

DODATAK I
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Ipreziv 20 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 20 mg azilsartanmedoksomila (u obliku kalijeve soli).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Bijele do gotovo bijele okrugle tablete promjera 6,0 mm, s utisnutim "ASL" na jednoj strani i "20" na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Ipreziv je indiciran za liječenje esencijalne hipertenzije u odraslih.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena početna doza je 40 mg jedanput na dan. Doza se može povisiti na najviše 80 mg jedanput na dan u bolesnika čiji se krvni tlak ne može kontrolirati nižom dozom na odgovarajući način.

Gotovo najjači antihipertenzivni učinak postaje vidljiv nakon 2 tjedna, a najjači učinci postižu se nakon 4 tjedna.

Ako se krvni tlak ne može na odgovarajući način kontrolirati samo Iprezivom, dodatno sniženje krvnog tlaka može se postići istovremenom primjenom Ipreziva s drugim antihipertenzivnim lijekovima, uključujući diuretike (kao što su klortalidon i hidroklorotiazid) i blokatore kalcijevih kanala (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

Posebne populacije

Starije osobe (u dobi od 65 ili više godina)

Nije potrebna prilagodba doze Ipreziva u početku liječenja starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2), iako se u vrlo starih bolesnika (≥ 75 godina) u kojih može postojati rizik od hipotenzije može razmotriti 20 mg kao početna doza.

Oštećenje funkcije bubrega

Potreban je oprez u bolesnika s hipertenzijom i teškim oštećenjem funkcije bubrega ili završnim stadijem bubrežne bolesti, jer nema iskustva s primjenom Ipreziva u tih bolesnika (vidjeti dio 4.4 i 5.2). Hemodijalizom se azilsartan ne može ukloniti iz sistemske cirkulacije.

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

Ipreziv nije ispitan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre te se stoga ne preporučuje njegova primjena u te skupine bolesnika (vidjeti dio 4.4 i 5.2).

Budući je iskustvo s primjenom Ipreziva u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre ograničeno, preporučuje se pažljiv nadzor tih bolesnika, a može se razmotriti i primjena 20 mg kao početne doze (vidjeti dio 5.2).

Smanjen intravaskularni volumen

Bolesnicima u kojih može biti smanjen intravaskularni volumen ili im može nedostajati elektrolita (npr. bolesnici koji povraćaju, imaju proljev ili uzimaju visoke doze diuretika), Ipreziv treba početi primjenjivati uz strogi medicinski nadzor, a može se razmotriti i primjena 20 mg kao početne doze (vidjeti dio 4.4).

Zatajenje srca

Potreban je oprez u bolesnika s hipertenzijom i kongestivnim zatajenjem srca, jer ne postoji iskustvo s primjenom Ipreziva u ovih bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Crna populacija

Nije potrebna prilagodba doze u populacije crne rase, iako su opažena sniženja krvnog tlaka manja nego u drugih populacija (vidjeti dio 5.1). To općenito vrijedi i za druge antagoniste receptora angiotenzina II (AT₁) i inhibitore angiotenzin-konvertirajućeg enzima. Posljedično tome, za kontrolu krvnog tlaka u bolesnika crne rase može biti potrebno postupno povećavati dozu Ipreziva i istovremeno davati dodatnu terapiju.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Ipreziva u djece i adolescenata u dobi od 0 do < 18 godina još nisu ustanovljene.

Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Iprezivje namijenjen za peroralnu primjenu i može se uzimati s hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2).

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari.
- Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dio 4.4 i 4.6).
- Istodobna primjena Ipreziv s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Aktivirani renin-angiotenzin-aldosteronski sustav

U bolesnika čiji krvožilni tonus i funkcija bubrega ovise pretežno o djelovanju renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (npr. bolesnici s kongestivnim zatajenjem srca, teškim oštećenjem funkcije bubrega ili stenozom bubrežne arterije), liječenje lijekovima koji utječu na taj sustav, poput inhibitora angiotenzin-konvertirajućeg enzima i antagonista receptora angiotenzina II, povezuje se s akutnom hipotenzijom, azotemijom, oligurijom i, u rijetkim slučajevima, zatajenjem funkcije bubrega. Ne može se isključiti mogućnost da Ipreziv ima slične učinke.

Potreban je oprez u preosjetljivih bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega, kongestivnim zatajenjem srca ili stenozom bubrežne arterije, jer ne postoji iskustvo s primjenom Ipreziva u tih bolesnika (vidjeti dio 4.2 i 5.2).

Preveliko sniženje krvnog tlaka u bolesnika s ishemijskom kardiomiopatijom ili ishemijskom cerebrovaskularnom bolešću može dovesti do infarkta miokarda ili moždanog udara.

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

Presadivanje bubrega

Trenutno nema iskustva s primjenom Ipreziva u bolesnika kojima je nedavno presađen bubreg.

Oštećenje funkcije jetre

Ipreziv nije ispitan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre i stoga se njegova primjena ne preporučuje u ove skupine bolesnika (vidjeti dio 4.2 i 5.2).

Hipotenzija u bolesnika sa smanjenim volumenom i/ili nedostatkom elektrolita

Bolesnici s izrazito smanjenim volumenom i/ili nedostatkom elektrolita (npr. bolesnika koji povraćaju, imaju proljev ili uzimaju visoke doze diuretika) u početku liječenja Iprezivom mogu razviti simptomatsku hipotenziju. Prije primjene Ipreziva treba korigirati hipovolemiju ili liječenje treba započeti pod strogim medicinskim nadzorom te razmotriti davanje početne doze od 20 mg.

Primarni hiperaldosteronizam

Bolesnici s primarnim hiperaldosteronizmom općenito neće imati terapijski dogovor na antihipertenzivne lijekove koji djeluju putem inhibicije reninsko-angiotenzinskog sustava. Stoga se ne preporučuje primjena Ipreziva u tih bolesnika.

Hiperkalemija

Na temelju iskustva s primjenom drugih lijekova koji utječu na renin-angiotenzin-aldosteronski sustav, istovremena primjena Ipreziva s diureticima koji čuvaju kalij, nadomjescima kalija, zamjenskim solima koje sadrže kalij ili drugim lijekovima koji mogu povišiti razine kalija (npr. heparin) može dovesti do povećanja kalija u serumu u bolesnika s hipertenzijom (vidjeti dio 4.5). U starijih bolesnika, bolesnika s bubrežnom insuficijencijom, bolesnika sa šećernom bolešću i/ili bolesnika s istovremeno prisutnim drugim bolestima, povećan je rizik od hiperkalemije, koja može imati smrtni ishod. Kalij treba pratiti prema potrebi.

Aortalna i mitralna stenoza, opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Indiciran je poseban oprez u bolesnika koji boluju od aortalne ili mitralne stenoze ili hipertrofične opstruktivne kardiomiopatije.

Trudnoća

Ne smije se započeti s primjenom antagonista receptora angiotenzina II tijekom trudnoće. Osim ako se nastavak terapije antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću trebaju zamijeniti terapiju drugim lijekovima za čiji je sigurnosni profil ustanovljeno da se mogu uzimati tijekom trudnoće. Kad se dijagnosticira trudnoća, liječenje antagonistima receptora angiotenzina II treba odmah prekinuti te, ako je to prikladno, započeti s alternativnom terapijom (vidjeti dio 4.3 i 4.6).

Litij

Kao i za druge antagoniste receptora angiotenzina II, ne preporučuje se kombinacija litija i Ipreziva (vidjeti dio 4.5).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Lijekovi čija se istovremena primjena ne preporučuje

Litij

Tijekom istovremene primjene litija i inhibitora angiotenzin-konvertirajućeg inhibitora zabilježena su reverzibilna povećanja koncentracije litija. Sličan učinak može nastati i s antagonistima receptora angiotenzina II. Ta se kombinacija ne preporučuje zbog toga što nema iskustva s istovremenom primjenom azilsartanmedoksomila i litija. Ako se ta kombinacija smatra neophodnom, preporučuje se pažljivo pratiti razine litija u serumu.

Lijekovi čija istovremena primjena zahtijeva oprez

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL), uključujući selektivne COX-2 inhibitore, acetilsalicilnu kiselinu (> 3 g na dan) i neselektivne NSAIL

Kad se antagonisti receptora angiotenzina II primjenjuju istovremeno s NSAIL (npr. selektivnim COX-2 inhibitorima, acetilsalicilnom kiselinom (> 3 g na dan) i neselektivnim NSAIL), može doći do slabljenja antihipertenzivnog učinka. Nadalje, istovremena primjena antagonista receptora angiotenzina II i NSAIL može dovesti do povećanog rizika od pogoršanja funkcije bubrega i povećanja razine kalija u serumu. Stoga se preporučuje primjerena hidracija i praćenje funkcije bubrega na početku liječenja.

Diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija, zamjenske soli koje sadrže kalij i druge tvari koje mogu povišiti razine kalija

Istovremena primjena diuretika koji štede kalij, nadomjestaka kalija, zamjenskih soli koje sadrže kalij ili drugih lijekova (npr. heparina) može povišiti razine kalija. Kalij u serumu treba pratiti prema potrebi (vidjeti dio 4.4).

Dodatne informacije

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

U ispitivanjima nisu zabilježene klinički značajne interakcije azilsartanmedoksomila ili azilsartana kad se davao s amlodipinom, antacidima, klortalidonom, digoksinom, flukonazolom, gliburidom, ketokonazolom, metforminom i varfarinom.

Azilsartanmedoksomil brzo se hidrolizira do djelatnog oblika azilsartana zbog esteraza u gastrointestinalnom traktu i/ili tijekom apsorpcije lijeka (vidjeti dio 5.2). *In vitro* ispitivanja pokazuju da je mala vjerojatnost interakcija na temelju inhibicije esteraza.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne preporučuje se primjena antagonista receptora angiotenzina II tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4).

Primjena antagonista receptora angiotenzina II kontraindicirana je tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.3 i 4.4).

Nema podataka o primjeni Ipreziva u trudnica. Ispitivanja u životinja pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Epidemiološki dokazi u pogledu rizika teratogenosti nakon izlaganja inhibitorima angiotenzin-konvertirajućeg enzima tijekom prvog tromjesečja trudnoće nisu konačni; međutim, ne može se isključiti malo povećanje rizika. Iako nema kontroliranih epidemioloških podataka o riziku primjene antagonista receptora angiotenzina II, mogu postojati slični rizici za cijelu klasu lijekova. Osim ako se nastavak terapije antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra neophodnim, potrebno ih je zamijeniti drugim antihipertenzivnim liječenjem s ustanovljenim profilom sigurnosti primjene u trudnoći. Kad se dijagnosticira trudnoća, liječenje antagonistima receptora angiotenzina II treba odmah prekinuti i, po potrebi, početi s terapijom alternativnim lijekovima.

Poznato je da izlaganje terapiji antagonistima receptora angiotenzina II tijekom drugog ili trećeg tromjesečja ima fetotoksično djelovanje u ljudi (smanjenu funkciju bubrega, oligohidramnion, zakašniju osifikaciju lubanje) i toksično djelovanje na novorođenčad (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalemija) (vidjeti dio 5.3).

Ukoliko je do izloženosti antagonistima receptora angiotenzina II došlo nakon drugog tromjesečja trudnoće, preporučuje se ultrazvučni pregled funkcije bubrega i lubanje.

Dojenčad čije majke uzimaju antagoniste receptora angiotenzina II treba pažljivo nadzirati zbog hipotenzije (vidjeti dio 4.3 i 4.4).

Dojenje

Budući da nema dostupnih informacija o primjeni Ipreziva tijekom dojenja, ne preporučuje se primjena Ipreziva i prednost se daje alternativnim liječenjima s ustanovljenim profilom sigurnosti primjene tijekom dojenja, osobito kad se doji novorođenče ili nedonošče.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o učinku Ipreziva na plodnost u ljudi. Neklinička ispitivanja pokazala su da azilsartan nema vidljivih učinaka na plodnost u mužjaka i ženki štakora (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Očekuje se da će azilsartanmedoksomil, na temelju njegovih farmakodinamičkih svojstava, imati zanemariv utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Međutim, kad se uzimaju bilo koji antihipertenzivi, potrebno je uzeti u obzir da povremeno mogu nastati omaglica i umor.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost Ipreziva u dozama 20, 40 ili 80 mg ispitana je u kliničkim ispitivanjima u bolesnika koji su bili liječeni do 56 tjedana. U tim su kliničkim ispitivanjima nuspojave povezane s liječenjem Iprezivom bile uglavnom blage do umjerene, uz ukupnu incidenciju sličnu onoj uz placebo. Najčešća nuspojava bila je omaglica. Spol, dob i rasa nisu utjecali na incidenciju nuspojava Ipreziva.

