

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

Vaistinis preparatas neberegistruotas

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ipreziv 20 mg tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Vienoje tabletėje yra 20 mg azilsartano medoksomilio (kaliao pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Tabletė.

Tabletės yra baltos arba balkšvos spalvos, apvalios, 6,0 mm skersmens, kurių vienoje pusėje yra įspaudas „ASL“, o kitoje – „20“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Ipreziv skiriamas suaugusiųjų pirminei arterinei hipertenzijai gydyti.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Rekomenduojama pradinė dozė yra 40 mg kartą per parą. Dozę galima didinti iki didžiausios 80 mg dozės vieną kartą per parą, jeigu mažesnė dozė nepakankamai kontroliuoja pacientų kraujospūdį.

Beveik maksimalus kraujospūdį mažinantis poveikis pasireiškia po dviejų gydymo savaitių, o didžiausias poveikis pasiekiamas per 4 savaites.

Jeigu kraujospūdis nepakankamai kontroliuojamas vartojant vien Ipreziv, papildomai kraujospūdį galima sumažinti kartu su Ipreziv vartojant kitų antihipertenzinių vaistinių preparatų, įskaitant diuretikus (pvz., chlortalidoną ir hidrochlorotiazidą) ir kalcio kanalų blokatorius (žr. 4.3, 4.4, 4.5 ir 5.1 skyrius).

Specialios pacientų grupės

Senyvi pacientai (65 metų ir vyresni)

Senyviems pacientams pradinės Ipreziv dozės keisti nereikia (žr. 5.2 skyrių), nors labai senyviems pacientams (≥ 75 metų), kuriems gali būti hipotenzijos rizika, pradinė dozė gali būti 20 mg.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Ipreziv vartojimo pacientams, sergantiems sunkiu inkstų sutrikimu arba inkstų ligos paskutine stadija ir turinčius aukštą kraujospūdį, patirties nėra, todėl šiuos pacientus reikia gydyti atsargiai (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Hemodialize azilsartanas nepašalinamas iš sisteminės kraujotakos.

Pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, dozės keisti nereikia.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Ipreziv vartojimo pacientams, kurie serga sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu, patirties nėra, todėl šios grupės pacientams jo vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Kadangi Ipreziv vartojimo pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, patirtis yra ribota, rekomenduojama juos atidžiai stebėti ir reikia apsvarstyti 20 mg pradinės dozės vartojimą (žr. 5.2 skyrių).

Intravaskulinio skysčio tūrio sumažėjimas

Pacientai, kuriems sumažėjęs intravaskulinio skysčio tūris arba elektrolitų kiekis (pvz., vemiantys, viduriuojantys arba didelės diuretikų dozes vartojantys pacientai), Ipreziv turi pradėti vartoti prižiūrimi medikų ir pradinė dozė gali būti 20 mg (žr. 4.4 skyrių).

Širdies nepakankamumas

Ipreziv vartojimo pacientams, kurie serga staziniu širdies nepakankamumu ir turi aukštą kraujospūdį, patirties nėra, todėl šiuos pacientus reikia gydyti atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Juodaodžių populiacija

Juodaodžiams nereikia keisti dozės, nors kraujospūdį mažinantis poveikis jiems yra mažesnis palyginti su kitų rasių gyventojais (žr. 5.1 skyrių). Tai paprastai taikytina kitiems angiotenzino II receptorių (AT₁) blokatoriams ir angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriams. Todėl juodaodžių kraujospūdžiui kontroliuoti gali dažniau prireikti didinti Ipreziv dozę ir kartu vartoti kitų preparatų.

Vaikų populiacija

Ipreziv saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 18 metų nebuvo nustatytas. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Ipreziv yra skirtas vartoti per burną ir jį galima vartoti su maistu arba be jo (žr. 5.2 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai.
- Antras ir trečias nėštumo trimestrai (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius).
- Pacientams, kurie serga cukriniu diabetu arba kurių inkstų funkcija sutrikusi (GFG < 60 ml/min/1,73 m²), Ipreziv negalima vartoti kartu su preparatais, kurių sudėtyje yra aliskireno (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Suaktyvinta renino, angiotenzino ir aldosterono sistema

Pacientų, kurių kraujagyslių tonusas ir inkstų funkcija daugiausiai priklauso nuo renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos aktyvumo (pvz., pacientų, kurie serga staziniu širdies nepakankamumu, sunkus inkstų funkcijos sutrikimu arba inkstų arterijos stenoze), gydymas tokiais vaistiniais preparatais kaip angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai ir angiotenzino II receptorių blokatoriai, kurie veikia šią sistemą, buvo susijęs su ūmine hipotenzija, azotemija, oligurija arba, retais atvejais, ūminiu inkstų nepakankamumu. Tokio poveikio galimybės, vartojant Ipreziv, paneigti negalima.

Įpreziv vartojimo pacientams, kurie serga sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu, staziniu širdies nepakankamumu arba inkstų arterijos stenoze ir turi aukštą kraujospūdį, patirties nėra, todėl šiuos pacientus reikia gydyti atsargiai (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Pernelyg didelis kraujospūdžio sumažinimas pacientams, sergantiems išemine kardiomiopatija arba išemine smegenų kraujagyslių liga, gali lemti miokardo infarktą arba insultą.

Dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) slopinimas

Turima įrodymų, kad kartu vartojant AKF inhibitorių, angiotenzino II receptorių blokatorių ar aliskireną padidėja hipotenzijos, hiperkalemijos ir inkstų funkcijos susilpnėjimo (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą) rizika. Todėl nerekomenduojama dvigubai nuslopinti RAAS, vartojant AKF inhibitorių, angiotenzino II receptorių blokatorių ar aliskireno derinį (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius).

Vis dėlto, jei dvigubas nuslopinimas laikomas absoliučiai būtinu, šis gydymas turi būti atliekamas tik prižiūrint specialistams ir dažnai bei atidžiai tiriant inkstų funkciją, elektrolitų koncentracijas bei kraujospūdį.

Pacientams, sergantiems diabetine nefropatija, negalima kartu vartoti AKF inhibitorių ir angiotenzino II receptorių blokatorių.

Inkstų persodinimas

Apie pacientų, kuriems neseniai buvo atlikta inkstų transplantacija, gydymą Įpreziv šiuo metu patirties nėra.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Įpreziv vartojimo pacientams, kurie serga sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu, patirties nėra, todėl šios grupės pacientams jo vartoti nerekomenduojama (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Skysčių ir (arba) elektrolitų netekusių pacientų hipotenzija

Pradėjus gydymą Įpreziv, daug skysčių ir (arba) elektrolitų netekusiems pacientams (pvz., vemiantiems, viduriuojantiems arba didelės dozės diuretikų vartojantiems pacientams) gali pasireikšti simptominė hipotenzija. Prieš pradėdant vartoti Įpreziv, reikia pakoreguoti volemią arba gydymą pradėti atidžiai prižiūrint medikams ir galima apsvarstyti 20 mg pradinę dozę.

Pirminis hiperaldosteronizmas

Pacientai, kuriems pasireiškia pirminis hiperaldosteronizmas, paprastai nereaguoja į antihipertenzinius vaistinius preparatus, kurie slopina renino ir angiotenzino sistemą. Todėl tokiems pacientams Įpreziv vartoti nerekomenduojama.

Hiperkalemija

Remiantis kitų vaistinių preparatų, veikiančių renino, angiotenzino ir aldosterono sistemą, vartojimo patirtimi, Įpreziv vartojant kartu su kalį organizme sulaikančiais diuretikais, kalio papildais, druskos pakaitalais, kurių sudėtyje yra kalio, arba kitais vaistiniais preparatais, galinčiais padidinti kalio kiekius (pvz., heparinu), gali lemti kalio kiekio padidėjimą serume aukštą kraujospūdį turintiems pacientams (žr. 4.5 skyrių). Hiperkalemijos rizika, kuri gali būti pavojinga gyvybei, padidėja senyviems asmenims, pacientams, kuriems nustatytas inkstų veiklos nepakankamumas, cukrinis diabetas ir (arba) pacientams, sergantiems gretutinėmis ligomis. Reikia tinkamai stebėti kalio kiekį.

Aortos ir mitralinio vožtuvo stenoze, obstrukcinė hipertrofinė kardiomiopatija

Pacientus, kuriems pasireiškia aortos ar mitralinio vožtuvo stenoze arba obstrukcinė hipertrofinė kardiomiopatija (OHKM) reikia gydyti labai atsargiai.

Nėštumas

Nėščių moterų pradėti gydyti angiotenzino II receptorių blokatoriais negalima. Išskyrus atvejus, kai tolesnis gydymas angiotenzino II receptorių blokatoriais yra būtinas, pastoti planuojančioms moterims juos reikia keisti kitokiais antihipertenziniais vaistiniais preparatais, kurių vartojimo saugumas nėštumo metu ištirtas. Nustačius nėštumą, angiotenzino II receptorių blokatorių vartojimą būtina nedelsiant nutraukti ir, jei reikia, skirti kitokį tinkamą gydymą (žr. 4.3 ir 4.6 skyrius).

Litis

Ipreziv, kaip ir kitokių angiotenzino II receptorių blokatorių, vartoti kartu su ličiu nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kartu vartoti nerekomenduojama

Litis

Gauta pranešimų, kad kartu su angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriais vartojant ličio, laikinai padidėdavo ličio koncentracija kraujo serume, sustiprėdavo toksinis jo poveikis. Panašus poveikis gali pasireikšti ir vartojant angiotenzino II receptorių blokatorius. Dėl patirties stokos apie azilsartano medoksomilio vartojimą kartu su ličiu šis derinys yra nerekomenduojamas. Jeigu nusprendžiama, kad vaistinius preparatus vartoti kartu būtina, rekomenduojama atidžiai stebėti ličio koncentracijas serume.

Kartu vartoti reikia atsargiai

Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU), įskaitant selektyvius COX-2 inhibitorius, acetilsalicilo rūgštį (> 3 g/parą) ir neselektyvius NVNU

Kai angiotenzino II receptorių blokatoriai vartojami kartu su NVNU (t. y. selektyviais COX-2 inhibitoriais, acetilsalicilo rūgštimi (> 3 g/parą) ir neselektyviais NVNU), gali sumažėti antihipertenzinis poveikis. Be to, kartu vartojant angiotenzino II receptorių blokatorius ir NVNU kyla inkstų funkcijos pablogėjimo ir kalio kiekio padidėjimo serume rizika. Todėl gydymo pradžioje rekomenduojama vartoti pakankamai skysčių ir stebėti inkstų funkciją.

Kalį organizme sulaikantys diuretikai, kalio papildai, druskos pakaitalai, kurių sudėtyje yra kalio, ir kitos medžiagos, galinčios padidinti kalio kiekį

Padidėjusią kalio koncentraciją kraujyje gali sukelti kartu vartojami kalio išsiskyrimą slopinantys diuretikai, kalio kiekį papildantys preparatai, druskos, kurių sudėtyje yra kalio, bei kiti vaistiniai preparatai, didinantys jo koncentraciją (pvz., heparinas). Reikia tinkamai stebėti kalio kiekį (žr. 4.4 skyrių).

Papildoma informacija

Klinikinių tyrimų duomenys parodė, kad, palyginti su vieno RAAS veikiančio preparato vartojimu, dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) nuslopinimas, kai vartojamas AKF inhibitorių, angiotenzino II receptorių blokatorių ar aliskireno derinys, siejamas su dažniau pasitaikančiais nepageidaujamais reiškiniais, tokiais kaip hipotenzija, hiperkalemija ir inkstų funkcijos susilpnėjimas (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą). (žr. 4.3, 4.4 ir 5.1 skyrius).

Azilsartano medoksomilio arba azilsartano tyrimuose nebuvo pastebėta kliniškai reikšmingos sąveikos juos vartojant su amlodipinu, antacidiniais preparatais, chlortalidonu, digoksinu, flukonazolu, gliburidu, ketokonazolu, metforminu ir varfarinu.

Azilsartanas medoksomilis virškinimo trakte ir (arba) vaistinio preparato absorbcijos metu esterazių yra greitai hidrolizuojamas į veikliąją medžiagą azilsartaną (žr. 5.2 skyrių). Tyrimai *in vitro* rodo, kad sąveika dėl esterazės slopinimo yra mažai tikėtina.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Pirmuoju nėštumo trimestru angiotenzino II receptorių blokatorių vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).
Antruoju ir trečiuoju nėštumo trimestrais angiotenzino II receptorių blokatorių vartoti draudžiama (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Duomenų apie Ipreziv vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Epidemiologinių tyrimų duomenys dėl pirmuoju nėštumo trimestru vartojamų angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorių teratogeninio poveikio nėra galutiniai, tačiau nedidelio rizikos padidėjimo atmesti negalima. Nors kontrolinių epidemiologinių tyrimų duomenų apie angiotenzino II receptorių blokatorių keliamą riziką nėra, tačiau ji gali būti panaši, kaip ir gydymo kitais šios klasės preparatais metu. Išskyrus atvejus, kai tolesnis gydymas angiotenzino II receptorių blokatoriais yra būtinas, pastoti planuojančioms moterims juos reikia keisti kitokiais antihipertenziniais vaistinėmis preparatais, kurių vartojimo saugumas nėštumo metu ištirtas. Nustačius nėštumą, angiotenzino II receptorių blokatorių vartojimą būtina nedelsiant nutraukti ir, jei reikia, skirti kitokią tinkamą gydymą.

Žinoma, kad antruoju arba trečiuoju nėštumo trimestrais vartojami angiotenzino II receptorių blokatoriai sukelia toksinį poveikį žmogaus vaisiui (inkstų funkcijos susilpnėjimą, oligohidramnioną, kaukolės kaulėjimo sulėtėjimą) ir naujagimiui (inkstų nepakankamumą, hipotenziją, hiperkalemiją) (žr. 5.3 skyrių).

Jeigu moteris antruoju arba trečiuoju nėštumo trimestru vartojo angiotenzino II receptorių blokatorių, reikia ultragarsu sekti jos vaisiaus inkstų funkciją ir kaukolę.

Reikia atidžiai sekti, ar naujagimiams, kurių motinos nėštumo metu vartojo angiotenzino II receptorių blokatorių, nepasireiškia hipotenzija (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Žindymas

Kadangi informacijos apie Ipreziv vartojimą žindymo laikotarpiu nėra, žindyvių Ipreziv gydyti nerekomenduojama. Žindymo laikotarpiu verčiau gydyti kitokiu būdu, kurio saugumas geriau ištirtas, ypač moteris, krūtimi maitinančias naujagimius arba prieš laiką gimusius kūdikius.

Vaisingumas

Apie Ipreziv poveikį žmogaus vaisingumui duomenų nėra. Ikiklinikiniai tyrimai parodė, kad azilsartanas neturi poveikio žiurkių patinų ir patelių vaisingumui (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Remiantis farmakodinaminėmis savybėmis, tikimasi kad azilsartano medoksomilio poveikis vairavimui ir mechanizmų valdymui yra nereikšmingas. Tačiau reikia atsižvelgti, kad retkarčiais pacientams, vartojantiems antihipertenzinius preparatus, gali pasireikšti svaigulys ar nuovargis.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Ipreziv saugumas buvo tirtas klinikiniuose tyrimuose, kuriuose pacientai iki 56 savaičių vartojo 20, 40 arba 80 mg dozes. Šiuose klinikiniuose tyrimuose nepageidaujamos reakcijos, susiję su Ipreziv vartojimu, dažniausiai buvo lengvos arba vidutinio sunkumo, o jų dažnumas panašus kaip ir vartojant placebą. Dažniausiai pasireiškusi nepageidaujama reakcija buvo svaigulys. Nepageidaujamų reakcijų dažnumui vartojant Ipreziv lytis, amžius ar rasė poveikio neturėjo.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Remiantis bendrais duomenimis (40 ir 80 mg dozių) nepageidaujamos reakcijos, yra išvardytos toliau, pagal organų sistemų klases ir rekomenduojamus terminus. Nepageidaujamiems reiškiniams suskirstyti pagal dažnį vartojami šie apibūdinimai: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1000$) ir labai reti ($< 1/10\ 000$), įskaitant pavienius atvejus. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateiktas jo sunkumo mažėjimo tvarka. Nepageidaujamų reakcijų dažnis buvo panašus Ipreziv 20 mg dozės viename placebo kontroliuojamame tyrime kaip ir 40 ir 80 mg dozių tyrime.

