

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ipreziv 20 mg tabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

20 mg azilzartán-medoxomil tablettánként (káliumsó formájában).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Tabletta.

Fehér, ill. csaknem fehér, kerek, 6,0 mm átmérőjű, egyik oldalán „ASL”, másik oldalán „20” mélynyomású jelzéssel ellátott tabletta.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Ipreziv essentialis hypertonia kezelésére javallott felnőtteknél.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A javasolt kezdő adag naponta egyszer 40 mg. Azoknál a betegeknél, akiknek a vérnyomását az alacsonyabb dózissal nem lehet megfelelően beállítani, az adagot maximum napi egyszer 80 mg-ra lehet emelni.

A közel maximális vérnyomáscsökkentő hatás 2 hét elteltével válik nyilvánvalóvá, míg a maximális hatás a 4. hétre alakul ki.

Ha az önmagában alkalmazott Iprezivel a vérnyomás nem állítható be megfelelően, akkor további vérnyomáscsökkentés érhető el az Ipreziv egyéb vérnyomáscsökkentő gyógyszerekkel – ideértve a diuretikumokat (mint a klórtalidon és a hidroklorotiazid) és a kalciumcsatorna-blokkolókat – történő együttadásával (lásd 4.3, 4.4, 4.5 és 5.1 pont).

Speciális betegcsoportok

Idősek (65 éves kor és afölött)

Idős betegek esetében nincs szükség az Ipreziv kezdő adagjának módosítására (lásd 5.2 pont), azonban nagyon idős betegek esetén (≥ 75 év), akiknél fennállhat a hypotensio kockázata, megfontolandó a 20 mg-os adag, mint kezdő dózis alkalmazása.

Vesekárosodás

Súlyos mértékű vesekárosodásban vagy végstádiumú vesebetegségben szenvedő hipertóniás betegeknél óvatosan kell eljárni, mivel az Ipreziv alkalmazásával ilyen betegeknél nincs tapasztalat (lásd 4.4 és 5.2 pont).

A hemodialízis nem távolítja el az azilzartánt a szisztémás keringésből.

Enyhe vagy közepes mértékben károsodott vesefunkciójú betegek esetében nincs szükség dózismódosításra.

Májkárosodás

Nem vizsgálták az Ipreziv alkalmazását súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetén, ezért ennél a betegcsoportnál alkalmazása nem ajánlott (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Mivel az Ipreziv alkalmazásával kevés tapasztalat áll rendelkezésre Ipreziv enyhe vagy közepes mértékben károsodott májfunkciójú betegeknél, ezért szoros monitorozás javasolt és megfontolandó a 20 mg-os adag, mint kezdő dózis alkalmazása (lásd 5.2 pont).

Intravascularis volumendepletio

Azoknál a betegeknél, akiknél fennáll a lehetősége az intravascularis volumen- vagy a sódepleciónak (pl. hányással, hasmenéssel küzdő, vagy nagy dózisú diuretikumot szedő betegek), az Ipreziv-kezelést szigorú orvosi felügyelet mellett szabad megkezdeni, és megfontolandó a 20 mg-os adag, mint kezdő dózis alkalmazása (lásd 4.4 pont).

Szívelégtelenség

Pangásos szívelégtelenségben szenvedő hipertóniás betegeknél óvatosan kell eljárni, mivel nincs tapasztalat az Ipreziv alkalmazásáról ilyen betegeknél (lásd 4.4 pont).

Fekete bőrű populáció

A fekete bőrű populációban nincs szükség dózismódosításra, habár a nem fekete bőrű betegcsoportokkal összehasonlítva kisebb mértékű vérnyomáscsökkenést figyeltek meg (lásd 5.1 pont). Ez általánosságban igaznak bizonyult más angiotenzin-II-receptor (AT₁) antagonistákra és angiotenzin konvertáló enzim-gátlókra is. Következésképp a vérnyomás beállításához az Ipreziv dózisának emelésére és más szerekkel végzett egyidejű kezelésre gyakrabban lehet szükség fekete bőrű betegek esetén.

Gyermekek

Az Ipreziv biztonságosságát és hatásosságát 0 és < 18 év közötti gyermekek és serdülőkorúak esetén még nem igazolták.

Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Az Ipreziv szájon át alkalmazandó, és étellel vagy anélkül is bevehető (lásd 5.2 pont).

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

- A terhesség második és harmadik trimesztere (lásd 4.4 és 4.6 pont).

- A Ipreziv egyidejű alkalmazása aliszikiren tartalmú készítményekkel ellenjavallt diabetes mellitusban szenvedő vagy károsodott veseműködésű betegeknél (GFR < 60 ml/perc/1,73 m²) (lásd 4.5 és 5.1 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Aktivált renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer

Azon betegeknél, akiknél az érfal tónus és a vesefunkció elsősorban a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer aktivitásától függ (pl. pangásos szívelégtelenségben, súlyos veseelégtelenségben vagy veseartéria-szűkületben szenvedő betegek), az e rendszert befolyásoló gyógyszerekkel, mint

amilyenek az angiotenzin konvertáló enzim-gátlók és az angiotenzin-II-receptor antagonisták, végzett kezeléshez akut hypotonia, azotaemia, oliguria vagy ritkán akut veseelégtelenség társult. Hasonló hatások lehetősége nem zárható ki az Ipreziv alkalmazása esetén sem.

Súlyos mértékű vesekárosodásban, pangásos szívelégtelenségben vagy veseartéria stenosisban szenvedő betegeknél óvatosan kell eljárni, mivel az ilyen betegeknél nincs tapasztalat az Ipreziv alkalmazásával (lásd 4.2 és 5.2 pont).

A vérnyomás túlzott mértékű csökkenése ischaemiás cardiomyopathiában vagy ischaemiás cerebrovascularis betegségben szenvedő betegeknél myocardialis infarctus vagy stroke bekövetkezéséhez vezethet.

A renin angiotenzin aldoszteron rendszer kettős blokádjá (RAAS)

Bizonyíték van rá, hogy az ACE-gátlók, angiotenzin II receptor blokkolók vagy aliszkiren egyidejű alkalmazása fokozza a hipotónia, hiperkalémia és csökkent veseműködés (beleértve az akut veseelégtelenség) kockázatát. A RAAS ACE-gátlók, angiotenzin II receptor blokkolók vagy aliszkiren kombinált alkalmazásával történő kettős blokádjá ezért nem javasolt (lásd 4.5 és 5.1 pont).

Ha a kettős-blokád kezelést abszolút szükségesnek ítélik, ez csak szakorvos felügyeletével, a vesefunkció, elektrolit szintek és a vérnyomás gyakori és szoros ellenőrzése mellett történhet.

Az ACE-gátlók és angiotenzin II receptor blokkolók egyidejű alkalmazása diabeteses nephropathiában szenvedő betegeknél nem javasolt.

Vesetranszplantáció

Vesetranszplantáción frissen átsetett betegek Ipreziv-kezelésével kapcsolatosan jelenleg nincs tapasztalat.

Májkárosodás

Súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetén nem vizsgálták az Ipreziv alkalmazását, ezért ennél a betegcsoportnál alkalmazása nem ajánlott (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Hypotonia volumen- és/vagy sóhiányos betegek esetén

Kifejezett volumen- és/vagy sóhiányos betegeknél (pl. olyan betegek, akik hánynak vagy hasmenésük van, vagy akik nagy dózisu diuretikumokat szednek) az Ipreziv-kezelés megkezdése után szimptomás hypotonia fordulhat elő. A hipovolémiát az Ipreziv alkalmazása előtt rendezni kell, vagy a kezelést szoros orvosi felügyelet mellett kell megkezdeni, és megfontolandó a 20 mg-os kezdő dózis alkalmazása.

Primer hyperaldoszteronizmus

Primer hyperaldoszteronizmusban szenvedő betegek általában nem reagálnak a renin-angiotenzin rendszer gátlása révén ható vérnyomáscsökkentő gyógyszerekre. Ezért ezeknél a betegeknél az Ipreziv alkalmazása nem javasolt.

Hyperkalaemia

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszert befolyásoló más gyógyszerekkel szerzett tapasztalatok alapján az Ipreziv egyidejű alkalmazása káliummegtakarító diuretikumokkal, káliumpótló szerekkel, kálium tartalmú sópótló szerekkel vagy egyéb olyan gyógyszerekkel, amelyek a káliumszintet emelhetik (pl. heparin), hypertoniás betegek esetén a szérumban káliumszintjének emelkedéséhez vezethet (lásd 4.5 pont). Időseknél, veseelégtelenségben szenvedőknél vagy cukorbetegyeknél és/vagy egyéb társbetegségekben szenvedő betegeknél magasabb a hyperkalaemia kockázata, ami akár végzetes kimenetelű is lehet. A káliumszintet ilyen esetekben megfelelőképpen monitorozni kell.

Aorta- és mitralis billentyű stenosis, hypertrophiás obstructiv cardiomyopathia

Fokozott óvatosság ajánlott aorta- vagy mitralis billentyű stenosisban vagy hypertrophiás obstructiv cardiomyopathiában (HOCM) szenvedő betegeknek.

Terhesség

Angiotenzin-II-receptor antagonistával történő kezelést terhesség alatt nem szabad elkezdni. Hacsak az angiotenzin-II-receptor antagonistával történő kezelés folytatása nem elengedhetetlen, a terhességet tervező betegeket olyan más antihypertensiv kezelésre kell átállítani, melynek a terhesség alatti alkalmazásra vonatkozó biztonságossági profilja megalapozott. A terhesség megállapítását követően az angiotenzin-II-receptor antagonisták szedését azonnal le kell állítani és amennyiben lehetséges, az alternatív kezelést el kell kezdeni (lásd 4.3 és 4.6 pont).

Lítium

Egyéb angiotenzin-II-receptor antagonistákhoz hasonlóan a lítium és az Ipreziv kombinációja nem ajánlott (lásd 4.5 pont).

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Egyidejű alkalmazás nem ajánlott

Lítium

A szérumszint reverzibilis emelkedéséről és toxicitásról számoltak be a lítium és az angiotenzin konvertáló enzim-gátlók egyidejű alkalmazása során. Hasonló hatás jelentkezhet angiotenzin-II-receptor antagonistákkal is. Az azilzartán-medoxomil és a lítium együttes alkalmazásával kapcsolatos tapasztalatok hiánya miatt ez a kombináció nem ajánlott. Amennyiben a kombináció alkalmazása elengedhetetlen, akkor a szérumszint gondos monitorozása ajánlott.

Óvatosságot igénylő egyidejű alkalmazás

Nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek (NSAID-ok), ideértve a szelektív COX-2 gátlókat, a > 3 g/nap dózisban alkalmazott acetilszalicilsavat, valamint a nem szelektív NSAID-okat

Az angiotenzin-II-receptor antagonisták és a nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek (pl. szelektív COX-2 gátlók, acetilszalicilsav (> 3 g/nap), és nem szelektív nem szteroid gyulladáscsökkentő szerek) egyidejű alkalmazásakor az antihypertensiv hatás csökkenése fordulhat elő. Továbbá az angiotenzin-II-receptor antagonisták és a nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek egyidejű alkalmazása a vesefunkció romlásának fokozott kockázatához vezethet, és a szérumszint emelkedését okozhatja. Emiatt a terápia megkezdésekor a betegeket megfelelően hidratálni kell és javasolt a vesefunkció monitorozása.

Káliummegtakarító diuretikumok, káliumpótló készítmények, kálium tartalmú sópótlók és egyéb szerek, amelyek emelhetik a káliumszintet

A káliummegtakarító diuretikumok, a káliumpótló készítmények vagy a kálium tartalmú sópótló készítmények vagy egyéb gyógyszerek (pl. heparin) egyidejű alkalmazása megemelheti a káliumszintet. A szérumszintet ilyen esetekben megfelelőképpen monitorozni kell (lásd 4.4 pont).

További információk

A klinikai vizsgálati adatok azt mutatták, hogy a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszernek (RAAS) ACE-gátlók, angiotenzin II receptor blokkolók vagy aliskiren kombinációjával történő kettős blokkadja nagyobb gyakorisággal okoz mellékhatásokat, például hipotóniát, hiperkalémiát vagy beszűkült veseműködést (többek között akut veseelégtelenséget), mint csak egyféle RAAS-ra ható szer alkalmazása (lásd 4.3, 4.4 és 5.1 pont).

Nem számoltak be klinikailag jelentős kölcsönhatásokról azokban a vizsgálatokban, amelyekben az azilzartán-medoxomilt vagy az azilzartánt együttesen adták amlodipinnel, savlekötő szerekkel,

klórtalidonnal, digoxinnal, fukonazollal, gliburiddel, ketokonazollal, metforminnal és warfarinal.

Az azilzartán-medoxomilt az emésztőtraktusban és/vagy a felszívódás során észterázok gyorsan hidrolizálják aktív azilzartánná (lásd 5.2 pont). *In vitro* vizsgálatok szerint az észteráz gátláson alapuló kölcsönhatások nem valószínűek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Az angiotenzin-II-receptor antagonisták alkalmazása nem javasolt a terhesség első trimeszterében (lásd 4.4 pont).

Az angiotenzin-II-receptor antagonisták alkalmazása ellenjavallt a terhesség második és harmadik trimeszterében (lásd a 4.3 és a 4.4 pontokat).

Az Ipreziv terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

A terhesség első harmada alatti angiotenzinkonvertáz-enzim gátló expozíciót követő teratogenitási kockázatra vonatkozó epidemiológiai bizonyíték nem volt meggyőző, a kockázat kis mértékű növekedése azonban nem zárható ki. Mivel az angiotenzin-II-receptor antagonisták alkalmazásával járó kockázatra vonatkozóan nem állnak rendelkezésre kontrollált epidemiológiai adatok, hasonló kockázattal lehet számolni ezen gyógyszercsoport esetén is. Ha csak az angiotenzin-receptor blokkolóval történő kezelés folytatása nem elengedhetetlen, a terhességet tervező betegeket olyan más antihypertensív kezelésre kell átállítani, melynek a terhesség alatti alkalmazásra vonatkozó biztonságossági profilja megalapozott. A terhesség megállapítását követően az angiotenzin-II-receptor antagonisták szedését azonnal le kell állítani, és amennyiben lehetséges, az alternatív kezelést el kell kezdeni.

Az angiotenzin-II-receptor antagonisták kezelése a terhesség második és harmadik harmadában ismerten magzati toxicitást (csökkent vesefunkció, oligohydramnion, a koponya-csontosodás retardációja) és újszülöttkori toxicitást (veseelégtelenség, hypotonia, hyperkalaemia) okoz (lásd 5.3 pont).

Amennyiben az angiotenzin-II-receptor antagonisták expozíció a terhesség második trimeszterétől kezdve történt, a vesefunkció és a koponya ultrahangvizsgálata javasolt.

Azoknál a csecsemőknél, akiknek édesanyja angiotenzin-II-receptor antagonistát szedett, gondosan figyelni kell a hypotonia kialakulását (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Szoptatás

Mivel nem áll rendelkezésre információ az Ipreziv szoptatás alatt történő alkalmazására vonatkozóan, az Ipreziv alkalmazása nem javasolt, és alternatív, a szoptatásra vonatkozóan jobban alátámasztott biztonságossági profillal rendelkező kezelés választandó, különösen újszülött vagy koraszülött szoptatása esetén.

