placebo. Este efecto se observa también con otros inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Anexo V.

4.9 Sobredosis

Síntomas

Atendiendo a consideraciones farmacológicas, la principal manifestación de la sobredosis es probablemente la hipotensión sintomática y el mareo. Durante los ensayos clínicos controlados en sujetos sanos se administraron dosis de hasta 320 mg de Ipreziv una vez al día durante 7 días y fueron bien toleradas.

Tratamiento

Si se produce hipotensión sintomática, se debe instaurar un tratamiento de soporte y monitorizar las constantes vitales.

El azilsartán no se elimina por la diálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antagonistas de la Angiotensina II, monofármacos
Código ATC: C09CA09

Mecanismo de acción y efecto farmacodinámico

El azilsartán medoxomilo es un profármaco activo por vía oral, que se convierte rápidamente a su metabolito activo, azilsartán, el cual antagoniza de forma selectiva los efectos de la angiotensina II bloqueando su unión al receptor AT₁ en múltiples tejidos (ver sección 5.2). La angiotensina II es el

principal vasotensor del sistema renina-angiotensina, cuyos efectos incluyen la vasoconstricción, estimulación de la síntesis y la liberación de aldosterona, estimulación cardíaca y reabsorción renal de sodio.

El bloqueo del receptor AT₁ inhibe la respuesta reguladora negativa de la angiotensina II sobre la secreción de renina, pero el incremento resultante de la actividad de renina plasmática y los niveles de angiotensina II circulantes no superan el efecto antihipertensivo del azilsartán.

Hipertensión esencial

En siete ensayos doble ciego controlados se evaluó a un total de 5.941 pacientes (3.672 recibieron Ipreziv, 801 recibieron placebo y 1.468 recibieron el comparador activo). En total, el 51% de los pacientes eran hombres y el 26% eran mayores de 65 años (5% ≥ 75 años); el 67% eran blancos y el 19% eran de raza negra.

Ipreziv se comparó con placebo y con comparadores activos en dos ensayos aleatorizados, doble-ciego, de 6 semanas de duración. Las reducciones de la presión arterial en comparación con el placebo, basadas en la presión arterial media en 24 horas por monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) y en la determinación clínica de la presión arterial mínima se muestran en la siguiente tabla para ambos estudios. Además, Ipreziv 80 mg produjo una reducción significativamente mayor de la TAS que las dosis autorizadas más altas de olmesartán medoxomilo y valsartán.

	Placebo	Ipreziv 20 mg	Ipreziv 40 mg#	Ipreziv 80 mg#	OLM-M 40 mg#	Valsartán 320 mg#
Variable principal:						
TAS media en 24 horas: cambio medio de mínimos cuadrados desde el valor basal hasta la Semana 6 (mm Hg)						
Ensayo 1						
Cambio desde la basal	-1,4	-12,2 *	-13,5 *	-14,6 *†	-12,6	-
Ensayo 2						
Cambio desde la basal	-0,3	-	-13,4 *	-14,5 *†	-12,0	-10,2
Variable secundaria:						
TAS clínica: cambio medio de mínimos cuadrados desde el valor basal hasta la Semana 6 (mm Hg) (última observación considerada)						
Ensayo						
Cambio desde la basal	-2,1	-14,3 *	-14,5 *	-17,6 *	-14,9	-
Ensayo						
Cambio desde la basal	-1,8	-	-16,4 *†	-16,7 *†	-13,2	-11,3

OLM-M = olmesartán medoxomilo

* Diferencia significativa respecto al placebo a nivel de 0,05 dentro del marco del análisis por regresión múltiple.

† Diferencia significativa respecto al comparador o comparadores a nivel de 0,05 dentro del marco del análisis por regresión múltiple.

Dosis máxima alcanzada en el estudio 2. La dosis se incrementó a la fuerza en la Semana 2 de 20 a 40 mg y de 40 a 80 mg en el caso de Ipreziv, y de 20 a 40 mg y de 160 a 320 mg, respectivamente, en el caso del olmesartán medoxomilo y el valsartán

En estos dos ensayos los efectos adversos clínicamente importantes y más frecuentes incluyeron mareo, cefalea y dislipidemia. En los casos de Ipreziv, olmesartán medoxomilo y valsartán, se observó mareo con una incidencia del 3,0%, 3,3% y 1,8%, cefalea con 4,8%, 5,5% y 7,6% y dislipidemia con 3,5%, 2,4% y 1,1%, respectivamente.

En los ensayos con un comparador activo, ya fuera valsartan o ramipril, el efecto reductor de la presión arterial con Ipreziv se mantuvo durante el tratamiento a largo plazo. Ipreziv presentó menor incidencia de tos (1,2%) que ramipril (8,2%).

El efecto antihipertensivo de Ipreziv se produjo en las 2 primeras semanas de administración, alcanzándose el pleno efecto al cabo de 4 semanas. El efecto de reducción de la tensión arterial de Ipreziv se mantuvo también a lo largo del intervalo de administración de 24 horas. Los índices valle-pico corregidos con placebo de la TAS y TAD fueron aproximadamente del 80% o superiores.

No se observó hipertensión de rebote tras la interrupción brusca de la terapia con Ipreziv al cabo de 6 meses de tratamiento.

No se observaron diferencias globales en la seguridad y la efectividad entre los pacientes de edad avanzada y los pacientes más jóvenes, si bien no se puede descartar una mayor sensibilidad a los efectos de reducción de la tensión arterial en algunas personas de edad avanzada (ver sección 4.2). Al igual que en el caso de otros antagonistas de los receptores de angiotensina II e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, el efecto antihipertensivo fue menor en los pacientes de raza negra (normalmente una población baja en renina).

La coadministración de Ipreziv 40 y 80 mg con un bloqueante de los canales de calcio (amlodipino) o un diurético de tipo tiazida (clortalidona) produjo una reducción adicional de la tensión arterial en comparación con el otro antihipertensivo sólo. Los efectos adversos dependientes de la dosis, tales como mareo, hipotensión y elevación de la creatinina sérica, fueron más frecuentes en el caso de la coadministración con un diurético en comparación con Ipreziv solo, mientras que la hipopotasemia fue menos frecuente en comparación con el diurético solo.

Actualmente no se conocen los efectos beneficiosos de Ipreziv en la mortalidad y la morbilidad cardiovascular ni el daño a los órganos diana.

Efecto en la repolarización cardíaca

Se llevó a cabo un ensayo completo de QT/QTc para evaluar el potencial de Ipreziv de prolongar el intervalo QT/QTc en sujetos sanos. No hubo evidencia de prolongación de QT/QTc con una dosis de 320 mg de Ipreziv.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Ipreziv en uno o más grupos de la población pediátrica en hipertensión (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

Información adicional

Dos grandes estudios aleatorizados y controlados (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) y VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) han estudiado el uso de la combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina con un antagonista de los receptores de angiotensina II.

ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular o diabetes mellitus tipo 2, acompañada con evidencia de daño en los órganos diana. VA NEPHRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.

Estos estudios no mostraron ningún beneficio significativo sobre la mortalidad y los resultados renales y/o cardiovasculares, en cuanto se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, daño renal agudo y/o hipotensión, comparado con la monoterapia. Dada la similitud de sus propiedades farmacológicas, estos resultados también resultan apropiados para otros inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II.

En consecuencia, no se deben utilizar de forma concomitantes los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskiren a una terapia estándar con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista de los receptores de angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio se dio por finalizado prematuramente a raíz de un aumento en el riesgo de resultados adversos. La muerte por causas cardiovasculares y los ictus fueron ambos numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskiren que en el grupo de placebo, y se notificaron acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskiren que en el de placebo.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Tras su administración oral, azilsartán medoxomilo se hidroliza rápidamente en su metabolito activo, azilsartán, en el tracto gastrointestinal y/o durante la absorción. Basándose en estudios *in vitro*, la carboximetilenobutenolida está involucrada en la hidrólisis en el intestino y en el hígado. Además las esterasas plasmáticas están implicadas en la hidrólisis de azilsartán medoxomilo a azilsartán.

Absorción

La biodisponibilidad oral absoluta estimada del azilsartán medoxomilo basada en los niveles plasmáticos del azilsartán es aproximadamente del 60%. Tras la administración oral de azilsartán medoxomilo, la concentración plasmática máxima (C_{max}) de azilsartán se alcanza en 1,5 a 3 horas. Los alimentos no afectan a la biodisponibilidad del azilsartán (ver sección 4.2).

Distribución

El volumen de distribución del azilsartán es de 16 litros aproximadamente. El azilsartán se une en gran medida a las proteínas plasmáticas (> 99%), principalmente a la albúmina sérica. La unión a proteínas plasmáticas es constante aún con concentraciones de azilsartán muy por encima del nivel alcanzado con las dosis recomendadas.

Biotransformación

El azilsartán se metaboliza en dos metabolitos principales: el metabolito mayor en plasma se forma por *O*-desalquilación y se denomina metabolito M-II, y el metabolito menor se forma por descarboxilación y se denomina M-I. La exposición sistémica a los metabolitos mayor y menor en el ser humano fue aproximadamente del 50% y de menos del 1% de la del azilsartán, respectivamente. El M-I y el M-II no contribuyen a la actividad farmacológica de Ipreziv. La principal enzima responsable del metabolismo del azilsartán es el CYP2C9.

Eliminación

Tras una dosis oral de azilsartán medoxomilo marcado con ^{14}C , cerca del 55% de la radioactividad se recuperó en las heces y cerca del 42% en la orina, con un 15% de la dosis excretado en la orina como azilsartán. La semivida de eliminación del azilsartán es de unas 11 horas y el aclaramiento renal es de 2,3 ml/min aproximadamente. El estado estacionario de azilsartán se alcanza a los 5 días y no se produce su acumulación en plasma con la administración diaria repetida.

Linealidad/no linealidad

La proporcionalidad de la dosis de azilsartán se estableció tras la administración única o múltiple de dosis de azilsartán medoxomilo entre 20 mg a 320 mg.

Características en grupos de pacientes específicos

Población pediátrica

No se ha estudiado la farmacocinética del azilsartán en niños menores de 18 años.