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Nervų sistemos sutrikimai	Dažni	Svaigulys
Kraujagyslių sutrikimai	Nedažni	Hipotenzija
Virškinimo trakto sutrikimai	Dažni Nedažni	Viduriavimas Pykinimas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Nedažni Reti	Bėrimas, niežėjimas Angioedema
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Nedažni	Raumenų spazmai
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Nedažni	Nuovargis Periferinė edema
Tyrimai	Dažni Nedažni	Padidėjęs kreatinfosfokinazės aktyvumas kraujyje Padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje Padidėjęs šlapimo rūgšties kiekis kraujyje / Hiperurikemija

Pasirinktų nepageidaujamų reiškinų apibūdinimas

Kai Ipreziv buvo vartojamas su chlortalidonu, padidėjusio kreatinino kiekio kraujyje ir hipotenzijos nepageidaujamų reiškinų dažnis pasikeitė iš nedažno į dažnį.

Kai Ipreziv buvo vartojamas su amlodipinu, periferinės edemos dažnis pasikeitė iš nedažno į dažnį, bet buvo mažesnis nei vartojant vieną amlodipiną.

Tyrimai

Kreatinino kiekis serume

Padidėjusio kreatinino kiekio serume dažnis vartojant Ipreziv buvo panašus kaip ir vartojant placebo atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamuose monoterapijos tyrimuose. Ipreziv vartojant kartu su diuretikais, pavyzdžiui, chlortalidonu, didesni kreatinino kiekiai kraujyje buvo dažnesni, kaip ir vartojant kitus angiotenzino II receptorių blokatorius ir angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorius. Vartojant Ipreziv kartu su diuretikais, padidėjęs kreatinino kiekis serume labiau mažino kraujospūdį, lyginant su vienu vaistiniu preparatu. Dauguma šių verčių padidėjimų buvo laikini arba neprogresavo, kai tiriamieji toliau vartojo preparatą. Nutraukus preparato vartojimą, dauguma padidėjusių verčių, kurios gydymo metu nesumažėjo, sugrįžo į normalias, o kreatinino koncentracija daugumai tiriamųjų sugrįžo prie pradinių arba panašių verčių.

Šlapimo rūgštis

Vartojant Ipreziv, šiek tiek padidėjo šlapimo rūgšties kiekis serume (10,8 $\mu\text{mol/l}$), lyginant su placebo (4,3 $\mu\text{mol/l}$).

Hemoglobinas ir hematokritas

Placebu kontroliuojamuose monoterapijos tyrimuose šiek tiek sumažėjo hemoglobino ir hematokrito vertės (vidutiniškai atitinkamai sumažėjo 3 g/l ir 1 tūrio procentą). Šis poveikis taip pat pastebimas ir vartojant kitus renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos inhibitorius.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Simptomai

Remiantis farmakologiniais duomenimis, perdozavus tikriausiai pasireikš simptominė hipotenzija ir svaigulys. Kontroliuojamų klinikinių tyrimų su sveikais tiriamaisiais metu 7 dienas buvo vartojamos 320 mg Ipreziv dozės kartą per parą ir jos buvo gerai toleruojamos.

Valdymas

Pasireiškus simptominei hipotenzijai, reikia taikyti palaikomąjį gydymą ir stebėti gyvybinių funkcijų rodmenis.

Azilsartanas dializės metu nepašalinamas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – Angiotenzino II receptorių blokatoriai, grynai
ATC kodas – C09CA09

Veikimo mechanizmas ir farmakodinaminis poveikis

Azilsartanas medoksomilis yra veiklus vartojant per burną provaistas, kuris greitai paverčiamas veikliąja medžiaga azilsartanu, selektyviai slopinančia angiotenzino II poveikį, blokuojant jo susijungimą su AT₁ tipo receptoriais daugelyje audinių (žr. 5.2 skyrių). Angiotenzinas II – tai pagrindinė renino ir angiotenzino sistemos vazopresinė medžiaga, kurios poveikis apima vazokonstrikciją, sintezės stimuliavimą ir aldosterono išsiskyrimą, širdies stimuliavimą ir natrio reabsorbciją inkstuose.

AT₁ receptoriaus blokavimas slopina neigiamą angiotenzino II reguliavimą renino išskyrimui, bet padidėjęs renino aktyvumas plazmoje ir angiotenzino II kiekis kraujotakoje neįveikia azilsartano antihipertenzinio poveikio.

Pirminė arterinė hipertenzija

Septyniuose dvigubai koduotuose kontroliuojamuose tyrimuose iš viso dalyvavo 5941 pacientas (3672 vartojo Ipreziv, 801 – placebą ir 1468 – veiksmingą palyginamąjį preparatą). 51% pacientų buvo vyrai ir 26% – 65 metų arba vyresni (5% ≥ 75 metų); 67% buvo baltaodžiai ir 19% – juodaodžiai.

Dvejuose šešių savaičių atsitiktinių imčių dvigubai koduotuose tyrimuose Ipreziv buvo lyginamas su placebu ir veiksmingais palyginamaisiais preparatais. Abiejų tyrimų duomenys pateikti toliau esančioje lentelėje rodo, kad palyginus su placebu, daug labiau sumažėjo 24 valandų vidutinis kraujospūdis esant žemiausiai vaisto koncentracijai stebint kraujospūdį ambulatoriškai ir klinikoje. Be to, Ipreziv 80 mg dozė daug labiau sumažino sistolinį kraujospūdį (SKS) nei didžiausios patvirtintos olmesartano medoksomilio ir valsartano dozės.

	Placebas	Ipreziv 20 mg	Ipreziv 40 mg#	Ipreziv 80 mg#	OLM-M 40 mg#	Valsartana s 320 mg#
Pagrindinė vertinamoji baigtis:						
24 val. vidutinis SKS: MKM vidutinis pokytis nuo pradinio iki 6 savaitės (mmHg)						
1-as tyrimas						
Pokytis nuo pradinio	-1.4	-12.2 *	-13.5 *	-14.6 *†	-12.6	-
2-as tyrimas						
Pokytis nuo pradinio	-0.3	-	-13.4 *	-14.5 *†	-12.0	-10.2
Svarbiausia antrinė vertinamoji baigtis:						
Klinikinis SKS: MKM vidutinis pokytis nuo pradinio iki 6 savaitės (mmHg) (PPSM)						
1-as tyrimas						
Pokytis nuo pradinio	-2.1	-14.3 *	-14.5 *	-17.6 *	-14.9	-
2-as tyrimas						
Pokytis nuo pradinio	-1.8	-	-16.4 *†	-16.7 *†	-13.2	-11.3

OLM-M = olmesartanas medoksomilis, MKM = mažiausių kvadratų metodas, PPSM = paskutinio perspektyvinio stebėjimo metu

* Reikšmingas skirtumas palyginti su placebo esant 0,05 lygiui pagal analizę atsižvelgiant į etapus

† Reikšmingas skirtumas palyginti su palyginamuoju (-aisiais) preparatu (-ais) esant 0,05 lygiui pagal analizę atsižvelgiant į etapus

Didžiausia dozė pasiekta 2 tyrime. Dozės buvo priverstinai keičiamos 2 savaitę: Ipreziv iš 20 į 40 mg ir iš 40 į 80 mg ir atitinkamai olmesartano medoksomilio ir valsartano iš 20 į 40 mg ir iš 160 į 320 mg

Šiuose dviejuose tyrimuose kliniškai svarbūs ir dažniausiai pasireiškę nepageidaujami reiškiniai buvo svaigulys, galvos skausmas ir dislipidemija. Vartojant Ipreziv, olmesartano medoksomilio ir valsartano svaigulys atitinkamai buvo pastebėtas 3,0%, 3,3% ir 1,8% dažniu, galvos skausmas atitinkamai buvo pastebėtas 4,8%, 5,5% ir 7,6% dažniu ir dislipidemija atitinkamai buvo pastebėta 3,5%, 2,4% ir 1,1% dažniu.

Tyrimuose su veiksmingu palyginamuoju preparatu valsartanu ar ramipriliumi, vartojant Ipreziv kraujospūdį mažinantis poveikis išliko ilgalaikio gydymo metu. Vartojant Ipreziv rečiau buvo pastebėtas kosulys (1,2%), palyginti su ramipriliumi (8,2%).

Ipreziv antihipertenzinis poveikis pasireiškė per pirmąsias 2 vartojimo savaites, o intensyviausias poveikis buvo pastebėtas iki 4 savaitės. Ipreziv kraujospūdžio mažinimo poveikis taip pat išliko visą 24 valandų dozavimo intervalą. Placebą vartojusių mažiausio ir didžiausio SKS ir diastolinio kraujospūdžio (DKS) santykiai buvo maždaug 80% arba didesni.

Staiga nutraukus Ipreziv vartojimą po 6 mėnesių gydymo, rikoštinės hipertenzijos nepastebėta.

Tarp senyvų ir jaunesnių pacientų nebuvo pastebėta saugumo ir veiksmingumo skirtumų, bet negalima atmesti kai kurių senyvų žmonių didesnio jautrumo kraujospūdžio mažinimo poveikiui (žr. 4.2 skyrių). Kaip ir vartojant kitų angiotenzino II receptorių blokatorių ir angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorių, antihipertenzinis poveikis buvo mažesnis juodaodžiams (paprastai mažą renino kiekį turinčioje populiacijoje).

Vartojant Ipreziv 40 ir 80 mg kartu su kalcio kanalų blokatoriumi (amlodipinu) arba tiazidiniu diuretiku (chlortalidonu) kraujospūdis dar labiau sumažėjo nei vartojant vieną kitokį antihipertenzinį preparatą. Nuo dozės priklausomi nepageidaujami reiškiniai, įskaitant svaigulį, hipotenziją ir padidėjusį kreatinino kiekį serume, buvo dažnesnis kartu vartojant diuretiką, palyginus su Ipreziv monoterapija, o hipokalemija buvo retesnė nei vartojant vieną diuretiką.

Ipreziv poveikis mirštamumui, sergamumui širdies ir kraujagyslių ligomis bei tikslinių organų pažeidimui šiuo metu yra nežinomas.

Poveikis širdies repoliarizacijai

Buvo atliktas nuodugnus QT/QTc tyrimas siekiant įvertinti Ipreziv galimybes pailginti QT/QTc intervalą sveikiems tiriamiesiems. Vartojant 320 mg Ipreziv dozę QT/QTc intervalo pailgėjimo įrodymų nebuvo.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Ipreziv rezultatus tyrimų su viena ar daugiau vaikų hipertenzijos populiacijos pogrupių (žr. 4.2 skyriuje informaciją apie vartojimą vaikų populiacijai).

Papildoma informacija

Dviem dideliais atsitiktinės atrankos, kontroliuojamais tyrimais (ONTARGET (angl. „ONGOING Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial“) ir VA NEPHRON-D (angl. „The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes“)) buvo ištirtas AKF inhibitoriaus ir angiotenzino II receptorių blokatoriaus derinio vartojimas.

ONTARGET tyrime dalyvavo pacientai, kurių anamnezėje buvo širdies ir kraujagyslių ar smegenų kraujagyslių liga arba 2 tipo cukrinis diabetas ir susijusi akivaizdi organų-taikinių pažeida. VA NEPHRON-D tyrimas buvo atliekamas su pacientais, sergančiais 2 tipo cukriniu diabetu ir diabetine nefropatija.

Šie tyrimai neparodė reikšmingo teigiamo poveikio inkstų ir (arba) širdies ir kraujagyslių ligų baigtims ir mirštamumui, bet, palyginti su monoterapija, buvo pastebėta didesnė hiperkalemijos, ūminio inkstų pažeidimo ir (arba) hipotenzijos rizika. Atsižvelgiant į panašias farmakodinamines savybes, šie rezultatai taip pat galioja kitiems AKF inhibitoriams ir angiotenzino II receptorių blokatoriams. Todėl pacientams, sergantiems diabetine nefropatija, negalima kartu vartoti AKF inhibitorių ir angiotenzino II receptorių blokatorių.

ALTITUDE (angl. „Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints“) tyrimu buvo siekiama ištirti, ar būtų naudingas aliskireno įtraukimas į standartinį pacientų, sergančių 2 tipo cukriniu diabetu ir lėtine inkstų liga, širdies ir kraujagyslių liga arba abiem ligomis, gydymą AKF inhibitoriumi arba angiotenzino II receptorių blokatoriumi. Tyrimas buvo nutrauktas pirma laiko, nes padidėjo nepageidaujimų baigčių rizika. Mirčių nuo širdies ir kraujagyslių ligų ir insulto atvejų skaičius aliskireno grupėje buvo didesnis nei placebo grupėje, o nepageidaujami reiškiniai ir sunkūs nepageidaujami reiškiniai (hiperkalemija, hipotenzija ir inkstų funkcijos sutrikimai) aliskireno grupėje taip pat pasireiškė dažniau nei placebo grupėje.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Išgėrus azilsartano medoksomilio, jis greitai virškinimo trakte ir (arba) absorbcijos metu hidrolizuojamas į veikliąją medžiagą azilsartaną. *In vitro* tyrimai rodo, kad karboksimetilenbutenolidazė dalyvauja hidrolizėje žarnyne ir kepenyse. Be to, plazmos esterazės dalyvauja hidrolizuojant azilsartano medoksomilį į azilsartaną.

Absorbcija

Geriamojo azilsartano medoksomilio absoliutus biologinis prieinamumas remiantis azilsartano kiekiu plazmoje yra maždaug 60%. Didžiausia azilsartano koncentracija plazmoje (C_{max}), pasiekiamą maždaug per 1,5–3 val. po azilsartano medoksomilio išgėrimo. Maistas neturi poveikio azilsartano biologiniam prieinamumui (žr. 4.2 skyrių).

Pasiskirstymas

Azilsartano pasiskirstymo tūris yra maždaug 16 litrų. Azilsartanas stipriai jungiasi su plazmos baltymais (> 99%), daugiausia serumo albuminu. Jungimasis prie baltymų yra pastovus, kai azilsartano koncentracija plazmoje gerokai viršija rekomenduojamomis dozėmis pasiektą intervalą.

Biotransformacija

Azilsartanas metabolizuojamas į du pagrindinius metabolitus. Svarbiausias metabolitas plazmoje susidaro *O*-dealkilinimo būdu ir jis vadinamas M-II, o mažiau svarbus metabolitas M-I susidaro dekarboksilinimo būdu. Sisteminis svarbiausio ir mažiau svarbaus metabolitų poveikis žmonėms buvo atitinkamai maždaug 50% ir mažiau nei 1% nei azilsartano. Metabolitai M-I ir M-II neprisideda prie Ipreziv farmakologinio aktyvumo. Pagrindinis fermentas atsakingas už azilsartano metabolizmą yra CYP2C9.