Termékenység

Az Ipreziv humán termékenységre gyakorolt hatása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Állatkísérletekben igazolták, hogy az azilzartánnak patkányban nem volt hatása a hím vagy a női termékenységre (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Farmakodinámiai tulajdonságai alapján az azilzartán-medoxomil várhatóan elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Azonban mint

minden vérnyomáscsökkentő szedésekor figyelembe kell venni, hogy olykor szédülés és fáradtság léphet fel.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összegzése

Az Ipreziv 20, 40 vagy 80 mg-os dózisainak biztonságosságát klinikai vizsgálatokban értékelték 56 hétig kezelt betegeken. Ezekben a klinikai vizsgálatokban az Ipreziv-kezeléshez társuló mellékhatások zömmel enyhék vagy közepesen súlyosak voltak, átlagos előfordulási gyakoriságuk pedig a placebónál megfigyeltékhez hasonlított. A leggyakoribb mellékhatás a szédülés volt. Az Ipreziv-kezelés mellékhatásainak előfordulási gyakoriságára nem volt hatással a nem, az életkor vagy a rassz.

A mellékhatások csoportokba rendezett felsorolása

Az alábbiakban az összesített adatokból (40 és 80 mg-os dózisok) származó mellékhatások kerülnek felsorolásra szervrendszerek szerint, preferált kifejezésekkel. Ezek a következő egyezményes módon, gyakoriság szerint kerülnek osztályozásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100$, $< 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), beleértve az egyedülálló eseteket is. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerültek megadásra. Egy placebo-kontrollos vizsgálatban az Ipreziv 20 mg-os dózisa esetén a 40 és a 80 mg-os dózisokhoz hasonló gyakorisággal jelentettek mellékhatásokat.

Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatás
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Szédülés
Érbetegségek és tünetek	Nem gyakori	Hypotonia
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori Nem gyakori	Hasmenés Hányinger
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nem gyakori Ritka	Bőrkiütés, viszketés Angiooedema
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nem gyakori	Izomgörcsök
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nem gyakori	Kimerültség Perifériás oedema
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Gyakori Nem gyakori	Emelkedett kreatin-foszfokinázszint a vérben Emelkedett kreatininszint a vérben Emelkedett húgysavszint a vérben / Hyperurikaemia

Kiválasztott mellékhatások leírása

Amikor az Iprezivet klórtalidonnal együtt alkalmazták, akkor az emelkedett kreatinin vérszint és a hypotonia előfordulási gyakorisága a nem gyakoritól a gyakoriig fokozódott.

Amikor az Iprezivet amlodipinnel együtt alkalmazták, a perifériás oedema előfordulási gyakorisága a nem gyakoritól a gyakoriig fokozódott, de alacsonyabb volt, mint az önmagában alkalmazott amlodipin esetén.

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei

Szérum kreatinin

Randomizált, placebo-kontrollos, monoterápiával folytatott vizsgálatokban az Ipreziv-kezelést követő szérum kreatininszint-emelkedés előfordulási gyakorisága hasonló volt a placebo esetén

megfigyelthez. Az Ipreziv együttadása diuretikumokkal, mint pl. a klórtalidonnal, a kreatininszint-emelkedés nagyobb arányú előfordulását eredményezte, és ez a megfigyelés összhangban van az egyéb angiotenzin-II-receptor antagonisták és az angiotenzin konvertáló enzim-gátlók esetén megfigyeltekkel. Az Ipreziv diuretikumokkal történő együttadásakor a szérum kreatininszint emelkedése az önállóan alkalmazott gyógyszerekhez képest nagyobb mértékű vérnyomáscsökkenéssel volt kapcsolatban. Ezen szintemelkedések közül számos átmeneti vagy nem progresszív jellegű volt, amíg a vizsgálati alanyok folytatták a kezelést. A kezelés megszakítását követően a kezelés során meg nem szűnő szintemelkedések többsége reverzibilis volt, oly módon, hogy a kreatininszint a legtöbb vizsgálati alanynál visszatért a kiindulási vagy a normálhoz közeli értékekhez.

Húgysav

A szérum húgysavszint középértékének kismértékű emelkedését figyelték meg az Ipreziv esetében (10,8 $\mu\text{mol/l}$) a placebóval összehasonlítva (4,3 $\mu\text{mol/l}$).

Hemoglobin és hematokrit

A hemoglobin- és a hematokritszint kismértékű csökkenését (átlagos csökkenés a hemoglobin esetén kb. 3 g/l és a hematokrit esetén 1 térfogatszázalék volt) figyelték meg a placebo-kontrollos monoterápiával folytatott vizsgálatokban. Ezt a hatást a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer egyéb gátlói esetén is megfigyelték.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Tünetek

Farmakológiai megfontolások alapján a túlادagolás legfőbb megjelenési formája valószínűleg a szimptomás hypotonia és a szédülés. Egészséges vizsgálati alanyokkal folytatott kontrollós klinikai vizsgálatokban az Ipreziv 7 napig alkalmazott napi egyszeri adagjai 320 mg-ig terjedtek, és jól tolerálhatóak voltak.

Kezelés

Ha szimptomás hypotonia jelentkezik, szupportív kezelést kell kezdeni és a vitális jeleket monitorozni kell.

Az azilzartán nem távolítható el dialízissel.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Angiotenzin II antagonisták önmagukban
ATC kód: C09CA09

Hatásmechanizmus és farmakodinámiás hatás

Az azilzartán-medoxomil egy orálisan hatékony prodrug, amely gyorsan átalakul aktív azilzartánná, amely az AT₁-receptorra való kötődés gátlásával szelektíven antagonizálja az angiotenzin-II hatásait a különböző szövetekben (lásd 5.2 pont). Az angiotenzin-II a renin-angiotenzin rendszer elsődleges presszorvegyülete, amelynek hatásai közé a vasoconstrictio, az aldoszteron szintézisének és felszabadulásának serkentése, cardialis stimuláció és a nátrium renalis reabszorpciója tartoznak.

Az AT₁-receptor gátlása blokkolja az angiotenzin-II-nek a reninszekrécióra gyakorolt negatív szabályozó visszacsatolását, de a plazma reninaktivitásának és a keringő angiotenzin-II szintjének következményes emelkedése nem ellensúlyozza az azilzartán vérnyomáscsökkentő hatását.

Essentialis hypertonia

Hét, kettős-vak, kontrollos vizsgálatban összesen 5941 beteget (3672 beteg Iprezivet, 801 placebót és 146 beteg pedig összehasonlító aktív szert kapott) értékelték. Általánosságban a betegek 51%-a férfi volt, 26%-a 65 éves vagy annál idősebb volt (5% ≥ 75 év), 67%-a fehér bőrű és 19%-a fekete bőrű volt.

Az Iprezivet két 6-hetes randomizált, kettős-vak vizsgálatban hasonlították össze placebóval és aktív komparátorral. A minimális vérszint mellett elvégzett ambuláns vérnyomás monitorozással (ABPM) és klinikai vérnyomásmérésekkel meghatározott 24 órás vérnyomás középértékeken alapuló vérnyomáscsökkenés mértékét a placebóval összehasonlítva az alábbi táblázat tartalmazza mindkét vizsgálatra vonatkozóan. Továbbá 80 mg Ipreziv a szisztolés vérnyomás (SBP) értékének szignifikánsan nagyobb mértékű csökkenését eredményezte, mint az olmezartán-medoxomil és a valzartán legmagasabb engedélyezett dózisa.

	Placebo	Ipreziv 20 mg	Ipreziv 40 mg#	Ipreziv 80 mg#	OLM-M 40 mg#	Valzartán 320 mg#
Elsődleges végpont:						
24 órás átlag SBP: Legkisebb négyzetes (LS) átlagos eltérés a kiindulási értéktől (BL) a 6. hétre (Hgmm)						
1. vizsgálat						
BL-től való eltérés	-1,4	-12,2 *	-13,5 *	-14,6 *†	-12,6	-
2. vizsgálat						
BL-től való eltérés	-0,3	-	-13,4 *	-14,5 *†	-12,0	-10,2
Kulcsfontosságú másodlagos végpont:						
Klinikai SBP: LS átlagos eltérés az alapértéktől (BL) a 6. hétre (Hgmm) (LOCF)						
1. vizsgálat						
BL-től való eltérés	-2,1	-14,3 *	-14,5 *	-17,6 *	-14,9	-
2. vizsgálat						
BL-től való eltérés	-1,8	-	-16,4 *†	-16,7 *†	-13,2	-11,3

OLM-M = olmezartán-medoxomil, LS = legkisebb négyzetes módszere, LOCF = hiánypótlás az utolsó mért értékkel (last observation carried forward)

* Szignifikáns különbség a placebóval szemben 0,05 értéknél, lépcsőzetes analízissel értékelve

† Szignifikáns különbség az összehasonlító szerrel/szerekkel szemben 0,05 értéknél, lépcsőzetes analízissel értékelve

A 2. vizsgálatban elért maximális dózis. A dózisoskat a 2. héten forszírozva titrálták 20-tól 40 mg és 40-től 80 mg Ipreziv dózisig, valamint olmezartán-medoxomil esetén 20-tól 40 mg-ig, illetve valzartán esetén 160-tól 320 mg-ig

E két vizsgálatban a klinikailag jelentős és leggyakoribb mellékhatások közé a szédülés, a fejfájás és a dyslipidaemia tartozott. Az Ipreziv, az olmezartán-medoxomil és a valzartán esetén a szédülést, 3,0%, 3,3% és 1,8%, a fejfájást 4,8%, 5,5% és 7,6%, a dyslipidaemiát pedig 3,5%, 2,4% és 1,1% előfordulási gyakorisággal figyeltek meg.

Mind a valzartánnal, mind a ramiprillel végzett aktív komparátoros vizsgálatokban az Ipreziv vérnyomáscsökkentő hatása hosszú távú kezelés során tartósan fennmaradt. Az Ipreziv esetén a köhögés előfordulási gyakorisága alacsonyabb volt (1,2%), mint a ramipril esetén (8,2%).

Az Ipreziv vérnyomáscsökkentő hatásának legnagyobb része az adagolás első 2 hetében megjelent, és a 4. hétre érte el a maximális hatékonyságot. Az Ipreziv vérnyomáscsökkentő hatása a 24 órás adagolási időtartam alatt is fennmaradt. Az SBP és a diasztolés vérnyomás (DBP) placebo korrigált, mélyponti-csúcskoncentráció arányok kb. 80%-osak vagy magasabbak voltak.

Rebound hipertóniát a 6 hónapos Ipreziv-kezelés hirtelen történő megszakítását követően sem figyeltek meg.

Idős és fiatal betegek között összességében nem figyeltek meg különbségeket a biztonságosság és a hatásosság tekintetében, de egyes idős egyéneknél nem volt kizárható a vérnyomáscsökkentő hatásokkal szemben mutatott nagyobb érzékenység (lásd 4.2 pont). Mint ahogy azt más angiotenzin II-receptor antagonistáknál és angiotenzin konvertáló enzim-gátlóknál is észlelték, a vérnyomáscsökkentő hatás alacsonyabb volt fekete bőrű betegeknél (rendszerint alacsony reninszintű populáció).

Összehasonlítva egyéb, önmagukban alkalmazott vérnyomáscsökkentőkkel, az Ipreziv 40 és 80 mg-os dózisainak együttadása egy kalciumcsatorna blokkolóval (amlodipin) vagy egy tiazid típusú diuretikummal (klórtalidon) további vérnyomáscsökkenést eredményezett. A dózisfüggő mellékhatások, ezek között a szédülés, a hypotensio és a szérum kreatininszint emelkedése a diuretikummal történő kombinációs adagolás esetén jóval gyakoribb volt, mint az önmagában alkalmazott Ipreziv esetén, míg a hypokalaemia kevésbé volt gyakori az önmagában alkalmazott diuretikummal összehasonlítva.

Az Iprezivnek a mortalitásra, a kardiovaszkuláris morbiditásra és a célszervkárosodásra gyakorolt jótékony hatásai jelenleg nem ismertek.

A cardialis repolarizációra gyakorolt hatás

Minden részletre kiterjedő QT/QTc vizsgálatot végeztek egészséges vizsgálati alanyokkal az Ipreziv QT/QTc intervallumot megnyújtó potenciáljának értékelésére. Az Ipreziv 320 mg-os dózisánál nem volt bizonyíték a QT/QTc intervallum megnyújtására.

Gyermekek

Az Európai Gyógyszerügynökség halasztást engedélyez az Ipreziv vizsgálati eredményei benyújtási kötelezettségének tekintetében a gyermekpopuláció egy vagy több alcsoportjánál hipertónia indikációkban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati információk).

További információk

Két nagy, randomizált, kontrollos vizsgálatban (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) és VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy (or Diabetes)) vizsgálták az ACE-gátló és angiotenzin II receptor blokkoló kombinált alkalmazását.

Az ONTARGET vizsgálatot olyan betegeken végezték, akiknek a kórtörténetében kardiovaszkuláris vagy cerebrovaszkuláris betegség, vagy szervkárosodással járó II típusú diabetes mellitus szerepelt. A VA NEPHRON-D vizsgálatot II típusú diabetesben és diabeteses nephropathiában szenvedő betegeken végezték.

Ezek a vizsgálatok nem mutattak ki szignifikánsan előnyös hatásokat a renális és/vagy kardiovaszkuláris kimenetel és a mortalitás vonatkozásában, miközben a monoterápia esetén megfigyelhető képest nőtt a hiperkalémia, akut veseelégtelenség és/vagy hipotónia kockázata. A hasonló farmakodinámiai tulajdonságok alapján ezek az eredmények más ACE-gátlók és angiotenzin II receptor blokkolók esetében is relevánsak.

Az ACE-gátlók és angiotenzin II receptor blokkolók egyidejű alkalmazása diabeteses nephropathiában szenvedő betegeknél így tehát nem javasolt.

Az ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) vizsgálat célja az volt, hogy megállapítsák, előnyös-e a standard ACE-gátló vagy angiotenzin II receptor blokkoló kezelés kiegészítése aliszkirennel II típusú diabetesben és krónikus vesebetegségben, illetve kardiovaszkuláris betegségben vagy mindkettőben szenvedő betegeknél. A vizsgálatot idő előtt leállították, mert nőtt a mellékhatások kockázata. A kardiovaszkuláris eredetű halál és a stroke szám szerint gyakoribb volt az aliszkiren csoportban, mint a placebo csoportban, és a jelentős mellékhatások illetve súlyos mellékhatások (hiperkalémia, hipotónia és veseműködési zavar) is gyakoribbak voltak az aliszkiren csoportban, mint a placebo csoportban.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Szájon át történő adagolás után az azilzartán-medoxomil az emésztőtraktusban és/vagy a felszívódás során gyorsan hidrolizálódik aktív azilzartánná. *In vitro* vizsgálatok szerint a bélben és a májban történő hidrolízisben a karboximetilén-butenolidáz játszik szerepet. Ezen kívül a plazma észterázok is részt vesznek az azilzartán-medoxomil azilzartánná történő hidrolízisében.

Felszívódás

Az azilzartán-medoxomil becsült abszolút orális biohasznosulása az azilzartán plazmaszintjei alapján kb. 60%. Az azilzartán-medoxomil szájon át történő alkalmazását követően a plazma csúcskoncentrációk (C_{max}) 1,5-3 óra alatt alakulnak ki. A táplálék nem befolyásolja az azilzartán biohasznosulását (lásd 4.2 pont).

Megoszlás

Az azilzartán megoszlási térfogata kb. 16 l. Az azilzartán nagymértékben kötődik a plazmafehérjékhez (> 99%), főként a szérumalbuminhoz. Az azilzartán fehérjekötődése állandó, jóval az ajánlott dózisos feletti dózistartományban elért plazmakoncentrációknál is.

Biotranszformáció

Az azilzartán két fő metabolitra bomlik. A plazmában az M-II-nek nevezett fő metabolit *O*-dealkilálással képződik, és a minor, M-I-nek nevezett metabolit dekarboxilezéssel képződik. Fő metabolitjának szisztémás expozíciója ember esetén az azilzartánénak kb. 50%-a, míg a minor metabolit esetén ez kevesebb mint 1%. Az M-I és M-II metabolitok nem járulnak hozzá az Ipreziv farmakológiai hatásához. Az azilzartán metabolizmusáért felelős legfontosabb enzim a CYP2C9.