Pacientes de edad avanzada

La farmacocinética del azilsartán no difiere significativamente entre los pacientes jóvenes (edades de 18-45 años) y pacientes de edad avanzada (edades de 65-85 años).

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, la exposición total al azilsartán (AUC) aumentó en +30%, +25% y +95%. No se observó incremento (+5%) en los pacientes con enfermedad renal en fase final sometidos a diálisis. No obstante, no existe una experiencia clínica en estos pacientes con deterioro renal grave o enfermedad renal en fase terminal (ver sección 4.2). La hemodiálisis no elimina el azilsartán de la circulación sistémica.

Insuficiencia hepática

La administración de Ipreziv hasta 5 días en sujetos con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) o moderada (Child-Pugh B) produjo un ligero aumento de la exposición al azilsartán (aumento de 1,3 a 1,6 veces en el AUC) (ver sección 4.2). No se ha estudiado Ipreziv en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Sexo

La farmacocinética del azilsartán no difiere significativamente entre el hombre y la mujer. No es necesario ningún ajuste de la dosis en función del sexo.

Raza

La farmacocinética del azilsartán no difiere significativamente entre la población blanca y negra. No es necesario ningún ajuste de la dosis en función de la raza.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios preclínicos sobre seguridad se examinó la toxicidad de dosis repetidas, toxicidad en la reproducción, mutagenicidad y carcinogénesis del azilsartán medoxomilo y el M-II, su principal metabolito humano.

En los estudios de toxicidad de dosis repetidas, las dosis que producían una exposición comparable a la del intervalo terapéutico clínico provocaron una reducción de los parámetros de eritrocitos, cambios en la hemodinámica renal y aumento del potasio sérico en animales normotensos. Estos efectos, evitados mediante suplementación salina oral, no tienen significación clínica en el tratamiento de la hipertensión.

En ratas y perros se observó un aumento de la actividad de la renina plasmática y una hipertrofia/hiperplasia de las células yuxtaglomerulares renales. Estos cambios, que son también un efecto de clase de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y de otros antagonistas de los receptores de angiotensina II, no parecen tener significación clínica.

El azilsartán y el M-II atravesaron la placenta y se encontraron en el feto en ratas gestantes y fueron excretados en la leche de ratas lactantes. En los estudios de toxicidad para la reproducción no se observaron efectos en la fertilidad del macho o la hembra. No existen datos de un efecto teratógeno, si bien en estudios en animales se indicó cierto potencial de riesgo para el desarrollo postnatal de las crías, como un menor peso corporal, un ligero retraso en el desarrollo físico (retraso en la aparición de los incisivos, separación del pabellón auditivo, apertura de los ojos) y una mayor mortalidad.

El azilsartán y el M-II no mostraron datos de mutagenicidad, ni de actividad clastogénica relevante en los estudios *in vitro* ni tampoco datos de carcinogénesis en ratas y ratones.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Manitol (E 421)
Ácido fumárico (E 297)
Hidróxido sódico
Hidroxipropilcelulosa (E 463)
Croscarmelosa sódica
Celulosa microcristalina (E 460)
Estearato de magnesio (E 572)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.
Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Cajas que contienen blísteres de aluminio integrados con desecante.

Tamaños de envases:

Un blíster contiene 14 o 15 comprimidos.

14, 28, 30, 56, 90 o 98 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dinamarca

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/735/001 14 comprimidos

EU/1/11/735/002 28 comprimidos

EU/1/11/735/012 30 comprimidos

EU/1/11/735/003 56 comprimidos

EU/1/11/735/013 90 comprimidos

EU/1/11/735/004 98 comprimidos

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

7 de diciembre de 2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

Medicamento con autorización anulada

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ipreziv 40 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 40 mg de azilsartán medoxomilo (como potasio).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos redondos blancos o casi blancos de 7,6 mm de diámetro, grabados con la leyenda “ASL” en un lado y “40” en el otro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Ipreziv está indicado para el tratamiento de la hipertensión esencial en adultos.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis inicial recomendada es de 40 mg una vez al día. La dosis se puede elevar hasta un máximo de 80 mg una vez al día en pacientes cuya tensión arterial no se controle adecuadamente con la dosis más baja.

El efecto antihipertensivo casi máximo se pone de manifiesto al cabo de 2 semanas, alcanzándose los efectos máximos a las 4 semanas.

Si la tensión arterial no se controla de forma adecuada con Ipreziv en monoterapia, se puede conseguir una reducción adicional de la tensión arterial mediante la coadministración de Ipreziv con otros medicamentos antihipertensivos, incluidos diuréticos (como clortalidona e hidroclorotiazida) y bloqueantes de los canales de calcio (ver secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 5.1).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

No es necesario ningún ajuste inicial de la dosis de Ipreziv en los pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2), aunque puede plantearse el uso de una dosis inicial de 20 mg en los pacientes de mayor edad (≥ 75 años), los cuales pueden presentar riesgo de hipotensión.

Insuficiencia renal

Se recomienda precaución en pacientes hipertensos con insuficiencia renal grave o terminal, dado que no existe experiencia del uso de Ipreziv en estos pacientes (ver secciones 4.4 y 5.2).

La hemodiálisis no elimina azilsartán de la circulación sistémica.

No es necesario ajustar la dosis de Ipreziv en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado Ipreziv en pacientes con insuficiencia hepática grave, por lo tanto no se recomienda su uso en ese grupo de pacientes (ver secciones 4.4 y 5.2).

Dado que la experiencia sobre el uso de Ipreziv en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada es limitada se recomienda monitorizar estrechamente y se debe considerar el uso de una dosis inicial de 20 mg (ver sección 5.2).

Pérdida de volumen intravascular

En pacientes con posible pérdida de volumen intravascular o hiponatremia (p. ej., pacientes que sufren vómitos, diarrea o que están tomando dosis altas de diuréticos), el uso de Ipreziv se debe iniciar bajo una estricta supervisión médica y se debe valorar el uso de dosis iniciales de 20 mg al día (ver sección 4.4).

Insuficiencia cardíaca

Se debe tener precaución en pacientes hipertensos con insuficiencia cardíaca congestiva dado que no se dispone de experiencia sobre el uso de Ipreziv en estos pacientes (ver sección 4.4).

Población de raza negra

No es necesario ningún ajuste de la dosis en la población de raza negra, si bien se observa una menor reducción de la tensión arterial que en la población de raza no negra (ver sección 5.1). Esto suele ser así con otros antagonistas de los receptores de angiotensina II (AT₁) e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Por lo tanto, en pacientes de raza negra puede ser necesario con una mayor frecuencia un incremento de la dosis de Ipreziv y el uso de terapias concomitantes para el control de la tensión arterial.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Ipreziv en niños y adolescentes de 0 a < 18 años.

No hay datos disponibles.

Forma de administración

Ipreziv se usa por vía oral y puede tomarse con o sin alimentos (ver sección 5.2).

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Segundo y tercer trimestre de embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).
- El uso concomitante de Ipreziv con medicamentos con aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver secciones 4.5 y 5.1)

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona

En pacientes cuyo tono vascular y cuya función renal dependen principalmente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (p. ej., pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal grave o estenosis de la arteria renal), el tratamiento con medicamentos que afectan a este sistema, como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o los antagonistas de los receptores de angiotensina II, ha estado asociado a hipotensión aguda, azotemia, oliguria o, raramente, insuficiencia renal aguda. No se puede descartar la posibilidad de efectos similares con Ipreziv.

Se debe tener precaución en los pacientes hipertensos con insuficiencia renal grave, insuficiencia cardiaca congestiva o estenosis de la arteria renal dado que no existe experiencia del uso de Ipreziv en esos pacientes (ver secciones 4.2 and 5.2).

Una disminución excesiva de la tensión arterial en pacientes con miocardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular isquémica puede provocar un infarto de miocardio o un ictus.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren (ver secciones 4.5 y 5.1).

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización estrecha y frecuente de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

Trasplante de riñón

En la actualidad no existe ninguna experiencia sobre el uso de Ipreziv en pacientes sometidos recientemente a un trasplante de riñón.

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado Ipreziv en pacientes con insuficiencia hepática grave y, por lo tanto, no se recomienda su uso en este grupo de pacientes (ver secciones 4.2 y 5.2).

Hipotensión en pacientes con pérdida de volumen o de sal

En los pacientes con pérdidas importantes de volumen o de sal (p. ej., pacientes que sufren vómitos, diarrea o que están tomando dosis altas de diuréticos) que inicien tratamiento con Ipreziv puede aparecer hipotensión sintomática. Los estados hipovolémicos se deben corregir antes de la administración de Ipreziv, o el tratamiento debe ser iniciado bajo estricta supervisión médica y se puede considerar una dosis inicial de 20 mg.

Hiperaldosteronismo primario

Los pacientes con hiperaldosteronismo primario generalmente no responden a los medicamentos antihipertensivos que actúan mediante la inhibición del sistema renina-angiotensina. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Ipreziv en esos pacientes.

Hiperpotasemia

Según la experiencia en el uso de otros medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona, el uso concomitante de Ipreziv con diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal con contenido de potasio u otros medicamentos que pueden aumentar los niveles de potasio (p. ej. heparina) puede producir un incremento del potasio sérico en pacientes hipertensos (ver sección 4.5). En los pacientes de edad avanzada, en pacientes con insuficiencia renal, en pacientes diabéticos y/o en pacientes con otras comorbilidades, el riesgo de hiperpotasemia está aumentado y, puede ser mortal. La monitorización de los niveles séricos de potasio se debe realizar según sea necesario.

Estenosis de la válvula aórtica, estenosis de la válvula mitral, miocardiopatía hipertrófica obstructiva

Se debe tener especial precaución en pacientes que sufren estenosis de la válvula aórtica o mitral o miocardiopatía hipertrófica obstructiva (MCHO).