Šalinimas

Išgėrus ¹⁴C žymėto azilsartano medoksomilio, maždaug 55% radioaktyvios medžiagos pašalinu su išmatomis ir maždaug 42% su šlapimu; 15% su šlapimu pašalinusios dozės buvo azilsartanas. Azilsartano pusinės eliminacijos laikotarpis yra maždaug 11 valandų, o klirensas per inkstus – maždaug 2,3 ml/min. Azilsartano pusiausvyrinė koncentracija susidarė per 5 dienas ir, vartojant kartotines dozes vieną kartą per parą, vaistinio preparato plazmoje nesikaupė.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Buvo nustatytas proporcingas dozei azilsartano koncentracijos pokytis vartojant vienkartinę arba kartotines nuo 20 mg iki 320 mg azilsartano medoksomilio dozes.

Specialių pacientų grupių savybės

Vaikų populiacija

Azilsartano farmakokinetika nebuvo tirta vaikams iki 18 metų amžiaus.

Senyvi pacientai

Azilsartano farmakokinetika reikšmingai nesiskiria jaunų (18-45 metų) ir senyvo amžiaus (65-85 metų) pacientų organizmuose.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientų, kurie serga lengvu, vidutinio sunkumo ar sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu, azilsartano organizme bendra ekspozicija (AUC) padidėjo atitinkamai +30%, +25% ir +95%. Padidėjimo (+5%) nebuvo pastebėta paskutinės stadijos inkstų liga sergantiems pacientams, kurie buvo dializuojami. Deja, pacientų, turinčių sunkių inkstų sutrikimų arba sergančių paskutinės stadijos inkstų liga, vartojimo klinikinės patirties nėra (žr. 4.2 skyrių). Hemodialize azilsartanas nepašalinamas iš sisteminės kraujotakos.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Ipreziv vartojimas iki 5 dienų tiriamiesiems, sergantiems lengvu (Child-Pugh A) arba vidutinio sunkumo (Child-Pugh B) kepenų funkcijos sutrikimu sukėlė šiek tiek didesnę azilsartano ekspoziciją (AUC padidėjo nuo 1,3 iki 1,6 karto (žr. 4.2 skyrių)). Ipreziv vartojimas nebuvo tirtas pacientams, sergantiems sunkiais kepenų funkcijos sutrikimais.

Lytis

Azilsartano farmakokinetika reikšmingai nesiskiria vyrams ir moterims. Atsižvelgiant į lytį dozės koreguoti nereikia.

Rasė

Azilsartano farmakokinetika reikšmingai nesiskiria tarp juodaodžių ir baltaodžių populiacijų. Atsižvelgiant į rasę dozės koreguoti nereikia.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ikiklinikinių saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, toksinio poveikio reprodukcijai, mutageniškumo ir kancerogeniškumo tyrimų metu buvo tiriamas azilsartanas medoksomilis ir svarbiausias žmogaus metabolitas M-II.

Kartotinių dozių toksiškumo tyrimuose su gyvūnais, kurių kraujospūdis normalus, dozės, kurių ekspozicija panaši į klinikinių gydomųjų dozių, lėmė mažesnius eritrocitų parametrus, inkstų ir inkstų hemodinamikos pokyčius bei didesnę kalio kiekį kraujyje. Šis poveikis, kuriam buvo užkirstas kelias geriamuoju fiziologinio tirpalo papildu, nebuvo kliniškai reikšmingas gydant hipertenziją.

Žiurkėms ir šunims buvo pastebėtas didesnis renino aktyvumas plazmoje ir inkstų arti glomerulų esančių ląstelių hipertrofija / hiperplazija. Šie pokyčiai, kurie būdingi ir angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriams ir kitiems angiotenzino II receptorių blokatoriams, nėra kliniškai reikšmingi.

Azilsartanas ir M-II prasiskverbė per placentą ir buvo rasti vaikingų žiurkių vaisiuose bei išsiskyrė su žindančių žiurkių pienu. Reprodukcinio toksiškumo tyrimuose nebuvo pastebėta poveikio vyriškos ar moteriškos lyties gyvūnų vaisingumui. Teratogeninio poveikio įrodymų nėra, bet tyrimai su gyvūnais parodė tam tikras pavojingas jauniklių postnatalinio vystymosi galimybes, pavyzdžiui, mažesnę kūno svorį, šiek tiek pavėluotą fizinių vystymąsi (pavėluotą priekinių dantų dygimą, ausų kaušelių atsiskyrimą, akių atmerkimą) ir didesnę mirštamumą.

In vitro tyrimų duomenys neparodė azilsartano ir M-II mutageniškumo ir atitinkamo klastogeninio poveikio; taip pat nenustatyta jų kancerogeniškumo žiurkėms ir pelėms.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Manitolis (E 421)
Fumaro rūgštis (E 297)
Natrio hidroksidas
Hidroksipropilceliuliozė (E 463)
Kroskarmeliozės natrio druska
Mikrokristalinė celiuliozė (E 460)
Magnio stearatas (E 572)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės. Šiam vaistiniam preparatui specialių temperatūros laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis, jos turinys

Aliuminio lizdinės plokštelės su sausikliu dėžutėje.

Pakuočių dydžiai :
Vienoje lizdinėje plokštelėje yra 14 arba 15 tablečių.

14, 28, 30, 56, 90 arba 98 tabletės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danija

8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

2011 m. gruodžio 7 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ipreziv 40 mg tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Vienoje tabletėje yra 40 mg azilsartano medoksomilio (kaliao pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Tabletė.

Tabletės yra baltos arba balkšvos spalvos, apvalios, 7,6 mm skersmens, kurių vienoje pusėje yra įspaudas „ASL“, o kitoje – „40“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Ipreziv skiriamas suaugusiųjų pirminei arterinei hipertenzijai gydyti.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Rekomenduojama pradinė dozė yra 40 mg kartą per parą. Dozę galima didinti iki didžiausios 80 mg dozės vieną kartą per parą, jeigu mažesnė dozė nepakankamai kontroliuoja pacientų kraujospūdį.

Beveik maksimalus kraujospūdį mažinantis poveikis pasireiškia po dviejų gydymo savaitių, o didžiausias poveikis pasiekiamas per 4 savaites.

Jeigu kraujospūdis nepakankamai kontroliuojamas vartojant vien Ipreziv, papildomai kraujospūdį galima sumažinti kartu su Ipreziv vartojant kitų antihipertenzinių vaistinių preparatų, įskaitant diuretikus (pvz., chlortalidoną ir hidrochlorotiazidą) ir kalcio kanalų blokatorius (žr. 4.3, 4.4, 4.5 ir 5.1 skyrius).

Specialios pacientų grupės

Senyvi pacientai (65 metų ir vyresni)

Senyviems pacientams pradinės Ipreziv dozės keisti nereikia (žr. 5.2 skyrių), nors labai senyviems pacientams (≥ 75 metų), kuriems gali būti hipotenzijos rizika, pradinė dozė gali būti 20 mg.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Ipreziv vartojimo pacientams, sergantiems sunkiu inkstų sutrikimu arba inkstų ligos paskutine stadija ir turinčius aukštą kraujospūdį, patirties nėra, todėl šiuos pacientus reikia gydyti atsargiai (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Hemodialize azilsartanas nepašalinamas iš sisteminės kraujotakos.

Pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, dozės keisti nereikia.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Ipreziv vartojimo pacientams, kurie serga sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu, patirties nėra, todėl šios grupės pacientams jo vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Kadangi Ipreziv vartojimo pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, patirtis yra ribota, rekomenduojama juos atidžiai stebėti ir reikia apsvarstyti 20 mg pradinės dozės vartojimą (žr. 5.2 skyrių).

Intravaskulinio skysčio tūrio sumažėjimas

Pacientai, kuriems sumažėjęs intravaskulinio skysčio tūris arba elektrolitų kiekis (pvz., vemiantys, viduriuojantys arba didelės diuretikų dozes vartojantys pacientai), Ipreziv turi pradėti vartoti prižiūrimi medikų ir pradinė dozė gali būti 20 mg (žr. 4.4 skyrių).

Širdies nepakankamumas

Ipreziv vartojimo pacientams, kurie serga staziniu širdies nepakankamumu ir turi aukštą kraujospūdį, patirties nėra, todėl šiuos pacientus reikia gydyti atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Juodaodžių populiacija

Juodaodžiams nereikia keisti dozės, nors kraujospūdį mažinantis poveikis jiems yra mažesnis palyginti su kitų rasių gyventojais (žr. 5.1 skyrių). Tai paprastai taikytina kitiems angiotenzino II receptorių (AT₁) blokatoriams ir angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriams. Todėl juodaodžių kraujospūdžiui kontroliuoti gali dažniau prireikti didinti Ipreziv dozę ir kartu vartoti kitų preparatų.

Vaikų populiacija

Ipreziv saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 18 metų nebuvo nustatytas. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Ipreziv yra skirtas vartoti per burną ir jį galima vartoti su maistu arba be jo (žr. 5.2 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai.
- Antras ir trečias nėštumo trimestrai (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius).
- Pacientams, kurie serga cukriniu diabetu arba kurių inkstų funkcija sutrikusi (GFG < 60 ml/min/1,73 m²), Ipreziv negalima vartoti kartu su preparatais, kurių sudėtyje yra aliskireno (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Suaktyvinta renino, angiotenzino ir aldosterono sistema

Pacientų, kurių kraujagyslių tonusas ir inkstų funkcija daugiausiai priklauso nuo renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos aktyvumo (pvz., pacientų, kurie serga staziniu širdies nepakankamumu, sunkus inkstų funkcijos sutrikimu arba inkstų arterijos stenoze), gydymas tokiais vaistinėmis preparatais kaip angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai ir angiotenzino II receptorių blokatoriai, kurie veikia šią sistemą, buvo susijęs su ūmine hipotenzija, azotemija, oligurija arba, retais atvejais, ūminiu inkstų nepakankamumu. Tokio poveikio galimybės, vartojant Ipreziv, paneigti negalima.

Įpreziv vartojimo pacientams, kurie serga sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu, staziniu širdies nepakankamumu arba inkstų arterijos stenoze ir turi aukštą kraujospūdį, patirties nėra, todėl šiuos pacientus reikia gydyti atsargiai (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Pernelyg didelis kraujospūdžio sumažinimas pacientams, sergantiems išemine kardiomiopatija arba išemine smegenų kraujagyslių liga, gali lemti miokardo infarktą arba insultą.

Dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) slopinimas

Turima įrodymų, kad kartu vartojant AKF inhibitorių, angiotenzino II receptorių blokatorių ar aliskireną padidėja hipotenzijos, hiperkalemijos ir inkstų funkcijos susilpnėjimo (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą) rizika. Todėl nerekomenduojama dvigubai nuslopinti RAAS, vartojant AKF inhibitorių, angiotenzino II receptorių blokatorių ar aliskireno derinį (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius).

Vis dėlto, jei dvigubas nuslopinimas laikomas absoliučiai būtinu, šis gydymas turi būti atliekamas tik prižiūrint specialistams ir dažnai bei atidžiai tiriant inkstų funkciją, elektrolitų koncentracijas bei kraujospūdį.

Pacientams, sergantiems diabetine nefropatija, negalima kartu vartoti AKF inhibitorių ir angiotenzino II receptorių blokatorių.

Inkstų persodinimas

Apie pacientų, kuriems neseniai buvo atlikta inkstų transplantacija, gydymą Įpreziv šiuo metu patirties nėra.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Įpreziv vartojimo pacientams, kurie serga sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu, patirties nėra, todėl šios grupės pacientams jo vartoti nerekomenduojama (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Skysčių ir (arba) elektrolitų netekusių pacientų hipotenzija

Pradėjus gydymą Įpreziv, daug skysčių ir (arba) elektrolitų netekusiems pacientams (pvz., vemiantiems, viduriuojantiems arba didelės dozės diuretikų vartojantiems pacientams) gali pasireikšti simptominė hipotenzija. Prieš pradėdant vartoti Įpreziv, reikia pakoreguoti volemią arba gydymą pradėti atidžiai prižiūrint medikams ir galima apsvarstyti 20 mg pradinę dozę.

Pirminis hiperaldosteronizmas

Pacientai, kuriems pasireiškia pirminis hiperaldosteronizmas, paprastai nereaguoja į antihipertenzinius vaistinius preparatus, kurie slopina renino ir angiotenzino sistemą. Todėl tokiems pacientams Įpreziv vartoti nerekomenduojama.

Hiperkalemija

Remiantis kitų vaistinių preparatų, veikiančių renino, angiotenzino ir aldosterono sistemą, vartojimo patirtimi, Įpreziv vartojant kartu su kalį organizme sulaikančiais diuretikais, kalio papildais, druskos pakaitalais, kurių sudėtyje yra kalio, arba kitais vaistiniais preparatais, galinčiais padidinti kalio kiekius (pvz., heparinu), gali lemti kalio kiekio padidėjimą serume aukštą kraujospūdį turintiems pacientams (žr. 4.5 skyrių). Hiperkalemijos rizika, kuri gali būti pavojinga gyvybei, padidėja senyviems asmenims, pacientams, kuriems nustatytas inkstų veiklos nepakankamumas, cukrinis diabetas ir (arba) pacientams, sergantiems gretutinėmis ligomis. Reikia tinkamai stebėti kalio kiekį.

Aortos ir mitralinio vožtuvo stenoze, obstrukcinė hipertrofinė kardiomiopatija

Pacientus, kuriems pasireiškia aortos ar mitralinio vožtuvo stenoze arba obstrukcinė hipertrofinė kardiomiopatija (OHKM) reikia gydyti labai atsargiai.

Nėštumas

Nėščių moterų pradėti gydyti angiotenzino II receptorių blokatoriais negalima. Išskyrus atvejus, kai tolesnis gydymas angiotenzino II receptorių blokatoriais yra būtinas, pastoti planuojančioms moterims juos reikia keisti kitokiais antihipertenziniais vaistiniais preparatais, kurių vartojimo saugumas nėštumo metu ištirtas. Nustačius nėštumą, angiotenzino II receptorių blokatorių vartojimą būtina nedelsiant nutraukti ir, jei reikia, skirti kitokį tinkamą gydymą (žr. 4.3 ir 4.6 skyrius).

Litis

Ipreziv, kaip ir kitokių angiotenzino II receptorių blokatorių, vartoti kartu su ličiu nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kartu vartoti nerekomenduojama

Litis

Gauta pranešimų, kad kartu su angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriais vartojant ličio, laikinai padidėdavo ličio koncentracija kraujo serume, sustiprėdavo toksinis jo poveikis. Panašus poveikis gali pasireikšti ir vartojant angiotenzino II receptorių blokatorius. Dėl patirties stokos apie azilsartano medoksomilio vartojimą kartu su ličiu šis derinys yra nerekomenduojamas. Jeigu nusprendžiama, kad vaistinius preparatus vartoti kartu būtina, rekomenduojama atidžiai stebėti ličio koncentracijas serume.

Kartu vartoti reikia atsargiai

Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU), įskaitant selektyvius COX-2 inhibitorius, acetilsalicilo rūgštį (> 3 g/parą) ir neselektyvius NVNU

Kai angiotenzino II receptorių blokatoriai vartojami kartu su NVNU (t. y. selektyviais COX-2 inhibitoriais, acetilsalicilo rūgštimi (> 3 g/parą) ir neselektyviais NVNU), gali sumažėti antihipertenzinis poveikis. Be to, kartu vartojant angiotenzino II receptorių blokatorius ir NVNU kyla inkstų funkcijos pablogėjimo ir kalio kiekio padidėjimo serume rizika. Todėl gydymo pradžioje rekomenduojama vartoti pakankamai skysčių ir stebėti inkstų funkciją.

Kalį organizme sulaikantys diuretikai, kalio papildai, druskos pakaitalai, kurių sudėtyje yra kalio, ir kitos medžiagos, galinčios padidinti kalio kiekį

Padidėjusią kalio koncentraciją kraujyje gali sukelti kartu vartojami kalio išsiskyrimą slopinantys diuretikai, kalio kiekį papildantys preparatai, druskos, kurių sudėtyje yra kalio, bei kiti vaistiniai preparatai, didinantys jo koncentraciją (pvz., heparinas). Reikia tinkamai stebėti kalio kiekį (žr. 4.4 skyrių).