Elimináció

Az azilzartán-medoxomil ^{14}C -izotóppal jelölt orális dózisát követően a radioaktivitás kb. 55%-a volt visszanyerhető a székletből és kb. 42%-a a vizeletből, amelyben az ürített dózis 15%-a volt azilzartán. Az azilzartán eliminációs felezési ideje kb. 11 óra és a renális clearance-e kb. 2,3 ml/perc. Az azilzartán állandó vérszintje 5 napon belül alakul ki, és ismételt napi egyszeri alkalmazás mellett nem alakul ki akkumuláció a plazmában.

Lineáris/nem lineáris kinetika

Az azilzartán esetén egyszeri vagy ismétlődő adagolást követően az expozíció dózisarányosságát az azilzartán-medoxomil 20-320 mg-os dózistartományában igazolták.

Egyes betegcsoportok jellemzői

Gyermekek

Az azilzartán farmakokinetikáját 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél nem vizsgálták.

Idősek

Az azilzartán farmakokinetikája nem különbözik jelentősen a fiatal (életkor szélső értékei: 18-45 év) és az idős (életkor szélső értékei: 65-85 év) betegek esetén.

Vesekárosodás

Az azilzartán teljes expozíciója (AUC) enyhe, közepesen súlyos és súlyos mértékű vesekárosodásban szenvedő betegeknél az előbbi sorrendben +30%-kal, +25%-kal és +95%-kal nőtt. Végstádiumú vesebetegségben szenvedő, dialízisben részesülő betegeknél nem volt megfigyelhető emelkedés (+5%). Ugyanakkor nem áll rendelkezésre klinikai tapasztalat súlyos mértékű vesekárosodással vagy végstádiumú vesebetegséggel küzdő betegeknél (lásd 4.2 pont). A hemodialízis nem távolítja el az azilzartánt a szisztémás keringésből.

Májkárosodás

Enyhe (Child-Pugh A) vagy közepesen súlyos (Child-Pugh B) májkárosodásban szenvedő betegeknél az Ipreziv 5 napig tartó adagolása az azilzartán-expozíció kismértékű növekedését eredményezte (az AUC 1,3-1,6-szoros növekedése [lásd 4.2 pont]). Az Ipreziv alkalmazását nem vizsgálták súlyos mértékű májkárosodásban szenvedő betegeknél.

Nem

Az azilzartán farmakokinetikája férfiak és nők esetén nem különbözik számottevően. Nincs szükség az adagolás nemhez igazított módosítására.

Rassz

Az azilzartán farmakokinetikája nem különbözik számottevően a fekete és a fehér bőrű populációk esetén. Nincs szükség az adagolás rasszhoz igazított módosítására.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Preklinikai biztonságossági vizsgálatokban az azilzartán-medoxomil és az M-II, a fő emberi metabolit esetén vizsgálták az ismételt dózistoxicitást, reprodukciós toxicitást, mutagenitást és karcinogenitást.

Az ismételt dózistoxicitási vizsgálatokban a klinikai terápiás tartománnyal összevethető dózisoknak megfelelő expozíció csökkent vörösvértest paramétereket, veseelváltozásokat és renalis hemodinamikai változásokat okozott, valamint normotenzív állatoknál növelte a szérum káliumszintjét. E hatásoknak, amelyek szájon keresztüli sópótlással kivédhetőek voltak, nincs a magas vérnyomás kezelésében klinikai jelentősége.

Patkánynál és kutyánál a fokozott plazma reninaktivitást és a renalis juxtaglomerularis sejtek hypertrophiáját/hyperplasiáját figyelték meg. Ezek az elváltozások, amelyek az angiotenzin-konvertáz-gátlók és egyéb angiotenzin-II-receptor antagonisták csoportspecifikus hatásai is, úgy tűnik, nem bírnak klinikai jelentőséggel.

Az azilzartán és az M-II átjut a placentán és vemhes patkánynál kimutatták a magzatokból, valamint szoptatás során kiválasztódnak az anyaállatok tejébe is. A reprodukciós toxicitási vizsgálatokban nem találtak hatásokat a hím- és női termékenységre. Teratogén hatásra nincs bizonyíték, de állatkísérletekben kimutatták bizonyos, az utódok születést követő fejlődésére gyakorolt kockázatot, mint amilyen az alacsonyabb testsúly, a testi fejlődés enyhén késleltetett volta (késleltetett metszőfog-előtörés, fülkagyló elkülönülés és szemnyitás), valamint a magasabb mortalitás.

Az azilzartán és az M-II az *in vitro* vizsgálatokban nem mutatta nyomát mutagenitásnak és a megfelelő klasztogenicitási aktivitásnak, valamint patkánynál és egéknél nem találtak karcinogenitásra utaló bizonyítékot sem.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Mannit (E 421)
Fumársav (E 297)
Nátrium-hidroxid
Hidroxipropilcellulóz (E 463)
Kroszkarmellóz-nátrium
Mikrokristályos cellulóz (E 460)
Magnézium-sztearát (E 572)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

A nedvességtől és fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.
Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Integrált páramegkötőt tartalmazó alumínium buboréksomagolás kartondobozban.

Kiszerelés:

Egy buboréksomagolás 14 vagy 15 tablettát tartalmaz.

14, 28, 30, 56, 90 vagy 98 tablettá.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 Különleges tárolási előírások

Nincsenek különleges előírások.

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dánia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

2011. december 07.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ipreziv 40 mg tabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

40 mg azilzartán-medoxomil tablettánként (káliumsó formájában).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Tabletta.

Fehér, ill. csaknem fehér, kerek, 7,6 mm átmérőjű, egyik oldalán „ASL”, másik oldalán „40” mélynyomású jelzéssel ellátott tabletta.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Ipreziv essentialis hypertonia kezelésére javallott felnőtteknél.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A javasolt kezdő adag naponta egyszer 40 mg. Azoknál a betegeknél, akiknek a vérnyomását az alacsonyabb dózissal nem lehet megfelelően beállítani, az adagot maximum napi egyszer 80 mg-ra lehet emelni.

A közel maximális vérnyomáscsökkentő hatás 2 hét elteltével válik nyilvánvalóvá, míg a maximális hatás a 4. hétre alakul ki.

Ha az önmagában alkalmazott Iprezivel a vérnyomás nem állítható be megfelelően, akkor további vérnyomáscsökkentés érhető el az Ipreziv egyéb vérnyomáscsökkentő gyógyszerekkel – ideértve a diuretikumokat (mint a klórtalidon és a hidroklorotiazid) és a kalciumcsatorna-blokkolókat – történő együttadásával (lásd 4.3, 4.4, 4.5 és 5.1 pont).

Speciális betegcsoportok

Idősek (65 éves kor és afölött)

Idős betegek esetében nincs szükség az Ipreziv kezdő adagjának módosítására (lásd 5.2 pont), azonban nagyon idős betegek esetén (≥ 75 év), akiknél fennállhat a hypotensio kockázata, megfontolandó a 20 mg-os adag, mint kezdő dózis alkalmazása.

Vesekárosodás

Súlyos mértékű vesekárosodásban vagy végstádiumú vesebetegségben szenvedő hypertóniás betegeknél óvatosan kell eljárni, mivel az Ipreziv alkalmazásával ilyen betegeknél nincs tapasztalat (lásd 4.4 és 5.2 pont).

A hemodialízis nem távolítja el az azilzartánt a szisztémás keringésből.

Enyhe vagy közepes mértékben károsodott vesefunkciójú betegek esetében nincs szükség dózismódosításra.

Májkárosodás

Nem vizsgálták az Ipreziv alkalmazását súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetén, ezért ennél a betegcsoportnál alkalmazása nem ajánlott (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Mivel az Ipreziv alkalmazásával kevés tapasztalat áll rendelkezésre Ipreziv enyhe vagy közepes mértékben károsodott májfunkciójú betegeknél, ezért szoros monitorozás javasolt és megfontolandó a 20 mg-os adag, mint kezdő dózis alkalmazása (lásd 5.2 pont).

Intravascularis volumendepletio

Azoknál a betegeknél, akiknél fennáll a lehetősége az intravascularis volumen- vagy a sódepleciónak (pl. hányással, hasmenéssel küzdő, vagy nagy dózisú diuretikumot szedő betegek), az Ipreziv-kezelést szigorú orvosi felügyelet mellett szabad megkezdeni, és megfontolandó a 20 mg-os adag, mint kezdő dózis alkalmazása (lásd 4.4 pont).

Szívelégtelenség

Pangásos szívelégtelenségben szenvedő hypertóniás betegeknél óvatosan kell eljárni, mivel nincs tapasztalat az Ipreziv alkalmazásáról ilyen betegeknél (lásd 4.4 pont).

Fekete bőrű populáció

A fekete bőrű populációban esetében nincs szükség dózismódosításra, habár a nemfekete bőrű betegcsoportokkal összehasonlítva kisebb mértékű vérnyomáscsökkenést figyeltek meg (lásd 5.1 pont). Ez általánosságban igaznak bizonyult más angiotenzin-II-receptor (AT₁) antagonistákra és angiotenzin konvertáló enzim-gátlókra is. Következésképp a vérnyomás beállításához az Ipreziv dózisának emelésére és más szerekkel végzett egyidejű kezelésre gyakrabban lehet szükség fekete bőrű betegek esetén.

Gyermekek

Az Ipreziv biztonságosságát és hatásosságát 0 és < 18 év közötti gyermekek és serdülőkorúak esetén még nem igazolták.

Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Az Ipreziv szájon át alkalmazandó, és étellel vagy anélkül is bevehető (lásd 5.2 pont).

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

- A terhesség második és harmadik trimesztere (lásd 4.4 és 4.6 pont).

- A Ipreziv egyidejű alkalmazása aliszikiren tartalmú készítményekkel ellenjavallt diabetes mellitusban szenvedő vagy károsodott veseműködésű betegeknél (GFR < 60 ml/perc/1,73 m²) (lásd 4.5 és 5.1 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Aktivált renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer

Azon betegeknél, akiknél az érfal tónus és a vesefunkció elsősorban a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer aktivitásától függ (pl. pangásos szívelégtelenségben, súlyos veseelégtelenségben vagy veseartéria-szűkületben szenvedő betegek), az e rendszert befolyásoló gyógyszerekkel, mint

amilyenek az angiotenzin konvertáló enzim-gátlók és az angiotenzin-II-receptor antagonisták, végzett kezeléshez akut hypotonia, azotaemia, oliguria vagy ritkán akut veseelégtelenség társult. Hasonló hatások lehetősége nem zárható ki az Ipreziv alkalmazása esetén sem.

Súlyos mértékű vesekárosodásban, pangásos szívelégtelenségben vagy veseartéria stenosisban szenvedő betegeknél óvatosan kell eljárni, mivel az ilyen betegeknél nincs tapasztalat az Ipreziv alkalmazásával (lásd 4.2 és 5.2 pont).

A vérnyomás túlzott mértékű csökkenése ischaemiás cardiomyopathiában vagy ischaemiás cerebrovascularis betegségben szenvedő betegeknél myocardialis infarctus vagy stroke bekövetkezéséhez vezethet.

A renin angiotenzin aldoszteron rendszer kettős blokádja (RAAS)

Bizonyíték van rá, hogy az ACE-gátlók, angiotenzin II receptor blokkolók vagy aliszkiren egyidejű alkalmazása fokozza a hipotónia, hiperkalémia és csökkent veseműködés (beleértve az akut veseelégtelenség) kockázatát. A RAAS ACE-gátlók, angiotenzin II receptor blokkolók vagy aliszkiren kombinált alkalmazásával történő kettős blokádja ezért nem javasolt (lásd 4.5 és 5.1 pont).

Ha a kettős-blokád kezelést abszolút szükségesnek ítélik, ez csak szakorvos felügyeletével, a vesefunkció, elektrolit szintek és a vérnyomás gyakori és szoros ellenőrzése mellett történhet.

Az ACE-gátlók és angiotenzin II receptor blokkolók egyidejű alkalmazása diabeteses nephropathiában szenvedő betegeknél nem javasolt.

Vesetranszplantáció

Vesetranszplantáción frissen átsetett betegek Ipreziv-kezelésével kapcsolatosan jelenleg nincs tapasztalat.

Májkárosodás

Súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetén nem vizsgálták az Ipreziv alkalmazását, ezért ennél a betegcsoportnál alkalmazása nem ajánlott (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Hypotonia volumen- és/vagy sóhiányos betegek esetén

Kifejezett volumen- és/vagy sóhiányos betegeknél (pl. olyan betegek, akik hánynak vagy hasmenésük van, vagy akik nagy dózisu diuretikumokat szednek) az Ipreziv-kezelés megkezdése után szimptomás hypotonia fordulhat elő. A hipovolémiát az Ipreziv alkalmazása előtt rendezni kell, vagy a kezelést szoros orvosi felügyelet mellett kell megkezdeni, és megfontolandó a 20 mg-os kezdő dózis alkalmazása.

Primer hyperaldoszteronizmus

Primer hyperaldoszteronizmusban szenvedő betegek általában nem reagálnak a renin-angiotenzin rendszer gátlása révén ható vérnyomáscsökkentő gyógyszerekre. Ezért ezeknél a betegeknél az Ipreziv alkalmazása nem javasolt.

Hyperkalaemia

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszert befolyásoló más gyógyszerekkel szerzett tapasztalatok alapján az Ipreziv egyidejű alkalmazása káliummegtakarító diuretikumokkal, káliumpótló szerekkel, káliumtartalmú sópótló szerekkel vagy egyéb olyan gyógyszerekkel, amelyek a káliumszintet emelhetik (pl. heparin), hypertoniás betegek esetén a szérumban káliumszintjének emelkedéséhez vezethet (lásd 4.5 pont). Időseknél, veseelégtelenségben szenvedőknél vagy cukorbetegyeknél és/vagy egyéb társbetegségekben szenvedő betegeknél magasabb a hyperkalaemia kockázata, ami akár végzetes kimenetelű is lehet. A káliumszintet ilyen esetekben megfelelőképpen monitorozni kell.

Aorta- és mitralis billentyű stenosis, hypertrophiás obstructiv cardiomyopathia

Fokozott óvatosság ajánlott aorta- vagy mitralis billentyű stenosisban vagy hypertrophiás obstructiv cardiomyopathiában (HOCM) szenvedő betegeknek.

Terhesség

Angiotenzin-II-receptor antagonistával történő kezelést terhesség alatt nem szabad elkezdni. Hacsak az angiotenzin-II-receptor antagonistával történő kezelés folytatása nem elengedhetetlen, a terhességet tervező betegeket olyan más antihypertensiv kezelésre kell átállítani, melynek a terhesség alatti alkalmazásra vonatkozó biztonságossági profilja megalapozott. A terhesség megállapítását követően az angiotenzin-II-receptor antagonista szedését azonnal le kell állítani és amennyiben lehetséges, az alternatív kezelést el kell kezdeni (lásd 4.3 és 4.6 pont).

Lítium

Egyéb angiotenzin-II-receptor antagonistákhoz hasonlóan a lítium és az Ipreziv kombinációja nem ajánlott (lásd 4.5 pont).

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Egyidejű alkalmazás nem ajánlott

Lítium

A szérumban lévő lítiumszint reverzibilis emelkedéséről és toxicitásról számoltak be a lítium és az angiotenzin konvertáló enzim-gátlók egyidejű alkalmazása során. Hasonló hatás jelentkezhet angiotenzin-II-receptor antagonistákkal is. Az azilzartán-medoxomil és a lítium együttes alkalmazásával kapcsolatos tapasztalatok hiánya miatt ez a kombináció nem ajánlott. Amennyiben a kombináció alkalmazása elengedhetetlen, akkor a szérumban lévő lítiumszint gondos monitorozása ajánlott.