Embarazo

No se debe iniciar ningún tratamiento con antagonistas de los receptores de la angiotensina II durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con los antagonistas de los receptores de la Angiotensina II, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, y si procede, se debe iniciar un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

Litio

Al igual que con otros antagonistas de los receptores de angiotensina II, no se recomienda la combinación de litio y Ipreziv (ver sección 4.5).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Uso concomitante no recomendado

Litio

Se han notificado casos de incrementos reversibles de las concentraciones de litio sérico y toxicidad del mismo durante el uso concurrente de litio e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Puede producirse un efecto similar con los antagonistas de los receptores de angiotensina II. Debido a la falta de experiencia en el uso concomitante de azilsartán medoxomilo y litio, no se recomienda esta combinación. En caso de que la combinación sea necesaria, se recomienda monitorizar cuidadosamente los niveles de litio sérico.

Precaución requerida con el uso concomitante

Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluidos inhibidores selectivos de la COX-2, ácido acetilsalicílico (> 3 g/día) y AINEs no selectivos

Cuando se administran antagonistas de los receptores de angiotensina II simultáneamente con AINEs (es decir, inhibidores selectivos de la COX-2, ácido acetilsalicílico (> 3 g/día) y AINEs no selectivos), se puede producir una atenuación del efecto antihipertensivo. Además, el uso concomitante de antagonistas de los receptores de angiotensina II y AINEs puede conllevar a un mayor riesgo en el deterioro de la función renal y a un aumento del potasio sérico. Por lo tanto, se recomienda una hidratación adecuada y una monitorización de la función renal al principio del tratamiento.

Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal con contenido de potasio y otras sustancias que pueden aumentar los niveles de potasio

El uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros medicamentos (p. ej., heparina) pueden aumentar los niveles de potasio. Se deben monitorizar los niveles séricos de potasio según lo necesario (ver sección 4.4).

Información adicional

Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren, se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

No se ha informado de ninguna interacción clínicamente significativa en los estudios sobre azilsartán medoxomilo o azilsartán administrado con amlodipino, antiácidos, clortalidona, digoxina, fluconazol, gliburida, ketoconazol, metformina o warfarina.

El azilsartán medoxomilo se hidroliza rápidamente a su metabolito activo mediante esterasas en el tracto gastrointestinal y/o durante la absorción del fármaco (ver sección 5.2). Los estudios *in vitro* indican que no son probables las interacciones basadas en esta inhibición de las esterasas.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se recomienda el uso de los antagonistas de los receptores de angiotensina II durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4).
Está contraindicado el uso de antagonistas de los receptores de angiotensina II durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (ver secciones 4.3 y 4.4).

No hay datos sobre el uso de Ipreziv en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina durante el primer trimestre del embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. Aunque no hay datos epidemiológicos específicos sobre el riesgo que conlleva la administración de antagonistas de los receptores de angiotensina II, pueden existir riesgos similares para este tipo de medicamentos. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con antagonistas de los receptores de angiotensina II, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con los antagonistas de los receptores de angiotensina II y, si procede, se debe iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a antagonistas de los receptores de angiotensina II durante el segundo y el tercer trimestre induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia) (ver sección 5.3).

Si se produce una exposición a antagonistas de los receptores de angiotensina II a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una prueba de ultrasonidos de la función renal y del cráneo.

Se debe monitorizar cuidadosamente a los lactantes cuyas madres hayan sido tratadas con antagonistas de los receptores de angiotensina II por si se produce hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4).

Lactancia

Puesto que no existe información relativa a la utilización de Ipreziv durante la lactancia, no se recomienda utilizar Ipreziv durante la lactancia y es preferible cambiar a un tratamiento cuyo perfil de seguridad durante lactancia sea mas conocido, especialmente en el caso de los recién nacidos a término y prematuros.

Fertilidad

No hay datos disponibles sobre el efecto de Ipreziv en la fertilidad humana. Los estudios no clínicos han demostrado que azilsartán no parece afectar la fertilidad en ratas macho o hembra (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

En base a sus propiedades farmacodinámicas es de esperar que azilsartán medoxomilo tenga una influencia insignificante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, cuando se toma cualquier antihipertensivo se debe tener en cuenta que, en ocasiones, puede producirse mareo o cansancio.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Ipreziv en dosis de 20, 40 u 80 mg ha sido evaluada en ensayos clínicos con pacientes tratados hasta 56 semanas. En esos ensayos clínicos, las reacciones adversas asociadas al tratamiento con Ipreziv fueron en su mayor parte leves o moderadas, con una incidencia total similar a la del placebo. La reacción adversa más frecuente fue el mareo. La incidencia de las reacciones adversas con Ipreziv no se vio afectada por el sexo, la edad ni la raza.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas basadas en los datos agrupados (dosis de 40 y 80 mg) se relacionan a continuación conforme al sistema de clasificación de órganos y de términos preferidos. Estas reacciones adversas están ordenadas por frecuencia, utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100, < 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000, < 1/100$); raras ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), incluidos informes aislados. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. En un ensayo controlado con placebo se observaron reacciones adversas con una frecuencia similar en la dosis de 20 mg y en las dosis de 40 y 80 mg de Ipreziv.

Systema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Mareo
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Hipotensión
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes Poco frecuentes	Diarrea Náuseas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes Raras	Erupción, prurito Angioedema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Poco frecuentes	Espasmos musculares
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuentes	Fatiga Edema periférico
Exploraciones complementarias	Frecuentes Poco frecuentes	Aumento de la creatinfosfokinasa en sangre Aumento de la creatinina en sangre Aumento del ácido úrico en sangre / Hiperuricemia

Descripción de reacciones adversas descritas

Cuando se coadministró Ipreziv con clortalidona, aumentó la frecuencia de niveles de creatinina elevados y de hipotensión de poco frecuente a frecuente.

Cuando se coadministró Ipreziv con amlodipino, aumentó la frecuencia del edema periférico de poco frecuente a frecuente, aunque fue inferior a la frecuencia con amlodipino solo.

Exploraciones complementarias

Creatinina sérica

La incidencia de la elevación de la creatinina sérica después del tratamiento con Ipreziv fue similar a la del placebo en los ensayos con monoterapia aleatorizados controlados con placebo. La coadministración de Ipreziv con diuréticos, como clortalidona, dio lugar a una mayor incidencia de la elevación de la creatinina, una observación que coincide con otros antagonistas de los receptores de angiotensina II e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Las elevaciones de la creatinina sérica durante la coadministración de Ipreziv con diuréticos se asociaron a una mayor reducción de la presión arterial en comparación con la administración de un único medicamento. Muchas de esas elevaciones fueron transitorias o no progresivas mientras los sujetos seguían recibiendo el tratamiento. Tras la interrupción del tratamiento, la mayoría de las elevaciones que no se habían resuelto durante el tratamiento fueron reversibles, regresando los niveles de creatinina en la mayoría de los sujetos a sus valores iniciales o en torno a estos.

Ácido úrico

Se han observado pequeños incrementos medios del ácido úrico sérico con Ipreziv (10,8 µmol/l) en comparación con el placebo (4,3 µmol/l).

Hemoglobina y hematocrito

Se observaron pequeños descensos de la hemoglobina y el hematocrito (descenso medio en torno a 3 g/l y 1% del volumen respectivamente) en los ensayos de monoterapia controlados con placebo. Este efecto se observa también con otros inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Anexo V.

4.9 Sobredosis

Síntomas

Atendiendo a consideraciones farmacológicas, la principal manifestación de la sobredosis es probablemente la hipotensión sintomática y el mareo. Durante los ensayos clínicos controlados en sujetos sanos se administraron dosis de hasta 320 mg de Ipreziv una vez al día durante 7 días y fueron bien toleradas.

Tratamiento

Si se produce hipotensión sintomática, se debe instaurar un tratamiento de soporte y monitorizar las constantes vitales.

El azilsartán no se elimina por la diálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antagonistas de la Angiotensina II, monofármacos
Código ATC: C09CA09

Mecanismo de acción y efecto farmacodinámico

El azilsartán medoxomilo es un profármaco activo por vía oral, que se convierte rápidamente a su metabolito activo, azilsartán, el cual antagoniza de forma selectiva los efectos de la angiotensina II bloqueando su unión al receptor AT₁ en múltiples tejidos (ver sección 5.2). La angiotensina II es el

principal vasotensor del sistema renina-angiotensina, cuyos efectos incluyen la vasoconstricción, estimulación de la síntesis y la liberación de aldosterona, estimulación cardíaca y reabsorción renal de sodio.

El bloqueo del receptor AT₁ inhibe la respuesta reguladora negativa de la angiotensina II sobre la secreción de renina, pero el incremento resultante de la actividad de renina plasmática y los niveles de angiotensina II circulantes no superan el efecto antihipertensivo del azilsartán.

Hipertensión esencial

En siete ensayos doble ciego controlados se evaluó a un total de 5.941 pacientes (3.672 recibieron Ipreziv, 801 recibieron placebo y 1.468 recibieron el comparador activo). En total, el 51% de los pacientes eran hombres y el 26% eran mayores de 65 años (5% ≥ 75 años); el 67% eran blancos y el 19% eran de raza negra.

Ipreziv se comparó con placebo y con comparadores activos en dos ensayos aleatorizados, doble-ciego, de 6 semanas de duración. Las reducciones de la presión arterial en comparación con el placebo, basadas en la presión arterial media en 24 horas por monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) y en la determinación clínica de la presión arterial mínima se muestran en la siguiente tabla para ambos estudios. Además, Ipreziv 80 mg produjo una reducción significativamente mayor de la TAS que las dosis autorizadas más altas de olmesartán medoxomilo y valsartán.

	Placebo	Ipreziv 20 mg	Ipreziv 40 mg#	Ipreziv 80 mg#	OLM-M 40 mg#	Valsartán 320 mg#
Variable principal:						
TAS media en 24 horas: cambio medio de mínimos cuadrados desde el valor basal hasta la Semana 6 (mm Hg)						
Ensayo 1						
Cambio desde la basal	-1,4	-12,2 *	-13,5 *	-14,6 *†	-12,6	-
Ensayo 2						
Cambio desde la basal	-0,3	-	-13,4 *	-14,5 *†	-12,0	-10,2
Variable secundaria:						
TAS clínica: cambio medio de mínimos cuadrados desde el valor basal hasta la Semana 6 (mm Hg) (última observación considerada)						
Ensayo 1						
Cambio desde la basal	-2,1	-14,3 *	-14,5 *	-17,6 *	-14,9	-
Ensayo 2						
Cambio desde la basal	-1,8	-	-16,4 *†	-16,7 *†	-13,2	-11,3

OLM-M = olmesartán medoxomilo

* Diferencia significativa respecto al placebo a nivel de 0,05 dentro del marco del análisis por regresión múltiple.