Papildoma informacija

Klinikinių tyrimų duomenys parodė, kad, palyginti su vieno RAAS veikiančio preparato vartojimu, dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) nuslopinimas, kai vartojamas AKF inhibitorių, angiotenzino II receptorių blokatorių ar aliskireno derinys, siejamas su dažniau pasitaikančiais nepageidaujamais reiškiniais, tokiais kaip hipotenzija, hiperkalemija ir inkstų funkcijos susilpnėjimas (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą). (žr. 4.3, 4.4 ir 5.1 skyrius).

Azilsartano medoksomilio arba azilsartano tyrimuose nebuvo pastebėta kliniškai reikšmingos sąveikos juos vartojant su amlodipinu, antacidiniais preparatais, chlortalidonu, digoksinu, flukonazolu, gliburidu, ketokonazolu, metforminu ir varfarinu.

Azilsartanas medoksomilis virškinimo trakte ir (arba) vaistinio preparato absorbcijos metu esterazių yra greitai hidrolizuojamas į veikliąją medžiagą azilsartaną (žr. 5.2 skyrių). Tyrimai *in vitro* rodo, kad sąveika dėl esterazės slopinimo yra mažai tikėtina.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Pirmuoju nėštumo trimestru angiotenzino II receptorių blokatorių vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).
Antruoju ir trečiuoju nėštumo trimestrais angiotenzino II receptorių blokatorių vartoti draudžiama (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Duomenų apie Ipreziv vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Epidemiologinių tyrimų duomenys dėl pirmuoju nėštumo trimestru vartojamų angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorių teratogeninio poveikio nėra galutiniai, tačiau nedidelio rizikos padidėjimo atmesti negalima. Nors kontrolinių epidemiologinių tyrimų duomenų apie angiotenzino II receptorių blokatorių keliamą riziką nėra, tačiau ji gali būti panaši, kaip ir gydymo kitais šios klasės preparatais metu. Išskyrus atvejus, kai tolesnis gydymas angiotenzino II receptorių blokatoriais yra būtinas, pastoti planuojančioms moterims juos reikia keisti kitokiais antihipertenziniais vaistinėmis preparatais, kurių vartojimo saugumas nėštumo metu ištirtas. Nustačius nėštumą, angiotenzino II receptorių blokatorių vartojimą būtina nedelsiant nutraukti ir, jei reikia, skirti kitokią tinkamą gydymą.

Žinoma, kad antruoju arba trečiuoju nėštumo trimestrais vartojami angiotenzino II receptorių blokatoriai sukelia toksinį poveikį žmogaus vaisiui (inkstų funkcijos susilpnėjimą, oligohidramnioną, kaukolės kaulėjimo sulėtėjimą) ir naujagimiui (inkstų nepakankamumą, hipotenziją, hiperkalemiją) (žr. 5.3 skyrių).

Jeigu moteris antruoju arba trečiuoju nėštumo trimestru vartojo angiotenzino II receptorių blokatorių, reikia ultragarsu sekti jos vaisiaus inkstų funkciją ir kaukolę.

Reikia atidžiai sekti, ar naujagimiams, kurių motinos nėštumo metu vartojo angiotenzino II receptorių blokatorių, nepasireiškia hipotenzija (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Žindymas

Kadangi informacijos apie Ipreziv vartojimą žindymo laikotarpiu nėra, žindyvių Ipreziv gydyti nerekomenduojama. Žindymo laikotarpiu verčiau gydyti kitokiu būdu, kurio saugumas geriau ištirtas, ypač moteris, krūtimi maitinančias naujagimius arba prieš laiką gimusius kūdikius.

Vaisingumas

Apie Ipreziv poveikį žmogaus vaisingumui duomenų nėra. Ikiklinikiniai tyrimai parodė, kad azilsartanas neturi poveikio žiurkių patinų ir patelių vaisingumui (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Remiantis farmakodinaminėmis savybėmis, tikimasi kad azilsartano medoksomilio poveikis vairavimui ir mechanizmų valdymui yra nereikšmingas. Tačiau reikia atsižvelgti, kad retkarčiais pacientams, vartojantiems antihipertenzinius preparatus, gali pasireikšti svaigulys ar nuovargis.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Ipreziv saugumas buvo tirtas klinikiniuose tyrimuose, kuriuose pacientai iki 56 savaičių vartojo 20, 40 arba 80 mg dozes. Šiuose klinikiniuose tyrimuose nepageidaujamos reakcijos, susiję su Ipreziv vartojimu, dažniausiai buvo lengvos arba vidutinio sunkumo, o jų dažnumas panašus kaip ir vartojant placebo. Dažniausiai pasireiškusi nepageidaujama reakcija buvo svaigulys. Nepageidaujamų reakcijų dažnumui vartojant Ipreziv lytis, amžius ar rasė poveikio neturėjo.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Remiantis bendrais duomenimis (40 ir 80 mg dozių) nepageidaujamos reakcijos, yra išvardytos toliau, pagal organų sistemų klases ir rekomenduojamus terminus. Nepageidaujamiems reiškiniams suskirstyti pagal dažnį vartojami šie apibūdinimai: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1000$) ir labai reti ($< 1/10\ 000$), įskaitant pavienius atvejus. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateiktas jo sunkumo mažėjimo tvarka. Nepageidaujamų reakcijų dažnis buvo panašus Ipreziv 20 mg dozės viename placebo kontroliuojamame tyrime kaip ir 40 ir 80 mg dozių tyrime.

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Nervų sistemos sutrikimai	Dažni	Svaigulys
Kraujagyslių sutrikimai	Nedažni	Hipotenzija
Virškinimo trakto sutrikimai	Dažni Nedažni	Viduriavimas Pykinimas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Nedažni Reti	Bėrimas, niežėjimas Angioedema
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Nedažni	Raumenų spazmai
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Nedažni	Nuovargis Periferinė edema
Tyrimai	Dažni Nedažni	Padidėjęs kreatinofosfokinazės aktyvumas kraujyje Padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje Padidėjęs šlapimo rūgšties kiekis kraujyje / Hiperurikemija

Pasirinktų nepageidaujamų reiškinų apibūdinimas

Kai Ipreziv buvo vartojamas su chlortalidonu, padidėjusio kreatinino kiekio kraujyje ir hipotenzijos nepageidaujamų reiškinų dažnis pasikeitė iš nedažno į dažnį.

Kai Ipreziv buvo vartojamas su amlodipinu, periferinės edemos dažnis pasikeitė iš nedažno į dažnį, bet buvo mažesnis nei vartojant vieną amlodipiną.

Tyrimai

Kreatinino kiekis serume

Padidėjusio kreatinino kiekio serume dažnis vartojant Ipreziv buvo panašus kaip ir vartojant placebo atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamuose monoterapijos tyrimuose. Ipreziv vartojant kartu su diuretikais, pavyzdžiui, chlortalidonu, didesni kreatinino kiekiai kraujyje buvo dažnesni, kaip ir vartojant kitus angiotenzino II receptorių blokatorius ir angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorius. Vartojant Ipreziv kartu su diuretikais, padidėjęs kreatinino kiekis serume labiau mažino kraujospūdį, lyginant su vienu vaistiniu preparatu. Dauguma šių verčių padidėjimų buvo laikini arba neprogresavo, kai tiriamieji toliau vartojo preparatą. Nutraukus preparato vartojimą, dauguma padidėjusių verčių, kurios gydymo metu nesumažėjo, sugrįžo į normalias, o kreatinino koncentracija daugumai tiriamųjų sugrįžo prie pradinių arba panašių verčių.

Šlapimo rūgštis

Vartojant Ipreziv, šiek tiek padidėjo šlapimo rūgšties kiekis serume (10,8 $\mu\text{mol/l}$), lyginant su placebo (4,3 $\mu\text{mol/l}$).

Hemoglobinas ir hematokritas

Placebu kontroliuojamuose monoterapijos tyrimuose šiek tiek sumažėjo hemoglobino ir hematokrito vertės (vidutiniškai atitinkamai sumažėjo 3 g/l ir 1 tūrio procentą). Šis poveikis taip pat pastebimas ir vartojant kitus renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos inhibitorius.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Simptomai

Remiantis farmakologiniais duomenimis, perdozavus tikriausiai pasireikš simptominė hipotenzija ir svaigulys. Kontroliuojamų klinikinių tyrimų su sveikais tiriamaisiais metu 7 dienas buvo vartojamos 320 mg Ipreziv dozės kartą per parą ir jos buvo gerai toleruojamos.

Valdymas

Pasireiškus simptominei hipotenzijai, reikia taikyti palaikomąjį gydymą ir stebėti gyvybinių funkcijų rodmenis.

Azilsartanas dializės metu nepašalinamas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – Angiotenzino II receptorių blokatoriai, grynai
ATC kodas – C09CA09

Veikimo mechanizmas ir farmakodinaminis poveikis

Azilsartanas medoksomilis yra veiklus vartojant per burną provaistas, kuris greitai paverčiamas veikliąja medžiaga azilsartanu, selektyviai slopinančia angiotenzino II poveikį, blokuojant jo susijungimą su AT₁ tipo receptorių daugelyje audinių (žr. 5.2 skyrių). Angiotenzinas II – tai pagrindinė renino ir angiotenzino sistemos vazopresinė medžiaga, kurios poveikis apima vazokonstrikciją, sintezės stimuliavimą ir aldosterono išsiskyrimą, širdies stimuliavimą ir natrio reabsorbciją inkstuose.

AT₁ receptoriaus blokavimas slopina neigiamą angiotenzino II reguliavimą renino išskyrimui, bet padidėjęs renino aktyvumas plazmoje ir angiotenzino II kiekis kraujotakoje neįveikia azilsartano antihipertenzinio poveikio.

Pirminė arterinė hipertenzija

Septyniuose dvigubai koduotuose kontroliuojamuose tyrimuose iš viso dalyvavo 5941 pacientas (3672 vartojo Ipreziv, 801 – placebą ir 1468 – veiksmingą palyginamąjį preparatą). 51% pacientų buvo vyrai ir 26% – 65 metų arba vyresni (5% ≥ 75 metų); 67% buvo baltaodžiai ir 19% – juodaodžiai.

Dvejuose šešių savaičių atsitiktinių imčių dvigubai koduotuose tyrimuose Ipreziv buvo lyginamas su placebu ir veiksmingais palyginamaisiais preparatais. Abiejų tyrimų duomenys pateikti toliau esančioje lentelėje rodo, kad palyginus su placebu, daug labiau sumažėjo 24 valandų vidutinis kraujospūdis esant žemiausiai vaisto koncentracijai stebint kraujospūdį ambulatoriškai ir klinikoje. Be to, Ipreziv 80 mg dozė daug labiau sumažino sistolinį kraujospūdį (SKS) nei didžiausios patvirtintos olmesartano medoksomilio ir valsartano dozės.

	Placebas	Ipreziv 20 mg	Ipreziv 40 mg#	Ipreziv 80 mg#	OLM-M 40 mg#	Valsartana s 320 mg#
Pagrindinė vertinamoji baigtis:						
24 val. vidutinis SKS: MKM vidutinis pokytis nuo pradinio iki 6 savaitės (mmHg)						
1-as tyrimas						
Pokytis nuo pradinio	-1.4	-12.2 *	-13.5 *	-14.6 *†	-12.6	-
2-as tyrimas						
Pokytis nuo pradinio	-0.3	-	-13.4 *	-14.5 *†	-12.0	-10.2
Svarbiausia antrinė vertinamoji baigtis:						
Klinikinis SKS: MKM vidutinis pokytis nuo pradinio iki 6 savaitės (mmHg) (PPSM)						
1-as tyrimas						
Pokytis nuo pradinio	-2.1	-14.3 *	-14.5 *	-17.6 *	-14.9	-
2-as tyrimas						
Pokytis nuo pradinio	-1.8	-	-16.4 *†	-16.7 *†	-13.2	-11.3

OLM-M = olmesartanas medoksomilis, MKM = mažiausių kvadratų metodas, PPSM = paskutinio perspektyvinio stebėjimo metu

* Reikšmingas skirtumas palyginti su placebo esant 0,05 lygiui pagal analizę atsižvelgiant į etapus

† Reikšmingas skirtumas palyginti su palyginamuoju (-aisiais) preparatu (-ais) esant 0,05 lygiui pagal analizę atsižvelgiant į etapus

Didžiausia dozė pasiekta 2 tyrime. Dozės buvo priverstinai keičiamos 2 savaitę: Ipreziv iš 20 į 40 mg ir iš 40 į 80 mg ir atitinkamai olmesartano medoksomilio ir valsartano iš 20 į 40 mg ir iš 160 į 320 mg

Šiuose dviejuose tyrimuose kliniškai svarbūs ir dažniausiai pasireiškę nepageidaujami reiškiniai buvo svaigulys, galvos skausmas ir dislipidemija. Vartojant Ipreziv, olmesartano medoksomilio ir valsartano svaigulys atitinkamai buvo pastebėtas 3,0%, 3,3% ir 1,8% dažniu, galvos skausmas atitinkamai buvo pastebėtas 4,8%, 5,5% ir 7,6% dažniu ir dislipidemija atitinkamai buvo pastebėta 3,5%, 2,4% ir 1,1% dažniu.

Tyrimuose su veiksmingu palyginamuoju preparatu valsartanu ar ramipriliu, vartojant Ipreziv kraujospūdį mažinantis poveikis išliko ilgalaikio gydymo metu. Vartojant Ipreziv rečiau buvo pastebėtas kosulys (1,2%), palyginti su ramipriliu (8,2%).

Ipreziv antihipertenzinis poveikis pasireiškė per pirmąsias 2 vartojimo savaites, o intensyviausias poveikis buvo pastebėtas iki 4 savaitės. Ipreziv kraujospūdžio mažinimo poveikis taip pat išliko visą 24 valandų dozavimo intervalą. Placebą vartojusių mažiausio ir didžiausio SKS ir diastolinio kraujospūdžio (DKS) santykiai buvo maždaug 80% arba didesni.

Staiga nutraukus Ipreziv vartojimą po 6 mėnesių gydymo, rikoštinės hipertenzijos nepastebėta.

Tarp senyvų ir jaunesnių pacientų nebuvo pastebėta saugumo ir veiksmingumo skirtumų, bet negalima atmesti kai kurių senyvų žmonių didesnio jautrumo kraujospūdžio mažinimo poveikiui (žr. 4.2 skyrių). Kaip ir vartojant kitų angiotenzino II receptorių blokatorių ir angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorių, antihipertenzinis poveikis buvo mažesnis juodaodžiams (paprastai mažą renino kiekį turinčioje populiacijoje).

Vartojant Ipreziv 40 ir 80 mg kartu su kalcio kanalų blokatoriumi (amlodipinu) arba tiazidiniu diuretiku (chlortalidonu) kraujospūdis dar labiau sumažėjo nei vartojant vieną kitokį antihipertenzinį preparatą. Nuo dozės priklausomi nepageidaujami reiškiniai, įskaitant svaigulį, hipotenziją ir padidėjusį kreatinino kiekį serume, buvo dažnesnis kartu vartojant diuretiką, palyginus su Ipreziv monoterapija, o hipokalemija buvo retesnė nei vartojant vieną diuretiką.

Ipreziv poveikis mirštamumui, sergamumui širdies ir kraujagyslių ligomis bei tikslinių organų pažeidimui šiuo metu yra nežinomas.