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave na temelju objedinjenih podataka (za doze od 40 i 80 mg) navedene su niže prema klasifikaciji organskih sustava i MedDRA izrazima. Prikazane su prema učestalosti pomoću sljedeće konvencije: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\,000$), uključujući izolirane prijave. Unutar svake skupine po učestalosti, nuspojave su prikazane slijedom prema sve manjoj ozbiljnosti. U jednom kliničkom ispitivanju kontroliranom placebom, nuspojave su bile zabilježene sličnom učestalošću kako za dozu Ipreziva od 20 mg, tako za doze od 40 i 80 mg.

Klasa organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji živčanog sustava	često	omaglica
Krvožilni poremećaji	manje često	Hipotenzija
Poremećaji probavnog sustava	često manje često	proljev mučnina
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	manje često rijetko	osip, svrbež angioedem
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	manje često	spazam mišića
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	manje često	umor periferni edemi
Pretrage	često manje često	povišena kreatin fosfokinaza u krvi povišen kreatinin u krvi povišena mokraćna kiselina u krvi / hiperuricemija

Opis odabranih nuspojava

Kad se Ipreziv primjenjivao istovremeno s klortalidonom, manje česta povišenja kreatinina u krvi i hipotenzija postali su česti.

Kad se Ipreziv primjenjivao istovremeno s amlodipinom, učestalost perifernih edema bila je povećana s manje često na često, ali bila je niža nego uz sam amlodipin.

Pretrage

Kreatinin u serumu

U randomiziranim, placebom kontroliranim ispitivanjima monoterapije, incidencija povišenja kreatinina u serumu nakon liječenja Iprezivom bila je slična onoj uz placebo. Istovremena primjena Ipreziva s diureticima, kao što je klortalidon, rezultirala je većom incidencijom povišenja kreatinina i to je opažanje sukladno onome s drugim antagonistima receptora angiotenzina II i inhibitorima angiotenzin-konvertirajućeg enzima. Povišenja kreatinina u serumu tijekom istovremene primjene Ipreziva s diureticima bila su povezana s većim sniženjima krvnog tlaka u nego kod primjene samo jednog od tih lijekova. U mnogim su slučajevima ta povišenja bila prolazna ili neprogresivna dok su se ispitanici nastavljali liječiti. Nakon prekida liječenja, većina povišenja koja se nije povukla tijekom liječenja bila je reverzibilna i razine kreatinina su se u većine ispitanika vratile na normalne ili gotovo normalne vrijednosti.

Mokraćna kiselina

Opažena su mala prosječna povišenja mokraćne kiseline u serumu uz primjenu Ipreziva (10,8 $\mu\text{mol/l}$) u usporedbi s placebom (4,3 $\mu\text{mol/l}$).

Hemoglobin i hematokrit

Mala sniženja hemoglobina odnosno hematokrita (prosječna sniženja od približno 3 g/l odnosno 1 volumnog postotka) bila su opažena u ispitivanjima monoterapije kontroliranim placebom. Ovaj je učinak bio opažen i s drugim inhibitorima renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem **nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Simptomi

Na temelju farmakoloških razmatranja, glavni znakovi predoziranja najvjerojatnije su simptomatska hipotenzija i omaglica. Tijekom kontroliranih kliničkih ispitivanja u zdravih ispitanika, doze do 320 mg Ipreziva bile su primijenjene jedanput na dan tijekom 7 dana i dobro su se podnosile.

Liječenje

Ako nastupi simptomatska hipotenzija, potrebno je uvesti potpuno liječenje i pratiti vitalne znakove.

Azilsartan se ne uklanja dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antagonisti angiotenzina II, čisti
ATK oznaka: C09CA09

Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

Azilsartanmedoksomil je peroralno djelatan predlijek koji se brzo konvertira do djelatnog oblika, azilsartana, koji selektivno antagonistički djeluje na učinke angiotenzina II time što blokira njegovo vezanje za receptor AT_1 u raznim tkivima (vidjeti dio 5.2). Angiotenzin II glavni je presor u reninsko-angiotenzinskom sustavu, s učincima koji uključuju vazokonstrikciju, stimulaciju sinteze i oslobađanje aldosterona, srčanu stimulaciju i bubrežnu reapsorpciju natrija.

Blokada receptora AT_1 inhibira negativnu regulatornu povratnu spregu angiotenzina II na lučenje renina, ali posljedično pojačanje aktivnosti renina u plazmi i povišenje razine cirkulirajućeg angiotenzina II ne mogu nadvladati antihipertenzivni učinak azilsartana.

Esencijalna hipertenzija

U sedam dvostruko slijepih, kontroliranih ispitivanja ukupno je bilo procijenjeno 5941 bolesnika (3672 je dobivalo Ipreziv, 801 je dobivalo placebo, a 1468 je dobivalo aktivnu kontrolu). Među bolesnicima je bilo 51% muškaraca, a 26% bolesnika bilo je u dobi od 65 ili više godina ($5\% \geq 75$ godina); 67% bili su bijelci, a 19% crnci.

U dva randomizirana, dvostruko slijepa ispitivanja u trajanju od 6 tjedana, Ipreziv je bio uspoređen s placebom i aktivnom kontrolom. Snižanja krvnog tlaka u usporedbi s placebom na temelju 24-satnog prosječnog krvnog tlaka određenog na temelju ambulatornog praćenja krvnog tlaka (ABPM) i kliničkih mjerenja krvnog tlaka na kraju doznog intervala u oba ispitivanja prikazana su u tablici niže. Nadalje, Ipreziv u dozi od 80 mg značajno je više snizio krvni tlak nego najviša odobrena doza olmesartan medoksomila ili valsartana.

	Placebo	Ipreziv 20 mg	Ipreziv 40 mg#	Ipreziv 80 mg#	OLM-M 40 mg#	Valsartan 320 mg#
Primarni ishod: 24-satni prosječni sistolički krvni tlak: LS prosječna promjena od početne vrijednosti do 6. tjedna (mm Hg)						
Ispitivanje						
Promjena od početne vrijednosti	-1,4	-12,2 *	-13,5 *	-14,6 *†	-12,6	-
Ispitivanje						
Promjena od početne vrijednosti	-0,3	-	-13,4 *	-14,5 *†	-12,0	-10,2
Ključne sekundarne završne točke: Klinički mjereni sistolički krvni tlak: LS prosječna promjena od početne vrijednosti do 6. tjedna (mm Hg) (LOCF)						
Ispitivanje 1						
Promjena od početne vrijednosti	-2,1	-14,3 *	-14,5 *	-17,6 *	-14,9	-
Ispitivanje 2						
Promjena od početne vrijednosti	-1,8	-	-16,4 *†	-16,7 *†	-13,2	-11,3

OLM-M = olmesartan medoksomil, LS = najmanji kvadrati, LOCF = prijenos zadnje mjerene vrijednosti

* Značajna razlika u odnosu na placebo pri razini značajnosti od 0,05 unutar okvira stupnjevite (engl. step-wise) analize.

† Značajna razlika u odnosu na aktivnu kontrolu (kontrole) pri razini značajnosti od 0,05 unutar okvira stupnjevite (engl. step-wise) analize.

Najviša doza postignuta u Ispitivanju 2. Doze su bile forsirano titrirane u 2. tjednu s 20 na 40 mg i sa 40 na 80 mg za Ipreziv, sa 20 na 40 mg za olmesartan medoksomil i sa 160 na 320 mg za valsartan.

U ova dva ispitivanja, klinički važne i najčešće nuspojave uključivale su omaglicu, glavobolju i dislipidemiju. Zabilježena incidencija tih nuspojava uz Ipreziv, olmesartan medoksomil i valsartan iznosila je za omaglicu 3,0%, 3,3% odnosno 1,8%; za glavobolju 4,8%, 5,5% odnosno 7,6%, a za dislipidemiju 3,5%, 2,4% odnosno 1,1%.

U ispitivanjima s aktivnom kontrolom pomoću valsartana ili ramiprila, učinak Ipreziva na sniženje krvnog tlaka bio je održan tijekom dugotrajnog liječenja. Ipreziv je imao nižu incidenciju kašlja (1,2%) u usporedbi s ramiprilom (8,2%).

Antihipertenzivni učinak Ipreziva pokazao se unutar prva 2 tjedna doziranja s time da je potpuni učinak postigao za 4 tjedna. Učinak Ipreziva na sniženje krvnog tlaka održao se tijekom cijelog 24-satnog razdoblja između dvije doze. Omjeri najniže i najviše vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog tlaka korigirani za placebo iznosili su 80% ili više.

Nije bila opažena povratna hipertenzija nakon naglog prekida terapije Iprezivom nakon 6 mjeseci liječenja.

Nisu bile opažene ukupne razlike u sigurnosti i djelotvornosti Ipreziva između starijih i mlađih bolesnika, ali ne može se isključiti veća osjetljivost nekih starijih pojedinaca na učinak sniženja krvnog tlaka (vidjeti dio 4.2). Kao i drugi antagonisti receptora angiotenzina II i inhibitora

angiotenzin-konvertirajućeg enzima, antihipertenzivni učinak bio je slabiji u bolesnika crne rase (obično u populacije s niskim reninom).

Istovremena primjena Ipreziva u dozi od 40 ili 80 mg s blokatorima kalcijevih kanala (amlodipinom) ili tiazidnom vrstom diuretika (klortalidonom) dovela je do dodatnog sniženja krvnog tlaka u usporedbi s drugim antihipertenzivom kad se primjenjivao sam. Nuspojave ovisne o dozi uključujući omaglicu, hipotenziju i povišenje kreatinina u serumu bile su češće kod istovremene primjene diuretika nego kad se Ipreziv primjenjivao sam, dok je hipokalemija bila rjeđa u usporedbi s primjenom samo diuretika.

Korisni učinci Ipreziva na smrtnost i kardiovaskularni pobol te oštećenje ciljnog organa trenutno nisu poznati.

Učinak na srčanu repolarizaciju

Provedeno je temeljito ispitivanje QT/QTc da bi se procijenio mogući učinak Ipreziva na produljenje QT/QTc intervala u zdravih ispitanika. Nije bilo dokaza da Ipreziv u dozi od 320 mg produljuje QT/QTc interval.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je odgodila obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Ipreziv u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u hipertenziji (vidjeti dio 4.2 za informacije o primjeni u pedijatriji).

Dodatne informacije

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (eng. ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (eng. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora.

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa.

VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.

Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (eng. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nakon peroralne primjene, azilsartanmedoksomil brzo se hidrolizira do djelatnog oblika azilsartana u gastrointestinalnom traktu i/ili tijekom apsorpcije. Na temelju ispitivanja *in vitro*, karboksimetilen-butenolidaza uključena je u hidrolizu u crijevima i jetri. Nadalje, esterase u plazmi uključene su u hidrolizu azilsartanmedoksomila do azilsartana.

Apsorpcija

Približna apsolutna bioraspoloživost azilsartanmedoksomila nakon peroralne primjene određena na temelju razina azilsartana u plazmi iznosi približno 60%. Nakon peroralne primjene azilsartana medoksomila, vršne koncentracije azilsartana u plazmi (C_{max}) postižu se u roku od 1,5 do 3 sata. Hrana ne utječe na bioraspoloživost azilsartana (vidjeti dio 4.2).

Distribucija

Volumen distribucije azilsartana iznosi približno 16 litara. Azilsartan se u visokom postotku veže za proteine plazme (> 99%), uglavnom serumski albumin. Vezanje za proteine je konstantno pri koncentracijama azilsartana u plazmi puno višima od raspona koji se postiže preporučenim dozama.

Biotransformacija

Azilsartan se metabolizira do dva primarna metabolita. Glavni metabolit u plazmi stvara se O-dealkilacijom i naziva se metabolit M-II, dok se sporedni metabolit stvara dekarboksilacijom i naziva se metabolit M-I. Sistemska izloženost glavnom i sporednom metabolitu u ljudi iznosi približno 50% odnosno manje od 1% izloženosti azilsartanu. M-I i M-II ne pridonose farmakološkom djelovanju Ipreziva. Glavni enzim odgovoran za metabolizam azilsartana je CYP2C9.

Eliminacija

Nakon peroralne doze azilsartanmedoksomila označenog izotopom ^{14}C , približno se 55% radioaktivnosti otkrije u stolici, a približno 42% u mokraći, s time da se 15% doze izluči u mokraći kao azilsartan. Poluvijek eliminacije azilsartana iznosi približno 11 sati, a bubrežni klirens približno 2,3 ml/min. Stanje dinamičke ravnoteže koncentracije azilsartana postiže se u roku od 5 dana, a kod ponavnog doziranja jedanput na dan ne dolazi do nakupljanja u plazmi.

Linearnost/nelinearnost

Za azilsartan ustanovljena je izloženost proporcionalna dozi u rasponu doza azilsartanmedoksomila od 20 mg do 320 mg nakon jednokratne ili višekratne primjene.

Značajke u posebnim skupinama bolesnika

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika azilsartana nije ispitana u djece u dobi manjoj od 18 godina.

Starije osobe

Farmakokinetika azilsartana ne razlikuje se značajno između mlađih (u dobi od 18 do 45 godina) i starijih (u dobi od 65 do 85 godina) bolesnika.