Óvatosságot igénylő egyidejű alkalmazás

Nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek (NSAID-ok), ideértve a szelektív COX-2 gátlókat, a > 3 g/nap dózisban alkalmazott acetilszalicilsavat, valamint a nem szelektív NSAID-okat

Az angiotenzin-II-receptor antagonisták és a nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek (pl. szelektív COX-2 gátlók, acetilszalicilsav (> 3 g/nap), és nem szelektív nem szteroid gyulladáscsökkentő szerek) egyidejű alkalmazásakor az antihypertensiv hatás csökkenése fordulhat elő. Továbbá az angiotenzin-II-receptor antagonisták és a nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek egyidejű alkalmazása a vesefunkció romlásának fokozott kockázatához vezethet és a szérumban lévő káliumszint emelkedését okozhatja. Emiatt a terápia megkezdésekor a betegeket megfelelően hidratálni kell és javasolt a vesefunkció monitorozása.

Káliummegtakarító diuretikumok, káliumpótló készítmények, káliumtartalmú sópótlók és egyéb szerek, amelyek emelhetik a káliumszintet

A káliummegtakarító diuretikumok, a káliumpótló készítmények vagy a káliumtartalmú sópótló készítmények vagy egyéb gyógyszerek (pl. heparin) egyidejű alkalmazása megemelheti a káliumszintet. A szérumban lévő káliumszintet ilyen esetekben megfelelőképpen monitorozni kell (lásd 4.4 pont).

További információk

A klinikai vizsgálati adatok azt mutatták, hogy a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszernek (RAAS) ACE-gátlók, angiotenzin II receptor blokkolók vagy aliszikiren kombinációjával történő kettős blokkadja nagyobb gyakorisággal okoz mellékhatásokat, például hipotóniát, hiperkalémiát vagy beszűkült veseműködést (többek között akut veseelégtelenséget), mint csak egyféle RAAS-ra ható szer alkalmazása (lásd 4.3, 4.4 és 5.1 pont).

Nem számoltak be klinikailag jelentős kölcsönhatásokról azokban a vizsgálatokban, amelyekben az azilzartán-medoxomilt vagy az azilzartánt együttesen adták amlodipinnel, savlekötő szerekkel,

klórtalidonnal, digoxinnal, fukonazollal, gliburiddel, ketokonazollal, metforminnal és warfarinnal.

Az azilzartán-medoxomilt az emésztőtraktusban és/vagy a felszívódás során észterázok gyorsan hidrolizálják aktív azilzartánná (lásd 5.2 pont). *In vitro* vizsgálatok szerint az észteráz gátláson alapuló kölcsönhatások nem valószínűek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Az angiotenzin-II-receptor antagonisták alkalmazása nem javasolt a terhesség első trimeszterében (lásd 4.4 pont).

Az angiotenzin-II-receptor antagonisták alkalmazása ellenjavallt a terhesség második és harmadik trimeszterében (lásd a 4.3 és a 4.4 pontokat).

Az Ipreziv terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

A terhesség első harmada alatti angiotenzinkonvertáz-enzim gátló expozíciót követő teratogenitási kockázatra vonatkozó epidemiológiai bizonyíték nem volt meggyőző, a kockázat kis mértékű növekedése azonban nem zárható ki. Mivel az angiotenzin-II-receptor antagonisták alkalmazásával járó kockázatra vonatkozóan nem állnak rendelkezésre kontrollált epidemiológiai adatok, hasonló kockázattal lehet számolni ezen gyógyszer-csoport esetén is. Ha csak az angiotenzin-receptor blokkolóval történő kezelés folytatása nem elengedhetetlen, a terhességet tervező betegeket olyan más antihypertensív kezelésre kell átállítani, melynek a terhesség alatti alkalmazásra vonatkozó biztonságossági profilja megalapozott. Terhesség megállapítását követően az angiotenzin-II-receptor antagonisták szedését azonnal abba kell hagyni, és amennyiben lehetséges, az alternatív kezelést el kell kezdeni.

Az angiotenzin-II-receptor antagonisták kezelése a terhesség második és harmadik harmadában ismerten magzati toxicitást (csökkent vesefunkció, oligohydramnion, a koponya-csontosodás retardációja) és újszülöttkori toxicitást (veseelégtelenség, hypotonia, hyperkalaemia) okoz (lásd 5.3 pont).

Amennyiben az angiotenzin-II-receptor antagonisták expozíció a terhesség második trimeszterétől kezdve történt, a vesefunkció és a koponya ultrahangvizsgálata javasolt.

Azoknál a csecsemőknél, akiknek édesanyja angiotenzin-II-receptor antagonistát szedett, gondosan figyelni kell a hypotonia kialakulását (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Szoptatás

Mivel nem áll rendelkezésre információ az Ipreziv szoptatás alatt történő alkalmazására vonatkozóan, az Ipreziv alkalmazása nem javasolt, és alternatív, a szoptatásra vonatkozóan jobban alátámasztott biztonságossági profillal rendelkező kezelés választandó, különösen újszülött vagy koraszülött szoptatása esetén.

Termékenység

Az Ipreziv humán termékenységre gyakorolt hatása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Állatkísérletekben igazolták, hogy az azilzartánnak patkányban nem volt hatása a hím vagy a női termékenységre (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Farmakodinámiai tulajdonságai alapján az azilzartán-medoxomil várhatóan elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Azonban mint

minden vérnyomáscsökkentő szedésekor figyelembe kell venni, hogy olykor szédülés és fáradtság léphet fel.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összegzése

Az Ipreziv 20, 40 vagy 80 mg-os dózisainak biztonságosságát klinikai vizsgálatokban értékelték 56 hétig kezelt betegeken. Ezekben a klinikai vizsgálatokban az Ipreziv-kezeléshez társuló mellékhatások zömmel enyhék közepesen mérsékelt súlyosak voltak, átlagos előfordulási gyakoriságuk pedig a placebónál megfigyeltékhez hasonlított. A leggyakoribb mellékhatás a szédülés volt. Az Ipreziv-kezelés mellékhatásainak előfordulási gyakoriságára nem volt hatással a nem, az életkor vagy a rassz.

A mellékhatások csoportokba rendezett felsorolása

Az alábbiakban az összesített adatokból (40 és 80 mg-os dózisok) származó mellékhatások kerülnek felsorolásra szervrendszerek szerint, preferált kifejezésekkel. Ezek a következő egyezményes módon, gyakoriság szerint kerülnek osztályozásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100, < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000, < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), beleértve az egyedülálló eseteket is. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerültek megadásra. Egy placebo-kontrollos vizsgálatban az Ipreziv 20 mg-os dózisa esetén a 40 és a 80 mg-os dózisokhoz hasonló gyakorisággal jelentettek mellékhatásokat.

Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatás
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Szédülés
Érbetegségek és tünetek	Nem gyakori	Hypotonia
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori Nem gyakori	Hasmenés Hányinger
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nem gyakori Ritka	Bőrkiütés, viszketés Angiooedema
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nem gyakori	Izomgörcsök
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nem gyakori	Kimerültség Perifériás oedema
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Gyakori Nem gyakori	Emelkedett kreatin-foszfokinázszint a vérben Emelkedett kreatinin szint a vérben Emelkedett húgysavszint a vérben / Hyperurikaemia

Kiválasztott mellékhatások leírása

Amikor az Iprezivet klórtalidonnal együtt alkalmazták, akkor az emelkedett kreatinin vérszint és a hypotonia előfordulási gyakorisága a nem gyakoritól a gyakoriig fokozódott.

Amikor az Iprezivet amlodipinnel együtt alkalmazták, a perifériás oedema előfordulási gyakorisága a nem gyakoritól a gyakoriig fokozódott, de alacsonyabb volt, mint az önmagában alkalmazott amlodipin esetén.

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei

Szérum kreatinin

Randomizált, placebo-kontrollos, monoterápiával folytatott vizsgálatokban az Ipreziv-kezelést követő szérumkreatininszint-emelkedés előfordulási gyakorisága hasonló volt a placebo esetén

megfigyelthez. Az Ipreziv együttadása diuretikumokkal, mint pl. a klórtalidonnal, a kreatininszint-emelkedés nagyobb arányú előfordulását eredményezte, és ez a megfigyelés összhangban van az egyéb angiotenzin-II-receptor antagonisták és az angiotenzin konvertáló enzim-gátlók esetén megfigyeltekkel. Az Ipreziv diuretikumokkal történő együttadásakor a szérum kreatininszint emelkedése az önállóan alkalmazott gyógyszerekhez képest nagyobb mértékű vérnyomáscsökkenéssel volt kapcsolatban. Ezen szintemelkedések közül számos átmeneti vagy nem progresszív jellegű volt, amíg a vizsgálati alanyok folytatták a kezelést. A kezelés megszakítását követően a kezelés során meg nem szűnő szintemelkedések többsége reverzibilis volt, oly módon, hogy a kreatininszint a legtöbb vizsgálati alanynál visszatért a kiindulási vagy a normálhoz közeli értékekhez.

Húgysav

A szérum húgysavszint középértékének kismértékű emelkedését figyelték meg az Ipreziv esetében (10,8 $\mu\text{mol/l}$) a placebóval összehasonlítva (4,3 $\mu\text{mol/l}$).

Hemoglobin és hematokrit

A hemoglobin- és a hematokritszint kismértékű csökkenését (átalagos csökkenés a hemoglobin esetén kb. 3 g/l és a hematokrit esetén 1 térfogatszázalék volt) figyelték meg a placebo-kontrollos monoterápiával folytatott vizsgálatokban. Ezt a hatást a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer egyéb gátlói esetén is megfigyelték.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Tünetek

Farmakológiai megfontolások alapján a túlادagolás legfőbb megjelenési formája valószínűleg a szimptomás hypotonia és a szédülés. Egészséges vizsgálati alanyokkal folytatott kontrollós klinikai vizsgálatokban az Ipreziv 7 napig alkalmazott napi egyszeri adagjai 320 mg-ig terjedtek, és jól tolerálhatóak voltak.

Kezelés

Ha szimptomás hypotonia jelentkezik szupportív kezelést kell kezdeni és a vitális jeleket monitorozni kell.

Az azilzartán nem távolítható el dialízissel.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Angiotenzin II antagonisták önmagukban
ATC kód: C09CA09

Hatásmechanizmus és farmakodinámiás hatás

Az azilzartán-medoxomil egy orálisan hatékony prodrug, amely gyorsan átalakul aktív azilzartánná, amely az AT₁-receptorra való kötődés gátlásával szelektíven antagonizálja az angiotenzin-II hatásait a különböző szövetekben (lásd 5.2 pont). Az angiotenzin-II a renin-angiotenzin rendszer elsődleges presszorvegyülete, amelynek hatásai közé a vasoconstrictio, az aldoszteron szintézisének és felszabadulásának serkentése, cardialis stimuláció és a nátrium renalis reabszorpciója tartoznak.

Az AT₁-receptor gátlása blokkolja az angiotenzin-II-nek a reninszekrécióra gyakorolt negatív szabályozó visszacsatolását, de a plazma reninaktivitásának és a keringő angiotenzin-II szintjének következményes emelkedése nem ellensúlyozza az azilzartán vérnyomáscsökkentő hatását.

Essentialis hypertonia

Hét, kettős-vak, kontrollos vizsgálatban összesen 5941 beteget (3672 beteg Iprezivet, 801 placebót és 146 beteg pedig összehasonlító aktív szert kapott) értékelték. Általánosságban a betegek 51%-a férfi volt, 26%-a 65 éves vagy annál idősebb volt (5% ≥ 75 év); 67%-a fehér bőrű és 19%-a fekete bőrű volt.

Az Iprezivet két 6-hetes randomizált, kettős-vak vizsgálatban hasonlították össze placebóval és aktív komparátorral. A minimális vérszint mellett elvégzett ambuláns vérnyomás monitorozással (ABPM) és klinikai vérnyomásmérésekkel meghatározott 24 órás vérnyomás középtételeken alapuló vérnyomáscsökkenés mértékét a placebóval összehasonlítva az alábbi táblázat tartalmazza mindkét vizsgálatra vonatkozóan. Továbbá 80 mg Ipreziv a szisztolés vérnyomás (SBP) értékének szignifikánsan nagyobb mértékű csökkenését eredményezte, mint az olmezartán-medoxomil és a valzartán legmagasabb engedélyezett dózisa.

	Placebo	Ipreziv 20 mg	Ipreziv 40 mg#	Ipreziv 80 mg#	OLM-M 40 mg#	Valzartán 320 mg#
Elsődleges végpont:						
24 órás átlag SBP: Legkisebb négyzetes (LS) átlagos eltérés a kiindulási értéktől (BL) a 6. hétre (Hgmm)						
1. vizsgálat						
BL-től való eltérés	-1,4	-12,2 *	-13,5 *	-14,6 *†	-12,6	-
2. vizsgálat						
BL-től való eltérés	-0,3	-	-13,4 *	-14,5 *†	-12,0	-10,2
Kulcsfontosságú másodlagos végpont:						
Klinikai SBP: LS átlagos eltérés az alapértéktől (BL) a 6. hétre (Hgmm) (LOCF)						
1. vizsgálat						
BL-től való eltérés	-2,1	-14,3 *	-14,5 *	-17,6 *	-14,9	-
2. vizsgálat						
BL-től való eltérés	-1,8	-	-16,4 *†	-16,7 *†	-13,2	-11,3

OLM-M = olmezartán-medoxomil, LS = legkisebb négyzetes módszere, LOCF = hiánypótlás az utolsó mért értékkel (last observation carried forward)

* Szignifikáns különbség a placebóval szemben 0,05 értéknél lépcsőzetes analízissel értékelve

† Szignifikáns különbség az összehasonlító szerrel/szerekkel szemben 0,05 értéknél lépcsőzetes analízissel értékelve

A 2. vizsgálatban elért maximális dózis. A dózisokat a 2. héten forszírozva titrálták 20-tól 40 mg és 40-től 80 mg Ipreziv dózisig, valamint olmezartán-medoxomil esetén 20-tól 40 mg-ig, illetve valzartán esetén 160-tól 320 mg-ig

E két vizsgálatban a klinikailag jelentős és leggyakoribb mellékhatások közé a szédülés, a fejfájás és a dyslipidaemia tartozott. Az Ipreziv, az olmezartán-medoxomil és a valzartán esetén a szédülést, 3,0%, 3,3% és 1,8%, a fejfájást 4,8%, 5,5% és 7,6%, a dyslipidaemiát pedig 3,5%, 2,4% és 1,1% előfordulási gyakorisággal figyeltek meg.

Mind a valzartánnal, mind a ramiprillel végzett aktív komparátoros vizsgálatokban az Ipreziv vérnyomáscsökkentő hatása hosszú távú kezelés során tartósan fennmaradt. Az Ipreziv esetén a köhögés előfordulási gyakorisága alacsonyabb volt (1,2%), mint a ramipril esetén (8,2%).

Az Ipreziv vérnyomáscsökkentő hatásának legnagyobb része az adagolás első 2 hetében megjelent, és a 4. hétre érte el a maximális hatékonyságot. Az Ipreziv vérnyomáscsökkentő hatása a 24 órás adagolási időtartam alatt is fennmaradt. Az SBP és a diasztolés vérnyomás (DBP) placebo korrigált, mélyponti-csúcskoncentráció arányok kb. 80%-osak vagy magasabbak voltak.

Rebound hipertóniát a 6 hónapos Ipreziv-kezelés hirtelen történő megszakítását követően sem figyeltek meg.