Poveikis širdies repoliarizacijai

Buvo atliktas nuodugnus QT/QTc tyrimas siekiant įvertinti Ipreziv galimybes pailginti QT/QTc intervalą sveikiems tiriamiesiems. Vartojant 320 mg Ipreziv dozę QT/QTc intervalo pailgėjimo įrodymų nebuvo.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Ipreziv rezultatus tyrimų su viena ar daugiau vaikų hipertenzijos populiacijos pogrūpių (žr. 4.2 skyriuje informaciją apie vartojimą vaikų populiacijai).

Papildoma informacija

Dviem dideliais atsitiktinės atrankos, kontroliuojamais tyrimais (ONTARGET (angl. „Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial“) ir VA NEPHRON-D (angl. „The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes“)) buvo ištirtas AKF inhibitoriaus ir angiotenzino II receptorių blokatoriaus derinio vartojimas.

ONTARGET tyrime dalyvavo pacientai, kurių anamnezėje buvo širdies ir kraujagyslių ar smegenų kraujagyslių liga arba 2 tipo cukrinis diabetas ir susijusi akivaizdi organų-taikinių pažeida. VA NEPHRON-D tyrimas buvo atliekamas su pacientais, sergančiais 2 tipo cukriniu diabetu ir diabetine nefropatija.

Šie tyrimai neparodė reikšmingo teigiamo poveikio inkstų ir (arba) širdies ir kraujagyslių ligų baigtims ir mirštamumui, bet, palyginti su monoterapija, buvo pastebėta didesnė hiperkalemijos, ūminio inkstų pažeidimo ir (arba) hipotenzijos rizika. Atsižvelgiant į panašias farmakodinamines savybes, šie rezultatai taip pat galioja kitiems AKF inhibitoriams ir angiotenzino II receptorių blokatoriams. Todėl pacientams, sergantiems diabetine nefropatija, negalima kartu vartoti AKF inhibitorių ir angiotenzino II receptorių blokatorių.

ALTITUDE (angl. „Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints“) tyrimu buvo siekiama ištirti, ar būtų naudingas aliskireno įtraukimas į standartinį pacientų, sergančių 2 tipo cukriniu diabetu ir lėtine inkstų liga, širdies ir kraujagyslių liga arba abiem ligomis, gydymą AKF inhibitoriumi arba angiotenzino II receptorių blokatoriumi. Tyrimas buvo nutrauktas pirma laiko, nes padidėjo nepageidaujimų baigčių rizika. Mirčių nuo širdies ir kraujagyslių ligų ir insulto atvejų skaičius aliskireno grupėje buvo didesnis nei placebo grupėje, o nepageidaujami reiškiniai ir sunkūs nepageidaujami reiškiniai (hiperkalemija, hipotenzija ir inkstų funkcijos sutrikimai) aliskireno grupėje taip pat pasireiškė dažniau nei placebo grupėje.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Išgėrus azilsartano medoksomilio, jis greitai virškinimo trakte ir (arba) absorbcijos metu hidrolizuojamas į veikliąją medžiagą azilsartaną. *In vitro* tyrimai rodo, kad karboksimetilenbutenolidazė dalyvauja hidrolizėje žarnyne ir kepenyse. Be to, plazmos esterazės dalyvauja hidrolizuojant azilsartano medoksomilį į azilsartaną.

Absorbcija

Geriamojo azilsartano medoksomilio absoliutus biologinis prieinamumas remiantis azilsartano kiekiu plazmoje yra maždaug 60%. Didžiausia azilsartano koncentracija plazmoje (C_{max}), pasiekiami maždaug per 1,5–3 val. po azilsartano medoksomilio išgėrimo. Maistas neturi poveikio azilsartano biologiniam prieinamumui (žr. 4.2 skyrių).

Pasiskirstymas

Azilsartano pasiskirstymo tūris yra maždaug 16 litrų. Azilsartanas stipriai jungiasi su plazmos baltymais (> 99%), daugiausia serumo albuminu. Jungimasis prie baltymų yra pastovus, kai azilsartano koncentracija plazmoje gerokai viršija rekomenduojamomis dozėmis pasiektą intervalą.

Biotransformacija

Azilsartanas metabolizuojamas į du pagrindinius metabolitus. Svarbiausias metabolitas plazmoje susidaro *O*-dealkilinimo būdu ir jis vadinamas M-II, o mažiau svarbus metabolitas M-I susidaro dekarboksilinimo būdu. Sisteminis svarbiausio ir mažiau svarbaus metabolitų poveikis žmonėms buvo atitinkamai maždaug 50% ir mažiau nei 1% nei azilsartano. Metabolitai M-I ir M-II neprisideda prie Ipreziv farmakologinio aktyvumo. Pagrindinis fermentas atsakingas už azilsartano metabolizmą yra CYP2C9.

Šalinimas

Išgėrus ¹⁴C žymėto azilsartano medoksomilio, maždaug 55% radioaktyvios medžiagos pašalinano su išmatomis ir maždaug 42% su šlapimu; 15% su šlapimu pašalinusios dozės buvo azilsartanas. Azilsartano pusinės eliminacijos laikotarpis yra maždaug 11 valandų, o klirensas per inkstus – maždaug 2,3 ml/min. Azilsartano pusiausvyrinė koncentracija susidarė per 5 dienas ir, vartojant kartotines dozes vieną kartą per parą, vaistinio preparato plazmoje nesikaupė.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Buvo nustatytas proporcingas dozei azilsartano koncentracijos pokytis vartojant vienkartinę arba kartotines nuo 20 mg iki 320 mg azilsartano medoksomilio dozes.

Specialių pacientų grupių savybės

Vaikų populiacija

Azilsartano farmakokinetika nebuvo tirta vaikams iki 18 metų amžiaus.

Senyvi pacientai

Azilsartano farmakokinetika reikšmingai nesiskiria jaunų (18-45 metų) ir senyvo amžiaus (65-85 metų) pacientų organizmuose.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientų, kurie serga lengvu, vidutinio sunkumo ar sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu, azilsartano organizme bendra ekspozicija (AUC) padidėjo atitinkamai +30%, +25% ir +95%. Padidėjimo (+5%) nebuvo pastebėta paskutinės stadijos inkstų liga sergantiems pacientams, kurie buvo dializuojami. Deja, pacientų, turinčių sunkių inkstų sutrikimų arba sergančių paskutinės stadijos inkstų liga, vartojimo klinikinės patirties nėra (žr. 4.2 skyrių). Hemodialize azilsartanas nepašalinamas iš sisteminės kraujotakos.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Ipreziv vartojimas iki 5 dienų tiriamiesiems, sergantiems lengvu (Child-Pugh A) arba vidutinio sunkumo (Child-Pugh B) kepenų funkcijos sutrikimu sukėlė šiek tiek didesnę azilsartano ekspoziciją (AUC padidėjo nuo 1,3 iki 1,6 karto (žr. 4.2 skyrių)). Ipreziv vartojimas nebuvo tirtas pacientams, sergantiems sunkiais kepenų funkcijos sutrikimais.

Lytis

Azilsartano farmakokinetika reikšmingai nesiskiria vyrams ir moterims. Atsižvelgiant į lytį dozės koreguoti nereikia.

Rasė

Azilsartano farmakokinetika reikšmingai nesiskiria tarp juodaodžių ir baltaodžių populiacijų. Atsižvelgiant į rasę dozės koreguoti nereikia.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ikiklinikinių saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, toksinio poveikio reprodukcijai, mutageniškumo ir kancerogeniškumo tyrimų metu buvo tiriamas azilsartanas medoksomilis ir svarbiausias žmogaus metabolitas M-II.

Kartotinių dozių toksiškumo tyrimuose su gyvūnais, kurių kraujospūdis normalus, dozės, kurių ekspozicija panaši į klinikinių gydomųjų dozių, lėmė mažesnius eritrocitų parametrus, inkstų ir inkstų hemodinamikos pokyčius bei didesnę kalio kiekį kraujyje. Šis poveikis, kuriam buvo užkirstas kelias geriamuoju fiziologinio tirpalo papildu, nebuvo kliniškai reikšmingas gydant hipertenziją.

Žiurkėms ir šunims buvo pastebėtas didesnis renino aktyvumas plazmoje ir inkstų arti glomerulų esančių ląstelių hipertrofija / hiperplazija. Šie pokyčiai, kurie būdingi ir angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriams ir kitiems angiotenzino II receptorių blokatoriams, nėra kliniškai reikšmingi.

Azilsartanas ir M-II prasiskverbė per placentą ir buvo rasti vaikingų žiurkių vaisiuose bei išsiskyrė su žindančių žiurkių pienu. Reprodukcinio toksiškumo tyrimuose nebuvo pastebėta poveikio vyriškos ar moteriškos lyties gyvūnų vaisingumui. Teratogeninio poveikio įrodymų nėra, bet tyrimai su gyvūnais parodė tam tikras pavojingas jauniklių postnatalinio vystymosi galimybes, pavyzdžiui, mažesnę kūno svorį, šiek tiek pavėluotą fizinį vystymąsi (pavėluotą priekinių dantų dygimą, ausų kaušelių atsiskyrimą, akių atmerkimą) ir didesnę mirštamumą.

In vitro tyrimų duomenys neparodė azilsartano ir M-II mutageniškumo ir atitinkamo klastogeninio poveikio; taip pat nenustatyta jų kancerogeniškumo žiurkėms ir pelėms.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Manitolis (E 421)
Fumaro rūgštis (E 297)
Natrio hidroksidas
Hidroksipropilceliuliozė (E 463)
Kroskarmeliozės natrio druska
Mikrokristalinė celiuliozė (E 460)
Magnio stearatas (E 572)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės. Šiam vaistiniam preparatui specialių temperatūros laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis, jos turinys

Aliuminio lizdinės plokštelės su sausikliu dėžutėje.

Pakuočių dydžiai :
Vienoje lizdinėje plokštelėje yra 14 arba 15 tablečių.

14, 28, 30, 56, 90 arba 98 tabletės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danija

8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

2011 m. gruodžio 7 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>

Vaistinis preparatas neberegistruotas

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ipreziv 80 mg tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Vienoje tabletėje yra 80 mg azilsartano medoksomilio (kaliao pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Tabletė.

Tabletės yra baltos arba balkšvos spalvos, apvalios, 9,6 mm skersmens, kurių vienoje pusėje yra įspaudas „ASL“, o kitoje – „80“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Ipreziv skiriamas suaugusiųjų pirminei arterinei hipertenzijai gydyti.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Rekomenduojama pradinė dozė yra 40 mg kartą per parą. Dozę galima didinti iki didžiausios 80 mg dozės vieną kartą per parą, jeigu mažesnė dozė nepakankamai kontroliuoja pacientų kraujospūdį.

Beveik maksimalus kraujospūdį mažinantis poveikis pasireiškia po dviejų gydymo savaitių, o didžiausias poveikis pasiekiamas per 4 savaites.

Jeigu kraujospūdis nepakankamai kontroliuojamas vartojant vien Ipreziv, papildomai kraujospūdį galima sumažinti kartu su Ipreziv vartojant kitų antihipertenzinių vaistinių preparatų, įskaitant diuretikus (pvz., chlortalidoną ir hidrochlorotiazidą) ir kalcio kanalų blokatorius (žr. 4.3, 4.4, 4.5 ir 5.1 skyrius).

Specialios pacientų grupės

Senyvi pacientai (65 metų ir vyresni)

Senyviems pacientams pradinės Ipreziv dozės keisti nereikia (žr. 5.2 skyrių), nors labai senyviems pacientams (≥ 75 metų), kuriems gali būti hipotenzijos rizika, pradinė dozė gali būti 20 mg.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Ipreziv vartojimo pacientams, sergantiems sunkiu inkstų sutrikimu arba inkstų ligos paskutine stadija ir turinčius aukštą kraujospūdį, patirties nėra, todėl šiuos pacientus reikia gydyti atsargiai (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Hemodialize azilsartanas nepašalinamas iš sisteminės kraujotakos.

Pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, dozės keisti nereikia.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Ipreziv vartojimo pacientams, kurie serga sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu, patirties nėra, todėl šios grupės pacientams jo vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Kadangi Ipreziv vartojimo pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, patirtis yra ribota, rekomenduojama juos atidžiai stebėti ir reikia apsvarstyti 20 mg pradinės dozės vartojimą (žr. 5.2 skyrių).

Intravaskulinio skysčio tūrio sumažėjimas

Pacientai, kuriems sumažėjęs intravaskulinio skysčio tūris arba elektrolitų kiekis (pvz., vemiantys, viduriuojantys arba didelės diuretikų dozes vartojantys pacientai), Ipreziv turi pradėti vartoti prižiūrimi medikų ir pradinė dozė gali būti 20 mg (žr. 4.4 skyrių).

Širdies nepakankamumas

Ipreziv vartojimo pacientams, kurie serga staziniu širdies nepakankamumu ir turi aukštą kraujospūdį, patirties nėra, todėl šiuos pacientus reikia gydyti atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Juodaodžių populiacija

Juodaodžiams nereikia keisti dozės, nors kraujospūdį mažinantis poveikis jiems yra mažesnis palyginti su kitų rasių gyventojais (žr. 5.1 skyrių). Tai paprastai taikytina kitiems angiotenzino II receptorių (AT₁) blokatoriams ir angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriams. Todėl juodaodžių kraujospūdžiui kontroliuoti gali dažniau prireikti didinti Ipreziv dozę ir kartu vartoti kitų preparatų.

Vaikų populiacija

Ipreziv saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 18 metų nebuvo nustatytas. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Ipreziv yra skirtas vartoti per burną ir jį galima vartoti su maistu arba be jo (žr. 5.2 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai.
- Antras ir trečias nėštumo trimestrai (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius).
- Pacientams, kurie serga cukriniu diabetu arba kurių inkstų funkcija sutrikusi (GFG < 60 ml/min/1,73 m²) Iprezivi negalima vartoti kartu su preparatais, kurių sudėtyje yra aliskireno (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Suaktyvinta renino, angiotenzino ir aldosterono sistema

Pacientų, kurių kraujagyslių tonusas ir inkstų funkcija daugiausiai priklauso nuo renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos aktyvumo (pvz., pacientų, kurie serga staziniu širdies nepakankamumu, sunkus inkstų funkcijos sutrikimu arba inkstų arterijos stenoze), gydymas tokiais vaistiniais preparatais kaip angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai ir angiotenzino II receptorių blokatoriai, kurie veikia šią sistemą, buvo susijęs su ūmine hipotenzija, azotemija, oligurija arba, retais atvejais, ūminiu inkstų nepakankamumu. Tokio poveikio galimybės, vartojant Ipreziv, paneigti negalima.

Įpreziv vartojimo pacientams, kurie serga sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu, staziniu širdies nepakankamumu arba inkstų arterijos stenoze ir turi aukštą kraujospūdį, patirties nėra, todėl šiuos pacientus reikia gydyti atsargiai (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Pernelyg didelis kraujospūdžio sumažinimas pacientams, sergantiems išemine kardiomiopatija arba išemine smegenų kraujagyslių liga, gali lemti miokardo infarktą arba insultą.

Dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) slopinimas

Turima įrodymų, kad kartu vartojant AKF inhibitorių, angiotenzino II receptorių blokatorių ar aliskireną padidėja hipotenzijos, hiperkalemijos ir inkstų funkcijos susilpnėjimo (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą) rizika. Todėl nerekomenduojama dvigubai nuslopinti RAAS, vartojant AKF inhibitorių, angiotenzino II receptorių blokatorių ar aliskireno derinį (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius).

Vis dėlto, jei dvigubas nuslopinimas laikomas absoliučiai būtinu, šis gydymas turi būti atliekamas tik prižiūrint specialistams ir dažnai bei atidžiai tiriant inkstų funkciją, elektrolitų koncentracijas bei kraujospūdį.

Pacientams, sergantiems diabetine nefropatija, negalima kartu vartoti AKF inhibitorių ir angiotenzino II receptorių blokatorių.