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s blagim, umjerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega, ukupna izloženost azilsartanu (AUC) bila je povećana za +30%, +25% odnosno +95%. Nije opaženo povećanje (+5%) u bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti koji su bili na dijalizi. Međutim, ne postoji kliničko iskustvo u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili završnim stadijem bubrežne bolesti (vidjeti dio 4.2). Azilsartan se hemodijalizom ne može ukloniti iz sistemskog krvotoka.

Oštećenje funkcije jetre

Primjena Ipreziva u trajanju do 5 dana u ispitanika s blagim (Child-Pugh A) ili umjerenim (Child-Pugh B) oštećenjem funkcije jetre dovela je do blagog povećanja izloženosti azilsartana (AUC povećan za 1,3 do 1,6 puta, vidjeti dio 4.2). Ipreziv nije ispitivan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

Spol

Farmakokinetika azilsartana ne razlikuje se značajno između muškaraca i žena. Nije potrebna prilagodba doze na temelju spola.

Rasa

Crnačka i bjelačka populacija ne razlikuju se značajno po farmakokinetici azilsartana. Nije potrebna prilagodba doze na temelju rase.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U pretkliničkim ispitivanjima sigurnosti bila je ispitana toksičnost ponovljene doze, reproduktivna toksičnost, mutagenost i kancerogenost azilsartanmedoksomila i M-II, glavnog metabolita u ljudi.

U ispitivanjima toksičnosti ponovljene doze, doze koje su izazvale izloženost usporedivu s izloženošću pri kliničkim terapijskim dozama uzrokovale su smanjenje parametara crvenih krvnih stanica i promjene u bubrezima i hemodinamici bubrega, kao i povećanje kalija u serumu u normotenzivnih životinja. Ovi učinci, koji su bili spriječeni peroralnom nadoknadom elektrolita, nemaju kliničko značenje u liječenju hipertenzije.

U štakora i pasa opažene su povećana aktivnost renina u plazmi i hipertrofija/hiperplazija jukstraglomerularnih stanica u bubrezima. Ove promjene, koji su također učinak tipičan za cijelu klasu inhibitora angiotenzin-konvertirajućeg enzima i drugih antagonista receptora angiotenzina II, čini se da nemaju nikakvo kliničko značenje.

Azilsartan i M-II prolaze kroz posteljicu i pronađeni su u fetusima skotnih ženki štakora te su bili izlučeni u mlijeko ženki štakora za vrijeme laktacije. U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti nije bilo učinaka na plodnost u mužjaka ili ženki. Nema dokaza da postoje teratogeni učinci, ali ispitivanja na životinjama pokazala su da postoji mogući rizik za postnatalni razvoj potomstva, kao što je niža tjelesna težina, blago usporen fizički razvoj (kasnije izbijanje sjekutića, odvajanje uški, otvaranje očiju) i povišena smrtnost.

U *in vitro* ispitivanjima nije bilo dokaza da su azilsartan i M-II mutageni i da imaju važno klastogeno djelovanje te nije bilo dokaza njihove kancerogenosti u štakora i miševa.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

manitol (E 421)
fumarna kiselina (E 297)
natrijev hidroksid
hidroksipropilceluloza (E 463)
karmelozanatrij, umrežena
celuloza, mikrokristalična (E 460)
magnezijev stearat (E 572)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.
Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Kutije koje sadrže aluminijska blistera pakiranja s ugrađenim sredstvom za sušenje.

Veličine pakiranja:

Jedno blister pakiranje sadrži 14 tableta ili 15 tableta.

14, 28, 30, 56, 90 ili 98 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA

7. prosinca 2011.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Ipreziv 40 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 40 mg azilsartanmedoksomila (u obliku kalijeve soli).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Bijele do gotovo bijele okrugle tablete promjera 7,6 mm, s utisnutim "ASL" na jednoj strani i "40" na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Ipreziv je indiciran za liječenje esencijalne hipertenzije u odraslih.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena početna doza je 40 mg jedanput na dan. Doza se može povisiti na najviše 80 mg jedanput na dan u bolesnika čiji se krvni tlak ne može kontrolirati nižom dozom na odgovarajući način.

Gotovo najjači antihipertenzivni učinak postaje vidljiv nakon 2 tjedna, a najjači učinci postižu se nakon 4 tjedna.

Ako se krvni tlak ne može na odgovarajući način kontrolirati samo Iprezivom, dodatno sniženje krvnog tlaka može se postići istovremenom primjenom Ipreziva s drugim antihipertenzivnim lijekovima, uključujući diuretike (kao što su klortalidon i hidroklorotiazid) i blokatore kalcijevih kanala (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

Posebne populacije

Starije osobe (u dobi od 65 ili više godina)

Nije potrebna prilagodba doze Ipreziva u početku liječenja starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2), iako se u vrlo starih bolesnika (≥ 75 godina) u kojih može postojati rizik od hipotenzije može razmotriti 20 mg kao početna doza.

Oštećenje funkcije bubrega

Potreban je oprez u bolesnika s hipertenzijom i teškim oštećenjem funkcije bubrega ili završnim stadijem bubrežne bolesti, jer nema iskustva s primjenom Ipreziva u tih bolesnika (vidjeti dio 4.4 i 5.2). Hemodijalizom se azilsartan ne može ukloniti iz sistemske cirkulacije.

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

Ipreziv nije ispitan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre te se stoga ne preporučuje njegova primjena u te skupine bolesnika (vidjeti dio 4.4 i 5.2).

Budući je iskustvo s primjenom Ipreziva u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre ograničeno, preporučuje se pažljiv nadzor tih bolesnika, a može se razmotriti i primjena 20 mg kao početne doze (vidjeti dio 5.2).

Smanjen intravaskularni volumen

Bolesnicima u kojih može biti smanjen intravaskularni volumen ili im može nedostajati elektrolita (npr. bolesnici koji povraćaju, imaju proljev ili uzimaju visoke doze diuretika), Ipreziv treba početi primjenjivati uz strogi medicinski nadzor, a može se razmotriti i primjena 20 mg kao početne doze (vidjeti dio 4.4).

Zatajenje srca

Potreban je oprez u bolesnika s hipertenzijom i kongestivnim zatajenjem srca, jer ne postoji iskustvo s primjenom Ipreziva u ovih bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Crna populacija

Nije potrebna prilagodba doze u populacije crne rase, iako su opažena sniženja krvnog tlaka manja nego u drugih populacija (vidjeti dio 5.1). To općenito vrijedi i za druge antagoniste receptora angiotenzina II (AT₁) i inhibitore angiotenzin-konvertirajućeg enzima. Posljedično tome, za kontrolu krvnog tlaka u bolesnika crne rase može biti potrebno postupno povećavati dozu Ipreziva i istovremeno davati dodatnu terapiju.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Ipreziva u djece i adolescenata u dobi od 0 do < 18 godina još nisu ustanovljene.

Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Ipreziv je namijenjen za peroralnu primjenu i može se uzimati s hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2).

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari.
- Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dio 4.4 i 4.6).
- Istodobna primjena Ipreziva s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Aktivirani renin-angiotenzin-aldosteronski sustav

U bolesnika čiji krvožilni tonus i funkcija bubrega ovise pretežno o djelovanju renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (npr. bolesnici s kongestivnim zatajenjem srca, teškim oštećenjem funkcije bubrega ili stenozom bubrežne arterije), liječenje lijekovima koji utječu na taj sustav, poput inhibitora angiotenzin-konvertirajućeg enzima i antagonista receptora angiotenzina II, povezuje se s akutnom hipotenzijom, azotemijom, oligurijom i, u rijetkim slučajevima, zatajenjem funkcije bubrega. Ne može se isključiti mogućnost da Ipreziv ima slične učinke.

Potreban je oprez u preosjetljivih bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega, kongestivnim zatajenjem srca ili stenozom bubrežne arterije, jer ne postoji iskustvo s primjenom Ipreziva u tih bolesnika (vidjeti dio 4.2 i 5.2).

Preveliko sniženje krvnog tlaka u bolesnika s ishemijskom kardiomiopatijom ili ishemijskom cerebrovaskularnom bolešću može dovesti do infarkta miokarda ili moždanog udara.

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

Presadivanje bubrega

Trenutno nema iskustva s primjenom Ipreziva u bolesnika kojima je nedavno presađen bubreg.

Oštećenje funkcije jetre

Ipreziv nije ispitan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre i stoga se njegova primjena ne preporučuje u ove skupine bolesnika (vidjeti dio 4.2 i 5.2).

Hipotenzija u bolesnika sa smanjenim volumenom i/ili nedostatkom elektrolita

Bolesnici s izrazito smanjenim volumenom i/ili nedostatkom elektrolita (npr. bolesnika koji povraćaju, imaju proljev ili uzimaju visoke doze diuretika) u početku liječenja Iprezivom mogu razviti simptomatsku hipotenziju. Prije primjene Ipreziva treba korigirati hipovolemiju ili liječenje treba započeti pod strogim medicinskim nadzorom te razmotriti davanje početne doze od 20 mg.

Primarni hiperaldosteronizam

Bolesnici s primarnim hiperaldosteronizmom općenito neće imati terapijski dogovor na antihipertenzivne lijekove koji djeluju putem inhibicije reninsko-angiotenzinskog sustava. Stoga se ne preporučuje primjena Ipreziva u tih bolesnika.

Hiperkalemija

Na temelju iskustva s primjenom drugih lijekova koji utječu na renin-angiotenzin-aldosteronski sustav, istovremena primjena Ipreziva s diureticima koji čuvaju kalij, nadomjescima kalija, zamjenskim solima koje sadrže kalij ili drugim lijekovima koji mogu povišiti razine kalija (npr. heparin) može dovesti do povećanja kalija u serumu u bolesnika s hipertenzijom (vidjeti dio 4.5). U starijih bolesnika, bolesnika s bubrežnom insuficijencijom, bolesnika sa šećernom bolešću i/ili bolesnika s istovremeno prisutnim drugim bolestima, povećan je rizik od hiperkalemije, koja može imati smrtni ishod. Kalij treba pratiti prema potrebi.

Aortalna i mitralna stenoza, opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Indiciran je poseban oprez u bolesnika koji boluju od aortalne ili mitralne stenoze ili hipertrofične opstruktivne kardiomiopatije.

Trudnoća

Ne smije se započeti s primjenom antagonista receptora angiotenzina II tijekom trudnoće. Osim ako se nastavak terapije antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću trebaju zamijeniti terapiju drugim lijekovima za čiji je sigurnosni profil ustanovljeno da se mogu uzimati tijekom trudnoće. Kad se dijagnosticira trudnoća, liječenje antagonistima receptora angiotenzina II treba odmah prekinuti te, ako je to prikladno, započeti s alternativnom terapijom (vidjeti dio 4.3 i 4.6).

Litij

Kao i za druge antagoniste receptora angiotenzina II, ne preporučuje se kombinacija litija i Ipreziva (vidjeti dio 4.5).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Lijekovi čija se istovremena primjena ne preporučuje

Litij

Tijekom istovremene primjene litija i inhibitora angiotenzin-konvertirajućeg inhibitora zabilježena su reverzibilna povećanja koncentracije litija. Sličan učinak može nastati i s antagonistima receptora angiotenzina II. Ta se kombinacija ne preporučuje zbog toga što nema iskustva s istovremenom primjenom azilsartanmedoksomila i litija. Ako se ta kombinacija smatra neophodnom, preporučuje se pažljivo pratiti razine litija u serumu.

Lijekovi čija istovremena primjena zahtijeva oprez

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL), uključujući selektivne COX-2 inhibitore, acetilsalicilnu kiselinu (> 3 g na dan) i neselektivne NSAIL

Kad se antagonisti receptora angiotenzina II primjenjuju istovremeno s NSAIL (npr. selektivnim COX-2 inhibitorima, acetilsalicilnom kiselinom (> 3 g na dan) i neselektivnim NSAIL), može doći do slabljenja antihipertenzivnog učinka. Nadalje, istovremena primjena antagonista receptora angiotenzina II i NSAIL može dovesti do povećanog rizika od pogoršanja funkcije bubrega i povećanja razine kalija u serumu. Stoga se preporučuje primjerena hidracija i praćenje funkcije bubrega na početku liječenja.

Diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija, zamjenske soli koje sadrže kalij i druge tvari koje mogu povisiti razine kalija

Istovremena primjena diuretika koji štede kalij, nadomjestaka kalija, zamjenskih soli koje sadrže kalij ili drugih lijekova (npr. heparina) može povisiti razine kalija. Kalij u serumu treba pratiti prema potrebi (vidjeti dio 4.4).

Dodatne informacije

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

U ispitivanjima nisu zabilježene klinički značajne interakcije azilsartanmedoksomila ili azilsartana kad se davao s amlodipinom, antacidima, klortalidonom, digoksinom, flukonazolom, gliburidom, ketokonazolom, metforminom i varfarinom.