Idős és fiatal betegek között összességében nem figyeltek meg különbségeket a biztonságosság és a hatásosság tekintetében, de egyes idős egyéneknél nem volt kizárható a vérnyomáscsökkentő hatásokkal szemben mutatott nagyobb érzékenység (lásd 4.2 pont). Mint ahogy azt más angiotenzin II-receptor antagonistáknál és angiotenzin konvertáló enzim-gátlóknál is észlelték, a vérnyomáscsökkentő hatás alacsonyabb volt fekete bőrű betegeknél (rendszerint alacsony reninszintű populáció).

Összehasonlítva egyéb, önmagukban alkalmazott vérnyomáscsökkentőkkel, az Ipreziv 40 és 80 mg-os dózisainak együttadása egy kalciumcsatorna blokkolóval (amlodipin) vagy egy tiazid típusú diuretikummal (klórtalidon) további vérnyomáscsökkenést eredményezett. A dózisfüggő mellékhatások, ezek között a szédülés, a hypotensio és a szérum kreatininszint emelkedése a diuretikummal történő kombinációs adagolás esetén jóval gyakoribb volt, mint az önmagában alkalmazott Ipreziv esetén, míg a hypokalaemia kevésbé volt gyakori az önmagában alkalmazott diuretikummal összehasonlítva.

Az Iprezivnek a mortalitásra, a kardiovaszkuláris morbiditásra és a célszervkárosodásra gyakorolt jótékony hatásai jelenleg nem ismertek.

A cardialis repolarizációra gyakorolt hatás

Minden részletre kiterjedő QT/QTc vizsgálatot végeztek egészséges vizsgálati alanyokkal az Ipreziv QT/QTc intervallumot megnyújtó potenciáljának értékelésére. Az Ipreziv 320 mg-os dózisénaál nem volt bizonyíték a QT/QTc intervallum megnyújtására.

Gyermekek

Az Európai Gyógyszerügynökség halasztást engedélyez az Ipreziv vizsgálati eredményei benyújtási kötelezettségének tekintetében a gyermekpopuláció egy vagy több alcsoportjánál hipertónia indikációkban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati információk).

További információk

Két nagy, randomizált, kontrolllos vizsgálatban (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) és VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy (or Diabetes)) vizsgálták az ACE-gátló és angiotenzin II receptor blokkoló kombinált alkalmazását.

Az ONTARGET vizsgálatot olyan betegeken végezték, akiknek a kórtörténetében kardiovaszkuláris vagy cerebrovaszkuláris betegség, vagy szervkárosodással járó II típusú diabetes mellitus szerepelt. A VA NEPHRON-D vizsgálatot II típusú diabetesben és diabeteses nephropathiában szenvedő betegeken végezték.

Ezek a vizsgálatok nem mutattak ki szignifikánsan előnyös hatásokat a renális és/vagy kardiovaszkuláris kimenetel és a mortalitás vonatkozásában, miközben a monoterápia esetén megfigyelhető képest nőtt a hiperkalémia, akut veseelégtelenség és/vagy hipotónia kockázata. A hasonló farmakodinámiai tulajdonságok alapján ezek az eredmények más ACE-gátlók és angiotenzin II receptor blokkolók esetében is relevánsak.

Az ACE-gátlók és angiotenzin II receptor blokkolók egyidejű alkalmazása diabeteses nephropathiában szenvedő betegeknél így tehát nem javasolt.

Az ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) vizsgálat célja az volt, hogy megállapítsák, előnyös-e a standard ACE-gátló vagy angiotenzin II receptor blokkoló kezelés kiegészítése aliszkirennel II típusú diabetesben és krónikus vesebetegségben, illetve kardiovaszkuláris betegségben vagy mindkettőben szenvedő betegeknél. A vizsgálatot idő előtt leállították, mert nőtt a mellékhatások kockázata. A kardiovaszkuláris eredetű halál és a stroke szám szerint gyakoribb volt az aliszkiren csoportban, mint a placebo csoportban, és a jelentős mellékhatások illetve súlyos mellékhatások (hiperkalémia, hipotónia és veseműködési zavar) is gyakoribbak voltak az aliszkiren csoportban, mint a placebo csoportban.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Szájon át történő adagolás után az azilzartán-medoxomil az emésztőtraktusban és/vagy a felszívódás során gyorsan hidrolizálódik aktív azilzartánná. *In vitro* vizsgálatok szerint a bélben és a májban történő hidrolízisben a karboximetilén-butenolidáz játszik szerepet. Ezen kívül a plazma észterázok is részt vesznek az azilzartán-medoxomil azilzartánná történő hidrolízisében.

Felszívódás

Az azilzartán-medoxomil becsült abszolút orális biohasznosulása az azilzartán plazmaszintjei alapján kb. 60%. Az azilzartán-medoxomil szájon át történő alkalmazását követően a plazma csúcskoncentrációk (C_{max}) 1,5-3 óra alatt alakulnak ki. A táplálék nem befolyásolja az azilzartán biohasznosulását (lásd 4.2 pont).

Megoszlás

Az azilzartán megoszlási térfogata kb. 16 l. Az azilzartán nagymértékben kötődik a plazmafehérjékhez (> 99%), főként a szérumalbuminhoz. Az azilzartán fehérjekötődése állandó, jóval az ajánlott dózisok feletti dózistartományban elért plazmakoncentrációknál is.

Biotranszformáció

Az azilzartán két fő metabolitra bomlik. A plazmában az M-II-nek nevezett fő metabolit *O*-dealkilálással képződik, és a minor, M-I-nek nevezett metabolit dekarboxilezéssel képződik. Fő metabolitjának szisztémás expozíciója ember esetén az azilzartánénak kb. 50%-a, míg a minor metabolit esetén ez kevesebb mint 1%. Az M-I és M-II metabolitok nem járulnak hozzá az Ipreziv farmakológiai hatásához. Az azilzartán metabolizmusáért felelős legfontosabb enzim a CYP2C9.

Elimináció

Az azilzartán-medoxomil ^{14}C -izotóppal jelölt orális dózisát követően a radioaktivitás kb. 55%-a volt visszanyerhető a székletből és kb. 42%-a a vizeletből, amelyben az ürített dózis 15%-a volt azilzartán. Az azilzartán eliminációs felezési ideje kb. 11 óra és a renális clearance-e kb. 2,3 ml/perc. Az azilzartán állandó vérszintje 5 napon belül alakul ki és ismételt napi egyszeri alkalmazás mellett nem alakul ki akkumuláció a plazmában.

Lineáris/nemlineáris kinetika

Az azilzartán esetén egyszeri vagy ismétlődő adagolást követően az expozíció dózisarányosságát az azilzartán-medoxomil 20-320 mg-os dózistartományában igazolták.

Egyes betegcsoportok jellemzői

Gyermekek

Az azilzartán farmakokinetikáját 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél nem vizsgálták.

Idősek

Az azilzartán farmakokinetikája nem különbözik jelentősen a fiatal (életkor szélső értékei: 18-45 év) és az idős (életkor szélső értékei: 65-85 év) betegek esetén.

Vesekárosodás

Az azilzartán teljes expozíciója (AUC) enyhe, közepesen súlyos és súlyos mértékű vesekárosodásban szenvedő betegeknél az előbbi sorrendben +30%-kal, +25%-kal és +95%-kal nőtt. Végstádiumú vesebetegségben szenvedő, dialízisben részesülő betegeknél nem volt megfigyelhető emelkedés (+5%). Ugyanakkor nem áll rendelkezésre klinikai tapasztalat súlyos mértékű vesekárosodással vagy végstádiumú vesebetegséggel küzdő betegeknél (lásd 4.2 pont). A hemodialízis nem távolítja el az azilzartánt a szisztémás keringésből.

Májkárosodás

Enyhe (Child-Pugh A) vagy közepesen súlyos (Child-Pugh B) májkárosodásban szenvedő betegeknél az Ipreziv 5 napig tartó adagolása az azilzartán-expozíció kismértékű növekedését eredményezte (az AUC 1,3-1,6-szoros növekedése [lásd 4.2 pont]). Az Ipreziv alkalmazását nem vizsgálták súlyos mértékű májkárosodásban szenvedő betegeknél.

Nem

Az azilzartán farmakokinetikája férfiak és nők esetén nem különbözik számottevően. Nincs szükség az adagolás nemhez igazított módosítására.

Rassz

Az azilzartán farmakokinetikája nem különbözik számottevően a fekete és a fehér bőrű populációk esetén. Nincs szükség az adagolás rasszhoz igazított módosítására.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Preklinikai biztonságossági vizsgálatokban az azilzartán-medoxomil és az M-II, a fő emberi metabolit esetén vizsgálták az ismételt dózistoxicitást, reprodukciós toxicitást, mutagenitást és karcinogenitást.

Az ismételt dózistoxicitási vizsgálatokban a klinikai terápiás tartománnyal összevethető dózisoknak megfelelő expozíció csökkent vörösvértest paramétereket, veseelváltozásokat és renalis hemodinamikai változásokat okozott, valamint normotenzív állatoknál növelte a szérum káliumszintjét. E hatásoknak, amelyek szájon keresztüli sópótlással kivédhetőek voltak, nincs a magas vérnyomás kezelésében klinikai jelentősége.

Patkánynál és kutyánál a fokozott plazma reninaktivitást és a renalis juxtaglomerularis sejtek hypertrophiáját/hyperplasiáját figyelték meg. Ezek az elváltozások, amelyek az angiotenzin-konvertázgátlók és egyéb angiotenzin-II-receptor antagonisták csoportspecifikus hatásai is, úgy tűnik, nem bírnak klinikai jelentőséggel.

Az azilzartán és az M-II átjut a placentán és vemhes patkánynál kimutatták a magzatokból, valamint szoptatás során kiválasztódnak az anyaállatok tejébe is. A reprodukciós toxicitási vizsgálatokban nem találtak hatásokat a hím- és női termékenységre. Teratogén hatásra nincs bizonyíték, de állatkísérletekben kimutatták bizonyos, az utódok születést követő fejlődésére gyakorolt kockázatot, mint amilyen az alacsonyabb testsúly, a testi fejlődés enyhén késleltetett volta (késleltetett metszőfog-előtörés, fülkagyló elkülönülés és szemnyitás), valamint a magasabb mortalitás.

Az azilzartán és az M-II az *in vitro* vizsgálatokban nem mutatta nyomát mutagenitásnak és a megfelelő klasztogenicitási aktivitásnak, valamint patkánynál és egéknél nem találtak karcinogenitásra utaló bizonyítékot sem.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Mannit (E 421)
Fumársav (E 297)
Nátrium-hidroxid
Hidroxi-propilcellulóz (E 463)
Kroszkarmellóz-nátrium
Mikrokristályos cellulóz (E 460)
Magnézium-sztearát (E 572)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

A nedvességtől és fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.
Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Integrált páramegkötőt tartalmazó alumínium buboréksomagolás kartondobozban.

Kiszerelés:

Egy buboréksomagolás 14 vagy 15 tablettát tartalmaz.

14, 28, 30, 56, 90 vagy 98 tablettá.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 Különleges tárolási előírások

Nincsenek különleges előírások.

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dánia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

2011. december 07.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ipreziv 80 mg tabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

80 mg azilzartán-medoxomil tablettánként (káliumsó formájában).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Tabletta.

Fehér, ill. csaknem fehér, kerek, 9,6 mm átmérőjű, egyik oldalán „ASL”, másik oldalán „80” mélynyomású jelzéssel ellátott tabletta.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Ipreziv essentialis hypertonia kezelésére javallott felnőtteknél.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A javasolt kezdő adag naponta egyszer 40 mg. Azoknál a betegeknél, akiknek a vérnyomását az alacsonyabb dózissal nem lehet megfelelően beállítani, az adagot maximum napi egyszer 80 mg-ra lehet emelni.

A közel maximális vérnyomáscsökkentő hatás 2 hét elteltével válik nyilvánvalóvá, míg a maximális hatás a 4. hétre alakul ki.

Ha az önmagában alkalmazott Iprezivel a vérnyomás nem állítható be megfelelően, akkor további vérnyomáscsökkentés érhető el az Ipreziv egyéb vérnyomáscsökkentő gyógyszerekkel – ideértve a diuretikumokat (mint a klórtalidon és a hidroklorotiazid) és a kalciumcsatorna-blokkolókat – történő együttadásával (lásd 4.3, 4.4, 4.5 és 5.1 pont).

Speciális betegcsoportok

Idősek (65 éves kor és afölött)

Idős betegek esetében nincs szükség az Ipreziv kezdő adagjának módosítására (lásd 5.2 pont), azonban nagyon idős betegek esetén (≥ 75 év), akiknél fennállhat a hypotensio kockázata, megfontolandó a 20 mg-os adag, mint kezdő dózis alkalmazása.

Vesekárosodás

Súlyos mértékű vesekárosodásban vagy végstádiumú vesebetegségben szenvedő hipertóniás betegeknél óvatosan kell eljárni, mivel az Ipreziv alkalmazásával ilyen betegeknél nincs tapasztalat (lásd 4.4 és 5.2 pont).

A hemodialízis nem távolítja el az azilzartánt a szisztémás keringésből.

Enyhe vagy közepes mértékben károsodott vesefunkciójú betegek esetében nincs szükség dózismódosításra.

Májkárosodás

Nem vizsgálták az Ipreziv alkalmazását súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetén, ezért ennél a betegcsoportnál alkalmazása nem ajánlott (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Mivel az Ipreziv alkalmazásáról kevés tapasztalat áll rendelkezésre enyhe vagy közepes mértékben károsodott májfunkciójú betegeknél, ezért szoros monitorozás javasolt és megfontolandó a 20 mg-os adag, mint kezdő dózis alkalmazása (lásd 5.2 pont).

Intravascularis volumendepletio

Azoknál a betegeknél, akiknél fennáll a lehetősége az intravascularis volumen- vagy a sódepleciónak (pl. hányással, hasmenéssel küzdő, vagy nagy dózisú diuretikumot szedő betegek), az Ipreziv-kezelést szigorú orvosi felügyelet mellett szabad megkezdeni és megfontolandó a 20 mg-os adag, mint kezdő dózis alkalmazása (lásd 4.4 pont).

Szívelégtelenség

Pangásos szívelégtelenségben szenvedő hipertóniás betegeknél óvatosan kell eljárni, mivel nincs tapasztalat az Ipreziv alkalmazásáról ilyen betegeknél (lásd 4.4 pont).

Fekete bőrű populáció

A fekete bőrű populációban nincs szükség dózismódosításra, habár a nem fekete bőrű betegcsoportokkal összehasonlítva kisebb mértékű vérnyomáscsökkenést figyeltek meg (lásd 5.1 pont). Ez általánosságban igaznak bizonyult más angiotenzin-II-receptor (AT₁) antagonistákra és angiotenzin konvertáló enzim-gátlókra is. Következésképp a vérnyomás beállításához az Ipreziv dózisának emelésére és más szerekekkel végzett egyidejű kezelésre gyakrabban lehet szükség fekete bőrű betegek esetén.

Gyermekek

Az Ipreziv biztonságosságát és hatásosságát 0 és < 18 év közötti gyermekek és serdülőkorúak esetén még nem igazolták.

Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Az Ipreziv szájon át alkalmazandó, és étellel vagy anélkül is bevehető (lásd 5.2 pont).

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

- A terhesség második és harmadik trimesztere (lásd 4.4 és 4.6 pont).