Inkstų persodinimas

Apie pacientų, kuriems neseniai buvo atlikta inkstų transplantacija, gydymą Įpreziv šiuo metu patirties nėra.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Įpreziv vartojimo pacientams, kurie serga sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu, patirties nėra, todėl šios grupės pacientams jo vartoti nerekomenduojama (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Skysčių ir (arba) elektrolitų netekusių pacientų hipotenzija

Pradėjus gydymą Įpreziv, daug skysčių ir (arba) elektrolitų netekusiems pacientams (pvz., vemiantiems, viduriuojantiems arba didelės dozės diuretikų vartojantiems pacientams) gali pasireikšti simptominė hipotenzija. Prieš pradėdant vartoti Įpreziv, reikia pakoreguoti volemią arba gydymą pradėti atidžiai prižiūrint medikams ir galima apsvarstyti 20 mg pradinę dozę.

Pirminis hiperaldosteronizmas

Pacientai, kuriems pasireiškia pirminis hiperaldosteronizmas, paprastai nereaguoja į antihipertenzinius vaistinius preparatus, kurie slopina renino ir angiotenzino sistemą. Todėl tokiems pacientams Įpreziv vartoti nerekomenduojama.

Hiperkalemija

Remiantis kitų vaistinių preparatų, veikiančių renino, angiotenzino ir aldosterono sistemą, vartojimo patirtimi, Įpreziv vartojant kartu su kalį organizme sulaikančiais diuretikais, kalio papildais, druskos pakaitalais, kurių sudėtyje yra kalio, arba kitais vaistiniais preparatais, galinčiais padidinti kalio kiekius (pvz., heparinu), gali lemti kalio kiekio padidėjimą serume aukštą kraujospūdį turintiems pacientams (žr. 4.5 skyrių). Hiperkalemijos rizika, kuri gali būti pavojinga gyvybei, padidėja senyviems asmenims, pacientams, kuriems nustatytas inkstų veiklos nepakankamumas, cukrinis diabetas ir (arba) pacientams, sergantiems gretutinėmis ligomis. Reikia tinkamai stebėti kalio kiekį.

Aortos ir mitralinio vožtuvo stenoze, obstrukcinė hipertrofinė kardiomiopatija

Pacientus, kuriems pasireiškia aortos ar mitralinio vožtuvo stenoze arba obstrukcinė hipertrofinė kardiomiopatija (OHKM) reikia gydyti labai atsargiai.

Nėštumas

Nėščių moterų pradėti gydyti angiotenzino II receptorių blokatoriais negalima. Išskyrus atvejus, kai tolesnis gydymas angiotenzino II receptorių blokatoriais yra būtinas, pastoti planuojančioms moterims juos reikia keisti kitokiais antihipertenziniais vaistiniais preparatais, kurių vartojimo saugumas nėštumo metu ištirtas. Nustačius nėštumą, angiotenzino II receptorių blokatorių vartojimą būtina nedelsiant nutraukti ir, jei reikia, skirti kitokį tinkamą gydymą (žr. 4.3 ir 4.6 skyrius).

Litis

Ipreziv, kaip ir kitokių angiotenzino II receptorių blokatorių, vartoti kartu su ličiu nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kartu vartoti nerekomenduojama

Litis

Gauta pranešimų, kad kartu su angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriais vartojant ličio, laikinai padidėdavo ličio koncentracija kraujo serume, sustiprėdavo toksinis jo poveikis. Panašus poveikis gali pasireikšti ir vartojant angiotenzino II receptorių blokatorius. Dėl patirties stokos apie azilsartano medoksomilio vartojimą kartu su ličiu šis derinys yra nerekomenduojamas. Jeigu nusprendžiama, kad vaistinius preparatus vartoti kartu būtina, rekomenduojama atidžiai stebėti ličio koncentracijas serume.

Kartu vartoti reikia atsargiai

Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU), įskaitant selektyvius COX-2 inhibitorius, acetilsalicilo rūgštį (> 3 g/parą) ir neselektyvius NVNU

Kai angiotenzino II receptorių blokatoriai vartojami kartu su NVNU (t. y. selektyviais COX-2 inhibitoriais, acetilsalicilo rūgštimi (> 3 g/parą) ir neselektyviais NVNU), gali sumažėti antihipertenzinis poveikis. Be to, kartu vartojant angiotenzino II receptorių blokatorius ir NVNU kyla inkstų funkcijos pablogėjimo ir kalio kiekio padidėjimo serume rizika. Todėl gydymo pradžioje rekomenduojama vartoti pakankamai skysčių ir stebėti inkstų funkciją.

Kalį organizme sulaikantys diuretikai, kalio papildai, druskos pakaitalai, kurių sudėtyje yra kalio, ir kitos medžiagos, galinčios padidinti kalio kiekį

Padidėjusią kalio koncentraciją kraujyje gali sukelti kartu vartojami kalio išsiskyrimą slopinantys diuretikai, kalio kiekį papildantys preparatai, druskos, kurių sudėtyje yra kalio, bei kiti vaistiniai preparatai, didinantys jo koncentraciją (pvz., heparinas). Reikia tinkamai stebėti kalio kiekį (žr. 4.4 skyrių).

Papildoma informacija

Klinikinių tyrimų duomenys parodė, kad, palyginti su vieno RAAS veikiančio preparato vartojimu, dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) nuslopinimas, kai vartojamas AKF inhibitorių, angiotenzino II receptorių blokatorių ar aliskireno derinys, siejamas su dažniau pasitaikančiais nepageidaujamais reiškiniais, tokiais kaip hipotenzija, hiperkalemija ir inkstų funkcijos susilpnėjimas (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą). (žr. 4.3, 4.4 ir 5.1 skyrius).

Azilsartano medoksomilio arba azilsartano tyrimuose nebuvo pastebėta kliniškai reikšmingos sąveikos juos vartojant su amlodipinu, antacidiniais preparatais, chlortalidonu, digoksinu, flukonazolu, gliburidu, ketokonazolu, metforminu ir varfarinu.

Azilsartanas medoksomilis virškinimo trakte ir (arba) vaistinio preparato absorbcijos metu esterazių yra greitai hidrolizuojamas į veikliąją medžiagą azilsartaną (žr. 5.2 skyrių). Tyrimai *in vitro* rodo, kad sąveika dėl esterazės slopinimo yra mažai tikėtina.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Pirmuoju nėštumo trimestru angiotenzino II receptorių blokatorių vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).
Antruoju ir trečiuoju nėštumo trimestrais angiotenzino II receptorių blokatorių vartoti draudžiama (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Duomenų apie Ipreziv vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Epidemiologinių tyrimų duomenys dėl pirmuoju nėštumo trimestru vartojamų angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorių teratogeninio poveikio nėra galutiniai, tačiau nedidelio rizikos padidėjimo atmesti negalima. Nors kontrolinių epidemiologinių tyrimų duomenų apie angiotenzino II receptorių blokatorių keliamą riziką nėra, tačiau ji gali būti panaši, kaip ir gydymo kitais šios klasės preparatais metu. Išskyrus atvejus, kai tolesnis gydymas angiotenzino II receptorių blokatoriais yra būtinas, pastoti planuojančioms moterims juos reikia keisti kitokiais antihipertenziniais vaistinėmis preparatais, kurių vartojimo saugumas nėštumo metu ištirtas. Nustačius nėštumą, angiotenzino II receptorių blokatorių vartojimą būtina nedelsiant nutraukti ir, jei reikia, skirti kitokią tinkamą gydymą.

Žinoma, kad antruoju arba trečiuoju nėštumo trimestrais vartojami angiotenzino II receptorių blokatoriai sukelia toksinį poveikį žmogaus vaisiui (inkstų funkcijos susilpnėjimą, oligohidramnioną, kaukolės kaulėjimo sulėtėjimą) ir naujagimiui (inkstų nepakankamumą, hipotenziją, hiperkalemiją) (žr. 5.3 skyrių).

Jeigu moteris antruoju arba trečiuoju nėštumo trimestru vartojo angiotenzino II receptorių blokatorių, reikia ultragarsu sekti jos vaisiaus inkstų funkciją ir kaukolę.

Reikia atidžiai sekti, ar naujagimiams, kurių motinos nėštumo metu vartojo angiotenzino II receptorių blokatorių, nepasireiškia hipotenzija (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Žindymas

Kadangi informacijos apie Ipreziv vartojimą žindymo laikotarpiu nėra, žindyvių Ipreziv gydyti nerekomenduojama. Žindymo laikotarpiu verčiau gydyti kitokiu būdu, kurio saugumas geriau ištirtas, ypač moteris, krūtimi maitinančias naujagimius arba prieš laiką gimusius kūdikius.

Vaisingumas

Apie Ipreziv poveikį žmogaus vaisingumui duomenų nėra. Ikiklinikiniai tyrimai parodė, kad azilsartanas neturi poveikio žiurkių patinų ir patelių vaisingumui (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Remiantis farmakodinaminėmis savybėmis, tikimasi kad azilsartano medoksomilio poveikis vairavimui ir mechanizmų valdymui yra nereikšmingas. Tačiau reikia atsižvelgti, kad retkarčiais pacientams, vartojantiems antihipertenzinius preparatus, gali pasireikšti svaigulys ar nuovargis.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Ipreziv saugumas buvo tirtas klinikiniuose tyrimuose, kuriuose pacientai iki 56 savaičių vartojo 20, 40 arba 80 mg dozes. Šiuose klinikiniuose tyrimuose nepageidaujamos reakcijos, susiję su Ipreziv vartojimu, dažniausiai buvo lengvos arba vidutinio sunkumo, o jų dažnumas panašus kaip ir vartojant placebo. Dažniausiai pasireiškusi nepageidaujama reakcija buvo svaigulys. Nepageidaujamų reakcijų dažnumui vartojant Ipreziv lytis, amžius ar rasė poveikio neturėjo.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Remiantis bendrais duomenimis (40 ir 80 mg dozių) nepageidaujamos reakcijos, yra išvardytos toliau, pagal organų sistemų klases ir rekomenduojamus terminus. Nepageidaujamiems reiškiniams suskirstyti pagal dažnį vartojami šie apibūdinimai: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1000$) ir labai reti ($< 1/10\ 000$), įskaitant pavienius atvejus. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateiktas jo sunkumo mažėjimo tvarka. Nepageidaujamų reakcijų dažnis buvo panašus Ipreziv 20 mg dozės viename placebo kontroliuojamame tyrime kaip ir 40 ir 80 mg dozių tyrime.

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Nervų sistemos sutrikimai	Dažni	Svaigulys
Kraujagyslių sutrikimai	Nedažni	Hipotenzija
Virškinimo trakto sutrikimai	Dažni Nedažni	Viduriavimas Pykinimas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Nedažni Reti	Bėrimas, niežėjimas Angioedema
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Nedažni	Raumenų spazmai
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Nedažni	Nuovargis Periferinė edema
Tyrimai	Dažni Nedažni	Padidėjęs kreatinofosfokinazės aktyvumas kraujyje Padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje Padidėjęs šlapimo rūgšties kiekis kraujyje / Hiperurikemija

Pasirinktų nepageidaujamų reiškinių apibūdinimas

Kai Ipreziv buvo vartojamas su chlortalidonu, padidėjusio kreatinino kiekio kraujyje ir hipotenzijos nepageidaujamų reiškinių dažnis pasikeitė iš nedažno į dažną.

Kai Ipreziv buvo vartojamas su amlodipinu, periferinės edemos dažnis pasikeitė iš nedažno į dažną, bet buvo mažesnis nei vartojant vieną amlodipiną.

Tyrimai

Kreatinino kiekis serume

Padidėjusio kreatinino kiekio serume dažnis vartojant Ipreziv buvo panašus kaip ir vartojant placebo atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamuose monoterapijos tyrimuose. Ipreziv vartojant kartu su diuretikais, pavyzdžiui, chlortalidonu, didesni kreatinino kiekiai kraujyje buvo dažnesni, kaip ir vartojant kitus angiotenzino II receptorių blokatorius ir angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorius. Vartojant Ipreziv kartu su diuretikais, padidėjęs kreatinino kiekis serume labiau mažino kraujospūdį, lyginant su vienu vaistiniu preparatu. Dauguma šių verčių padidėjimų buvo laikini arba neprogresavo, kai tiriamieji toliau vartojo preparatą. Nutraukus preparato vartojimą, dauguma padidėjusių verčių, kurios gydymo metu nesumažėjo, sugrįžo į normalias, o kreatinino koncentracija daugumai tiriamųjų sugrįžo prie pradinių arba panašių verčių.

Šlapimo rūgštis

Vartojant Ipreziv, šiek tiek padidėjo šlapimo rūgšties kiekis serume (10,8 $\mu\text{mol/l}$), lyginant su placebo (4,3 $\mu\text{mol/l}$).

Hemoglobinas ir hematokritas

Placebu kontroliuojamuose monoterapijos tyrimuose šiek tiek sumažėjo hemoglobino ir hematokrito vertės (vidutiniškai atitinkamai sumažėjo 3 g/l ir 1 tūrio procentą). Šis poveikis taip pat pastebimas ir vartojant kitus renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos inhibitorius.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Simptomai

Remiantis farmakologiniais duomenimis, perdozavus tikriausiai pasireikš simptominė hipotenzija ir svaigulys. Kontroliuojamų klinikinių tyrimų su sveikais tiriamaisiais metu 7 dienas buvo vartojamos 320 mg Ipreziv dozės kartą per parą ir jos buvo gerai toleruojamos.

Valdymas

Pasireiškus simptominei hipotenzijai, reikia taikyti palaikomąjį gydymą ir stebėti gyvybinių funkcijų rodmenis.

Azilsartanas dializės metu nepašalinamas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – Angiotenzino II receptorių blokatoriai, grynai
ATC kodas – C09CA09

Veikimo mechanizmas ir farmakodinaminis poveikis

Azilsartanas medoksomilis yra veiklus vartojant per burną provaistas, kuris greitai paverčiamas veikliąja medžiaga azilsartanu, selektyviai slopinančia angiotenzino II poveikį, blokuojant jo susijungimą su AT₁ tipo receptoriais daugelyje audinių (žr. 5.2 skyrių). Angiotenzinas II – tai pagrindinė renino ir angiotenzino sistemos vazopresinė medžiaga, kurios poveikis apima vazokonstrikciją, sintezės stimuliavimą ir aldosterono išsiskyrimą, širdies stimuliavimą ir natrio reabsorbciją inkstuose.

AT₁ receptoriaus blokavimas slopina neigiamą angiotenzino II reguliavimą renino išskyrimui, bet padidėjęs renino aktyvumas plazmoje ir angiotenzino II kiekis kraujotakoje neįveikia azilsartano antihipertenzinio poveikio.

Pirminė arterinė hipertenzija

Septyniuose dvigubai koduotuose kontroliuojamuose tyrimuose iš viso dalyvavo 5941 pacientas (3672 vartojo Ipreziv, 801 – placebą ir 1468 – veiksmingą palyginamąjį preparatą). 51% pacientų buvo vyrai ir 26% – 65 metų arba vyresni (5% ≥ 75 metų); 67% buvo baltaodžiai ir 19% – juodaodžiai.

Dvejuose šešių savaičių atsitiktinių imčių dvigubai koduotuose tyrimuose Ipreziv buvo lyginamas su placebu ir veiksmingais palyginamaisiais preparatais. Abiejų tyrimų duomenys pateikti toliau esančioje lentelėje rodo, kad palyginus su placebu, daug labiau sumažėjo 24 valandų vidutinis kraujospūdis esant žemiausiai vaisto koncentracijai stebint kraujospūdį ambulatoriškai ir klinikoje. Be to, Ipreziv 80 mg dozė daug labiau sumažino sistolinį kraujospūdį (SKS) nei didžiausios patvirtintos olmesartano medoksomilio ir valsartano dozės.