Azilsartanmedoksomil brzo se hidrolizira do djelatnog oblika azilsartana zbog esteraza u gastrointestinalnom traktu i/ili tijekom apsorpcije lijeka (vidjeti dio 5.2). *In vitro* ispitivanja pokazuju da je mala vjerojatnost interakcija na temelju inhibicije esteraza.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne preporučuje se primjena antagonista receptora angiotenzina II tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4).

Primjena antagonista receptora angiotenzina II kontraindicirana je tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.3 i 4.4).

Nema podataka o primjeni Ipreziva u trudnica. Ispitivanja u životinja pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Epidemiološki dokazi u pogledu rizika teratogenosti nakon izlaganja inhibitorima angiotenzin-konvertirajućeg enzima tijekom prvog tromjesečja trudnoće nisu konačni; međutim, ne može se isključiti malo povećanje rizika. Iako nema kontroliranih epidemioloških podataka o riziku primjene antagonista receptora angiotenzina II, mogu postojati slični rizici za cijelu klasu lijekova. Osim ako se nastavak terapije antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra neophodnim, potrebno ih je zamijeniti drugim antihipertenzivnim liječenjem s ustanovljenim profilom sigurnosti primjene u trudnoći. Kad se dijagnosticira trudnoća, liječenje antagonistima receptora angiotenzina II treba odmah prekinuti i, po potrebi, početi s terapijom alternativnim lijekovima.

Poznato je da izlaganje terapiji antagonistima receptora angiotenzina II tijekom drugog ili trećeg tromjesečja ima fetotoksično djelovanje u ljudi (smanjenu funkciju bubrega, oligohidramnion, zakašnjenje osifikaciju lubanje) i toksično djelovanje na novorođenčad (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalemija) (vidjeti dio 5.3).

Ukoliko je do izloženosti antagonistima receptora angiotenzina II došlo nakon drugog tromjesečja trudnoće, preporučuje se ultrazvučni pregled funkcije bubrega i lubanje.

Dojenčad čije majke uzimaju antagoniste receptora angiotenzina II treba pažljivo nadzirati zbog hipotenzije (vidjeti dio 4.3 i 4.4).

Dojenje

Budući da nema dostupnih informacija o primjeni Ipreziva tijekom dojenja, ne preporučuje se primjena Ipreziva i prednost se daje alternativnim liječenjima s ustanovljenim profilom sigurnosti primjene tijekom dojenja, osobito kad se doji novorođenče ili nedonošče.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o učinku Ipreziva na plodnost u ljudi. Neklinička ispitivanja pokazala su da azilsartan nema vidljivih učinaka na plodnost u mužjaka i ženki štakora (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Očekuje se da će azilsartanmedoksomil, na temelju njegovih farmakodinamičkih svojstava, imati zanemariv utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Međutim, kad se uzimaju bilo koji antihipertenzivi, potrebno je uzeti u obzir da povremeno mogu nastati omaglica i umor.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost Ipreziva u dozama 20, 40 ili 80 mg ispitana je u kliničkim ispitivanjima u bolesnika koji su bili liječeni do 56 tjedana. U tim su kliničkim ispitivanjima nuspojave povezane s liječenjem Iprezivom bile uglavnom blage do umjerene, uz ukupnu incidenciju sličnu onoj uz placebo. Najčešća nuspojava bila je omaglica. Spol, dob i rasa nisu utjecali na incidenciju nuspojava Ipreziva.

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave na temelju objedinjenih podataka (za doze od 40 i 80 mg) navedene su niže prema klasifikaciji organskih sustava i MedDRA izrazima. Prikazane su prema učestalosti pomoću sljedeće konvencije: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), uključujući izolirane prijave. Unutar svake skupine po učestalosti, nuspojave su prikazane slijedom prema sve manjoj ozbiljnosti. U jednom kliničkom ispitivanju kontroliranom placebom, nuspojave su bile zabilježene sličnom učestalošću kako za dozu Ipreziva od 20 mg, tako za doze od 40 i 80 mg.

Klasa organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji živčanog sustava	često	omaglica
Krvožilni poremećaji	manje često	Hipotenzija
Poremećaji probavnog sustava	često manje često	proljev mučnina
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	manje često rijetko	osip, svrbež angioedem
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	manje često	spazam mišića
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	manje često	umor periferni edemi
Pretrage	često manje često	povišena kreatin fosfokinaza u krvi povišen kreatinin u krvi povišena mokraćna kiselina u krvi / hiperuricemija

Opis odabranih nuspojava

Kad se Ipreziv primjenjivao istovremeno s klortalidonom, manje česta povišenja kreatinina u krvi i hipotenzija postali su česti.

Kad se Ipreziv primjenjivao istovremeno s amlodipinom, učestalost perifernih edema bila je povećana s manje često na često, ali bila je niža nego uz sam amlodipin.

Pretrage

Kreatinin u serumu

U randomiziranim, placebom kontroliranim ispitivanjima monoterapije, incidencija povišenja kreatinina u serumu nakon liječenja Iprezivom bila je slična onoj uz placebo. Istovremena primjena Ipreziva s diureticima, kao što je klortalidon, rezultirala je većom incidencijom povišenja kreatinina i to je opažanje sukladno onome s drugim antagonistima receptora angiotenzina II i inhibitorima angiotenzin-konvertirajućeg enzima. Povišenja kreatinina u serumu tijekom istovremene primjene Ipreziva s diureticima bila su povezana s većim sniženjima krvnog tlaka u nego kod primjene samo jednog od tih lijekova. U mnogim su slučajevima ta povišenja bila prolazna ili neprogresivna dok su se ispitanici nastavljali liječiti. Nakon prekida liječenja, većina povišenja koja se nije povukla tijekom liječenja bila je reverzibilna i razine kreatinina su se u većine ispitanika vratile na normalne ili gotovo normalne vrijednosti.

Mokraćna kiselina

Opažena su mala prosječna povišenja mokraćne kiseline u serumu uz primjenu Ipreziva (10,8 $\mu\text{mol/l}$) u usporedbi s placebom (4,3 $\mu\text{mol/l}$).

Hemoglobin i hematokrit

Mala sniženja hemoglobina odnosno hematokrita (prosječna sniženja od približno 3 g/l odnosno 1 volumnog postotka) bila su opažena u ispitivanjima monoterapije kontroliranim placebom. Ovaj je učinak bio opažen i s drugim inhibitorima renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem **nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Simptomi

Na temelju farmakoloških razmatranja, glavni znakovi predoziranja najvjerojatnije su simptomatska hipotenzija i omaglica. Tijekom kontroliranih kliničkih ispitivanja u zdravih ispitanika, doze do 320 mg lpreziva bile su primijenjene jedanput na dan tijekom 7 dana i dobro su se podnosile.

Liječenje

Ako nastupi simptomatska hipotenzija, potrebno je uvesti potpuno liječenje i pratiti vitalne znakove.

Azilsartan se ne uklanja dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antagonisti angiotenzina II, čisti
ATK oznaka: C09CA09

Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

Azilsartanmedoksomil je peroralno djelatan predlijek koji se brzo konvertira do djelatnog oblika, azilsartana, koji selektivno antagonistički djeluje na učinke angiotenzina II time što blokira njegovo vezanje za receptor AT₁ u raznim tkivima (vidjeti dio 5.2). Angiotenzin II glavni je presor u reninsko-angiotenzinskom sustavu, s učincima koji uključuju vazokonstrikciju, stimulaciju sinteze i oslobađanje aldosterona, srčanu stimulaciju i bubrežnu reapsorpciju natrija.

Blokada receptora AT₁ inhibira negativnu regulatornu povratnu spregu angiotenzina II na ilučenje renina, ali posljedično pojačanje aktivnosti renina u plazmi i povišenje razine cirkulirajućeg angiotenzina II ne mogu nadvladati antihipertenzivni učinak azilsartana.

Esencijalna hipertenzija

U sedam dvostruko slijepih, kontroliranih ispitivanja ukupno je bilo procijenjeno 5941 bolesnika (3672 je dobivalo lpreziv, 801 je dobivalo placebo, a 1468 je dobivalo aktivnu kontrolu). Među bolesnicima je bilo 51% muškaraca, a 26% bolesnika bilo je u dobi od 65 ili više godina (5% ≥ 75 godina); 67% bili su bijelci, a 19% crnci.

U dva randomizirana, dvostruko slijepa ispitivanja u trajanju od 6 tjedana, lpreziv je bio uspoređen s placeboom i aktivnom kontrolom. Sniženja krvnog tlaka u usporedbi s placeboom na temelju 24-satnog prosječnog krvnog tlaka određenog na temelju ambulatornog praćenja krvnog tlaka (ABPM) i kliničkih mjerenja krvnog tlaka na kraju doznog intervala u oba ispitivanja prikazana su u tablici niže. Nadalje, lpreziv u dozi od 80 mg značajno je više snizio krvni tlak nego najviša odobrena doza olmesartan medoksomila ili valsartana.

	Placebo	Ipreziv 20 mg	Ipreziv 40 mg#	Ipreziv 80 mg#	OLM-M 40 mg#	Valsartan 320 mg#
Primarna završni ishod: 24-satni prosječni sistolički krvni tlak: LS prosječna promjena od početne vrijednosti do 6. tjedna (mm Hg)						
Ispitivanje 1						
Promjena od početne vrijednosti	-1,4	-12,2 *	-13,5 *	-14,6 *†	-12,6	-
Ispitivanje 2						
Promjena od početne vrijednosti	-0,3	-	-13,4 *	-14,5 *†	-12,0	-10,2
Ključne sekundarne završne točke: Klinički mjereni sistolički krvni tlak: LS prosječna promjena od početne vrijednosti do 6. tjedna (mm Hg) (LOCF)						
Ispitivanje 1						
Promjena od početne vrijednosti	-2,1	-14,3 *	-14,5 *	-17,6 *	-14,9	-
Ispitivanje 2						
Promjena od početne vrijednosti	-1,8	-	-16,4 *†	-16,7 *†	-13,2	-11,3

OLM-M = olmesartan medoksomil, LS = najmanji kvadrati, LOCF = prijenos zadnje mjerene vrijednosti

* Značajna razlika u odnosu na placebo pri razini značajnosti od 0,05 unutar okvira stupnjevite (engl. step-wise) analize.

† Značajna razlika u odnosu na aktivnu kontrolu (kontrole) pri razini značajnosti od 0,05 unutar okvira stupnjevite (engl. step-wise) analize.

Najviša doza postignuta u Ispitivanju 2. Doze su bile forsirano titrirane u 2. tjednu s 20 na 40 mg i sa 40 na 80 mg za Ipreziv, sa 20 na 40 mg za olmesartan medoksomil i sa 160 na 320 mg za valsartan.

U ova dva ispitivanja, klinički važne i najčešće nuspojave uključivale su omaglicu, glavobolju i dislipidemiju. Zabilježena incidencija tih nuspojava uz Ipreziv, olmesartan medoksomil i valsartan iznosila je za omaglicu 3,0%, 3,3% odnosno 1,8%; za glavobolju 4,8%, 5,5% odnosno 7,6%, a za dislipidemiju 3,5%, 2,4% odnosno 1,1%.

U ispitivanjima s aktivnom kontrolom pomoću valsartana ili ramiprila, učinak Ipreziva na sniženje krvnog tlaka bio je održan tijekom dugotrajnog liječenja. Ipreziv je imao nižu incidenciju kašlja (1,2%) u usporedbi s ramiprilom (8,2%).

Antihipertenzivni učinak Ipreziva pokazao se unutar prva 2 tjedna doziranja s time da je potpuni učinak postigao za 4 tjedna. Učinak Ipreziva na sniženje krvnog tlaka održao se tijekom cijelog 24-satnog razdoblja između dvije doze. Omjeri najniže i najviše vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog tlaka korigirani za placebo iznosili su 80% ili više.

Nije bila opažena povratna hipertenzija nakon naglog prekida terapije Iprezivom nakon 6 mjeseci liječenja.

Nisu bile opažene ukupne razlike u sigurnosti i djelotvornosti Ipreziva između starijih i mlađih bolesnika, ali ne može se isključiti veća osjetljivost nekih starijih pojedinaca na učinak sniženja krvnog tlaka (vidjeti dio 4.2). Kao i drugi antagonisti receptora angiotenzina II i inhibitora

angiotenzin-konvertirajućeg enzima, antihipertenzivni učinak bio je slabiji u bolesnika crne rase (obično u populacije s niskim reninom).

Istovremena primjena Ipreziva u dozi od 40 ili 80 mg s blokatorima kalcijevih kanala (amlodipinom) ili tiazidnom vrstom diuretika (klortalidom) dovela je do dodatnog sniženja krvnog tlaka u usporedbi s drugim antihipertenzivom kad se primjenjivao sam. Nuspojave ovisne o dozi uključujući omaglicu, hipotenziju i povišenje kreatinina u serumu bile su češće kod istovremene primjene diuretika nego kad se Ipreziv primjenjivao sam, dok je hipokalemija bila rjeđa u usporedbi s primjenom samo diuretika.

Korisni učinci Ipreziva na smrtnost i kardiovaskularni pobol te oštećenje ciljnog organa trenutno nisu poznati.