- A Ipreziv egyidejű alkalmazása aliszkiren tartalmú készítményekkel ellenjavallt diabetes mellitusban szenvedő vagy károsodott veseműködésű betegeknél (GFR < 60 ml/perc/1,73 m²) (lásd 4.5 és 5.1 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Aktivált renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer

Azon betegeknél, akiknél az érfal tónus és a vesefunkció elsősorban a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer aktivitásától függ (pl. pangásos szívelégtelenségben, súlyos veseelégtelenségben vagy veseartéria-szűkületben szenvedő betegek), az e rendszert befolyásoló gyógyszerekkel, mint

amilyenek az angiotenzin konvertáló enzim-gátlók és az angiotenzin-II-receptor antagonisták, végzett kezeléshez akut hypotonia, azotaemia, oliguria vagy ritkán akut veseelégtelenség társult. Hasonló hatások lehetősége nem zárható ki az Ipreziv alkalmazása esetén sem.

Súlyos mértékű vesekárosodásban, pangásos szívelégtelenségben vagy veseartéria stenosisban szenvedő betegeknél óvatosan kell eljárni, mivel az ilyen betegeknél nincs tapasztalat az Ipreziv alkalmazásával ilyen betegeknél (lásd 4.2 és 5.2 pont).

A vérnyomás túlzott mértékű csökkenése ischaemiás cardiomyopathiában vagy ischaemiás cerebrovascularis betegségben szenvedő betegeknél myocardialis infarctus vagy stroke bekövetkezéséhez vezethet.

A renin angiotenzin aldoszteron rendszer kettős blokádja (RAAS)

Bizonyíték van rá, hogy az ACE-gátlók, angiotenzin II receptor blokkolók vagy aliszkiren egyidejű alkalmazása fokozza a hipotónia, hiperkalémia és csökkent veseműködés (beleértve az akut veseelégtelenség) kockázatát. A RAAS ACE-gátlók, angiotenzin II receptor blokkolók vagy aliszkiren kombinált alkalmazásával történő kettős blokádja ezért nem javasolt (lásd 4.5 és 5.1 pont).

Ha a kettős-blokád kezelést abszolút szükségesnek ítélik, ez csak szakorvos felügyeletével, a vesefunkció, elektrolit szintek és a vérnyomás gyakori és szoros ellenőrzése mellett történhet.

Az ACE-gátlók és angiotenzin II receptor blokkolók egyidejű alkalmazása diabeteses nephropathiában szenvedő betegeknél nem javasolt.

Vesetranszplantáció

Vesetranszplantáción frissen átsetett betegek Ipreziv-kezelésével kapcsolatosan jelenleg nincs tapasztalat.

Májkárosodás

Súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetén nem vizsgálták az Ipreziv alkalmazását, ezért ennél a betegcsoportnál alkalmazása nem ajánlott (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Hypotonia volumen- és/vagy sóhiányos betegek esetén

Kifejezett volumen- és/vagy sóhiányos betegeknél (pl. olyan betegek, akik hánynak vagy hasmenésük van, vagy akik nagy dóziszú diuretikumokat szednek) az Ipreziv-kezelés megkezdése után szimptomás hypotonia fordulhat elő. A hipovolémiát az Ipreziv alkalmazása előtt rendezni kell, vagy a kezelést szoros orvosi felügyelet mellett kell megkezdeni, és megfontolandó a 20 mg-os kezdő dózis alkalmazása.

Primer hyperaldoszteronizmus

Primer hyperaldoszteronizmusban szenvedő betegek általában nem reagálnak a renin-angiotenzin rendszer gátlása révén ható vérnyomáscsökkentő gyógyszerekre. Ezért ezeknél a betegeknél az Ipreziv alkalmazása nem javasolt.

Hyperkalaemia

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszert befolyásoló más gyógyszerekkel szerzett tapasztalatok alapján az Ipreziv egyidejű alkalmazása káliummegtakarító diuretikumokkal, káliumpótló szerekkel, kálium tartalmú sópótló szerekkel vagy egyéb olyan gyógyszerekkel, amelyek a káliumszintet emelhetik (pl. heparin), hypertoniás betegek esetén a szérum káliumszintjének emelkedéséhez vezethet (lásd 4.5 pont). Időseknél, veseelégtelenségben szenvedőknél vagy cukorbetegyeknél és/vagy egyéb társbetegségekben szenvedő betegeknél magasabb a hyperkalaemia kockázata, ami akár végzetes kimenetelű is lehet. A káliumszintet ilyen esetekben megfelelőképpen monitorozni kell.

Aorta- és mitralis billentyű stenosis, hypertrophiás obstructiv cardiomyopathia

Fokozott óvatosság ajánlott aorta- vagy mitralis billentyű stenosisban vagy hypertrophiás obstructiv cardiomyopathiában (HOCM) szenvedő betegeknek.

Terhesség

Angiotenzin-II-receptor antagonistával történő kezelést terhesség alatt nem szabad elkezdni. Hacsak az angiotenzin-II-receptor antagonistával történő kezelés folytatása nem elengedhetetlen, a terhességet tervező betegeket olyan más antihypertensív kezelésre kell átállítani, melynek a terhesség alatti alkalmazásra vonatkozó biztonságossági profilja megalapozott. A terhesség megállapítását követően az angiotenzin-II-receptor antagonisták szedését azonnal le kell állítani és amennyiben lehetséges, az alternatív kezelést el kell kezdeni (lásd 4.3 és 4.6 pont).

Lítium

Egyéb angiotenzin-II-receptor antagonistákhoz hasonlóan a lítium és az Ipreziv kombinációja nem ajánlott (lásd 4.5 pont).

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Egyidejű alkalmazás nem ajánlott

Lítium

A szérumszint reverzibilis emelkedéséről és toxicitásról számoltak be a lítium és az angiotenzin konvertáló enzim-gátlók egyidejű alkalmazása során. Hasonló hatás jelentkezhet angiotenzin-II-receptor antagonistákkal is. Az azilzartán-medoxomil és a lítium együttes alkalmazásával kapcsolatos tapasztalatok hiánya miatt ez a kombináció nem ajánlott. Amennyiben a kombináció alkalmazása elengedhetetlen, akkor a szérumszint gondos monitorozása ajánlott.

Óvatosságot igénylő egyidejű alkalmazás

Nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek (NSAID-ok), ideértve a szelektív COX-2 gátlókat, a > 3 g/nap dózisban alkalmazott acetilszalicilsavat, valamint a nem szelektív NSAID-okat

Az angiotenzin-II-receptor antagonisták és a nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek (pl. szelektív COX-2 gátlók, acetilszalicilsav (> 3 g/nap), és nem szelektív nem szteroid gyulladáscsökkentő szerek) egyidejű alkalmazásakor az antihypertensív hatás csökkenése fordulhat elő. Továbbá az angiotenzin-II-receptor antagonisták és a nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek egyidejű alkalmazása a vesefunkció romlásának fokozott kockázatához vezethet, és a szérumszint emelkedését okozhatja. Emiatt a terápia megkezdésekor a betegeket megfelelően hidratálni kell és javasolt a vesefunkció monitorozása.

Káliummegtakarító diuretikumok, káliumpótló készítmények, kálium tartalmú sópótlók és egyéb szerek, amelyek emelhetik a káliumszintet

A káliummegtakarító diuretikumok, a káliumpótló készítmények vagy a kálium tartalmú sópótló készítmények vagy egyéb gyógyszerek (pl. heparin) egyidejű alkalmazása megemelheti a káliumszintet. A szérumszintet ilyen esetekben megfelelőképpen monitorozni kell (lásd 4.4 pont).

További információk

A klinikai vizsgálati adatok azt mutatták, hogy a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszernek (RAAS) ACE-gátlók, angiotenzin II receptor blokkolók vagy aliszkiren kombinációjával történő kettős blokkadja nagyobb gyakorisággal okoz mellékhatásokat, például hipotóniát, hiperkalémiát vagy beszűkült veseműködést (többek között akut veseelégtelenséget), mint csak egyféle RAAS-ra ható szer alkalmazása (lásd 4.3, 4.4 és 5.1 pont).

Nem számoltak be klinikailag jelentős kölcsönhatásokról azokban a vizsgálatokban, amelyekben az azilzartán-medoxomilt vagy az azilzartánt együttesen adták amlodipinnel, savlekötő szerekkel,

klórtalidonnal, digoxinnal, fukonazollal, gliburiddel, ketokonazollal, metforminnal és warfarinnal.

Az azilzartán-medoxomilt az emésztőtraktusban és/vagy a felszívódás során észterázok gyorsan hidrolizálják aktív azilzartánná (lásd 5.2 pont). *In vitro* vizsgálatok szerint az észteráz gátláson alapuló kölcsönhatások nem valószínűek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Az angiotenzin-II-receptor antagonisták alkalmazása nem javasolt a terhesség első trimeszterében (lásd 4.4 pont).

Az angiotenzin-II-receptor antagonisták alkalmazása ellenjavallt a terhesség második és harmadik trimeszterében (lásd a 4.3 és a 4.4 pontokat).

Az Ipreziv terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

A terhesség első harmada alatti angiotenzinkonvertáz-enzim gátló expozíciót követő teratogenitási kockázatra vonatkozó epidemiológiai bizonyíték nem volt meggyőző, a kockázat kis mértékű növekedése azonban nem zárható ki. Mivel az angiotenzin-II-receptor antagonisták alkalmazásával járó kockázatra vonatkozóan nem állnak rendelkezésre kontrollált epidemiológiai adatok, hasonló kockázattal lehet számolni ezen gyógyszer csoport esetén is. Ha csak az angiotenzin-receptor blokkolóval történő kezelés folytatása nem elengedhetetlen, a terhességet tervező betegeket olyan más antihypertensív kezelésre kell átállítani, melynek a terhesség alatti alkalmazásra vonatkozó biztonságossági profilja megalapozott. Terhesség megállapítását követően az angiotenzin-II-receptor antagonisták szedését azonnal abba kell hagyni, és amennyiben lehetséges, az alternatív kezelést el kell kezdeni.

Az angiotenzin-II-receptor antagonisták kezelése a terhesség második és harmadik harmadában ismerten magzati toxicitást (csökkent vese funkció, oligohydramnion, a koponya-csontosodás retardációja) és újszülöttkori toxicitást (veseelégtelenség, hypotonia, hyperkalaemia) okoz (lásd 5.3 pont).

Amennyiben az angiotenzin-II-receptor antagonisták expozíció a terhesség második trimeszterétől kezdve történt, a vese funkció és a koponya ultrahangvizsgálata javasolt.

Azoknál a csecsemőknél, akiknek édesanyja angiotenzin-II-receptor antagonistát szedett, gondosan figyelni kell a hypotonia kialakulását (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Szoptatás

Mivel nem áll rendelkezésre információ az Ipreziv szoptatás alatt történő alkalmazására vonatkozóan, az Ipreziv alkalmazása nem javasolt, és alternatív, a szoptatásra vonatkozóan jobban alátámasztott biztonságossági profillal rendelkező kezelés választandó, különösen újszülött vagy koraszülött szoptatása esetén.

Termékenység

Az Ipreziv humán termékenységre gyakorolt hatása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Állatkísérletekben igazolták, hogy az azilzartánnak patkányban nem volt hatása a hím vagy a női termékenységre (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Farmakodinámiai tulajdonságai alapján az azilzartán-medoxomil várhatóan elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Azonban mint

minden vérnyomáscsökkentő szedésekor figyelembe kell venni, hogy olykor szédülés és fáradtság léphet fel.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összegzése

Az Ipreziv 20, 40 vagy 80 mg-os dózisainak biztonságosságát klinikai vizsgálatokban értékelték 56 hétig kezelt betegeken. Ezekben a klinikai vizsgálatokban az Ipreziv-kezeléshez társuló mellékhatások zömmel enyhék vagy közepesen súlyosak voltak, átlagos előfordulási gyakoriságuk pedig a placebónál megfigyeltékhez hasonlított. A leggyakoribb mellékhatás a szédülés volt. Az Ipreziv-kezelés mellékhatásainak előfordulási gyakoriságára nem volt hatással a nem, az életkor vagy a rassz.

A mellékhatások csoportokba rendezett felsorolása

Az alábbiakban az összesített adatokból (40 és 80 mg-os dózisok) származó mellékhatások kerülnek felsorolásra szervrendszerek szerint, preferált szabványos kifejezésekkel. Ezek a következő egyezményes módon, gyakoriság szerint kerülnek osztályozásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100$, $< 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), beleértve az egyedülálló eseteket is. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerültek megadásra. Egy placebo-kontrollos vizsgálatban az Ipreziv 20 mg-os dózisa esetén a 40 és a 80 mg-os dózisokhoz hasonló gyakorisággal jelentettek mellékhatásokat.

Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatás
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Szédülés
Érbetegségek és tünetek	Nem gyakori	Hypotonia
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori Nem gyakori	Hasmenés Hányinger
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nem gyakori Ritka	Bőrkiütés, viszketés Angiooedema
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nem gyakori	Izomgörcsök
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nem gyakori	Kimerültség Perifériás oedema
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Gyakori Nem gyakori	Emelkedett kreatin-foszfokinázszint a vérben Emelkedett kreatinin szint a vérben Emelkedett húgysavszint a vérben / Hyperurikaemia

Kiválasztott mellékhatások leírása

Amikor az Iprezivet klórtalidonnal együtt alkalmazták, akkor az emelkedett kreatinin vérszint és a hypotonia előfordulási gyakorisága a nem gyakoritól a gyakoriig fokozódott.

Amikor az Iprezivet amlodipinnel együtt alkalmazták, a perifériás oedema előfordulási gyakorisága a nem gyakoritól a gyakoriig fokozódott, de alacsonyabb volt, mint az önmagában alkalmazott amlodipin esetén.

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei

Szérum kreatinin

Randomizált, placebo-kontrollos, monoterápiával folytatott vizsgálatokban az Ipreziv-kezelést követő szérum kreatininszint-emelkedés előfordulási gyakorisága hasonló volt a placebo esetén megfigyelthez. Az Ipreziv együttadása diuretikumokkal, mint pl. a klórtalidonnal, a kreatininszint-emelkedés nagyobb arányú előfordulását eredményezte, és ez a megfigyelés összhangban van az egyéb angiotenzin-II-receptor antagonisták és az angiotenzin konvertáló enzim-gátlók esetén megfigyeltekkel. Az Ipreziv diuretikumokkal történő együttadásakor a szérum kreatininszint emelkedése az önállóan alkalmazott gyógyszerekhez képest nagyobb mértékű vérnyomáscsökkenéssel volt kapcsolatban. Ezen szintemelkedések közül számos átmeneti vagy nem progresszív jellegű volt, amíg a vizsgálati alanyok folytatták a kezelést. A kezelés megszakítását követően a kezelés során meg nem szűnő szintemelkedések többsége reverzibilis volt, oly módon, hogy a kreatininszint a legtöbb vizsgálati alanynál visszatért a kiindulási vagy a normálishoz közeli értékekhez.

Húgysav

A szérum húgysavszint középértékének kismértékű emelkedését figyelték meg az Ipreziv esetében (10,8 $\mu\text{mol/l}$) a placebóval összehasonlítva (4,3 $\mu\text{mol/l}$).

Hemoglobin és hematokrit

A hemoglobin- és a hematokritszint kismértékű csökkenését (átlagos csökkenés a hemoglobin esetén kb. 3 g/l és a hematokrit esetén 1 térfogatszázalék volt) figyelték meg a placebo-kontrollos monoterápiával folytatott vizsgálatokban. Ezt a hatást a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer egyéb gátlói esetén is megfigyelték.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Tünetek

Farmakológiai megfontolások alapján a túlادagolás legfőbb megjelenési formája valószínűleg a szimptomás hypotonia és a szédülés. Egészséges vizsgálati alanyokkal folytatott kontrollos klinikai vizsgálatokban az Ipreziv 7 napig alkalmazott napi egyszeri adagjai 320 mg-ig terjedtek, és jól tolerálhatóak voltak.