† Diferencia significativa respecto al comparador o comparadores a nivel de 0,05 dentro del marco del análisis por regresión múltiple.

Dosis máxima alcanzada en el estudio 2. La dosis se incrementó a la fuerza en la Semana 2 de 20 a 40 mg y de 40 a 80 mg en el caso de Ipreziv, y de 20 a 40 mg y de 160 a 320 mg, respectivamente, en el caso del olmesartán medoxomilo y el valsartán

En estos dos ensayos los efectos adversos clínicamente importantes y más frecuentes incluyeron mareo, cefalea y dislipidemia. En los casos de Ipreziv, olmesartán medoxomilo y valsartán, se observó mareo con una incidencia del 3,0%, 3,3% y 1,8%, cefalea con 4,8%, 5,5% y 7,6% y dislipidemia con 3,5%, 2,4% y 1,1%, respectivamente.

En los ensayos con un comparador activo, ya fuera valsartan o ramipril, el efecto reductor de la presión arterial con Ipreziv se mantuvo durante el tratamiento a largo plazo. Ipreziv presentó menor incidencia de tos (1,2%) que ramipril (8,2%).

El efecto antihipertensivo de Ipreziv se produjo en las 2 primeras semanas de administración, alcanzándose el pleno efecto al cabo de 4 semanas. El efecto de reducción de la tensión arterial de Ipreziv se mantuvo también a lo largo del intervalo de administración de 24 horas. Los índices valle-pico corregidos con placebo de la TAS y TAD fueron aproximadamente del 80% o superiores.

No se observó hipertensión de rebote tras la interrupción brusca de la terapia con Ipreziv al cabo de 6 meses de tratamiento.

No se observaron diferencias globales en la seguridad y la efectividad entre los pacientes de edad avanzada y los pacientes más jóvenes, si bien no se puede descartar una mayor sensibilidad a los efectos de reducción de la tensión arterial en algunas personas de edad avanzada (ver sección 4.2). Al igual que en el caso de otros antagonistas de los receptores de angiotensina II e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, el efecto antihipertensivo fue menor en los pacientes de raza negra (normalmente una población baja en renina).

La coadministración de Ipreziv 40 y 80 mg con un bloqueante de los canales de calcio (amlodipino) o un diurético de tipo tiazida (clortalidona) produjo una reducción adicional de la tensión arterial en comparación con el otro antihipertensivo sólo. Los efectos adversos dependientes de la dosis, tales como mareo, hipotensión y elevación de la creatinina sérica, fueron más frecuentes en el caso de la coadministración con un diurético en comparación con Ipreziv solo, mientras que la hipopotasemia fue menos frecuente en comparación con el diurético solo.

Actualmente no se conocen los efectos beneficiosos de Ipreziv en la mortalidad y la morbilidad cardiovascular ni el daño a los órganos diana.

Efecto en la repolarización cardíaca

Se llevó a cabo un ensayo completo de QT/QTc para evaluar el potencial de Ipreziv de prolongar el intervalo QT/QTc en sujetos sanos. No hubo evidencia de prolongación de QT/QTc con una dosis de 320 mg de Ipreziv.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Ipreziv en uno o más grupos de la población pediátrica en hipertensión (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

Información adicional

Dos grandes estudios aleatorizados y controlados (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) y VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) han estudiado el uso de la combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina con un antagonista de los receptores de angiotensina II.

ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular o diabetes mellitus tipo 2, acompañada con evidencia de daño en los órganos diana. VA NEPHRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.

Estos estudios no mostraron ningún beneficio significativo sobre la mortalidad y los resultados renales y/o cardiovasculares, en cuanto se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, daño renal agudo y/o hipotensión, comparado con la monoterapia. Dada la similitud de sus propiedades farmacológicas, estos resultados también resultan apropiados para otros inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II.

En consecuencia, no se deben utilizar de forma concomitantes los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskiren a una terapia estándar con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista de los receptores de angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio se dio por finalizado prematuramente a raíz de un aumento en el riesgo de resultados adversos. La muerte por causas cardiovasculares y los ictus fueron ambos numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskiren que en el grupo de placebo, y se notificaron acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskiren que en el de placebo.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Tras su administración oral, azilsartán medoxomilo se hidroliza rápidamente en su metabolito activo, azilsartán, en el tracto gastrointestinal y/o durante la absorción. Basándose en estudios *in vitro*, la carboximetilenobutenolida está involucrada en la hidrólisis en el intestino y en el hígado. Además las esterasas plasmáticas están implicadas en la hidrólisis de azilsartán medoxomilo a azilsartán.

Absorción

La biodisponibilidad oral absoluta estimada del azilsartán medoxomilo basada en los niveles plasmáticos del azilsartán es aproximadamente del 60%. Tras la administración oral de azilsartán medoxomilo, la concentración plasmática máxima (C_{max}) de azilsartán se alcanza en 1,5 a 3 horas. Los alimentos no afectan a la biodisponibilidad del azilsartán (ver sección 4.2).

Distribución

El volumen de distribución del azilsartán es de 16 litros aproximadamente. El azilsartán se une en gran medida a las proteínas plasmáticas (> 99%), principalmente a la albúmina sérica. La unión a proteínas plasmáticas es constante aún con concentraciones de azilsartán muy por encima del nivel alcanzado con las dosis recomendadas.

Biotransformación

El azilsartán se metaboliza en dos metabolitos principales: el metabolito mayor en plasma se forma por *O*-desalquilación y se denomina metabolito M-II, y el metabolito menor se forma por descarboxilación y se denomina M-I. La exposición sistémica a los metabolitos mayor y menor en el ser humano fue aproximadamente del 50% y de menos del 1% de la del azilsartán, respectivamente. El M-I y el M-II no contribuyen a la actividad farmacológica de Ipreziv. La principal enzima responsable del metabolismo del azilsartán es el CYP2C9.

Eliminación

Tras una dosis oral de azilsartán medoxomilo marcado con ^{14}C , cerca del 55% de la radioactividad se recuperó en las heces y cerca del 42% en la orina, con un 15% de la dosis excretado en la orina como azilsartán. La semivida de eliminación del azilsartán es de unas 11 horas y el aclaramiento renal es de 2,3 ml/min aproximadamente. El estado estacionario de azilsartán se alcanza a los 5 días y no se produce su acumulación en plasma con la administración diaria repetida.

Linealidad/no linealidad

La proporcionalidad de la dosis de azilsartán se estableció tras la administración única o múltiple de dosis de azilsartán medoxomilo entre 20 mg a 320 mg.

Características en grupos de pacientes específicos

Población pediátrica

No se ha estudiado la farmacocinética del azilsartán en niños menores de 18 años.

Pacientes de edad avanzada

La farmacocinética del azilsartán no difiere significativamente entre los pacientes jóvenes (edades de 18-45 años) y pacientes de edad avanzada (edades de 65-85 años).

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, la exposición total al azilsartán (AUC) aumentó en +30%, +25% y +95%. No se observó incremento (+5%) en los pacientes con enfermedad renal en fase final sometidos a diálisis. No obstante, no existe una experiencia clínica en estos pacientes con deterioro renal grave o enfermedad renal en fase terminal (ver sección 4.2). La hemodiálisis no elimina el azilsartán de la circulación sistémica.

Insuficiencia hepática

La administración de Ipreziv hasta 5 días en sujetos con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) o moderada (Child-Pugh B) produjo un ligero aumento de la exposición al azilsartán (aumento de 1,3 a 1,6 veces en el AUC) (ver sección 4.2). No se ha estudiado Ipreziv en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Sexo

La farmacocinética del azilsartán no difiere significativamente entre el hombre y la mujer. No es necesario ningún ajuste de la dosis en función del sexo.

Raza

La farmacocinética del azilsartán no difiere significativamente entre la población blanca y negra. No es necesario ningún ajuste de la dosis en función de la raza.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios preclínicos sobre seguridad se examinó la toxicidad de dosis repetidas, toxicidad en la reproducción, mutagenicidad y carcinogénesis del azilsartán medoxomilo y el M-II, su principal metabolito humano.

En los estudios de toxicidad de dosis repetidas, las dosis que producían una exposición comparable a la del intervalo terapéutico clínico provocaron una reducción de los parámetros de eritrocitos, cambios en la hemodinámica renal y aumento del potasio sérico en animales normotensos. Estos efectos, evitados mediante suplementación salina oral, no tienen significación clínica en el tratamiento de la hipertensión.

En ratas y perros se observó un aumento de la actividad de la renina plasmática y una hipertrofia/hiperplasia de las células yuxtaglomerulares renales. Estos cambios, que son también un efecto de clase de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y de otros antagonistas de los receptores de angiotensina II, no parecen tener significación clínica.

El azilsartán y el M-II atravesaron la placenta y se encontraron en el feto en ratas gestantes y fueron excretados en la leche de ratas lactantes. En los estudios de toxicidad para la reproducción no se observaron efectos en la fertilidad del macho o la hembra. No existen datos de un efecto teratógeno, si bien en estudios en animales se indicó cierto potencial de riesgo para el desarrollo postnatal de las crías, como un menor peso corporal, un ligero retraso en el desarrollo físico (retraso en la aparición de los incisivos, separación del pabellón auditivo, apertura de los ojos) y una mayor mortalidad.

El azilsartán y el M-II no mostraron datos de mutagenicidad, ni de actividad clastogénica relevante en los estudios *in vitro* ni tampoco datos de carcinogénesis en ratas y ratones.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Manitol (E 421)
Ácido fumárico (E 297)
Hidróxido sódico
Hidroxipropilcelulosa (E 463)
Croscarmelosa sódica
Celulosa microcristalina (E 460)
Estearato de magnesio (E 572)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.
Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Cajas que contienen blísteres de aluminio integrados con desecante.