Učinak na srčanu repolarizaciju

Provedeno je temeljito ispitivanje QT/QTc da bi se procijenio mogući učinak Ipreziva na produljenje QT/QTc intervala u zdravih ispitanika. Nije bilo dokaza da Ipreziv u dozi od 320 mg produljuje QT/QTc interval.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je odgodila obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Ipreziv u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u hipertenziji (vidjeti dio 4.2 za informacije o primjeni u pedijatriji).

Dodatne informacije

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (eng. ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (eng. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora.

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa.

VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.

Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (eng. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nakon peroralne primjene, azilsartanmedoksomil brzo se hidrolizira do djelatnog oblika azilsartana u gastrointestinalnom traktu i/ili tijekom apsorpcije. Na temelju ispitivanja *in vitro*, karboksimetilen-butenolidaza uključena je u hidrolizu u crijevima i jetri. Nadalje, esterase u plazmi uključene su u hidrolizu azilsartanmedoksomila do azilsartana.

Apsorpcija

Približna apsolutna bioraspoloživost azilsartanmedoksomila nakon peroralne primjene određena na temelju razina azilsartana u plazmi iznosi približno 60%. Nakon peroralne primjene azilsartana

medoksomila, vršne koncentracije azilsartana u plazmi (C_{max}) postižu se u roku od 1,5 do 3 sata. Hrana ne utječe na bioraspoloživost azilsartana (vidjeti dio 4.2).

Distribucija

Volumen distribucije azilsartana iznosi približno 16 litara. Azilsartan se u visokom postotku veže za proteine plazme (> 99%), uglavnom serumski albumin. Vezanje za proteine je konstantno pri koncentracijama azilsartana u plazmi puno višima od raspona koji se postiže preporučenim dozama.

Biotransformacija

Azilsartan se metabolizira do dva primarna metabolita. Glavni metabolit u plazmi stvara se O-dealkilacijom i naziva se metabolit M-II, dok se sporedni metabolit stvara dekarboksilacijom i naziva se metabolit M-I. Sistemska izloženost glavnom i sporednom metabolitu u ljudi iznosi približno 50% odnosno manje od 1% izloženosti azilsartanu. M-I i M-II ne pridonose farmakološkom djelovanju Ipreziva. Glavni enzim odgovoran za metabolizam azilsartana je CYP2C9.

Eliminacija

Nakon peroralne doze azilsartanmedoksomila označenog izotopom ^{14}C , približno se 55% radioaktivnosti otkrije u stolici, a približno 42% u mokraći, s time da se 15% doze izluči u mokraći kao azilsartan. Poluvijek eliminacije azilsartana iznosi približno 11 sati, a bubrežni klirens približno 2,3 ml/min. Stanje dinamičke ravnoteže koncentracije azilsartana postiže se u roku od 5 dana, a kod ponavnog doziranja jedanput na dan ne dolazi do nakupljanja u plazmi.

Linearnost/nelinearnost

Za azilsartan ustanovljena je izloženost proporcionalna dozi u rasponu doza azilsartanmedoksomila od 20 mg do 320 mg nakon jednokratne ili višekratne primjene.

Značajke u posebnim skupinama bolesnika

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika azilsartana nije ispitana u djece u dobi manjoj od 18 godina.

Starije osobe

Farmakokinetika azilsartana ne razlikuje se značajno između mladih (u dobi od 18 do 45 godina) i starijih (u dobi od 65 do 85 godina) bolesnika.

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s blagim, umjerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega, ukupna izloženost azilsartanu (AUC) bila je povećana za +30%, +25% odnosno +95%. Nije opaženo povećanje (+5%) u bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti koji su bili na dijalizi. Međutim, ne postoji kliničko iskustvo u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili završnim stadijem bubrežne bolesti (vidjeti dio 4.2). Azilsartan se hemodijalizom ne može ukloniti iz sistemskog krvotoka.

Oštećenje funkcije jetre

Primjena Ipreziva u trajanju do 5 dana u ispitanika s blagim (Child-Pugh A) ili umjerenim (Child-Pugh B) oštećenjem funkcije jetre dovela je do blagog povećanja izloženosti azilsartana (AUC povećan za 1,3 do 1,6 puta, vidjeti dio 4.2). Ipreziv nije ispitan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

Spol

Farmakokinetika azilsartana ne razlikuje se značajno između muškaraca i žena. Nije potrebna prilagodba doze na temelju spola.

Rasa

Crnačka i bjelačka populacija ne razlikuju se značajno po farmakokinetici azilsartana. Nije potrebna prilagodba doze na temelju rase.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U pretkliničkim ispitivanjima sigurnosti bila je ispitana toksičnost ponovljene doze, reproduktivna toksičnost, mutagenost i kancerogenost azilsartanmedoksomila i M-II, glavnog metabolita u ljudi.

U ispitivanjima toksičnosti ponovljene doze, doze koje su izazvale izloženost usporedivu s izloženošću pri kliničkim terapijskim dozama uzrokovale su smanjenje parametara crvenih krvnih stanica i promjene u bubrezima i hemodinamici bubrega, kao i povećanje kalija u serumu u normotenzivnih životinja. Ovi učinci, koji su bili spriječeni peroralnom nadoknadom elektrolita, nemaju kliničko značenje u liječenju hipertenzije.

U štakora i pasa opažene su povećana aktivnost renina u plazmi i hipertrofija/hiperplazija jukstraglomerularnih stanica u bubrezima. Ove promjene, koji su također učinak tipičan za cijelu klasu inhibitora angiotenzin-konvertirajućeg enzima i drugih antagonista receptora angiotenzina II, čini se da nemaju nikakvo kliničko značenje.

Azilsartan i M-II prolaze kroz posteljicu i pronađeni su u fetusima skotnih ženki štakora te su bili izlučeni u mlijeko ženki štakora za vrijeme laktacije. U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti nije bilo učinaka na plodnost u mužjaka ili ženki. Nema dokaza da postoje teratogeni učinci, ali ispitivanja na životinjama pokazala su da postoji mogući rizik za postnatalni razvoj potomstva, kao što je niža tjelesna težina, blago usporen fizički razvoj (kasnije izbijanje sjekutića, odvajanje uški, otvaranje očiju) i povišena smrtnost.

U *in vitro* ispitivanjima nije bilo dokaza da su azilsartan i M-II mutageni i da imaju važno klastogeno djelovanje te nije bilo dokaza njihove kancerogenosti u štakora i miševa.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

manitol (E 421)
fumarna kiselina (E 297)
natrijev hidroksid
hidroksipropilceluloza (E 463)
karmelozanatrij, umrežena
celuloza, mikrokristalična (E 460)
magnezijev stearat (E 572)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.
Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Kutije koje sadrže aluminijska blister pakiranja s ugrađenim sredstvom za sušenje.

Veličine pakiranja:

Jedno blister pakiranje sadrži 14 tableta ili 15 tableta.

14, 28, 30, 56, 90 ili 98 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA

7. prosinca 2011.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Ipreziv 80 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 80 mg azilsartanmedoksomila (u obliku kalijeve soli).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Bijele do gotovo bijele okrugle tablete promjera 9,6 mm, s utisnutim "ASL" na jednoj strani i "80" na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Ipreziv je indiciran za liječenje esencijalne hipertenzije u odraslih.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena početna doza je 40 mg jedanput na dan. Doza se može povisiti na najviše 80 mg jedanput na dan u bolesnika čiji se krvni tlak ne može kontrolirati nižom dozom na odgovarajući način.

Gotovo najjači antihipertenzivni učinak postaje vidljiv nakon 2 tjedna, a najjači učinci postižu se nakon 4 tjedna.

Ako se krvni tlak ne može na odgovarajući način kontrolirati samo Iprezivom, dodatno sniženje krvnog tlaka može se postići istovremenom primjenom Ipreziva s drugim antihipertenzivnim lijekovima, uključujući diuretike (kao što su klortalidon i hidroklorotiazid) i blokatore kalcijevih kanala (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

Posebne populacije

Starije osobe (u dobi od 65 ili više godina)

Nije potrebna prilagodba doze Ipreziva u početku liječenja starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2), iako se u vrlo starih bolesnika (≥ 75 godina) u kojih može postojati rizik od hipotenzije može razmotriti 20 mg kao početna doza.

Oštećenje funkcije bubrega

Potreban je oprez u bolesnika s hipertenzijom i teškim oštećenjem funkcije bubrega ili završnim stadijem bubrežne bolesti, jer nema iskustva s primjenom Ipreziva u tih bolesnika (vidjeti dio 4.4 i 5.2). Hemodijalizom se azilsartan ne može ukloniti iz sistemske cirkulacije.

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

Ipreziv nije ispitan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre te se stoga ne preporučuje njegova primjena u te skupine bolesnika (vidjeti dio 4.4 i 5.2).

Budući je iskustvo s primjenom Ipreziva u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre ograničeno, preporučuje se pažljiv nadzor tih bolesnika, a može se razmotriti i primjena 20 mg kao početne doze (vidjeti dio 5.2).

Smanjen intravaskularni volumen

Bolesnicima u kojih može biti smanjen intravaskularni volumen ili im može nedostajati elektrolita (npr. bolesnici koji povraćaju, imaju proljev ili uzimaju visoke doze diuretika), Ipreziv treba početi primjenjivati uz strogi medicinski nadzor, a može se razmotriti i primjena 20 mg kao početne doze (vidjeti dio 4.4).

Zatajenje srca

Potreban je oprez u bolesnika s hipertenzijom i kongestivnim zatajenjem srca, jer ne postoji iskustvo s primjenom Ipreziva u ovih bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Crna populacija

Nije potrebna prilagodba doze u populacije crne rase, iako su opažena sniženja krvnog tlaka manja nego u drugih populacija (vidjeti dio 5.1). To općenito vrijedi i za druge antagoniste receptora angiotenzina II (AT₁) i inhibitore angiotenzin-konvertirajućeg enzima. Posljedično tome, za kontrolu krvnog tlaka u bolesnika crne rase može biti potrebno postupno povećavati dozu Ipreziva i istovremeno davati dodatnu terapiju.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Ipreziva u djece i adolescenata u dobi od 0 do < 18 godina još nisu ustanovljene.

Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Ipreziv je namijenjen za peroralnu primjenu i može se uzimati s hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2).

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari.
- Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dio 4.4 i 4.6).
- Istodobna primjena Ipreziva s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Aktivirani renin-angiotenzin-aldosteronski sustav

U bolesnika čiji krvožilni tonus i funkcija bubrega ovise pretežno o djelovanju renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (npr. bolesnici s kongestivnim zatajenjem srca, teškim oštećenjem funkcije bubrega ili stenozom bubrežne arterije), liječenje lijekovima koji utječu na taj sustav, poput inhibitora angiotenzin-konvertirajućeg enzima i antagonista receptora angiotenzina II, povezuje se s akutnom hipotenzijom, azotemijom, oligurijom i, u rijetkim slučajevima, zatajenjem funkcije bubrega. Ne može se isključiti mogućnost da Ipreziv ima slične učinke.

Potreban je oprez u preosjetljivih bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega, kongestivnim zatajenjem srca ili stenozom bubrežne arterije, jer ne postoji iskustvo s primjenom Ipreziva u tih bolesnika (vidjeti dio 4.2 i 5.2).

Preveliko sniženje krvnog tlaka u bolesnika s ishemijskom kardiomiopatijom ili ishemijskom cerebrovaskularnom bolešću može dovesti do infarkta miokarda ili moždanog udara.

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

Presadivanje bubrega

Trenutno nema iskustva s primjenom Ipreziva u bolesnika kojima je nedavno presađen bubreg.

Oštećenje funkcije jetre

Ipreziv nije ispitan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre i stoga se njegova primjena ne preporučuje u ove skupine bolesnika (vidjeti dio 4.2 i 5.2).

Hipotenzija u bolesnika sa smanjenim volumenom i/ili nedostatkom elektrolita

Bolesnici s izrazito smanjenim volumenom i/ili nedostatkom elektrolita (npr. bolesnika koji povraćaju, imaju proljev ili uzimaju visoke doze diuretika) u početku liječenja Iprezivom mogu razviti simptomatsku hipotenziju. Prije primjene Ipreziva treba korigirati hipovolemiju ili liječenje treba započeti pod strogim medicinskim nadzorom te razmotriti davanje početne doze od 20 mg.

Primarni hiperaldosteronizam

Bolesnici s primarnim hiperaldosteronizmom općenito neće imati terapijski dogovor na antihipertenzivne lijekove koji djeluju putem inhibicije reninsko-angiotenzinskog sustava. Stoga se ne preporučuje primjena Ipreziva u tih bolesnika.