Kezelés

Ha szimptomás hypotonia jelentkezik, szupportív kezelést kell kezdeni és a vitális jeleket monitorozni kell.

Az azihzartán nem távolítható el dialízissel.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Angiotenzin II antagonisták önmagukban
ATC kód: C09CA09

Hatásmechanizmus és farmakodinámiás hatás

Az azilzartán-medoxomil egy orálisan hatékony prodrug, amely gyorsan átalakul aktív azilzartánná, amely az AT₁-receptorra való kötődés gátlásával szelektíven antagonizálja az angiotenzin-II hatásait a különböző szövetekben (lásd 5.2 pont). Az angiotenzin-II a renin-angiotenzin rendszer elsődleges presszorvegyülete, amelynek hatásai közé a vasoconstrictio, az aldosteron szintézisének és felszabadulásának serkentése, cardialis stimuláció és a nátrium renalis reabszorpciója tartoznak.

Az AT₁-receptor gátlása blokkolja az angiotenzin-II-nek a reninszekrécióra gyakorolt negatív szabályozó visszacsatolását, de a plazma reninaktivitásának és a keringő angiotenzin-II szintjének következményes emelkedése nem ellensúlyozza az azilzartán vérnyomáscsökkentő hatását.

Essentialis hypetonia

Hét, kettős-vak, kontrollos vizsgálatban összesen 5941 beteget (3672 beteg Iprezivet, 801 placebót és 146 beteg pedig összehasonlító aktív szert kapott) értékelték. Általánosságban a betegek 51%-a férfi volt, 26%-a 65 éves vagy annál idősebb volt (5% ≥ 75 év), 67%-a fehér bőrű és 19%-a fekete bőrű volt.

Az Iprezivet két 6-hetes randomizált, kettős-vak vizsgálatban hasonlították össze placebóval és aktív komparátorral. A minimális vérszint mellett elvégzett ambuláns vérnyomás monitorozással (ABPM) és klinikai vérnyomásmérésekkel meghatározott 24 órás vérnyomás középértékeken alapuló vérnyomáscsökkenés mértékét a placebóval összehasonlítva az alábbi táblázat tartalmazza mindkét vizsgálatra vonatkozóan. Továbbá 80 mg Ipreziv a szisztolés vérnyomás (SBP) értékének szignifikánsan nagyobb mértékű csökkenését eredményezte, mint az olmeztartán-medoxomil és a valzartán legmagasabb engedélyezett dózisa.

	Placebo	Ipreziv 20 mg	Ipreziv 40 mg#	Ipreziv 80 mg#	OLM-M 40 mg#	Valzartán 320 mg#
Elsődleges végpont: 24 órás átlag SBP: Legkisebb négyzetes (LS) átlagos eltérés a kiindulási értéktől (BL) a 6. hétre (Hgmm)						
1. vizsgálat						
BL-től való eltérés	-1,4	-12,2 *	-13,5 *	-14,6 *†	-12,6	-
2. vizsgálat						
BL-től való eltérés	-0,3	-	-13,4 *	-14,5 *†	-12,0	-10,2
Kulcsfontosságú másodlagos végpont: Klinikai SBP: LS átlagos eltérés az alapértéktől (BL) a 6. hétre (Hgmm) (LOCF)						
1. vizsgálat						
BL-től való eltérés	-2,1	-14,3 *	-14,5 *	-17,6 *	-14,9	-
2. vizsgálat						
BL-től való eltérés	-1,8	-	-16,4 *†	-16,7 *†	-13,2	-11,3

OLM-M = olmeztartán-medoxomil, LS = legkisebb négyzetes módszere, LOCF = hiánypótlás az utolsó mért értékkel (last observation carried forward)

* Szignifikáns különbség a placebóval szemben 0,05 értéknél, lépcsőzetes analízissel értékelve

† Szignifikáns különbség az összehasonlító szerrel/szerekkel szemben 0,05 értéknél lépcsőzetes analízissel értékelve

A 2. vizsgálatban elért maximális dózis. A dózisoskat a 2. héten forszirozva titrálták 20-tól 40 mg és 40-től 80 mg Ipreziv dóziséig, valamint olmeztartán-medoxomil esetén 20-tól 40 mg-ig, illetve valzartán esetén 160-tól 320 mg-ig

E két vizsgálatban a klinikailag jelentős és leggyakoribb mellékhatások közé a szédülés, a fejfájás és a dyslipidaemia tartozott. Az Ipreziv, az olmezartán-medoxomil és a valzartán esetén a szédülést, 3,0%, 3,3% és 1,8%, a fejfájást 4,8%, 5,5% és 7,6%, a dyslipidaemiát pedig 3,5%, 2,4% és 1,1% előfordulási gyakorisággal figyeltek meg.

Mind a valzartánnal, mind a ramiprillel végzett aktív komparátoros vizsgálatokban az Ipreziv vérnyomáscsökkentő hatása hosszú távú kezelés során tartósan fennmaradt. Az Ipreziv esetén a köhögés előfordulási gyakorisága alacsonyabb volt (1,2%), mint a ramipril esetén (8,2%).

Az Ipreziv vérnyomáscsökkentő hatásának legnagyobb része az adagolás első 2 hetében megjelent, és a 4. hétre érte el a maximális hatékonyságot. Az Ipreziv vérnyomáscsökkentő hatása a 24 órás adagolási időtartam alatt is fennmaradt. Az SBP és a diasztolés vérnyomás (DBP) placebóra korrigált, mélyponti-csúcskoncentráció arányok kb. 80%-osak vagy magasabbak voltak.

Rebound hipertóniát a 6 hónapos Ipreziv-kezelés hirtelen történő megszakítását követően sem figyeltek meg.

Idős és fiatal betegek között összességében nem figyeltek meg különbségeket a biztonságosság és a hatásosság tekintetében, de egyes idős egyéneknél nem volt kizárható a vérnyomáscsökkentő hatásokkal szemben mutatott nagyobb érzékenység (lásd 4.2 pont). Mint ahogy azt más angiotenzin-II-receptor antagonistáknál és angiotenzin konvertáló enzim-gátlóknál is észlelték, a vérnyomáscsökkentő hatás alacsonyabb volt fekete bőrű betegeknél (rendszerint alacsony reninszintű populáció).

Összehasonlítva egyéb, önmagukban alkalmazott vérnyomáscsökkentőkkel, az Ipreziv 40 és 80 mg-os dózisainak együttadása egy kalciumcsatorna blokkolóval (amlodipin) vagy egy tiazid típusú diuretikummal (klórtalidon) további vérnyomáscsökkentést eredményezett. A dóziszfüggő mellékhatások, ezek között a szédülés, a hypotensio és a szérum kreatininszint emelkedése a diuretikummal történő kombinációs adagolás esetén jóval gyakoribb volt, mint az önmagában alkalmazott Ipreziv esetén, míg a hypokalaemia kevésbé volt gyakori az önmagában alkalmazott diuretikummal összehasonlítva.

Az Iprezivnek a mortalitásra, a kardiovaszkuláris morbiditásra és a célszervkárosodásra gyakorolt jótékony hatásai jelenleg nem ismertek.

A cardialis repolarizációra gyakorolt hatás

Minden részletre kiterjedő QT/QTc vizsgálatot végeztek egészséges vizsgálati alanyokkal az Ipreziv QT/QTc intervallumot megnyújtó potenciáljának értékelésére. Az Ipreziv 320 mg-os dóziséknél nem volt bizonyíték a QT/QTc intervallum megnyújtására.

Gyermekek

Az Európai Gyógyszerügynökség halasztást engedélyez az Ipreziv vizsgálati eredményei benyújtási kötelezettségének tekintetében a gyermekpopuláció egy vagy több alcsoportjánál hipertónia indikációkban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati információk).

További információk

Két nagy, randomizált, kontrolllos vizsgálatban (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) és VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) vizsgálták az ACE-gátló és angiotenzin II receptor blokkoló kombinált alkalmazását.

Az ONTARGET vizsgálatot olyan betegeken végezték, akiknek a kórtörténetében kardiovaszkuláris vagy cerebrovaszkuláris betegség, vagy szervkárosodással járó II típusú diabetes mellitus szerepelt. A VA NEPHRON-D vizsgálatot II típusú diabetesben és diabeteses nephropathiában szenvedő betegeken végezték.

Ezek a vizsgálatok nem mutattak ki szignifikánsan előnyös hatásokat a renális és/vagy kardiovaszkuláris kimenetel és a mortalitás vonatkozásában, miközben a monoterápia esetén megfigyelhető képest nőtt a hiperkalémia, akut veseelégtelenség és/vagy hipotónia kockázata. A hasonló farmakodinámiás tulajdonságok alapján ezek az eredmények más ACE-gátlók és angiotenzin II receptor blokkolók esetében is relevánsak.

Az ACE-gátlók és angiotenzin II receptor blokkolók egyidejű alkalmazása diabeteses nephropathiában szenvedő betegeknél így tehát nem javasolt.

Az ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) vizsgálat célja az volt, hogy megállapítsák, előnyös-e a standard ACE-gátló vagy angiotenzin II receptor blokkoló kezelés kiegészítése aliszkirennel II típusú diabetesben és krónikus vesebetegségben, illetve kardiovaszkuláris betegségben vagy mindkettőben szenvedő betegeknél. A vizsgálatot idő előtt leállították, mert nőtt a mellékhatások kockázata. A kardiovaszkuláris eredetű halál és a stroke szám szerint gyakoribb volt az aliszkiren csoportban, mint a placebo csoportban, és a jelentős mellékhatások illetve súlyos mellékhatások (hiperkalémia, hipotónia és veseműködési zavar) is gyakoribbak voltak az aliszkiren csoportban, mint a placebo csoportban.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Szájon át történő adagolás után az azilzartán-medoxomil az emésztőtraktusban és/vagy a felszívódás során gyorsan hidrolizálódik aktív azilzartánná. *In vitro* vizsgálatok szerint a bélben és a májban történő hidrolízisben a karboximetilén-butenolidáz játszik szerepet. Ezen kívül a plazma észterázok is részt vesznek az azilzartán-medoxomil azilzartánná történő hidrolízisében.

Felszívódás

Az azilzartán-medoxomil becsült abszolút orális biohasznosulása az azilzartán plazmaszintjei alapján kb. 60%. Az azilzartán-medoxomil szájon át történő alkalmazását követően a plazma csúcskoncentrációk (C_{max}) 1,5-3 óra alatt alakulnak ki. A táplálék nem befolyásolja az azilzartán biohasznosulását (lásd 4.2 pont).

Megoszlás

Az azilzartán megoszlási térfogata kb. 16 l. Az azilzartán nagymértékben kötődik a plazmafehérjékhez (> 99%), főként a szérumalbuminhoz. Az azilzartán fehérjekötődése állandó, jóval az ajánlott dózisos feletti dózistartományban elért plazmakoncentrációknál is.

Biotranszformáció

Az azilzartán két fő metabolitra bomlik. A plazmában az M-II-nek nevezett fő metabolit *O*-dealkilálással képződik, és a minor, M-I-nek nevezett metabolit dekarboxilezéssel képződik. Fő metabolitjának szisztémás expozíciója ember esetén az azilzartánénak kb. 50%-a, míg a minor metabolit esetén ez kevesebb mint 1%. Az M-I és M-II metabolitok nem járulnak hozzá az Ipreziv farmakológiai hatásához. Az azilzartán metabolizmusáért felelős legfontosabb enzim a CYP2C9.

Elimináció

Az azilzartán-medoxomil ^{14}C -izotóppal jelölt orális dózisát követően a radioaktivitás kb. 55%-a volt visszanyerhető a székletből és kb. 42%-a a vizeletből, amelyben az ürített dózis 15%-a volt azilzartán. Az azilzartán eliminációs felezési ideje kb. 11 óra és a vese clearance renális clearance-e kb. 2,3 ml/perc. Az azilzartán állandó vérszintje 5 napon belül alakul ki, és ismételt napi egyszeri alkalmazás mellett nem alakul ki akkumuláció a plazmában.

Lineáris/nemlineáris kinetika

Az azilzartán esetén egyszeri vagy ismétlődő adagolást követően az expozíció dózisarányosságát az azilzartán-medoxomil 20-320 mg-os dózistartományában igazolták.

Egyes betegcsoportok jellemzői

Gyermekek

Az azilzartán farmakokinetikáját 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél nem vizsgálták.

Idősek

Az azilzartán farmakokinetikája nem különbözik jelentősen a fiatal (életkor szélső értékei: 18-45 év) és az idős (életkor szélső értékei: 65-85 év) betegek esetén.

Vesekárosodás

Az azilzartán teljes expozíciója (AUC) enyhe, közepesen súlyos és súlyos mértékű vesekárosodásban szenvedő betegeknél az előbbi sorrendben +30%-kal, +25%-kal és +95%-kal nőtt. Végstádiumú vesebetegségben szenvedő, dialízisben részesülő betegeknél nem volt megfigyelhető emelkedés (+5%). Ugyanakkor nem áll rendelkezésre klinikai tapasztalat súlyos mértékű vesekárosodással vagy végstádiumú vesebetegséggel küzdő betegeknél (lásd 4.2 pont). A hemodialízis nem távolítja el az azilzartánt a szisztémás keringésből.

Májkárosodás

Enyhe (Child-Pugh A) vagy közepesen súlyos (Child-Pugh B) májkárosodásban szenvedő betegeknél az Ipreziv 5 napig tartó adagolása az azilzartán-expozíció kismértékű növekedését eredményezte (az AUC 1,3-1,6-szoros növekedése [lásd 4.2 pont]). Az Ipreziv alkalmazását nem vizsgálták súlyos mértékű májkárosodásban szenvedő betegeknél.

Nem

Az azilzartán farmakokinetikája férfiak és nők esetén nem különbözik számottevően. Nincs szükség az adagolás nemhez igazított módosítására.

Rassz

Az azilzartán farmakokinetikája nem különbözik számottevően a fekete és a fehér bőrű populációk esetén. Nincs szükség az adagolás rasszhoz igazított módosítására.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Preklinikai biztonságossági vizsgálatokban az azilzartán-medoxomil és az M-II, a fő emberi metabolit esetén vizsgálták az ismételt dózistoxicitást, reprodukciós toxicitást, mutagenitást és karcinogenitást.

Az ismételt dózistoxicitási vizsgálatokban a klinikai terápiás tartománnyal összevethető dózisoknak megfelelő expozíció csökkent vörösvértest paramétereket, veseelváltozásokat és renalis hemodinamikai változásokat okozott, valamint normotenzív állatoknál növelte a szérumban a káliumszintjét. E hatásoknak, amelyek szájon keresztüli sópótlással kivédhetőek voltak, nincs a magas vérnyomás kezelésében klinikai jelentősége.

Patkánynál és kutyáknál a fokozott plazma reninaktivitást és a renalis juxtaglomerularis sejtek hypertrophiáját/hyperplasiáját figyelték meg. Ezek az elváltozások, amelyek az angiotenzin-konvertázgátlók és egyéb angiotenzin-II-receptor antagonisták csoportspecifikus hatásai is, úgy tűnik, nem bírnak klinikai jelentőséggel.

Az azilzartán és az M-II átjut a placentán és vemhes patkánynál kimutatták a magzatokból, valamint szoptatás során kiválasztódnak az anyaállatok tejébe is. A reprodukciós toxicitási vizsgálatokban nem találtak hatásokat a hím- és női termékenységre. Teratogén hatásra nincs bizonyíték, de állatkísérletekben kimutattak bizonyos, az utódok születést követő fejlődésére gyakorolt kockázatot, mint amilyen az alacsonyabb testsúly, a testi fejlődés enyhén késleltetett volta (késleltetett metszőfog-előtörés, fülkagyló elkülönülés és szemnyitás), valamint a magasabb mortalitás.