Tamaños de envases:

Un blíster contiene 14 o 15 comprimidos.

14, 28, 30, 56, 90 o 98 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dinamarca

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/735/005 14 comprimidos

EU/1/11/735/006 28 comprimidos

EU/1/11/735/014 30 comprimidos

EU/1/11/735/007 56 comprimidos

EU/1/11/735/015 90 comprimidos

EU/1/11/735/008 98 comprimidos

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

7 de diciembre de 2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

Medicamento con autorización anulada

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ipreziv 80 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 80 mg de azilsartán medoxomilo (como potasio).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos redondos blancos o casi blancos de 9,6 mm de diámetro, grabados con la leyenda “ASL” en un lado y “80” en el otro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Ipreziv está indicado para el tratamiento de la hipertensión esencial en adultos.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis inicial recomendada es de 40 mg una vez al día. La dosis se puede elevar hasta un máximo de 80 mg una vez al día en pacientes cuya tensión arterial no se controle adecuadamente con la dosis más baja.

El efecto antihipertensivo casi máximo se pone de manifiesto al cabo de 2 semanas, alcanzándose los efectos máximos a las 4 semanas.

Si la tensión arterial no se controla de forma adecuada con Ipreziv en monoterapia, se puede conseguir una reducción adicional de la tensión arterial mediante la coadministración de Ipreziv con otros medicamentos antihipertensivos, incluidos diuréticos (como clortalidona e hidroclorotiazida) y bloqueantes de los canales de calcio (ver secciones 4.3, 4.4, 4.5 5.1).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

No es necesario ningún ajuste inicial de la dosis de Ipreziv en los pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2), aunque puede plantearse el uso de una dosis inicial de 20 mg en los pacientes de mayor edad (≥ 75 años), los cuales pueden presentar riesgo de hipotensión.

Insuficiencia renal

Se recomienda precaución en pacientes hipertensos con insuficiencia renal grave o terminal, dado que no existe experiencia del uso de Ipreziv en estos pacientes (ver secciones 4.4 y 5.2).

La hemodiálisis no elimina azilsartán de la circulación sistémica.

No es necesario ajustar la dosis de Ipreziv en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado Ipreziv en pacientes con insuficiencia hepática grave, por lo tanto no se recomienda su uso en ese grupo de pacientes (ver secciones 4.4 y 5.2).

Dado que la experiencia sobre el uso de Ipreziv en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada es limitada se recomienda monitorizar estrechamente y se debe considerar el uso de una dosis inicial de 20 mg (ver sección 5.2).

Pérdida de volumen intravascular

En pacientes con posible pérdida de volumen intravascular o hiponatremia (p. ej., pacientes que sufren vómitos, diarrea o que están tomando dosis altas de diuréticos), el uso de Ipreziv se debe iniciar bajo una estricta supervisión médica y se debe valorar el uso de dosis iniciales de 20 mg al día (ver sección 4.4).

Insuficiencia cardíaca

Se debe tener precaución en pacientes hipertensos con insuficiencia cardíaca congestiva dado que no se dispone de experiencia sobre el uso de Ipreziv en estos pacientes (ver sección 4.4).

Población de raza negra

No es necesario ningún ajuste de la dosis en la población de raza negra, si bien se observa una menor reducción de la tensión arterial que en la población de raza no negra (ver sección 5.1). Esto suele ser así con otros antagonistas de los receptores de angiotensina II (AT₁) e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Por lo tanto, en pacientes de raza negra puede ser necesario con una mayor frecuencia un incremento de la dosis de Ipreziv y el uso de terapias concomitantes para el control de la tensión arterial.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Ipreziv en niños y adolescentes de 0 a < 18 años.

No hay datos disponibles.

Forma de administración

Ipreziv se usa por vía oral y puede tomarse con o sin alimentos (ver sección 5.2).

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Segundo y tercer trimestre de embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).
- El uso concomitante de Ipreziv con medicamentos con aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver secciones 4.5 y 5.1)

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona

En pacientes cuyo tono vascular y cuya función renal dependen principalmente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (p. ej., pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal grave o estenosis de la arteria renal), el tratamiento con medicamentos que afectan a este sistema, como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o los antagonistas de los receptores de angiotensina II, ha estado asociado a hipotensión aguda, azotemia, oliguria o, raramente, insuficiencia renal aguda. No se puede descartar la posibilidad de efectos similares con Ipreziv.

Se debe tener precaución en los pacientes hipertensos con insuficiencia renal grave, insuficiencia cardiaca congestiva o estenosis de la arteria renal dado que no existe experiencia del uso de Ipreziv en esos pacientes (ver secciones 4.2 and 5.2).

Una disminución excesiva de la tensión arterial en pacientes con miocardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular isquémica puede provocar un infarto de miocardio o un ictus.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren (ver secciones 4.5 y 5.1).

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización estrecha y frecuente de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

Trasplante de riñón

En la actualidad no existe ninguna experiencia sobre el uso de Ipreziv en pacientes sometidos recientemente a un trasplante de riñón.

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado Ipreziv en pacientes con insuficiencia hepática grave y, por lo tanto, no se recomienda su uso en este grupo de pacientes (ver secciones 4.2 y 5.2).

Hipotensión en pacientes con pérdida de volumen o de sal

En los pacientes con pérdidas importantes de volumen o de sal (p. ej., pacientes que sufren vómitos, diarrea o que están tomando dosis altas de diuréticos) que inicien tratamiento con Ipreziv puede aparecer hipotensión sintomática. Los estados hipovolémicos se deben corregir antes de la administración de Ipreziv, o el tratamiento debe ser iniciado bajo estricta supervisión médica y se puede considerar una dosis inicial de 20 mg.

Hiperaldosteronismo primario

Los pacientes con hiperaldosteronismo primario generalmente no responden a los medicamentos antihipertensivos que actúan mediante la inhibición del sistema renina-angiotensina. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Ipreziv en esos pacientes.

Hiperpotasemia

Según la experiencia en el uso de otros medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona, el uso concomitante de Ipreziv con diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal con contenido de potasio u otros medicamentos que pueden aumentar los niveles de potasio (p. ej. heparina) puede producir un incremento del potasio sérico en pacientes hipertensos (ver sección 4.5). En los pacientes de edad avanzada, en pacientes con insuficiencia renal, en pacientes diabéticos y/o en pacientes con otras comorbilidades, el riesgo de hiperpotasemia está aumentado y, puede ser mortal. La monitorización de los niveles séricos de potasio se debe realizar según sea necesario.

Estenosis de la válvula aórtica, estenosis de la válvula mitral, miocardiopatía hipertrófica obstructiva

Se debe tener especial precaución en pacientes que sufren estenosis de la válvula aórtica o mitral o miocardiopatía hipertrófica obstructiva (MCHO).

Embarazo

No se debe iniciar ningún tratamiento con antagonistas de los receptores de la angiotensina II durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con los antagonistas de los receptores de la Angiotensina II, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, y si procede, se debe iniciar un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

Litio

Al igual que con otros antagonistas de los receptores de angiotensina II, no se recomienda la combinación de litio y Ipreziv (ver sección 4.5).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Uso concomitante no recomendado

Litio

Se han notificado casos de incrementos reversibles de las concentraciones de litio sérico y toxicidad del mismo durante el uso concurrente de litio e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Puede producirse un efecto similar con los antagonistas de los receptores de angiotensina II. Debido a la falta de experiencia en el uso concomitante de azilsartán medoxomilo y litio, no se recomienda esta combinación. En caso de que la combinación sea necesaria, se recomienda monitorizar cuidadosamente los niveles de litio sérico.

Precaución requerida con el uso concomitante

Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluidos inhibidores selectivos de la COX-2, ácido acetilsalicílico (> 3 g/día) y AINEs no selectivos

Cuando se administran antagonistas de los receptores de angiotensina II simultáneamente con AINEs (es decir, inhibidores selectivos de la COX-2, ácido acetilsalicílico (> 3 g/día) y AINEs no selectivos), se puede producir una atenuación del efecto antihipertensivo. Además, el uso concomitante de antagonistas de los receptores de angiotensina II y AINEs puede conllevar a un mayor riesgo en el deterioro de la función renal y a un aumento del potasio sérico. Por lo tanto, se recomienda una hidratación adecuada y una monitorización de la función renal al principio del tratamiento.

Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal con contenido de potasio y otras sustancias que pueden aumentar los niveles de potasio

El uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros medicamentos (p. ej., heparina) pueden aumentar los niveles de potasio. Se deben monitorizar los niveles séricos de potasio según lo necesario (ver sección 4.4).

Información adicional

Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren, se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

No se ha informado de ninguna interacción clínicamente significativa en los estudios sobre azilsartán medoxomilo o azilsartán administrado con amlodipino, antiácidos, clortalidona, digoxina, fluconazol, gliburida, ketoconazol, metformina o warfarina.

El azilsartán medoxomilo se hidroliza rápidamente a su metabolito activo mediante esterasas en el tracto gastrointestinal y/o durante la absorción del fármaco (ver sección 5.2). Los estudios *in vitro* indican que no son probables las interacciones basadas en esta inhibición de las esterasas.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se recomienda el uso de los antagonistas de los receptores de angiotensina II durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4).
Está contraindicado el uso de antagonistas de los receptores de angiotensina II durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (ver secciones 4.3 y 4.4).

No hay datos sobre el uso de Ipreziv en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina durante el primer trimestre del embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. Aunque no hay datos epidemiológicos específicos sobre el riesgo que conlleva la administración de antagonistas de los receptores de angiotensina II, pueden existir riesgos similares para este tipo de medicamentos. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con antagonistas de los receptores de angiotensina II, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con los antagonistas de los receptores de angiotensina II y, si procede, se debe iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a antagonistas de los receptores de angiotensina II durante el segundo y el tercer trimestre induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia) (ver sección 5.3).

Si se produce una exposición a antagonistas de los receptores de angiotensina II a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una prueba de ultrasonidos de la función renal y del cráneo.

Se debe monitorizar cuidadosamente a los lactantes cuyas madres hayan sido tratadas con antagonistas de los receptores de angiotensina II por si se produce hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4).