Hiperkalemija

Na temelju iskustva s primjenom drugih lijekova koji utječu na renin-angiotenzin-aldosteronski sustav, istovremena primjena Ipreziva s diureticima koji čuvaju kalij, nadomjescima kalija, zamjenskim solima koje sadrže kalij ili drugim lijekovima koji mogu povišiti razine kalija (npr. heparin) može dovesti do povećanja kalija u serumu u bolesnika s hipertenzijom (vidjeti dio 4.5). U starijih bolesnika, bolesnika s bubrežnom insuficijencijom, bolesnika sa šećernom bolešću i/ili bolesnika s istovremeno prisutnim drugim bolestima, povećan je rizik od hiperkalemije, koja može imati smrtni ishod. Kalij treba pratiti prema potrebi.

Aortalna i mitralna stenoza, opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Indiciran je poseban oprez u bolesnika koji boluju od aortalne ili mitralne stenoze ili hipertrofične opstruktivne kardiomiopatije.

Trudnoća

Ne smije se započeti s primjenom antagonista receptora angiotenzina II tijekom trudnoće. Osim ako se nastavak terapije antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću trebaju zamijeniti terapiju drugim lijekovima za čiji je sigurnosni profil ustanovljeno da se mogu uzimati tijekom trudnoće. Kad se dijagnosticira trudnoća, liječenje antagonistima receptora angiotenzina II treba odmah prekinuti te, ako je to prikladno, započeti s alternativnom terapijom (vidjeti dio 4.3 i 4.6).

Litij

Kao i za druge antagoniste receptora angiotenzina II, ne preporučuje se kombinacija litija i Ipreziva (vidjeti dio 4.5).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Lijekovi čija se istovremena primjena ne preporučuje

Litij

Tijekom istovremene primjene litija i inhibitora angiotenzin-konvertirajućeg inhibitora zabilježena su reverzibilna povećanja koncentracije litija. Sličan učinak može nastati i s antagonistima receptora angiotenzina II. Ta se kombinacija ne preporučuje zbog toga što nema iskustva s istovremenom primjenom azilsartanmedoksomila i litija. Ako se ta kombinacija smatra neophodnom, preporučuje se pažljivo pratiti razine litija u serumu.

Lijekovi čija istovremena primjena zahtijeva oprez

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL), uključujući selektivne COX-2 inhibitore, acetilsalicilnu kiselinu (> 3 g na dan) i neselektivne NSAIL

Kad se antagonisti receptora angiotenzina II primjenjuju istovremeno s NSAIL (npr. selektivnim COX-2 inhibitorima, acetilsalicilnom kiselinom (> 3 g na dan) i neselektivnim NSAIL), može doći do slabljenja antihipertenzivnog učinka. Nadalje, istovremena primjena antagonista receptora angiotenzina II i NSAIL može dovesti do povećanog rizika od pogoršanja funkcije bubrega i povećanja razine kalija u serumu. Stoga se preporučuje primjerena hidracija i praćenje funkcije bubrega na početku liječenja.

Diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija, zamjenske soli koje sadrže kalij i druge tvari koje mogu povišiti razine kalija

Istovremena primjena diuretika koji štede kalij, nadomjestaka kalija, zamjenskih soli koje sadrže kalij ili drugih lijekova (npr. heparina) može povišiti razine kalija. Kalij u serumu treba pratiti prema potrebi (vidjeti dio 4.4).

Dodatne informacije

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

U ispitivanjima nisu zabilježene klinički značajne interakcije azilsartanmedoksomila ili azilsartana kad se davao s amlodipinom, antacidima, klortalidonom, digoksinom, flukonazolom, gliburidom, ketokonazolom, metforminom i varfarinom.

Azilsartanmedoksomil brzo se hidrolizira do djelatnog oblika azilsartana zbog esteraza u gastrointestinalnom traktu i/ili tijekom apsorpcije lijeka (vidjeti dio 5.2). *In vitro* ispitivanja pokazuju da je mala vjerojatnost interakcija na temelju inhibicije esteraza.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne preporučuje se primjena antagonista receptora angiotenzina II tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4).

Primjena antagonista receptora angiotenzina II kontraindicirana je tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.3 i 4.4).

Nema podataka o primjeni Ipreziva u trudnica. Ispitivanja u životinja pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Epidemiološki dokazi u pogledu rizika teratogenosti nakon izlaganja inhibitorima angiotenzin-konvertirajućeg enzima tijekom prvog tromjesečja trudnoće nisu konačni; međutim, ne može se isključiti malo povećanje rizika. Iako nema kontroliranih epidemioloških podataka o riziku primjene antagonista receptora angiotenzina II, mogu postojati slični rizici za cijelu klasu lijekova. Osim ako se nastavak terapije antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra neophodnim, potrebno ih je zamijeniti drugim antihipertenzivnim liječenjem s ustanovljenim profilom sigurnosti primjene u trudnoći. Kad se dijagnosticira trudnoća, liječenje antagonistima receptora angiotenzina II treba odmah prekinuti i, po potrebi, početi s terapijom alternativnim lijekovima.

Poznato je da izlaganje terapiji antagonistima receptora angiotenzina II tijekom drugog ili trećeg tromjesečja ima fetotoksično djelovanje u ljudi (smanjenu funkciju bubrega, oligohidramnion, zakašnjenje osifikaciju lubanje) i toksično djelovanje na novorođenčad (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalemija) (vidjeti dio 5.3).

Ukoliko je do izloženosti antagonistima receptora angiotenzina II došlo nakon drugog tromjesečja trudnoće, preporučuje se ultrazvučni pregled funkcije bubrega i lubanje.

Dojenčad čije majke uzimaju antagoniste receptora angiotenzina II treba pažljivo nadzirati zbog hipotenzije (vidjeti dio 4.3 i 4.4).

Dojenje

Budući da nema dostupnih informacija o primjeni Ipreziva tijekom dojenja, ne preporučuje se primjena Ipreziva i prednost se daje alternativnim liječenjima s ustanovljenim profilom sigurnosti primjene tijekom dojenja, osobito kad se doji novorođenče ili nedonošče.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o učinku Ipreziva na plodnost u ljudi. Neklinička ispitivanja pokazala su da azilsartan nema vidljivih učinaka na plodnost u mužjaka i ženki štakora (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Očekuje se da će azilsartanmedoksomil, na temelju njegovih farmakodinamičkih svojstava, imati zanemariv utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Međutim, kad se uzimaju bilo koji antihipertenzivi, potrebno je uzeti u obzir da povremeno mogu nastati omaglica i umor.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost Ipreziva u dozama 20, 40 ili 80 mg ispitana je u kliničkim ispitivanjima u bolesnika koji su bili liječeni do 56 tjedana. U tim su kliničkim ispitivanjima nuspojave povezane s liječenjem Iprezivom bile uglavnom blage do umjerene, uz ukupnu incidenciju sličnu onoj uz placebo. Najčešća nuspojava bila je omaglica. Spol, dob i rasa nisu utjecali na incidenciju nuspojava Ipreziva.

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave na temelju objedinjenih podataka (za doze od 40 i 80 mg) navedene su niže prema klasifikaciji organskih sustava i MedDRA izrazima. Prikazane su prema učestalosti pomoću sljedeće konvencije: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\,000$), uključujući izolirane prijave. Unutar svake skupine po učestalosti, nuspojave su prikazane slijedom prema sve manjoj ozbiljnosti. U jednom kliničkom ispitivanju kontroliranom placebom, nuspojave su bile zabilježene sličnom učestalošću kako za dozu Ipreziva od 20 mg, tako za doze od 40 i 80 mg.

Klasa organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji živčanog sustava	često	omaglica
Krvožilni poremećaji	manje često	hipotenzija
Poremećaji probavnog sustava	često manje često	proljev mučnina
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	manje često rijetko	osip, svrbež angioedem
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	manje često	spazam mišića
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	manje često	umor periferni edemi
Pretrage	često manje često	povišena kreatin fosfokinaza u krvi povišen kreatinin u krvi povišena mokraćna kiselina u krvi / hiperuricemija

Opis odabranih nuspojava

Kad se Ipreziv primjenjivao istovremeno s klortalidonom, manje česta povišenja kreatinina u krvi i hipotenzija postali su česti.

Kad se Ipreziv primjenjivao istovremeno s amlodipinom, učestalost perifernih edema bila je povećana s manje često na često, ali bila je niža nego uz sam amlodipin.

Pretrage

Kreatinin u serumu

U randomiziranim, placebom kontroliranim ispitivanjima monoterapije, incidencija povišenja kreatinina u serumu nakon liječenja Iprezivom bila je slična onoj uz placebo. Istovremena primjena Ipreziva s diureticima, kao što je klortalidon, rezultirala je većom incidencijom povišenja kreatinina i to je opažanje sukladno onome s drugim antagonistima receptora angiotenzina II i inhibitorima angiotenzin-konvertirajućeg enzima. Povišenja kreatinina u serumu tijekom istovremene primjene Ipreziva s diureticima bila su povezana s većim sniženjima krvnog tlaka u nego kod primjene samo jednog od tih lijekova. U mnogim su slučajevima ta povišenja bila prolazna ili neprogresivna dok su se ispitanici nastavljali liječiti. Nakon prekida liječenja, većina povišenja koja se nije povukla tijekom liječenja bila je reverzibilna i razine kreatinina su se u većine ispitanika vratile na normalne ili gotovo normalne vrijednosti.

Mokraćna kiselina

Opažena su mala prosječna povišenja mokraćne kiseline u serumu uz primjenu Ipreziva (10,8 $\mu\text{mol/l}$) u usporedbi s placebom (4,3 $\mu\text{mol/l}$).

Hemoglobin i hematokrit

Mala sniženja hemoglobina odnosno hematokrita (prosječna sniženja od približno 3 g/l odnosno 1 volumnog postotka) bila su opažena u ispitivanjima monoterapije kontroliranim placebom. Ovaj je učinak bio opažen i s drugim inhibitorima renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem **nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Simptomi

Na temelju farmakoloških razmatranja, glavni znakovi predoziranja najvjerojatnije su simptomatska hipotenzija i omaglica. Tijekom kontroliranih kliničkih ispitivanja u zdravih ispitanika, doze do 320 mg Ipreziva bile su primijenjene jedanput na dan tijekom 7 dana i dobro su se podnosile.

Liječenje

Ako nastupi simptomatska hipotenzija, potrebno je uvesti potpuno liječenje i pratiti vitalne znakove.

Azilsartan se ne uklanja dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antagonisti angiotenzina II, čisti
ATK oznaka: C09CA09

Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

Azilsartanmedoksomil je peroralno djelatan predlijek koji se brzo konvertira do djelatnog oblika, azilsartana, koji selektivno antagonistički djeluje na učinke angiotenzina II time što blokira njegovo vezanje za receptor AT₁ u raznim tkivima (vidjeti dio 5.2). Angiotenzin II glavni je presor u reninsko-angiotenzinskom sustavu, s učincima koji uključuju vazokonstrikciju, stimulaciju sinteze i oslobađanje aldosterona, srčanu stimulaciju i bubrežnu reapsorpciju natrija.

Blokada receptora AT₁ inhibira negativnu regulatornu povratnu spregu angiotenzina II na lučenje renina, ali posljedično pojačanje aktivnosti renina u plazmi i povišenje razine cirkulirajućeg angiotenzina II ne mogu nadvladati antihipertenzivni učinak azilsartana.

Esencijalna hipertenzija

U sedam dvostruko slijepih, kontroliranih ispitivanja ukupno je bilo procijenjeno 5941 bolesnika (3672 je dobivalo Ipreziv, 801 je dobivalo placebo, a 1468 je dobivalo aktivnu kontrolu). Među bolesnicima je bilo 51% muškaraca, a 26% bolesnika bilo je u dobi od 65 ili više godina (5% 75 godina); 67% bili su bijelci, a 19% crnci.

U dva randomizirana, dvostruko slijepa ispitivanja u trajanju od 6 tjedana, Ipreziv je bio uspoređen s placebom i aktivnom kontrolom. Snižanja krvnog tlaka u usporedbi s placebom na temelju 24-satnog prosječnog krvnog tlaka određenog na temelju ambulatornog praćenja krvnog tlaka (ABPM) i kliničkih mjerenja krvnog tlaka na kraju doznog intervala u oba ispitivanja prikazana su u tablici niže. Nadalje, Ipreziv u dozi od 80 mg značajno je više snizio krvni tlak nego najviša odobrena doza olmesartan medoksomila ili valsartana.

	Placebo	Ipreziv 20 mg	Ipreziv 40 mg#	Ipreziv 80 mg#	OLM-M 40 mg#	Valsartan 320 mg#
Primarni završni ishod: 24-satni prosječni sistolički krvni tlak: LS prosječna promjena od početne vrijednosti do 6. tjedna (mm Hg)						
Ispitivanje 1						
Promjena od početne vrijednosti	-1,4	-12,2 *	-13,5 *	-14,6 *†	-12,6	-
Ispitivanje 2						
Promjena od početne vrijednosti	-0,3	-	-13,4 *	-14,5 *†	-12,0	-10,2
Ključne sekundarne završne točke: Klinički mjereni sistolički krvni tlak: LS prosječna promjena od početne vrijednosti do 6. tjedna (mm Hg) (LOCF)						
Ispitivanje 1						
Promjena od početne vrijednosti	-2,1	-14,3 *	-14,5 *	-17,6 *	-14,9	-
Ispitivanje 2						
Promjena od početne vrijednosti	-1,8	-	-16,4 *†	-16,7 *†	-13,2	-11,3

OLM-M = olmesartan medoksomil, LS = najmanji kvadrati, LOCF = prijenos zadnje mjerene vrijednosti

* Značajna razlika u odnosu na placebo pri razini značajnosti od 0,05 unutar okvira stupnjevite (engl. step-wise) analize.