	Placebas	Ipreziv 20 mg	Ipreziv 40 mg#	Ipreziv 80 mg#	OLM-M 40 mg#	Valsartana s 320 mg#
Pagrindinė vertinamoji baigtis:						
24 val. vidutinis SKS: MKM vidutinis pokytis nuo pradinio iki 6 savaitės (mmHg)						
1-as tyrimas						
Pokytis nuo pradinio	-1.4	-12.2 *	-13.5 *	-14.6 *†	-12.6	-
2-as tyrimas						
Pokytis nuo pradinio	-0.3	-	-13.4 *	-14.5 *†	-12.0	-10.2
Svarbiausia antrinė vertinamoji baigtis:						
Klinikinis SKS: MKM vidutinis pokytis nuo pradinio iki 6 savaitės (mmHg) (PPSM)						
1-as tyrimas						
Pokytis nuo pradinio	-2.1	-14.3 *	-14.5 *	-17.6 *	-14.9	-
2-as tyrimas						
Pokytis nuo pradinio	-1.8	-	-16.4 *†	-16.7 *†	-13.2	-11.3

OLM-M = olmesartanas medoksomilis, MKM = mažiausių kvadratų metodas, PPSM = paskutinio perspektyvinio stebėjimo metu

* Reikšmingas skirtumas palyginti su placebo esant 0,05 lygiui pagal analizę atsižvelgiant į etapus

† Reikšmingas skirtumas palyginti su palyginamuoju (-aisiais) preparatu (-ais) esant 0,05 lygiui pagal analizę atsižvelgiant į etapus

Didžiausia dozė pasiekta 2 tyrime. Dozės buvo priverstinai keičiamos 2 savaitę: Ipreziv iš 20 į 40 mg ir iš 40 į 80 mg ir atitinkamai olmesartano medoksomilio ir valsartano iš 20 į 40 mg ir iš 160 į 320 mg

Šiuose dviejuose tyrimuose kliniškai svarbūs ir dažniausiai pasireiškę nepageidaujami reiškiniai buvo svaigulys, galvos skausmas ir dislipidemija. Vartojant Ipreziv, olmesartano medoksomilio ir valsartano svaigulys atitinkamai buvo pastebėtas 3,0%, 3,3% ir 1,8% dažniu, galvos skausmas atitinkamai buvo pastebėtas 4,8%, 5,5% ir 7,6% dažniu ir dislipidemija atitinkamai buvo pastebėta 3,5%, 2,4% ir 1,1% dažniu.

Tyrimuose su veiksmingu palyginamuoju preparatu valsartanu ar ramipriliumi, vartojant Ipreziv kraujospūdį mažinantis poveikis išliko ilgalaikio gydymo metu. Vartojant Ipreziv rečiau buvo pastebėtas kosulys (1,2%), palyginti su ramipriliumi (8,2%).

Ipreziv antihipertenzinis poveikis pasireiškė per pirmąsias 2 vartojimo savaites, o intensyviausias poveikis buvo pastebėtas iki 4 savaitės. Ipreziv kraujospūdžio mažinimo poveikis taip pat išliko visą 24 valandų dozavimo intervalą. Placebą vartojusių mažiausio ir didžiausio SKS ir diastolinio kraujospūdžio (DKS) santykiai buvo maždaug 80% arba didesni.

Staiga nutraukus Ipreziv vartojimą po 6 mėnesių gydymo, rikoštinės hipertenzijos nepastebėta.

Tarp senyvų ir jaunesnių pacientų nebuvo pastebėta saugumo ir veiksmingumo skirtumų, bet negalima atmesti kai kurių senyvų žmonių didesnio jautrumo kraujospūdžio mažinimo poveikiui (žr. 4.2 skyrių). Kaip ir vartojant kitų angiotenzino II receptorių blokatorių ir angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorių, antihipertenzinis poveikis buvo mažesnis juodaodžiams (paprastai mažą renino kiekį turinčioje populiacijoje).

Vartojant Ipreziv 40 ir 80 mg kartu su kalcio kanalų blokatoriumi (amlodipinu) arba tiazidiniu diuretikumu (chlortalidonu) kraujospūdis dar labiau sumažėjo nei vartojant vieną kitokį antihipertenzinį preparatą. Nuo dozės priklausomi nepageidaujami reiškiniai, įskaitant svaigulį, hipotenziją ir padidėjusį kreatinino kiekį serume, buvo dažnesnis kartu vartojant diuretiką, palyginus su Ipreziv monoterapija, o hipokalemija buvo retesnė nei vartojant vieną diuretiką.

Ipreziv poveikis mirštamumui, sergamumui širdies ir kraujagyslių ligomis bei tikslinių organų pažeidimui šiuo metu yra nežinomas.

Poveikis širdies repoliarizacijai

Buvo atliktas nuodugnus QT/QTc tyrimas siekiant įvertinti Ipreziv galimybes pailginti QT/QTc intervalą sveikiems tiriamiesiems. Vartojant 320 mg Ipreziv dozę QT/QTc intervalo pailgėjimo įrodymų nebuvo.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Ipreziv rezultatus tyrimų su viena ar daugiau vaikų hipertenzijos populiacijos pogrupių (žr. 4.2 skyriuje informaciją apie vartojimą vaikų populiacijai).

Papildoma informacija

Dviem dideliais atsitiktinės atrankos, kontroliuojamais tyrimais (ONTARGET (angl. „Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial“) ir VA NEPHRON-D (angl. „The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes“)) buvo ištirtas AKF inhibitoriaus ir angiotenzino II receptorių blokatoriaus derinio vartojimas.

ONTARGET tyrime dalyvavo pacientai, kurių anamnezėje buvo širdies ir kraujagyslių ar smegenų kraujagyslių liga arba 2 tipo cukrinis diabetas ir susijusi akivaizdi organų-taikinių pažeida. VA NEPHRON-D tyrimas buvo atliekamas su pacientais, sergančiais 2 tipo cukriniu diabetu ir diabetine nefropatija.

Šie tyrimai neparodė reikšmingo teigiamo poveikio inkstų ir (arba) širdies ir kraujagyslių ligų baigtims ir mirštamumui, bet, palyginti su monoterapija, buvo pastebėta didesnė hiperkalemijos, ūminio inkstų pažeidimo ir (arba) hipotenzijos rizika. Atsižvelgiant į panašias farmakodinamines savybes, šie rezultatai taip pat galioja kitiems AKF inhibitoriams ir angiotenzino II receptorių blokatoriams. Todėl pacientams, sergantiems diabetine nefropatija, negalima kartu vartoti AKF inhibitorių ir angiotenzino II receptorių blokatorių.

ALTITUDE (angl. „Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints“) tyrimu buvo siekiama ištirti, ar būtų naudingas aliskireno įtraukimas į standartinį pacientų, sergančių 2 tipo cukriniu diabetu ir lėtine inkstų liga, širdies ir kraujagyslių liga arba abiem ligomis, gydymą AKF inhibitoriumi arba angiotenzino II receptorių blokatoriumi. Tyrimas buvo nutrauktas pirma laiko, nes padidėjo nepageidaujimų baigčių rizika. Mirčių nuo širdies ir kraujagyslių ligų ir insulto atvejų skaičius aliskireno grupėje buvo didesnis nei placebo grupėje, o nepageidaujami reiškiniai ir sunkūs nepageidaujami reiškiniai (hiperkalemija, hipotenzija ir inkstų funkcijos sutrikimai) aliskireno grupėje taip pat pasireiškė dažniau nei placebo grupėje.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Išgėrus azilsartano medoksomilio, jis greitai virškinimo trakte ir (arba) absorbcijos metu hidrolizuojamas į veikliąją medžiagą azilsartaną. *In vitro* tyrimai rodo, kad karboksimetilenbutenolidazė dalyvauja hidrolizėje žarnyne ir kepenyse. Be to, plazmos esterazės dalyvauja hidrolizuojant azilsartano medoksomilį į azilsartaną.

Absorbcija

Geriamojo azilsartano medoksomilio absoliutus biologinis prieinamumas remiantis azilsartano kiekiu plazmoje yra maždaug 60%. Didžiausia azilsartano koncentracija plazmoje (C_{max}), pasiekiamą maždaug per 1,5–3 val. po azilsartano medoksomilio išgėrimo. Maistas neturi poveikio azilsartano biologiniam prieinamumui (žr. 4.2 skyrių).

Pasiskirstymas

Azilsartano pasiskirstymo tūris yra maždaug 16 litrų. Azilsartanas stipriai jungiasi su plazmos baltymais (> 99%), daugiausia serumo albuminu. Jungimasis prie baltymų yra pastovus, kai azilsartano koncentracija plazmoje gerokai viršija rekomenduojamomis dozėmis pasiektą intervalą.

Biotransformacija

Azilsartanas metabolizuojamas į du pagrindinius metabolitus. Svarbiausias metabolitas plazmoje susidaro *O*-dealkilinimo būdu ir jis vadinamas M-II, o mažiau svarbus metabolitas M-I susidaro dekarboksilinimo būdu. Sisteminis svarbiausio ir mažiau svarbaus metabolitų poveikis žmonėms buvo atitinkamai maždaug 50% ir mažiau nei 1% nei azilsartano. Metabolitai M-I ir M-II neprisideda prie Ipreziv farmakologinio aktyvumo. Pagrindinis fermentas atsakingas už azilsartano metabolizmą yra CYP2C9.

Šalinimas

Išgėrus ¹⁴C žymėto azilsartano medoksomilio, maždaug 55% radioaktyvios medžiagos pašalinano su išmatomis ir maždaug 42% su šlapimu; 15% su šlapimu pašalinusios dozės buvo azilsartanas. Azilsartano pusinės eliminacijos laikotarpis yra maždaug 11 valandų, o klirensas per inkstus – maždaug 2,3 ml/min. Azilsartano pusiausvyrinė koncentracija susidarė per 5 dienas ir, vartojant kartotines dozes vieną kartą per parą, vaistinio preparato plazmoje nesikaupė.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Buvo nustatytas proporcingas dozei azilsartano koncentracijos pokytis vartojant vienkartinę arba kartotines nuo 20 mg iki 320 mg azilsartano medoksomilio dozes.

Specialių pacientų grupių savybės

Vaikų populiacija

Azilsartano farmakokinetika nebuvo tirta vaikams iki 18 metų amžiaus.

Senyvi pacientai

Azilsartano farmakokinetika reikšmingai nesiskiria jaunų (18-45 metų) ir senyvo amžiaus (65-85 metų) pacientų organizmuose.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientų, kurie serga lengvu, vidutinio sunkumo ar sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu, azilsartano organizme bendra ekspozicija (AUC) padidėjo atitinkamai +30%, +25% ir +95%. Padidėjimo (+5%) nebuvo pastebėta paskutinės stadijos inkstų liga sergantiems pacientams, kurie buvo dializuojami. Deja, pacientų, turinčių sunkių inkstų sutrikimų arba sergančių paskutinės stadijos inkstų liga, vartojimo klinikinės patirties nėra (žr. 4.2 skyrių). Hemodialize azilsartanas nepašalinamas iš sisteminės kraujotakos.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Ipreziv vartojimas iki 5 dienų tiriamiesiems, sergantiems lengvu (Child-Pugh A) arba vidutinio sunkumo (Child-Pugh B) kepenų funkcijos sutrikimu sukėlė šiek tiek didesnę azilsartano ekspoziciją (AUC padidėjo nuo 1,3 iki 1,6 karto (žr. 4.2 skyrių)). Ipreziv vartojimas nebuvo tirtas pacientams, sergantiems sunkiais kepenų funkcijos sutrikimais.

Lytis

Azilsartano farmakokinetika reikšmingai nesiskiria vyrams ir moterims. Atsižvelgiant į lytį dozės koreguoti nereikia.

Rasė

Azilsartano farmakokinetika reikšmingai nesiskiria tarp juodaodžių ir baltaodžių populiacijų. Atsižvelgiant į rasę dozės koreguoti nereikia.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ikiklinikinių saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, toksinio poveikio reprodukcijai, mutageniškumo ir kancerogeniškumo tyrimų metu buvo tiriamas azilsartanas medoksomilis ir svarbiausias žmogaus metabolitas M-II.

Kartotinių dozių toksiškumo tyrimuose su gyvūnais, kurių kraujospūdis normalus, dozės, kurių ekspozicija panaši į klinikinių gydomųjų dozių, lėmė mažesnius eritrocitų parametrus, inkstų ir inkstų hemodinamikos pokyčius bei didesnę kalio kiekį kraujyje. Šis poveikis, kuriam buvo užkirstas kelias geriamuoju fiziologinio tirpalo papildu, nebuvo kliniškai reikšmingas gydant hipertenziją.

Žiurkėms ir šunims buvo pastebėtas didesnis renino aktyvumas plazmoje ir inkstų arti glomerulų esančių ląstelių hipertrofija / hiperplazija. Šie pokyčiai, kurie būdingi ir angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriams ir kitiems angiotenzino II receptorių blokatoriams, nėra kliniškai reikšmingi.

Azilsartanas ir M-II prasiskverbė per placentą ir buvo rasti vaikingų žiurkių vaisiuose bei išsiskyrė su žindančių žiurkių pienu. Reprodukcinio toksiškumo tyrimuose nebuvo pastebėta poveikio vyriškos ar moteriškos lyties gyvūnų vaisingumui. Teratogeninio poveikio įrodymų nėra, bet tyrimai su gyvūnais parodė tam tikras pavojingas jauniklių postnatalinio vystymosi galimybes, pavyzdžiui, mažesnę kūno svorį, šiek tiek pavėluotą fizinį vystymąsi (pavėluotą priekinių dantų dygimą, ausų kaušelių atsiskyrimą, akių atmerkimą) ir didesnę mirštamumą.

In vitro tyrimų duomenys neparodė azilsartano ir M-II mutageniškumo ir atitinkamo klastogeninio poveikio; taip pat nenustatyta jų kancerogeniškumo žiurkėms ir pelėms.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Manitolis (E 421)
Fumaro rūgštis (E 297)
Natrio hidroksidas
Hidroksipropilceliuliozė (E 463)
Kroskarmeliozės natrio druska
Mikrokristalinė celiuliozė (E 460)
Magnio stearatas (E 572)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės. Šiam vaistiniam preparatui specialių temperatūros laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis, jos turinys

Aliuminio lizdinės plokštelės su sausikliu dėžutėje.

Pakuočių dydžiai :
Vienoje lizdinėje plokštelėje yra 14 arba 15 tablečių.

14, 28, 30, 56 arba 98 tabletės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danija

8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

2011 m. gruodžio 7 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>

Vaistinis preparatas neberegistruotas

II PRIEDAS

- A. **GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. **TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. **KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI**
- D. **SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Takeda Ireland Ltd.
Bray Business Park
Kilruddery
Co Wicklow
Airija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Rinkodaros teisės turėtojas šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamus saugumo protokolus teikia remdamasis Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje, nustatytais reikalavimais.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Rinkodaros teisės turėtojas atlieka reikalaujama farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti rinkodaros teisės bylos 4.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Jei sutampa PASP ir atnaujinto RVP teikimo datos, jie gali būti pateikiami kartu.