Lactancia

Puesto que no existe información relativa a la utilización de Ipreziv durante la lactancia, no se recomienda utilizar Ipreziv durante la lactancia y es preferible cambiar a un tratamiento cuyo perfil de seguridad durante lactancia sea mas conocido, especialmente en el caso de los recién nacidos a término y prematuros.

Fertilidad

No hay datos disponibles sobre el efecto de Ipreziv en la fertilidad humana. Los estudios no clínicos han demostrado que azilsartán no parece afectar la fertilidad en ratas macho o hembra (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

En base a sus propiedades farmacodinámicas es de esperar que azilsartán medoxomilo tenga una influencia insignificante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, cuando se toma cualquier antihipertensivo se debe tener en cuenta que, en ocasiones, puede producirse mareo o cansancio.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Ipreziv en dosis de 20, 40 u 80 mg ha sido evaluada en ensayos clínicos con pacientes tratados hasta 56 semanas. En esos ensayos clínicos, las reacciones adversas asociadas al tratamiento con Ipreziv fueron en su mayor parte leves o moderadas, con una incidencia total similar a la del placebo. La reacción adversa más frecuente fue el mareo. La incidencia de las reacciones adversas con Ipreziv no se vio afectada por el sexo, la edad ni la raza.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas basadas en los datos agrupados (dosis de 40 y 80 mg) se relacionan a continuación conforme al sistema de clasificación de órganos y de términos preferidos. Estas reacciones adversas están ordenadas por frecuencia, utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100, < 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000, < 1/100$); raras ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), incluidos informes aislados. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. En un ensayo controlado con placebo se observaron reacciones adversas con una frecuencia similar en la dosis de 20 mg y en las dosis de 40 y 80 mg de Ipreziv.

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Mareo
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Hipotensión
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes Poco frecuentes	Diarrea Náuseas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes Raras	Erupción, prurito Angioedema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Poco frecuentes	Espasmos musculares
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuentes	Fatiga Edema periférico
Exploraciones complementarias	Frecuentes Poco frecuentes	Aumento de la creatinfosfokinasa en sangre Aumento de la creatinina en sangre Aumento del ácido úrico en sangre / Hiperuricemia

Descripción de reacciones adversas descritas

Cuando se coadministró Ipreziv con clortalidona, aumentó la frecuencia de niveles de creatinina elevados y de hipotensión de poco frecuente a frecuente.

Cuando se coadministró Ipreziv con amlodipino, aumentó la frecuencia del edema periférico de poco frecuente a frecuente, aunque fue inferior a la frecuencia con amlodipino solo.

Exploraciones complementarias

Creatinina sérica

La incidencia de la elevación de la creatinina sérica después del tratamiento con Ipreziv fue similar a la del placebo en los ensayos con monoterapia aleatorizados controlados con placebo. La coadministración de Ipreziv con diuréticos, como clortalidona, dio lugar a una mayor incidencia de la elevación de la creatinina, una observación que coincide con otros antagonistas de los receptores de angiotensina II e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Las elevaciones de la creatinina sérica durante la coadministración de Ipreziv con diuréticos se asociaron a una mayor reducción de la presión arterial en comparación con la administración de un único medicamento. Muchas de esas elevaciones fueron transitorias o no progresivas mientras los sujetos seguían recibiendo el tratamiento. Tras la interrupción del tratamiento, la mayoría de las elevaciones que no se habían resuelto durante el tratamiento fueron reversibles, regresando los niveles de creatinina en la mayoría de los sujetos a sus valores iniciales o en torno a estos.

Ácido úrico

Se han observado pequeños incrementos medios del ácido úrico sérico con Ipreziv (10,8 µmol/l) en comparación con el placebo (4,3 µmol/l).

Hemoglobina y hematocrito

Se observaron pequeños descensos de la hemoglobina y el hematocrito (descenso medio en torno a 3 g/l y 1% del volumen respectivamente) en los ensayos de monoterapia controlados con placebo. Este efecto se observa también con otros inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Anexo V.

4.9 Sobredosis

Síntomas

Atendiendo a consideraciones farmacológicas, la principal manifestación de la sobredosis es probablemente la hipotensión sintomática y el mareo. Durante los ensayos clínicos controlados en sujetos sanos se administraron dosis de hasta 320 mg de Ipreziv una vez al día durante 7 días y fueron bien toleradas.

Tratamiento

Si se produce hipotensión sintomática, se debe instaurar un tratamiento de soporte y monitorizar las constantes vitales.

El azilsartán no se elimina por la diálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antagonistas de la Angiotensina II, monofármacos
Código ATC: C09CA09

Mecanismo de acción y efecto farmacodinámico

El azilsartán medoxomilo es un profármaco activo por vía oral, que se convierte rápidamente a su metabolito activo, azilsartán, el cual antagoniza de forma selectiva los efectos de la angiotensina II bloqueando su unión al receptor AT₁ en múltiples tejidos (ver sección 5.2). La angiotensina II es el

principal vasotensor del sistema renina-angiotensina, cuyos efectos incluyen la vasoconstricción, estimulación de la síntesis y la liberación de aldosterona, estimulación cardíaca y reabsorción renal de sodio.

El bloqueo del receptor AT₁ inhibe la respuesta reguladora negativa de la angiotensina II sobre la secreción de renina, pero el incremento resultante de la actividad de renina plasmática y los niveles de angiotensina II circulantes no superan el efecto antihipertensivo del azilsartán.

Hipertensión esencial

En siete ensayos doble ciego controlados se evaluó a un total de 5.941 pacientes (3.672 recibieron Ipreziv, 801 recibieron placebo y 1.468 recibieron el comparador activo). En total, el 51% de los pacientes eran hombres y el 26% eran mayores de 65 años (5% ≥ 75 años); el 67% eran blancos y el 19% eran de raza negra.

Ipreziv se comparó con placebo y con comparadores activos en dos ensayos aleatorizados, doble-ciego, de 6 semanas de duración. Las reducciones de la presión arterial en comparación con el placebo, basadas en la presión arterial media en 24 horas por monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) y en la determinación clínica de la presión arterial mínima se muestran en la siguiente tabla para ambos estudios. Además, Ipreziv 80 mg produjo una reducción significativamente mayor de la TAS que las dosis autorizadas más altas de olmesartán medoxomilo y valsartán.

	Placebo	Ipreziv 20 mg	Ipreziv 40 mg#	Ipreziv 80 mg#	OLM-M 40 mg#	Valsartán 320 mg#
Variable principal:						
TAS media en 24 horas: cambio medio de mínimos cuadrados desde el valor basal hasta la Semana 6 (mm Hg)						
Ensayo 1						
Cambio desde la basal	-1,4	-12,2 *	-13,5 *	-14,6 *†	-12,6	-
Ensayo 2						
Cambio desde la basal	-0,3	-	-13,4 *	-14,5 *†	-12,0	-10,2
Variable secundaria:						
TAS clínica: cambio medio de mínimos cuadrados desde el valor basal hasta la Semana 6 (mm Hg) (última observación considerada)						
Ensayo 1						
Cambio desde la basal	-2,1	-14,3 *	-14,5 *	-17,6 *	-14,9	-
Ensayo 2						
Cambio desde la basal	-1,8	-	-16,4 *†	-16,7 *†	-13,2	-11,3

OLM-M = olmesartán medoxomilo

* Diferencia significativa respecto al placebo a nivel de 0,05 dentro del marco del análisis por regresión múltiple.

† Diferencia significativa respecto al comparador o comparadores a nivel de 0,05 dentro del marco del análisis por regresión múltiple.

Dosis máxima alcanzada en el estudio 2. La dosis se incrementó a la fuerza en la Semana 2 de 20 a 40 mg y de 40 a 80 mg en el caso de Ipreziv, y de 20 a 40 mg y de 160 a 320 mg, respectivamente, en el caso del olmesartán medoxomilo y el valsartán

En estos dos ensayos los efectos adversos clínicamente importantes y más frecuentes incluyeron mareo, cefalea y dislipidemia. En los casos de Ipreziv, olmesartán medoxomilo y valsartán, se observó mareo con una incidencia del 3,0%, 3,3% y 1,8%, cefalea con 4,8%, 5,5% y 7,6% y dislipidemia con 3,5%, 2,4% y 1,1%, respectivamente.

En los ensayos con un comparador activo, ya fuera valsartan o ramipril, el efecto reductor de la presión arterial con Ipreziv se mantuvo durante el tratamiento a largo plazo. Ipreziv presentó menor incidencia de tos (1,2%) que ramipril (8,2%).

El efecto antihipertensivo de Ipreziv se produjo en las 2 primeras semanas de administración, alcanzándose el pleno efecto al cabo de 4 semanas. El efecto de reducción de la tensión arterial de Ipreziv se mantuvo también a lo largo del intervalo de administración de 24 horas. Los índices valle-pico corregidos con placebo de la TAS y TAD fueron aproximadamente del 80% o superiores.

No se observó hipertensión de rebote tras la interrupción brusca de la terapia con Ipreziv al cabo de 6 meses de tratamiento.

No se observaron diferencias globales en la seguridad y la efectividad entre los pacientes de edad avanzada y los pacientes más jóvenes, si bien no se puede descartar una mayor sensibilidad a los efectos de reducción de la tensión arterial en algunas personas de edad avanzada (ver sección 4.2). Al igual que en el caso de otros antagonistas de los receptores de angiotensina II e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, el efecto antihipertensivo fue menor en los pacientes de raza negra (normalmente una población baja en renina).

La coadministración de Ipreziv 40 y 80 mg con un bloqueante de los canales de calcio (amlodipino) o un diurético de tipo tiazida (clortalidona) produjo una reducción adicional de la tensión arterial en comparación con el otro antihipertensivo sólo. Los efectos adversos dependientes de la dosis, tales como mareo, hipotensión y elevación de la creatinina sérica, fueron más frecuentes en el caso de la coadministración con un diurético en comparación con Ipreziv solo, mientras que la hipopotasemia fue menos frecuente en comparación con el diurético solo.

Actualmente no se conocen los efectos beneficiosos de Ipreziv en la mortalidad y la morbilidad cardiovascular ni el daño a los órganos diana.

Efecto en la repolarización cardíaca

Se llevó a cabo un ensayo completo de QT/QTc para evaluar el potencial de Ipreziv de prolongar el intervalo QT/QTc en sujetos sanos. No hubo evidencia de prolongación de QT/QTc con una dosis de 320 mg de Ipreziv.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Ipreziv en uno o más grupos de la población pediátrica en hipertensión (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

Información adicional

Dos grandes estudios aleatorizados y controlados (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) y VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) han estudiado el uso de la combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina con un antagonista de los receptores de angiotensina II.

ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular o diabetes mellitus tipo 2, acompañada con evidencia de daño en los órganos diana. VA NEPHRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.

Estos estudios no mostraron ningún beneficio significativo sobre la mortalidad y los resultados renales y/o cardiovasculares, en cuanto se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, daño renal agudo y/o hipotensión, comparado con la monoterapia. Dada la similitud de sus propiedades farmacológicas, estos resultados también resultan apropiados para otros inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II.

En consecuencia, no se deben utilizar de forma concomitantes los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskiren a una terapia estándar con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista de los receptores de angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio se dio por finalizado prematuramente a raíz de un aumento en el riesgo de resultados adversos. La muerte por causas cardiovasculares y los ictus fueron ambos numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskiren que en el grupo de placebo, y se notificaron acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskiren que en el de placebo.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Tras su administración oral, azilsartán medoxomilo se hidroliza rápidamente en su metabolito activo, azilsartán, en el tracto gastrointestinal y/o durante la absorción. Basándose en estudios *in vitro*, la carboximetilenobutenolida está involucrada en la hidrólisis en el intestino y en el hígado. Además las esterasas plasmáticas están implicadas en la hidrólisis de azilsartán medoxomilo a azilsartán.

Absorción

La biodisponibilidad oral absoluta estimada del azilsartán medoxomilo basada en los niveles plasmáticos del azilsartán es aproximadamente del 60%. Tras la administración oral de azilsartán medoxomilo, la concentración plasmática máxima (C_{max}) de azilsartán se alcanza en 1,5 a 3 horas. Los alimentos no afectan a la biodisponibilidad del azilsartán (ver sección 4.2).

Distribución

El volumen de distribución del azilsartán es de 16 litros aproximadamente. El azilsartán se une en gran medida a las proteínas plasmáticas (> 99%), principalmente a la albúmina sérica. La unión a proteínas plasmáticas es constante aún con concentraciones de azilsartán muy por encima del nivel alcanzado con las dosis recomendadas.

Biotransformación

El azilsartán se metaboliza en dos metabolitos principales: el metabolito mayor en plasma se forma por *O*-desalquilación y se denomina metabolito M-II, y el metabolito menor se forma por descarboxilación y se denomina M-I. La exposición sistémica a los metabolitos mayor y menor en el ser humano fue aproximadamente del 50% y de menos del 1% de la del azilsartán, respectivamente. El M-I y el M-II no contribuyen a la actividad farmacológica de Ipreziv. La principal enzima responsable del metabolismo del azilsartán es el CYP2C9.

Eliminación

Tras una dosis oral de azilsartán medoxomilo marcado con ^{14}C , cerca del 55% de la radioactividad se recuperó en las heces y cerca del 42% en la orina, con un 15% de la dosis excretado en la orina como azilsartán. La semivida de eliminación del azilsartán es de unas 11 horas y el aclaramiento renal es de 2,3 ml/min aproximadamente. El estado estacionario de azilsartán se alcanza a los 5 días y no se produce su acumulación en plasma con la administración diaria repetida.

Linealidad/no linealidad

La proporcionalidad de la dosis de azilsartán se estableció tras la administración única o múltiple de dosis de azilsartán medoxomilo entre 20 mg a 320 mg.

Características en grupos de pacientes específicos

Población pediátrica

No se ha estudiado la farmacocinética del azilsartán en niños menores de 18 años.

Pacientes de edad avanzada

La farmacocinética del azilsartán no difiere significativamente entre los pacientes jóvenes (edades de 18-45 años) y pacientes de edad avanzada (edades de 65-85 años).

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, la exposición total al azilsartán (AUC) aumentó en +30%, +25% y +95%. No se observó incremento (+5%) en los pacientes con enfermedad renal en fase final sometidos a diálisis. No obstante, no existe una experiencia clínica en estos pacientes con deterioro renal grave o enfermedad renal en fase terminal (ver sección 4.2). La hemodiálisis no elimina el azilsartán de la circulación sistémica.

Insuficiencia hepática

La administración de Ipreziv hasta 5 días en sujetos con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) o moderada (Child-Pugh B) produjo un ligero aumento de la exposición al azilsartán (aumento de 1,3 a 1,6 veces en el AUC) (ver sección 4.2). No se ha estudiado Ipreziv en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Sexo

La farmacocinética del azilsartán no difiere significativamente entre el hombre y la mujer. No es necesario ningún ajuste de la dosis en función del sexo.

Raza

La farmacocinética del azilsartán no difiere significativamente entre la población blanca y negra. No es necesario ningún ajuste de la dosis en función de la raza.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios preclínicos sobre seguridad se examinó la toxicidad de dosis repetidas, toxicidad en la reproducción, mutagenicidad y carcinogénesis del azilsartán medoxomilo y el M-II, su principal metabolito humano.

En los estudios de toxicidad de dosis repetidas, las dosis que producían una exposición comparable a la del intervalo terapéutico clínico provocaron una reducción de los parámetros de eritrocitos, cambios en la hemodinámica renal y aumento del potasio sérico en animales normotensos. Estos efectos, evitados mediante suplementación salina oral, no tienen significación clínica en el tratamiento de la hipertensión.

En ratas y perros se observó un aumento de la actividad de la renina plasmática y una hipertrofia/hiperplasia de las células yuxtaglomerulares renales. Estos cambios, que son también un efecto de clase de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y de otros antagonistas de los receptores de angiotensina II, no parecen tener significación clínica.

El azilsartán y el M-II atravesaron la placenta y se encontraron en el feto en ratas gestantes y fueron excretados en la leche de ratas lactantes. En los estudios de toxicidad para la reproducción no se observaron efectos en la fertilidad del macho o la hembra. No existen datos de un efecto teratógeno, si bien en estudios en animales se indicó cierto potencial de riesgo para el desarrollo postnatal de las crías, como un menor peso corporal, un ligero retraso en el desarrollo físico (retraso en la aparición de los incisivos, separación del pabellón auditivo, apertura de los ojos) y una mayor mortalidad.

El azilsartán y el M-II no mostraron datos de mutagenicidad, ni de actividad clastogénica relevante en los estudios *in vitro* ni tampoco datos de carcinogénesis en ratas y ratones.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Manitol (E 421)
Ácido fumárico (E 297)
Hidróxido sódico
Hidroxipropilcelulosa (E 463)
Croscarmelosa sódica
Celulosa microcristalina (E 460)
Estearato de magnesio (E 572)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.
Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Cajas que contienen blísteres de aluminio integrados con desecante.

Tamaños de envases:

Un blíster contiene 14 o 15 comprimidos.

14, 28, 30, 56, 90 o 98 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dinamarca

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/735/016 14 comprimidos

EU/1/11/735/009 28 comprimidos

EU/1/11/735/017 30 comprimidos

EU/1/11/735/010 56 comprimidos

EU/1/11/735/018 90 comprimidos

EU/1/11/735/011 98 comprimidos

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

7 de diciembre de 2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

Medicamento con autorización anulada

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Takeda Ireland Ltd.
Bray Business Park
Kilruddery
Co Wicklow
Irlanda

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará informes periódicos de seguridad para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD), prevista en el artículo 107 ter, (párrafo 7), de la Directiva 2001/83/CE y publicados en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

Medicamento con autorización anulada

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

Medicamento con autorización anulada

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Caja

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ipreziv 20 mg comprimidos
azilsartán medoxomilo

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 20 mg de azilsartán medoxomilo (como potasio)

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

14 comprimidos
28 comprimidos
30 comprimidos
56 comprimidos
90 comprimidos
98 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dinamarca

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Ipreziv 20 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

Blíster

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ipreziv 20 mg comprimidos
azilsartán medoxomilo

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Logotipo de Takeda

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Caja

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ipreziv 40 mg comprimidos
azilsartán medoxomilo

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 40 mg de azilsartán medoxomilo (como potasio)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

14 comprimidos
28 comprimidos
30 comprimidos
56 comprimidos
90 comprimidos
98 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dinamarca

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Ipreziv 40 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

Blíster

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ipreziv 40 mg comprimidos
azilsartán medoxomilo

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Logotipo de Takeda

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Caja

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ipreziv 80 mg comprimidos
azilsartán medoxomilo

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 80 mg de azilsartán medoxomilo (como potasio)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

14 comprimidos
28 comprimidos
30 comprimidos
56 comprimidos
90 comprimidos
98 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dinamarca

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Ipreziv 80 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

Blíster

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ipreziv 80 mg comprimidos
azilsartán medoxomilo

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Logotipo de Takeda

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Medicamento con autorización anulada

Medicamento con autorización anulada

B. PROSPECTO

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

IPREZIV 20 MG COMPRIMIDOS

IPREZIV 40 MG COMPRIMIDOS

IPREZIV 80 MG COMPRIMIDOS

azilsartán medoxomilo

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Ipreziv y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Ipreziv
3. Cómo tomar Ipreziv
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Ipreziv
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Ipreziv y para qué se utiliza

Ipreziv contiene un principio activo llamado azilsartán medoxomilo y pertenece a una clase de medicamentos llamados antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARAI). La angiotensina II es una sustancia que se produce de forma natural en el cuerpo y que provoca la contracción de los vasos sanguíneos, aumentando así la tensión arterial. Ipreziv bloquea este efecto de manera que los vasos sanguíneos se relajan, lo que ayuda a reducir la tensión arterial.

Este medicamento se utiliza para tratar la tensión arterial alta (hipertensión esencial) en pacientes adultos (mayores de 18 años).

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Ipreziv

NO tome Ipreziv si

- es **alérgico** (hipersensible) al azilsartán medoxomilo o a cualquiera de los demás componentes de Ipreziv (ver sección 6).
- **está embarazada de más de 3 meses.** (También es mejor evitar tomar Ipreziv al inicio del embarazo; ver sección embarazo).
- tiene diabetes mellitus o insuficiencia renal y le están tratando con un medicamento para bajar la presión arterial que contiene **aliskiren**.

Advertencias y precauciones

Antes de tomar o mientras está tomando Ipreziv, comuníquese a su médico si:

- tiene problemas renales
- está siendo tratado con diálisis o ha sido sometido a un trasplante de riñón recientemente.
- padece una enfermedad hepática grave
- tiene problemas de corazón (como insuficiencia cardíaca o ataque cardíaco reciente)
- ha sufrido alguna vez un ictus
- tiene la tensión arterial baja o siente mareos o vahídos
- vomita, ha sufrido vómitos intensos recientemente o sufre diarrea
- presenta un nivel elevado de potasio en la sangre
- padece una enfermedad de la glándula suprarrenal llamada hiperaldosteronismo primario
- le han dicho que padece un estrechamiento de las válvulas del corazón (llamado “estenosis de la válvula aórtica o mitral”) o que el espesor de su músculo cardíaco presenta un incremento anómalo (llamado “miocardiopatía hipertrófica obstructiva”)
- está tomando alguno de los siguientes medicamentos utilizados para tratar la presión arterial alta (hipertensión):
 - o un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) (por ejemplo enalapril, lisinopril, ramipril), en particular si sufre problemas renales relacionados con la diabetes.
 - o aliskiren

Puede que su médico le controle la función renal, la presión arterial y los niveles de electrolitos en la sangre (por ejemplo, potasio), a intervalos regulares.

Ver también la información bajo el encabezado “No tome Ipreziv”.

Debe informar a su médico si cree que está embarazada (o si planea quedarse embarazada). No se recomienda utilizar Ipreziv al inicio del embarazo y EN NINGÚN CASO se debe administrar a partir del tercer mes de embarazo porque puede causar daños graves a su bebé cuando se administra a partir de ese momento (ver sección embarazo).

Al igual que todos los demás medicamentos antagonistas de los receptores de la angiotensina II, azilsartán medoxomilo puede ser menos eficaz en la reducción de la tensión arterial en los pacientes de raza negra.

Niños y adolescentes

No existe experiencia sobre el uso de Ipreziv en niños o adolescentes menores de 18 años. Por lo tanto, no se debe administrar Ipreziv a niños o adolescentes.

Toma de Ipreziv con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluidos los adquiridos sin receta.

Ipreziv puede afectar al modo de acción de otros medicamentos y algunos medicamentos pueden tener efecto en Ipreziv.

En particular, informe a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- Litio (un medicamento usado para los problemas de salud mental)
- Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), como ibuprofeno, diclofenaco o celecoxib (medicamentos usados para aliviar el dolor y la inflamación)
- Aspirina (ácido acetilsalicílico) si está tomando más de 3 g al día (medicamento usado para aliviar el dolor y la inflamación)
- Medicamentos que aumentan la cantidad de potasio en la sangre; estos incluyen suplementos de potasio, medicamentos ahorradores de potasio (ciertos diuréticos) o sustitutos de la sal con contenido de potasio
- Heparina (un medicamento usado para diluir la sangre)
- Diuréticos

- Aliskiren u otros medicamentos usados para reducir la tensión arterial (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas de los receptores de angiotensina II, tales como enalapril, lisinopril, ramipril o valsartán, telmisartán, irbesartán).

Puede que su médico deba modificar su dosis y/o tomar otras precauciones si está tomando un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o aliskiren (ver también la información bajo los encabezados “No tome Ipreziv” y “Advertencias y precauciones”).

Embarazo y lactancia

Embarazo

Debe informar a su médico si cree que está embarazada (o si planea quedarse embarazada). Por lo general, su médico le aconsejará que deje de tomar Ipreziv antes de quedarse embarazada o tan pronto como se quede embarazada, y le recomendará tomar otro medicamento en lugar de Ipreziv.

No se recomienda utilizar Ipreziv al inicio del embarazo y EN NINGÚN CASO se debe administrar a partir del tercer mes de embarazo, ya que puede causar daños graves a su bebé cuando se administra a partir de ese momento.

Lactancia

Informe a su médico si va a iniciar o está en periodo de lactancia puesto que no se recomienda utilizar Ipreziv durante la lactancia. Su médico puede elegir otro tratamiento para usted que sea más adecuado si quiere dar el pecho, especialmente a recién nacidos a término o prematuros.

Conducción y uso de máquinas

No es probable que Ipreziv tenga un efecto sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Sin embargo, algunas personas pueden sentirse cansadas o mareadas cuando toman Ipreziv y si le ocurre esto, no conduzca ni utilice herramientas o máquinas.

3. Cómo tomar Ipreziv

Siga exactamente las instrucciones de administración de Ipreziv indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas. Es importante seguir tomando Ipreziv cada día.

Ipreziv es para uso oral. Tome el comprimido con abundante agua.

Puede tomar Ipreziv con o sin alimentos.

- La dosis inicial habitual es de 40 mg una vez al día. Su médico podrá aumentar esa dosis hasta un máximo de 80 mg una vez al día dependiendo de la respuesta de la tensión arterial.
- En pacientes de edad muy avanzada, por ejemplo (mayores de 75 años), es posible que su médico recomiende una dosis inicial menor, de 20 mg una vez al día.
- Si usted sufre una enfermedad del hígado leve o moderada, es posible que su médico recomiende una dosis inicial menor, de 20 mg una vez al día.
- En pacientes que han perdido líquido corporal recientemente, p. ej. a causa de vómitos o diarrea o por tomar diuréticos, es posible que su médico recomiende una dosis inicial menor, de 20 mg una vez al día.
- Si usted sufre de alguna otra enfermedad concomitante, tal como enfermedad renal o insuficiencia cardiaca su médico decidirá cual es la dosis inicial más adecuada.

En un periodo de 2 semanas desde el inicio del tratamiento se producirá una reducción medible de la tensión arterial y el efecto completo de la dosis se observará en 4 semanas.

Si toma más Ipreziv del que debiera

Si toma demasiados comprimidos o si otra persona toma su medicamento, contacte con su médico inmediatamente. Es posible que se sienta débil o mareado si toma más de lo que debiera.

Si olvidó tomar Ipreziv

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Simplemente tome la siguiente dosis a la hora habitual.

Si interrumpe el tratamiento con Ipreziv

Si interrumpe el tratamiento con Ipreziv, es posible que su tensión arterial vuelva a subir. Por lo tanto, no deje de tomar Ipreziv sin consultar antes con su médico cuáles son las opciones de tratamiento alternativas.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, Ipreziv puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

DEJE de tomar Ipreziv y consulte con un médico inmediatamente si sufre alguna de las siguientes reacciones alérgicas, que ocurren raramente (en menos de 1 de cada 1.000 personas):

- Dificultad para respirar, o tragar, o inflamación de la cara, labios, lengua y/o garganta (angioedema)
- Picor de la piel con bultos.

Otros posibles efectos adversos:

Efectos adversos frecuentes que afectan a menos de 1 de cada 10 personas:

- Mareo
- Diarrea
- Aumento de la creatinfosfokinasa en sangre (un indicador de daño muscular).

Efectos adversos poco frecuentes que afectan a menos de 1 de cada 100 personas:

- Tensión arterial baja, que puede hacerle sentir débil o mareado
- Sensación de cansancio
- Inflamación de las manos, tobillos o pies (edema periférico)
- Erupción cutánea, picor
- Náuseas
- Espasmos musculares
- Aumento de la creatinina sérica en la sangre (un indicador de la función renal)
- Aumento del ácido úrico en sangre (un indicador de la función renal).

Efectos adversos raros que afectan a menos de 1 de cada 1.000 personas:

- Cambios en los resultados de los análisis de sangre, incluido un descenso de los niveles de una proteína en los glóbulos rojos (hemoglobina).

Cuando Ipreziv se toma con clortalidona (un diurético), se han observado con frecuencia (en menos de 1 de cada 10 usuarios) niveles más altos de ciertas sustancias químicas en la sangre (como la creatinina), que son indicadores de la función renal, y también es frecuente la tensión arterial baja.

La inflamación de las manos, tobillos o pies es más frecuente (en menos de 1 de cada 10 usuarios) cuando se toma Ipreziv con amlodipino (un bloqueante de los canales de calcio para tratar la hipotensión) que cuando se toma Ipreziv solo (menos de 1 de cada 100 usuarios). La frecuencia de este efecto es mayor cuando se toma amlodipino solo.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Anexo V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Ipreziv

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice Ipreziv después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conserve Ipreziv en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad. Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Ipreziv

- El **principio activo** es azilsartán medoxomilo (como potasio) 20 mg, 40 mg o 80 mg
- Los **demás componentes** son manitol, ácido fumárico, hidróxido sódico, hidroxipropilcelulosa, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina y estearato de magnesio.

Aspecto del producto y contenido del envase

Ipreziv son comprimidos redondos blancos grabados con la leyenda “ASL” en un lado y “20”, “40” u “80” en el otro.

Ipreziv se dispensa en blísteres, cada uno de los cuales contiene 14 o 15 comprimidos, dentro de cajas que contienen:

- 14, 28, 30, 56, 90 o 98 comprimidos en el caso de los comprimidos de 20 mg
- 14, 28, 30, 56, 90 o 98 comprimidos en el caso de los comprimidos de 40 mg
- 14, 28, 30, 56, 90 o 98 comprimidos en el caso de los comprimidos de 80 mg

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización:

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

Responsable de la fabricación:

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: 0800 825 3325

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

Takeda Farmacéutica España S.A.
Tel: +34 91 714 99 00

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

Takeda Italia Farmaceutici SpA
Tel: +39 06 5026 01

Κύπρος

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

Latvija

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

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
takeda-belgium@takeda.com

Magyarország

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

Malta

Takeda Italia Farmaceutici SpA
Tel: +39 06 5026 01

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Takeda 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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

Medicamento con autorización anulada