† Značajna razlika u odnosu na aktivnu kontrolu (kontrole) pri razini značajnosti od 0,05 unutar okvira stupnjevite (engl. step-wise) analize.

Najviša doza postignuta u ispitivanju 2. Doze su bile forsirano titrirane u 2. tjednu s 20 na 40 mg i sa 40 na 80 mg za Ipreziv, sa 20 na 40 mg za olmesartan medoksomil i sa 160 na 320 mg za valsartan.

U ova dva ispitivanja, klinički važne i najčešće nuspojave uključivale su omaglicu, glavobolju i dislipidemiju. Zabilježena incidencija tih nuspojava uz Ipreziv, olmesartan medoksomil i valsartan iznosila je za omaglicu 3,0%, 3,3% odnosno 1,8%; za glavobolju 4,8%, 5,5% odnosno 7,6%, a za dislipidemiju 3,5%, 2,4% odnosno 1,1%.

U ispitivanjima s aktivnom kontrolom pomoću valsartana ili ramiprila, učinak Ipreziva na sniženje krvnog tlaka bio je održan tijekom dugotrajnog liječenja. Ipreziv je imao nižu incidenciju kašlja (1,2%) u usporedbi s ramiprilom (8,2%).

Antihipertenzivni učinak Ipreziva pokazao se unutar prva 2 tjedna doziranja s time da je potpuni učinak postigao za 4 tjedna. Učinak Ipreziva na sniženje krvnog tlaka održao se tijekom cijelog 24-satnog razdoblja između dvije doze. Omjeri najniže i najviše vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog tlaka korigirani za placebo iznosili su 80% ili više.

Nije bila opažena povratna hipertenzija nakon naglog prekida terapije Iprezivom nakon 6 mjeseci liječenja.

Nisu bile opažene ukupne razlike u sigurnosti i djelotvornosti Ipreziva između starijih i mlađih bolesnika, ali ne može se isključiti veća osjetljivost nekih starijih pojedinaca na učinak sniženja krvnog tlaka (vidjeti dio 4.2). Kao i drugi antagonisti receptora angiotenzina II i inhibitora

angiotenzin-konvertirajućeg enzima, antihipertenzivni učinak bio je slabiji u bolesnika crne rase (obično u populacije s niskim reninom).

Istovremena primjena Ipreziva u dozi od 40 ili 80 mg s blokatorima kalcijevih kanala (amlodipinom) ili tiazidnom vrstom diuretika (klortalidom) dovela je do dodatnog sniženja krvnog tlaka u usporedbi s drugim antihipertenzivom kad se primjenjivao sam. Nuspojave ovisne o dozi uključujući omaglicu, hipotenziju i povišenje kreatinina u serumu bile su češće kod istovremene primjene diuretika nego kad se Ipreziv primjenjivao sam, dok je hipokalemija bila rjeđa u usporedbi s primjenom samo diuretika.

Korisni učinci Ipreziva na smrtnost i kardiovaskularni pobol te oštećenje ciljnog organa trenutno nisu poznati.

Učinak na srčanu repolarizaciju

Provedeno je temeljito ispitivanje QT/QTc da bi se procijenio mogući učinak Ipreziva na produljenje QT/QTc intervala u zdravih ispitanika. Nije bilo dokaza da Ipreziv u dozi od 320 mg produljuje QT/QTc interval.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je odgodila obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Ipreziv u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u hipertenziji (vidjeti dio 4.2 za informacije o primjeni u pedijatriji).

Dodatne informacije

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (eng. ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (eng. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora.

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa.

VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.

Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (eng. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nakon peroralne primjene, azilsartanmedoksomil brzo se hidrolizira do djelatnog oblika azilsartana u gastrointestinalnom traktu i/ili tijekom apsorpcije. Na temelju ispitivanja *in vitro*, karboksimetilen-butenolidaza uključena je u hidrolizu u crijevima i jetri. Nadalje, esterase u plazmi uključene su u hidrolizu azilsartanmedoksomila do azilsartana.

Apsorpcija

Približna apsolutna bioraspoloživost azilsartanmedoksomila nakon peroralne primjene određena na temelju razina azilsartana u plazmi iznosi približno 60%. Nakon peroralne primjene azilsartana

medoksomila, vršne koncentracije azilsartana u plazmi (C_{max}) postižu se u roku od 1,5 do 3 sata. Hrana ne utječe na bioraspoloživost azilsartana (vidjeti dio 4.2).

Distribucija

Volumen distribucije azilsartana iznosi približno 16 litara. Azilsartan se u visokom postotku veže za proteine plazme (> 99%), uglavnom serumski albumin. Vezanje za proteine je konstantno pri koncentracijama azilsartana u plazmi puno višima od raspona koji se postiže preporučenim dozama.

Biotransformacija

Azilsartan se metabolizira do dva primarna metabolita. Glavni metabolit u plazmi stvara se O-dealkilacijom i naziva se metabolit M-II, dok se sporedni metabolit stvara dekarboksilacijom i naziva se metabolit M-I. Sistemska izloženost glavnom i sporednom metabolitu u ljudi iznosi približno 50% odnosno manje od 1% izloženosti azilsartanu. M-I i M-II ne pridonose farmakološkom djelovanju Ipreziva. Glavni enzim odgovoran za metabolizam azilsartana je CYP2C9.

Eliminacija

Nakon peroralne doze azilsartanmedoksomila označenog izotopom ^{14}C , približno se 55% radioaktivnosti otkrije u stolici, a približno 42% u mokraći, s time da se 15% doze izluči u mokraći kao azilsartan. Poluvijek eliminacije azilsartana iznosi približno 11 sati, a bubrežni klirens približno 2,3 ml/min. Stanje dinamičke ravnoteže koncentracije azilsartana postiže se u roku od 5 dana, a kod ponavnog doziranja jedanput na dan ne dolazi do nakupljanja u plazmi.

Linearnost/nelinearnost

Za azilsartan ustanovljena je izloženost proporcionalna dozi u rasponu doza azilsartanmedoksomila od 20 mg do 320 mg nakon jednokratne ili višekratne primjene.

Značajke u posebnim skupinama bolesnika

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika azilsartana nije ispitana u djece u dobi manjoj od 18 godina.

Starije osobe

Farmakokinetika azilsartana ne razlikuje se značajno između mladih (u dobi od 18 do 45 godina) i starijih (u dobi od 65 do 85 godina) bolesnika.

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s blagim, umjerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega, ukupna izloženost azilsartanu (AUC) bila je povećana za +30%, +25% odnosno +95%. Nije opaženo povećanje (+5%) u bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti koji su bili na dijalizi. Međutim, ne postoji kliničko iskustvo u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili završnim stadijem bubrežne bolesti (vidjeti dio 4.2). Azilsartan se hemodijalizom ne može ukloniti iz sistemskog krvotoka.

Oštećenje funkcije jetre

Primjena Ipreziva u trajanju do 5 dana u ispitanika s blagim (Child-Pugh A) ili umjerenim (Child-Pugh B) oštećenjem funkcije jetre dovela je do blagog povećanja izloženosti azilsartana (AUC povećan za 1,3 do 1,6 puta, vidjeti dio 4.2). Ipreziv nije ispitan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

Spol

Farmakokinetika azilsartana ne razlikuje se značajno između muškaraca i žena. Nije potrebna prilagodba doze na temelju spola.

Rasa

Crnačka i bjelačka populacija ne razlikuju se značajno po farmakokinetici azilsartana. Nije potrebna prilagodba doze na temelju rase.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U pretkliničkim ispitivanjima sigurnosti bila je ispitana toksičnost ponovljene doze, reproduktivna toksičnost, mutagenost i kancerogenost azilsartanmedoksomila i M-II, glavnog metabolita u ljudi.

U ispitivanjima toksičnosti ponovljene doze, doze koje su izazvale izloženost usporedivu s izloženošću pri kliničkim terapijskim dozama uzrokovale su smanjenje parametara crvenih krvnih stanica i promjene u bubrezima i hemodinamici bubrega, kao i povećanje kalija u serumu u normotenzivnih životinja. Ovi učinci, koji su bili spriječeni peroralnom nadoknadom elektrolita, nemaju kliničko značenje u liječenju hipertenzije.

U štakora i pasa opažene su povećana aktivnost renina u plazmi i hipertrofija/hiperplazija jukstraglomerularnih stanica u bubrezima. Ove promjene, koji su također učinak tipičan za cijelu klasu inhibitora angiotenzin-konvertirajućeg enzima i drugih antagonista receptora angiotenzina II, čini se da nemaju nikakvo kliničko značenje.

Azilsartan i M-II prolaze kroz posteljicu i pronađeni su u fetusima skotnih ženki štakora te su bili izlučeni u mlijeko ženki štakora za vrijeme laktacije. U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti nije bilo učinaka na plodnost u mužjaka ili ženki. Nema dokaza da postoje teratogeni učinci, ali ispitivanja na životinjama pokazala su da postoji mogući rizik za postnatalni razvoj potomstva, kao što je niža tjelesna težina, blago usporen fizički razvoj (kasnije izbijanje sjekutića, odvajanje uški, otvaranje očiju) i povišena smrtnost.

U *in vitro* ispitivanjima nije bilo dokaza da su azilsartan i M-II mutageni i da imaju važno klastogeno djelovanje te nije bilo dokaza njihove kancerogenosti u štakora i miševa.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

manitol (E 421)
fumarna kiselina (E 297)
natrijev hidroksid
hidroksipropilceluloza (E 463)
karmelozanatrij, umrežena
celuloza, mikrokristalična (E 460)
magnezijev stearat (E 572)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.
Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Kutije koje sadrže aluminijska blistera pakiranja s ugrađenim sredstvom za sušenje.

Veličine pakiranja:

Jedno blister pakiranje sadrži 14 tableta ili 15 tableta.

14, 28, 30, 56, 90 ili 98 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

7. prosinca 2011.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>

DODATAK II

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(ODGOVORNI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(ODGOVORNI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Takeda Ireland Ltd.
Bray Business Park
Kilruddery
Co Wicklow
Irska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Nositelj odobrenja će periodička izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek podnositi u skladu s referentnim popisom datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će dodatne farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom, a koji je opisan u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim nadopunama Plana.

Nadalje, nadopunjen RMP treba dostaviti:

- Na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- Uoči svake izmjene sustava za upravljanje rizicima, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je omjer korist/rizik rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili smanjenja rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

DODATAK III
OZNAČAVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČAVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**Kutija****1. NAZIV LIJEKA**

Ipreziv 20 mg tablete
azilsartanmedoksomil

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna tableta sadrži 20 mg azilsartanmedoksomila (u obliku kalijeve soli).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

14 tableta
28 tableta
30 tableta
56 tableta
90 tableta
98 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A) AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Ipreziv 20 mg

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI UNUTARNJE PAKIRANJE

Blister pakiranje

1. NAZIV LIJEKA

Ipreziv 20 mg tablete
azilsartanmedoksomil

2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda Logo

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Serijski broj

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**Kutija****1. NAZIV LIJEKA**

Ipreziv 40 mg tablete
azilsartanmedoksomil

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna tableta sadrži 40 mg azilsartanmedoksomila (u obliku kalijeve soli).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

14 tableta
28 tableta
30 tableta
56 tableta
90 tableta
98 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A) AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Ipreziv 40 mg

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI UNUTARNJE PAKIRANJE

Blister pakiranje

1. NAZIV LIJEKA

Ipreziv 40 mg tablete
azilsartanmedoksomil

2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda Logo

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Serija

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**Kutija****1. NAZIV LIJEKA**

Ipreziv 80 mg tablete
azilsartanmedoksomil

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna tableta sadrži 80 mg azilsartanmedoksomila (u obliku kalijeve soli)

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

14 tablete
28 tableta
30 tableta
56 tableta
90 tableta
98 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A) AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Ipreziv 80 mg

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI UNUTARNJE PAKIRANJE

Blister pakiranje

1. NAZIV LIJEKA

Ipreziv 80 mg tablete
azilsartanmedoksomil

2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda Logo

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Serijski broj

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

UPUTA O LIJEKU: INFORMACIJA ZA KORISNIKA

IPREZIV 20 MG TABLETE

IPREZIV 40 MG TABLETE

IPREZIV 80 MG TABLETE

azilsartanmedoksomil

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovo pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Ipreziv i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Ipreziv
3. Kako uzimati Ipreziv
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Ipreziv
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. ŠTO JE IPREZIV I ZA ŠTO SE KORISTI

Ipreziv sadrži djelatnu tvar po nazivu azilsartanmedoksomil i pripada skupini lijekova koji se zovu antagonisti receptora angiotenzina II. Angiotenzin II je tvar koja se prirodno nalazi u tijelu i uzrokuje stezanje krvnih žila te tako povišuje krvni tlak. Ipreziv blokira taj učinak tako da se krvne žile opuštaju, što pridonosi sniženju krvnog tlaka.

Ovaj se lijek primjenjuje za liječenje povišenog krvnog tlaka (esencijalna hipertenzija) u odraslih bolesnika (u dobi iznad 18 godina).

2. ŠTO MORATE ZNATI PRIJE NEGO POČNETE UZIMATI IPREZIV

NEMOJTE uzimati Ipreziv ako ste

- **alergični** (preosjetljivi) na azilsartanmedoksomil ili bilo koji drugi sastojak lijeka Ipreziv (vidjeti dio 6).
- **trudni više od 3 mjeseca**. (Bolje je izbjegavati Ipreziv i u ranoj trudnoći – vidjeti dio o trudnoći).
- imate šećernu bolest ili oštećenu bubrežnu funkciju i liječite se lijekom za snižavanje krvnog tlaka koji sadrži aliskiren

Upozorenja i mjere opreza

Prije nego što uzmete ili dok uzimate Ipreziv, obavijestite svog liječnika:

- ako imate tegobe s bubrezima
- ako ste na dijalizi ili Vam je nedavno presađen bubreg
- ako imate tešku bolest jetre

- ako imate tegobe sa srcem (uključujući zatajenje srca, nedavni srčani udar)
- ako ste ikad imali moždani udar
- ako imate nizak krvni tlak ili osjećate omaglicu ili blagu vrtoglavicu
- ako povraćate, ako ste nedavno jako povraćali ili imate proljev
- ako imate povišene razine kalija u krvi
- ako imate bolest nadbubrežnih žlijezda koja se zove primarni hiperaldosteronizam
- ako su Vam rekli da imate suženje srčanih zalistaka (što se zove “aortalna ili mitralna stenoza”) ili da Vam je debljina srčanog mišića neprirodno povećana (što se zove “opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija”)
- ako uzimate bilo koji od lijekova navedenih u nastavku, koji se koriste za liječenje visokog krvnog tlaka:
 - o ACE inhibitor (primjerice enalapril, lisinopril, ramipril), osobito ako imate bubrežne tegobe povezane sa šećernom bolešću
 - o aliskiren.

Liječnik Vam može provjeravati bubrežnu funkciju, krvni tlak i količinu elektrolita (npr. kalija) u krvi u redovitim intervalima.

Vidjeti također informacije pod naslovom “Nemojte uzimati Ipreziv”

Morate obavijestiti liječnika ako mislite da ste trudni (ili biste mogli zatrudnjeti). Ipreziv se ne preporučuje u ranoj trudnoći, a NE smijete ga uzimati ako ste trudni više od 3 mjeseca, jer može ozbiljno naškoditi djetetu ako ste uzima u tom razdoblju (vidjeti dio o trudnoći).

Kao i svi drugi antagonisti receptora angiotenzina II, azilsartanmedoksomil može biti manje djelotvoran u snižavanju krvnog tlaka u bolesnika crne rase.

Djeca i adolescenti

Nema iskustva s primjenom Ipreziva u djece ili adolescenata u dobi manjoj od 18 godina. Stoga se Ipreziv ne smije davati djeci ili adolescentima.

Drugi lijekovi i Ipreziv

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzimali bilo koje druge lijekove, uključujući i one koje ste nabavili bez recepta.

Ipreziv može utjecati na način na koji djeluju neki drugi lijekovi, kao što i neki lijekovi mogu imati učinak na Ipreziv.

Osobito obavijestite liječnika ako uzimate neki od sljedećih lijekova:

- litij (lijeak za tegobe s mentalnim zdravljem)
- nesteroidne protuupalne lijekove, kao što su ibuprofen, diklofenak ili celekoksib (lijekovi za ublažavanje bolova i upale)
- aspirin (acetilsalicilna kiselina), ako uzimate više od 3 g na dan (lijeak za ublažavanje bola i upale)
- lijekove koji povećavaju količinu kalija u krvi, a uključuju nadomjeske kalija, lijekove koji štede kalij (određene ‘tablete za mokrenje’) ili zamjenske soli koje sadrže kalij
- heparin (lijeak za razrjeđivanje krvi)
- diuretike (tablete za mokrenje)
- aliskiren ili druge lijekove za sniženje krvnog tlaka (inhibitor angiotenzin konvertirajućeg enzima ili antagonist receptora angiotenzina II, poput enalapрила, lizinopрила, ramipрила ili valsartana, telmisartana, irbesartana).

Liječnik će Vam možda morati promijeniti dozu i/ili poduzeti druge mjere opreza:

Ako uzimate ACE inhibitor ili aliskiren (vidjeti također informacije pod naslovima “Nemojte uzimati Ipreziv” i “Upozorenja i mjere opreza”)

Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Morate obavijestiti liječnika ako mislite da ste trudni (ili biste mogli zatrudnjeti). Liječnik će Vam obično savjetovati da prestanete uzimati Ipreziv prije nego zatrudnite ili čim saznate da ste trudni i reći će Vam da uzmete drugi lijek umjesto Ipreziva.

Ipreziv se ne preporučuje u ranoj trudnoći, a NE smijete ga uzimati ako ste trudni više od 3 mjeseca, jer može prouzročiti ozbiljna oštećenja djeteta ako se uzima nakon trećeg mjeseca trudnoće.

Dojenje

Obavijestite svog liječnika ako dojite ili ćete uskoro početi dojit. Ipreziv se ne preporučuje majkama koje doje. Ako želite dojit, liječnik Vam može odabrati drugu terapiju, osobito ako je Vaše dijete novorođenče ili nedonošče.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ipreziv najvjerojatnije neće utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima.

Međutim, neke osobe mogu osjećati umor ili omaglicu dok uzimaju Ipreziv. Ako Vam se to dogodi, nemojte upravljati vozilima, koristiti se alatima niti raditi na strojevima.

3. KAKO UZIMATI IPREZIV

Uvijek uzmite Ipreziv točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s Vašim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni. Važno je da neprekidno uzimate Ipreziv svaki dan.

Ipreziv se uzima kroz usta. Progutajte tabletu s puno vode.

Ipreziv možete uzimati sa hranom ili bez nje.

- Uobičajena početna doza je 40 mg jedanput na dan. Liječnik Vam može povisiti dozu na najviše 80 mg jedanput na dan, ovisno o odgovoru krvnog tlaka.
- Bolesnicima, kao što su vrlo stari bolesnici (u dobi od 75 ili više godina), liječnik može preporučiti nižu početnu dozu od 20 mg jedanput na dan.
- Ako bolujete od blage do umjerene bolesti jetre, liječnik Vam može preporučiti nižu početnu dozu od 20 mg jedanput na dan.
- Bolesnicima koji su nedavno izgubili dio tjelesne tekućine, npr. zbog povraćanja ili proljeva ili uzimanja tableta za mokrenje, liječnik može preporučiti nižu početnu dozu od 20 mg jedanput na dan.
- Ako istovremeno bolujete od drugih bolesti, poput teške bolesti bubrega ili zatajenja srca, liječnik će odlučiti koja je najpogodnija početna doza za Vas.

Sniženje krvnog tlaka moći će se izmjeriti unutar 2 tjedna nakon početka liječenja, a potpuni učinak bit će vidljiv za 4 tjedna.

Ako uzmete više Ipreziva nego što ste trebali

Ako uzmete previše tableta ili ako je netko drugi uzeo Vaše tablete, odmah se obratite liječniku. Ako ste uzeli više tableta nego što ste trebali, možete osjetiti nesvjesticu ili omaglicu.

Ako ste zaboravili uzeti Ipreziv

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Samo uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.

Ako prestanete uzimati Ipreziv

Ako prestanete uzimati Ipreziv, krvni tlak Vam se može ponovno povisiti. Stoga nemojte prestati uzimati Ipreziv a da prethodno niste razgovarali s liječnikom o drugim mogućnostima liječenja.

U slučaju bilo kakvih nejasnoća ili pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku

4. MOGUĆE NUSPOJAVE

Kao i svi drugi lijekovi, lijek Ipreziv može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

PRESTANITE uzimati Ipreziv i odmah potražite liječničku pomoć ako imate neku od sljedećih alergijskih reakcija, koje rijetko nastaju (u manje od 1 na 1000 osoba):

- otežano disanje ili gutanje ili oticanje lica, usana, jezika i/ili grla (angioedem).
- svrbež kože s uzdignutim kvržicama.

Druge moguće nuspojave uključuju:

Česte nuspojave koje se javljaju u manje od 1 na 10 osoba:

- omaglica
- proljev
- povišena kreatin fosfokinaza u krvi (pokazatelj oštećenja mišića).

Manje česte nuspojave koje se javljaju u manje od 1 na 100 osoba:

- nizak krvni tlak, zbog čega možete osjećati sklonost nesvjestici ili omaglicu
- osjećaj umora
- oticanje šaka, gležnjeva ili stopala (periferni edemi)
- osip i svrbež kože
- mučnina
- grčevi mišića
- povišen serumski kreatinin u krvi (pokazatelj funkcije bubrega)
- povišena mokraćna kiselina u krvi (pokazatelj funkcije bubrega).

Rijetke nuspojave koje se javljaju u manje od 1 na 1000 osoba:

- promjere rezultata krvnih pretraga uključujući snižene razine jednog proteina u crvenim krvnim stanicama (hemoglobina).

Kad se Ipreziv uzima s klortalidonom (tableta za mokrenje), često (u manje od 1 na 10 korisnika) se opažaju više razine određenih biokemijskih tvari u krvi (kao što je kreatinin), koje su pokazatelji funkcije bubrega, a i nizak krvni tlak česti je nalaz.

Oticanje šaka, gležnjeva ili stopala češće je (u manje od 1 na 10 korisnika) kad se Ipreziv uzima s amlodipinom (blokator kalcijevih kanala za liječenje hipertenzije) nego kad se Ipreziv uzima sam (manje od 1 na 100 korisnika). Učestalost ovog događaja najveća je kad se amlodipin uzima sam.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V*](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. KAKO ČUVATI IPREZIV

Čuvati izvan dohvata i pogleda djece.

Ipreziv se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza “Rok valjanosti”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvajte Ipreziv u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage. Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Lijekovi se ne smiju uklanjati putem otpadnih voda ili kućnog otpada. Pitajte svog ljekarnika kako ukloniti lijekove koje više ne trebate. Ove mjere pomoći će u zaštiti okoliša.

6. SADRŽAJ PAKIRANJA I DRUGE INFORMACIJE

Što Ipreziv sadrži

- **Djelatna tvar** je azilsartanmedoksomil (u obliku kalijeve soli) od 20 mg, 40 mg ili 80 mg
- **Pomoćne tvari** su manitol, fumarna kiselina, natrijev hidroksid, hidroksipropilceluloza, umrežena karmelozanatrij, mikrokristalična celuloza i magnezijev stearat.

Kako Ipreziv izgleda i sadržaj pakiranja

Ipreziv su bijele okrugle tablete s utisnutom oznakom "ASL" na jednoj strani i "20", "40" ili "80" na drugoj.

Ipreziv je pakiran u blister pakiranjima sa 14 tableta ili 15 tableta unutar kutija koje sadrže:

- 14, 28, 30, 56, 90 ili 98 tableta od 20 mg
- 14, 28, 30, 56, 90 ili 98 tableta od 40 mg
- 14, 28, 30, 56, 90 ili 98 tableta od 80 mg

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet lijeka i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Proizvođač:

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje u promet lijeka:

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium

Tél/Tel: +32 2 464 06 11

takeda-belgium@takeda.com

Lietuva

Takeda Global R & D Centre (Europe)

Tel: +44 (0) 203 116 8000

България

Takeda Global R & D Centre (Europe)

Tél/Tel: +44 (0) 203 116 8000

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium

Tél/Tel: +32 2 464 06 11

takeda-belgium@takeda.com

Česká republika

Takeda Global R & D Centre (Europe)

Tél/Tel: +44 (0) 203 116 8000

Magyarország

Takeda Global R & D Centre (Europe)

Tél/Tel: +44 (0) 203 116 8000

Danmark

Takeda Pharmaceuticals Nordics AB

Tlf: +46 (0) 8 5861 3380

Malta

Takeda Italia Farmaceutici SpA

Tel: +39 06 5026 01

Deutschland

Takeda GmbH

Tel: 0800 825 3325

Nederland

Takeda Nederland bv

Tel: +31 (0) 23 566 8777

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

Takeda Farmacéutica España
Tel: +34 93 184 5730

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

Takeda Italia Farmaceutici SpA
Tel: +39 06 5026 01

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Uputa je zadnji puta odobrena u {MM/GGGG }.

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:

<http://www.ema.europa.eu>