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

Vaistinis preparatas neberegistruotas

A. ŽENKLINIMAS

Vaistinis preparatas neberegistruotas

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Dėžutė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ipreziv 20 mg tabletės
azilsartanas medoksomilis

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje tabletėje yra 20 mg azilsartano medoksomilio (kalio pavidalu)

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

14 tablečių
28 tabletės
30 tablečių
56 tabletės
90 tablečių
98 tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danija

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Ipreziv 20 mg

MINIMALI INFORMACIJA ANT PIRMINĖS PAKUOTĖS

Lizdinė plokštelė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ipreziv 20 mg tabletės
azilsartanas medoksomilis

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

„Takeda“ logotipas

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Serijs

5. KITA

Vaistinis preparatas neberegistruotas

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Dėžutė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ipreziv 40 mg tabletės
azilsartanas medoksomilis

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje tabletėje yra 40 mg azilsartano medoksomilio (kalio pavidalu)

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

14 tablečių
28 tabletės
30 tablečių
56 tabletės
90 tablečių
98 tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danija

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Ipreziv 40 mg

MINIMALI INFORMACIJA ANT PIRMINĖS PAKUOTĖS

Lizdinė plokštelė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ipreziv 40 mg tabletės
azilsartanas medoksomilis

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

„Takeda“ logotipas

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Serija

5. KITA

Vaistinis preparatas neberegistruotas

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Dėžutė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ipreziv 80 mg tabletės
azilsartanas medoksomilis

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje tabletėje yra 80 mg azilsartano medoksomilio (kalio pavidalu)

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

14 tablečių
28 tabletės
30 tablečių
56 tabletės
90 tablečių
98 tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danija

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Ipreziv 80 mg

MINIMALI INFORMACIJA ANT PIRMINĖS PAKUOTĖS

Lizdinė plokštelė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ipreziv 80 mg tabletės
azilsartanas medoksomilis

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

„Takeda“ logotipas

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Serijs

5. KITA

Vaistinis preparatas neberegistruotas

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Vaistinis preparāts neberegistrēots

PAKUOTĖS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI

Ipreziv 20 mg tabletės
Ipreziv 40 mg tabletės
Ipreziv 80 mg tabletės
azilsartanas medoksomilis

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Ipreziv ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Ipreziv
3. Kaip vartoti Ipreziv
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Ipreziv
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. KAS YRA IPREZIV IR KAM JIS VARTOJAMAS

Ipreziv sudėtyje yra veiklioji medžiaga azilsartanas medoksomilis ir jis priklauso vaistų, vadinamų angiotenzino II receptorių blokatoriais, grupei. Angiotenzinas II – tai natūraliai organizme atsirandanti medžiaga, dėl kurios susiaurėja kraujagyslės ir todėl padidėja kraujospūdis. Ipreziv blokuoja šį poveikį, todėl kraujagyslės atsipalaiduoja ir kraujospūdis sumažėja.

Šis vaistas yra vartojamas dideliame kraujospūdžiui mažinti (pirminei hipertenzijai) suaugusiems pacientams (vyresniems nei 18 metų).

2. KAS ŽINOTINA PRIEŠ VARTOJANT IPREZIV

Ipreziv vartoti negalima

- jeigu yra **alergija** (padidėjęs jautrumas) azilsartanui medoksomiliui arba bet kuriai pagalbinei Ipreziv medžiagai (žr. 6 skyrių);
- **jeigu yra didesnis negu 3 mėnesių nėštumas**. (Ankstyvuojų nėštumo laikotarpiu Ipreziv taip pat geriau nevartoti – žr. skyrelį apie nėštumą).
- jeigu Jūs sergate cukriniu diabetu arba Jūsų inkstų veikla sutrikusi ir Jums skirtas kraujospūdį mažinantis vaistas, kurio sudėtyje yra **aliskireno**.

Ispėjimai ir atsargumo priemonės

Prieš pradėdami vartoti arba vartodami Ipreziv, pasakykite gydytojui jeigu yra:

- inkstų sutrikimų;
- esate dializuojami arba neseniai buvo persodintas inkstas;
- sunki kepenų liga;
- širdies sutrikimų (įskaitant širdies nepakankamumą, neseniai išstikusį širdies smūgį (infarktą));
- kada nors buvo insultas;

- žemas kraujospūdis arba svaigsta ar sukasi galva;
- vemiate, neseniai stipriai vėmėte arba viduriuojate;
- padidėjęs kalio kiekis kraujyje;
- sergate antinksčių liga, vadinama pirminiu hiperaldosteronizmu;
- pasakė, kad siaurėja jūsų širdies vožtuvai (taip vadinama aortos arba mitralinio vožtuvo stenozė) arba kad neįprastai padidėjęs jūsų širdies raumens storis (obstrukcinė hipertrofinė kardiomiopatija).
- jeigu vartojate kurį nors iš šių vaistų padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti:
 - o AKF inhibitorių (pavyzdžiui, enalaprilį, lizinoprilį, ramiprilį), ypač jei turite su diabetu susijusių inkstų sutrikimų.
 - o aliskireną

Jūsų gydytojas gali reguliariai ištirti Jūsų inkstų funkciją, kraujospūdį ir elektrolitų (pvz., kalio) kiekį kraujyje.

Taip pat žiūrėkite informaciją, pateiktą poskyryje „Ipreziv vartoti negalima“.

Jeigu manote, kad esate (arba galite tapti) nėščia, turite pasakyti gydytojui. Ankstyvuojų nėštumo laikotarpiu Ipreziv vartoti nerekomenduojama. Jeigu nėščia esate daugiau negu tris mėnesius, Ipreziv vartoti DRAUDŽIAMA, nes vėlyvuojų nėštumo laikotarpiu vartojamas šis vaistas gali sukelti sunkią jūsų vaisiaus pažeidimą (žr. skyrelį apie nėštumą).

Kaip ir visi kiti angiotenzino II receptorių blokatoriai, azilsartanas medoksomilis gali būti ne toks veiksmingas mažinant juodaodžių pacientų kraujospūdį.

Vaikai ir paaugliai

Ipreziv vartojimo patirties vaikams ar paaugliams iki 18 metų amžiaus nėra. Todėl vaikams ar paaugliams negalima vartoti Ipreziv.

Kiti vaistai ir Ipreziv

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Ipreziv gali turėti poveikio kitų vaistų poveikiui, o kai kurie vaistai gali turėti poveikio Ipreziv veikimui.

Būtinai pasakykite gydytojui, jeigu vartojate šiuos vaistus:

- litį (vaistą nuo psichikos sutrikimų);
- nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (NVNU), pavyzdžiui, ibuprofeną, diklofenaką arba celekoksibą (vaistus nuo skausmo ir uždegimo);
- aspiriną (acetilsalicilo rūgštį), jeigu vartojate daugiau kaip 3 g per parą (vaistą nuo skausmo ir uždegimo);
- vaistus, didinančius kalio kiekį kraujyje; tai yra kalio papildus, kalį organizme sulaikančius vaistus (tam tikras šlapimo išsiskyrimą skatinančias tabletes) arba druskos pakaitalus, kurių sudėtyje yra kalio;
- hepariną (kraują skystinantį vaistą);
- diuretikus (šlapimo išsiskyrimą skatinančius vaistus);
- aliskireną ar kitus kraujospūdį mažinančius vaistus (angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorių arba angiotenzino II receptoriaus blokatorių, pavyzdžiui, enalaprilį, lizinoprilį, ramiprilį arba valsartaną, telmisartaną, irbesartaną).

Jūsų gydytojui gali tekti pakeisti Jūsų dozę ir (arba) imtis kitų atsargumo priemonių:

Jeigu vartojate AKF inhibitorių arba aliskireną (taip pat žiūrėkite informaciją, pateiktą poskyriuose „Ipreziv vartoti negalima“ ir „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“).

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Jeigu manote, kad esate (arba galite tapti) nėščia, turite pasakyti gydytojui. Jūsų gydytojas paprastai Jums patars Ipreziv vartojimą nutraukti prieš pastojimą arba tuoj pat, kai tik sužinosite, kad tapote nėščia, ir patars vietoj Ipreziv vartoti kitokio vaisto.

Ankstyvuojų nėštumo laikotarpiu Ipreziv vartoti nerekomenduojama. Jeigu nėščia esate daugiau negu tris mėnesius, Ipreziv vartoti DRAUDŽIAMA, nes vartojamas po trečio nėštumo mėnesio šis vaistas gali sukelti sunkią jūsų vaisiaus pažaidą.

Žindymas

Jeigu žindote arba norite pradėti žindyti kūdikį, pasakykite gydytojui. Žindyvėms Ipreziv vartoti nerekomenduojama. Jeigu kūdikį, ypač naujagimį arba gimusį prieš laiką, krūtimi maitinti norite, gydytojas Jums gali skirti vartoti kitokio vaisto.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Mažai tikėtina, kad Ipreziv gali daryti įtaką gebėjimui vairuoti ar valdyti mechanizmus. Tačiau kai kurie žmonės gali jausti nuovargį arba svaigulį, kai vartoja Ipreziv, jeigu taip nutiktų Jums, nevairuokite, nenaudokite jokių įrankių ir nevaldykite jokių mechanizmų.

3. KAIP VARTOTI IPREZIV

Ipreziv visada vartokite tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jei abejojate, kreipkitės į gydytoją ar vaistininką. Svarbu kasdien vartoti Ipreziv.

Ipreziv yra geriamasis preparatas. Tabletę užgerkite dideliu kiekiu vandens.

Ipreziv galima vartoti valgant arba be maisto.

- Įprasta pradinė dozė yra 40 mg kartą per parą. Jūsų gydytojas gali padidinti dozę ne daugiau kaip iki 80 mg kartą per parą, atsižvelgdamas į Jūsų kraujospūdžio atsaką.
- Labai senyvo amžiaus pacientams (75 ir daugiau metų) gydytojas gali rekomenduoti mažesnę 20 mg pradinę dozę kartą per parą.
- Jeigu sergate nesunkia ar vidutinio sunkumo kepenų liga, gydytojas gali rekomenduoti mažesnę 20 mg pradinę dozę kartą per parą.
- Pacientams, kurie neseniai neteko skysčių, pvz., dėl vėmimo arba viduriavimo ar vartodami šlapimo išsiskyrimą skatinančias tabletes, gydytojas gali rekomenduoti mažesnę 20 mg pradinę dozę kartą per parą.
- Jeigu sergate kita liga, pavyzdžiui, sunkia inkstų liga arba širdies nepakankamumu, gydytojas rekomenduos tinkamiausią pradinę dozę.

Sumažėjęs jūsų kraujospūdis bus registruojamas pirmąsias dvi gydymo savaites, o didžiausias dozės veiksmingumas pasiekiamas per 4 savaites.

Pavartojus per didelę Ipreziv dozę

Jeigu išgėrėte per daug tablečių arba kitas asmuo išgėrė šio vaisto, nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Jeigu pavartojote per didelę dozę, galite jausti silpnumą arba svaigulį.

Pamiršus pavartoti Ipreziv

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę. Kitą dozę išgerkite įprastu laiku.

Nustojus vartoti Ipreziv

Jeigu nustosite vartoti Ipreziv, Jūsų kraujospūdis vėl gali padidėti. Todėl nenustokite vartoti Ipreziv nepasitarę su savo gydytoju apie kitas gydymo galimybes.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. GALIMAS ŠALUTINIS POVEIKIS

Ipreziv, kaip ir visi kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

NUSTOKITE vartoti Ipreziv ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu pasireiškia kuri nors iš šių retai pasitaikančių (mažiau kaip 1 iš 1000 žmonių) alerginių reakcijų:

- Pasunkėjęs kvėpavimas arba rijimas, veido, lūpų, liežuvio ir (arba) gerklės patinimas (angioedema)
- Odos niežėjimas su iškilusiais guzeliais.

Kitas galimas šalutinis poveikis

Dažnas šalutinis poveikis (mažiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- Svaigulys;
- Viduriavimas;
- Padidėjęs kreatinfosfokinazės kiekis kraujyje (rodantis raumenų pažeidimą).

Nedažnas šalutinis poveikis (mažiau kaip 1 iš 100 žmonių):

- Žemas kraujospūdis, dėl kurio galite jausti silpnumą arba svaigulį;
- Nuovargis;
- Rankų, kulkšnių ar kojų tinimas (periferinė edema);
- Odos bėrimas ir niežėjimas;
- Pykinimas;
- Raumenų spazmai;
- Padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje (inkstų funkcijos rodiklis);
- Padidėjęs šlapimo rūgšties kiekis kraujyje (inkstų funkcijos rodiklis).

Retas šalutinis poveikis (mažiau kaip 1 iš 1000 žmonių):

- Pasikeitę kraujo tyrimų rezultatai, įskaitant sumažėjusį baltymų kiekį raudonosiose kraujo ląstelėse (hemoglobina).

Kai Ipreziv vartojamas su chlortalidonu (šlapimo išsiskyrimą skatinančia tablete), dažnai (mažiau kaip 1 iš 10 vartotojų) kraujyje aptinkama didesni kiekiai cheminių medžiagų (pavyzdžiui, kreatinino), rodančių inkstų funkcijos veiklą, taip pat dažnai kraujospūdis yra žemas.

Rankų, kulkšnių ar kojų patinimas yra dažnesnis (mažiau kaip 1 iš 10 vartotojų), kai Ipreziv vartojamas kartu su amlodipinu (kalcio kanalų blokatoriumi hipertenzijai gydyti), nei kai Ipreziv vartojamas vienas (mažiau kaip 1 iš 100 vartotojų). Šis reiškinys pasireiškia žymiai dažniau, kai amlodipinas vartojamas atskirai.

Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. KAIP LAIKYTI IPREZIV

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Ipreziv vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

Šiam vaistiniam preparatui specialių temperatūros laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išpilti į kanalizaciją arba išmesti kartu su buitinėmis atliekomis. Kaip tvarkyti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. PAKUOTĖS TURINYS IR KITA INFORMACIJA

Ipreziv sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra azilsartanas medoksomilis (kalio pavidalu). Vienoje tabletėje yra 20 mg, 40 mg arba 80 mg azilsartanas medoksomilis (kalio pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra manitolis, fumaro rūgštis, natrio hidroksidas, hidroksipropilceliuliozė, kroskarmeliozės natrio druska, mikrokristalinė celiuliozė ir magnio stearatas.

Ipreziv išvaizda ir kiekis pakuotėje

Ipreziv yra baltos apvalios tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „ASL“, o kitoje – „20“, „40“ arba „80“.

Ipreziv tiekiamas lizdinėse plokštelėse po 14 arba 15 tablečių, sudėtų į dėžutes, kuriose yra:

- 20 mg tabletės: 14, 28, 30, 56, 90 arba 98 tabletės.
- 40 mg tabletės: 14, 28, 30, 56, 90 arba 98 tabletės.
- 80 mg tabletės: 14, 28, 30, 56, 90 arba 98 tabletės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Rinkodaros teisės turėtojas ir gamintojas

Rinkodaros teisės turėtojas:

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

Gamintojas:

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium

Tél/Tel: +32 2 464 06 11

takeda-belgium@takeda.com

Lietuva

Takeda Global R & D Centre (Europe)

Tel: +44 (0) 203 116 8000

България

Takeda Global R & D Centre (Europe)

Tél/Tel: +44 (0) 203 116 8000

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium

Tél/Tel: +32 2 464 06 11

takeda-belgium@takeda.com

Česká republika

Takeda Global R & D Centre (Europe)

Tél/Tel: +44 (0) 203 116 8000

Magyarország

Takeda Global R & D Centre (Europe)

Tél/Tel: +44 (0) 203 116 8000

Danmark

Takeda Pharmaceuticals Nordics AB

Tlf: +46 (0) 8 5861 3380

Malta

Takeda Italia Farmaceutici SpA

Tel: +39 06 5026 01

Deutschland

Takeda GmbH

Tel: 0800 825 3325

Nederland

Takeda Nederland bv

Tel: +31 (0) 23 566 8777

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

Takeda Farmacéutica España
Tel: +34 93 184 5730

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

Takeda Italia Farmaceutici SpA
Tel: +39 06 5026 01

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenska republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą patvirtintas {MMMM-mm}.

Naujausia išsamią informaciją apie šį vaistą galite rasti Europos vaistų agentūros interneto svetainėje
<http://www.ema.europa.eu>