Az azilzartán és az M-II az *in vitro* vizsgálatokban nem mutatta nyomát mutagenitásnak és a megfelelő klasztogenicitási aktivitásnak, valamint patkánynál és egéرنél nem találtak karcinogénitásra utaló bizonyítékot sem.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Mannit (E 421)
Fumársav (E 297)
Nátrium-hidroxid
Hidroxipropilcellulóz (E 463)
Kroszkarmellóz-nátrium
Mikrokristályos cellulóz (E 460)
Magnézium-sztearát (E 572)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

A nedvességtől és fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Integrált páramegkötőt tartalmazó alumínium buboréksomagolás kartondobozban.

Kiszerelés:

Egy buboréksomagolás 14 vagy 15 tablettát tartalmaz.

14, 28, 30, 56, 90 vagy 98 tablettá.

Nem feltétlenül kerül mindegyik kiszerelés kereskedelmi forgalomba.

6.6 Különleges tárolási előírások

Nincsenek különleges előírások.

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup

Dánia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

2011. december 07.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELELÉS KÖVETELMÉNYEI
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Takeda Ireland Ltd.
Bray Business Park
Kilruddery
Co Wicklow
Írország

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja az erre a termékre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani.

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Kartondoboz

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ipreziv 20 mg tableta
azilzartán-medoxomil

2. A HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

20 mg azilzartán-medoxomil tablettánként (káliumsó formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

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

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.
Szájon át történő alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől és fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dánia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETENDŐ INFORMÁCIÓK

ipreziv 20 mg

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Buborécsomagolás

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ipreziv 20 mg tableta
azilzartán-medoxomil

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Takeda Logo

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Kartondoboz

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ipreziv 40 mg tableta
azilzartán-medoxomil

2. A HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

40 mg azilzartán-medoxomil tablettánként (káliumsó formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

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

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.
Szájon át történő alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől és fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dánia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETENDŐ INFORMÁCIÓK

ipreziv 40 mg

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Buborécsomagolás

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ipreziv 40 mg tableta
azilzartán-medoxomil

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Takeda Logo

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Kartondoboz

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ipreziv 80 mg tableta
azilzartán-medoxomil

2. A HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

80 mg azilzartán-medoxomil tablettánként (káliumsó formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

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

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.
Szájon át történő alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TÖVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől és fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dánia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETENDŐ INFORMÁCIÓK

ipreziv 80 mg

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Buborécsomagolás

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ipreziv 80 mg tableta
azilzartán-medoxomil

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Takeda Logo

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

IPREZIV 20 MG TABLETTA IPREZIV 40 MG TABLETTA IPREZIV 80 MG TABLETTA azilzartán-medoxomil

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt, bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik (lásd 4. pont).

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Ipreziv és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Ipreziv szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Iprezivet?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Iprezivet tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER AZ IPREZIV ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

Az Ipreziv hatóanyaga az azilzartán-medoxomil, ami az angiotenzin-II-receptor antagonistáknak nevezett gyógyszerek (ANRA-k) csoportjába tartozik. Az angiotenzin-II egy, a szervezetben természetes módon jelen levő anyag, amely a vérerek szűkületét váltja ki, így emelve az Ön vérnyomását. Az Ipreziv gátolja ezt a hatást, így a vérerek ellazulnak, ami segít csökkenteni az Ön vérnyomását.

Ezt a gyógyszert a magasvérnyomás (esszenciális hipertónia) kezelésére alkalmazzák felnőtteknél (18 éves kor felett).

2. TUDNIVALÓK AZ IPREZIV SZEDÉSE ELŐTT

NE szedje az Iprezivet, ha

- **allergiás** (túlérzékeny) az azilzartán-medoxomilra vagy az Ipreziv bármely egyéb összetevőjére (lásd 6. pont).
- **3 hónaposnál idősebb terhes** (Korai terhességben is jobb elkerülni az Ipreziv alkalmazását – lásd a terhességre vonatkozó fejezetet),
- cukorbetegségben szenved vagy károsodott a veseműködése és **aliskiren** hatóanyag tartalmú vérnyomáscsökkentő gyógyszert kap.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Mielőtt elkezdni szedni, vagy mialatt szedi az Iprezivet, közölje orvosával, ha:

- veseproblémái vannak,
- művesekezést kap vagy nemrég vesetranszplantáción esett át,
- súlyos májbetegsége van,
- szívproblémái vannak (ideértve a szívelégtelenséget, a nemrég lezajlott szívrohamot),
- valaha szélütése (sztrókja) volt,
- alacsony a vérnyomása, szédül, vagy furcsán könnyűnek érzi a fejét,
- hány, nemrég sokat hányt, vagy hasmenése van,
- a vérében a kálium szintje megemelkedett,
- a mellékvesék egy betegségében, az ún. primer hiperaldoszteronizmusban szenved,
- tájékoztatták arról, hogy a szívében a billentyűk szűkülete áll fenn (ún. „aorta vagy mitrális sztenózis”), vagy, hogy szívének izomzata rendellenesen megvastagodott (ún. „obstruktív hipertrófiás kardiomiopátia”),
- Ön a következő, magas vérnyomás kezelésére szolgáló gyógyszerek bármelyikét szedi:
 - o ACE-gátlók (például enalapril, lizinopril, ramipril), különösen akkor, ha cukorbetegséggel összefüggő vesebetegségben szenved,
 - o aliszkiren.

Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizheti az Ön veseműködését, vérnyomását és az elektrolit szinteket (pl. kálium) a vérben.

Lásd még a „Ne szedje az Iprezivet” pontban szereplő információkat.

Feltétlenül közölje orvosával, ha úgy gondolja, hogy terhes, vagy teherbe eshet. Az Ipreziv alkalmazása nem ajánlott a terhesség korai szakaszában és 3 hónaposnál idősebb terhesség esetén TILOS szedni, mivel súlyosan károsíthatja a magzatot, ha ebben az időszakban szedik (lásd a terhességre vonatkozó fejezetet).

A többi angiotenzin-II-receptor antagonistáéhoz hasonlóan az azilzartán-medoxomil vérnyomáscsökkentő hatása gyengébb lehet fekete bőriű betegeknél.

Gyermekek és serdülők

Nincsenek tapasztalatok az Ipreziv gyermekeknél vagy 18 év alatti serdülőknél történő alkalmazásával. Ezért az Iprezivet nem szabad gyermekeknek vagy serdülőknek adni.

Egyéb gyógyszerek és az Ipreziv

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

Az Ipreziv befolyásolhatja más gyógyszerek hatását, illetve bizonyos gyógyszerek hatással lehetnek az Iprezivre.

Tájékoztassa kezelőorvosát, különösen, ha az alább felsorolt gyógyszerek közül bármelyiket szedi:

- lítium (mentális egészségügyi problémákra alkalmazott gyógyszer),
- nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek (NSAID-ok), mint pl. az ibuprofén, a diklofenák vagy a celecoxib (a fájdalom és a gyulladás csillapítására használatos gyógyszerek),
- az aszpirin (acetilszalicilsav), ha 3 g-nál többet szed belőle naponta (a fájdalom és a gyulladás csillapítására használatos gyógyszer),
- a vérében levő kálium mennyiségét emelő gyógyszerek; ezek közé tartoznak a káliumkészítmények, a káliummegtakarító gyógyszerek (bizonyos „vizelethajtók”) vagy sópótlók, amelyek káliumot is tartalmaznak,
- heparin (vérhígításra használt gyógyszer),
- vizelethajtók (diuretikumok),
- aliszkiren vagy egyéb gyógyszerek, amelyek csökkentik az Ön vérnyomását (angiotenzin

konvertáló enzim gátlók vagy angiotenzin II-receptor gátlók, mint az enalapril, lizinorpil, ramipril vagy valzartán, telmizartán, irbezartán).

Lehet, hogy orvosának meg kell változtatnia a gyógyszerek adagját, és/vagy egyéb óvintézkedéseket tehet:

Ha Ön ACE-gátlót vagy aliszkirent szed (Lásd még a „Ne szedje az Iprezivet” és a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” pontok alatti információt).

Terhesség és szoptatás

Terhesség

Feltétlenül közölje kezelőorvosával, ha úgy gondolja, hogy terhes (vagy teherbe eshet). Kezelőorvosa valószínűleg azt fogja javasolni, hogy hagyja abba az Ipreziv szedését, mielőtt teherbe esne, vagy amint megtudja, hogy terhes, és az Ipreziv helyett egyéb gyógyszer szedését fogja ajánlani Önnek. Az Ipreziv alkalmazása nem ajánlott a terhesség korai szakaszában, és 3 hónaposnál idősebb terhesség esetén TILOS szedni, mivel súlyosan károsíthatja a magzatot, ha azt a terhesség harmadik hónapja után szedik.

Szoptatás

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha szoptat, vagy szoptatni kezd. Az Ipreziv nem javasolt azoknak az anyáknak, akik szoptatnak, és kezelőorvosa más kezelést választhat, ha Ön szoptatni szeretne, különösen akkor, ha gyermeke újszülött vagy koraszülött.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem valószínű, hogy az Ipreziv hatással lenne a gépjárművezetésre és a gépek kezelésére. Azonban az Ipreziv szedése alatt egyeseknél előfordulhat fáradtság vagy szédülés, és ha Önnel ez történik, ne vezessen, és ne kezeljen gépeket.

3. HOGYAN KELL SZEDNI AZ IPREZIVET?

Az Iprezivet mindig az orvos által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét. Fontos, hogy minden nap bevegye az Iprezivet.

Az Ipreziv szájon át történő alkalmazásra szolgál. A tablettát megfelelő mennyiségű vízzel nyelje le. Az Iprezivet étellel vagy anélkül is beveheti.

- A javasolt kezdő adag naponta egyszer 40 mg. Kezelőorvosa a vérnyomásában bekövetkező változástól függően legfeljebb napi egyszer 80 mg-ra emelheti ezt az adagot.
- Az idős betegeknek (75 éves kor vagy afölött) kezelőorvosuk alacsonyabb kezdő adagot, napi egyszer 20 mg-ot javasolhat.
- Ha enyhe vagy közepes fokú májbetegségben szenved, a kezelőorvos alacsonyabb kezdő adagot, napi egyszer 20 mg-ot javasolhat.
- Azon betegeknek, akik nemrég veszítettek jelentősebb mennyiségű testfolyadékot, pl. hányás vagy hasmenés miatt, vagy, mert vizelethajtó tablettákat szednek, a kezelőorvos alacsonyabb kezdő adagot, napi egyszer 20 mg-ot javasolhat.
- Ha egyidejűleg más betegségben, pl. súlyos vesebetegségben vagy szívelégtelenségben szenved, akkor a kezelőorvosa fogja meghatározni az Önnek legmegfelelőbb kezdő adagot.

A vérnyomás csökkenése a kezelés megkezdése után 2 hét elteltével válik érzékelhetővé, míg az adag teljes hatása 4 hét elteltével figyelhető meg.

Ha az előírtnál több Iprezivet vett be

Ha túl sok tablettát vett be, vagy valaki más vette be az Ön tablettáit, haladéktalanul értesítse kezelőorvosát. Ha több tablettát vett be, mint amennyit kellett volna, akkor nagyon gyengének érezheti magát vagy szédülhet.

Ha elfelejtette bevenni az Iprezivet

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. A következő adagot a szokásos időben vegye be.

Ha idő előtt abbahagyja az Ipreziv szedését

Ha idő előtt abbahagyja az Ipreziv szedését, akkor a vérnyomása ismét megemelkedhet. Ezért ne hagyja abba az Ipreziv szedését anélkül, hogy kezelőorvosával megbeszélné az alternatív kezelési lehetőségeket.

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszer, így az Ipreziv is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

HAGYJA ABBA az Ipreziv szedését és azonnal forduljon orvoshoz, ha a következő, ritkán (1000 emberből kevesebb, mint 1-nél) előforduló allergias reakciók közül bármelyik jelentkezik Önnél:

- légzési vagy nyelési nehézségek vagy az arc, az ajkak, a nyelv és/vagy a torok duzzanata (angioödéma),
- a bőr kiemelkedő csomókkal együtt járó viszketése.

Az egyéb lehetséges mellékhatások közé tartoznak:

Gyakori, 10 emberből kevesebb, mint egyet érintő mellékhatások:

- szédülés,
- hasmenés,
- emelkedett kreatin-foszfokináz vérszint (az izomkárosodás jelzője).

Nem gyakori, 100 emberből kevesebb, mint egyet érintő mellékhatások:

- alacsony vérnyomás, ami miatt nagyon erőtlennek érzi magát vagy szédül,
- fáradtságérzés,
- a kezek, a bokák vagy a lábfejek duzzanata (perifériás ödéma),
- bőrkiütés és viszketés,
- hányinger,
- izomgörcsök,
- emelkedett kreatinin vérszint (a veseműködés jelzője),
- emelkedett húgysav vérszint (a veseműködés jelzője).

Ritka, 1000 emberből kevesebb mint egyet érintő mellékhatások:

- a vérvizsgálati eredmények megváltozásai, ideértve egy bizonyos, a vörösvértestekben lévő fehérje csökkent mennyiségét (hemoglobin).

Amikor az Iprezivet klórtalidonnal (egy vizelethajtó) együtt szedik, akkor bizonyos anyagok (pl. a kreatinin) vérszintje, ami a veseműködés indikátora, gyakran magasabb (10 esetből kevesebb mint egyben), ugyancsak gyakori az alacsony vérnyomás.

A kezek, a bokák vagy a lábfejek duzzanata jóval gyakoribb (10 esetből kevesebb, mint egyben),

amikor az Iprezivet amlodipinnel (a magas vérnyomás kezelésére alkalmazott kalciumcsatorna-gátló), mint amikor az Iprezivet önmagában alkalmazzák (100 esetből kevesebb, mint egyben). Ennek a mellékhatásnak a gyakorisága akkor a legmagasabb, amikor az amlodipint önmagában alkalmazzák.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben található elérhetőségeken keresztül](#)*. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. HOGYAN KELL AZ IPREZIVET TÁROLNI?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejárati idő EXP után ne szedje az Iprezivet. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A nedvességtől és fénytől való védelem érdekében az Ipreziv az eredeti csomagolásban tárolandó. Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A CSOMAGOLÁS TARTALMA ÉS EGYEB INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz az Ipreziv

- A készítmény **hatóanyaga** 20 mg, 40 mg vagy 80 mg azilzartán-medoxomil (káliumsó formájában)
- **Egyéb összetevők:** mannit, fűmársav, nátrium-hidroxid, hidroxipropil-cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium, mikrokristályos cellulóz és magnézium-sztearát.

Milyen az Ipreziv külleme és mit tartalmaz a csomagolás

Az Ipreziv fehér, kerek, egyik oldalán „ASL”, másik oldalán „20”, „40” vagy „80” mélynyomású jelzéssel ellátott tabletták.

Az Ipreziv buborékfólia csomagolásban kerül forgalomba, a dobozokban minden buborékfólia csomagolás 14 vagy 15 tablettát tartalmaz.

- 20 mg-os hatáserősség esetén 14, 28, 30, 56, 90 vagy 98 tabletták
- 40 mg-os hatáserősség esetén 14, 28, 30, 56, 90 vagy 98 tabletták
- 80 mg-os hatáserősség esetén 14, 28, 30, 56, 90 vagy 98 tabletták

Nem feltétlenül kerül mindegyik kiszerelés kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

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

Gyártó:

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: 0800 825 3325

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

Takeda Farmacéutica España
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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Takeda Italia Farmaceutici SpA
Tel: +39 06 5026 01

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

Takeda Italia Farmaceutici SpA
Tel: +39 06 5026 01

Κύπρος

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

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma {ÉÉÉÉ/HH}

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt