

PIELIKUMS I
ZĀĻU APRAKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ipreziv 20 mg tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 20 mg azilsartāna medoksomila (azilsartan medoxomil) kālija sāls formā.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Tablete.

Baltas vai gandrīz baltas, apaļas formas tabletes 6,0 mm diametrā ar iespiestu "ASL" vienā pusē un "20" otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Ipreziv ir indicēts esenciālas hipertensijas ārstēšanai pieaugušajiem.

4.2 Devas un lietošanas veids

Devas

Ieteicamā sākuma deva ir 40 mg reizi dienā. Pacientiem, kuru asinsspiedienu neizdodas adekvāti kontrolēt ar zemāko devu, to var palielināt līdz maksimāli 80 mg reizi dienā.

Gandrīz maksimāla antihipertensīvā iedarbība tiek sasniegta divu nedēļu laikā, bet maksimālā iedarbība tiek sasniegta četru nedēļu laikā.

Ja asinsspiedienu neizdodas adekvāti kontrolēt ar Ipreziv vienu pašu, asinsspiedienu var vēl vairāk pazemināt, ja Ipreziv lieto vienlaicīgi ar citiem antihipertensīviem līdzekļiem, ieskaitot diurētiskos līdzekļus (piemēram, hlortalidonu un hidrohlorotiazīdu) un kalcija kanālu blokatorus (skatīt 4.3., 4.4., 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

Īpašas populācijas

Gados vecāki cilvēki (65 gadus veci un vecāki)

Gados vecākiem pacientiem Ipreziv sākuma deva nav jāpielāgo (skatīt apakšpunktu 5.2), tomēr ir jāapsver 20 mg kā sākuma deva gados ļoti veciem cilvēkiem (≥ 75 gadiem), kuriem iespējams hipotensijas risks.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar hipertensiju, smagiem nieru darbības traucējumiem un terminālu nieru slimību jāievēro piesardzība, jo nav pieredzes par Ipreziv lietošanu šiem pacientiem (skatīt apakšpunktus 4.4 un 5.2). Hemodialīze azilsartānu no sistēmiskās cirkulācijas neizvada. Pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo.

Aknu darbības traucējumi

Ipreziv nav pētīts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem, tāpēc tā lietošanu šajā pacientu grupā nerekomendē (skatīt apakšpunktus 4.4 un 5.2). Tā kā pieredze ar Ipreziv lietošanu pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem ir ierobežota, ieteicama rūpīga kontrole un jāapsver 20 mg kā sākuma deva (skatīt apakšpunktu 5.2).

Intravaskulārā šķidruma deficīts

Pacientiem ar iespējamu intravaskulārā šķidruma vai sāļu deficītu (piem., pacientiem ar vemšanu, caureju vai pacientiem, kas lieto lielas diurētisko līdzekļu devas), Ipreziv lietošana ir jāuzsāk ciešā medicīnu uzraudzībā un jāapsver 20 mg kā sākuma deva (skatīt apakšpunktu 4.4).

Sirds mazspēja

Hipertensīviem pacientiem ar sastrēguma sirds mazspēju jāievēro piesardzība, jo nav pieredzes par Ipreziv lietošanu šiem pacientiem (skatīt apakšpunktu 4.4).

Melnās rases pārstāvji

Melnās rases pārstāvjiem deva nav jāpielāgo, lai gan ir novērota mazāka asinsspiediena pazemināšanās, nekā citu rasu pārstāvjiem (skatīt apakšpunktu 5.1). Tas parasti ir konstatēts attiecībā uz citiem angiotensīna II (AT₁) receptoru antagonistiem un angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem. Līdz ar to melnās rases pārstāvjiem asinsspiediena kontrolei būs biežāk nepieciešama Ipreziv devu pakāpeniska palielināšana un papildterapija.

Pediātriskā populācija

Ipreziv drošība un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā no 0 līdz < 18 gadiem līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Ipreziv ir lietojams perorāli un to var lietot kopā ar ēdienu vai atsevišķi (skatīt apakšpunktu 5.2).

4.3 Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu(ām) un/vai jebkuru no palīgvielām.
- Otrais un trešais grūtniecības trimestris (skatīt apakšpunktus 4.4 un 4.6).
- Pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem (GFĀ < 60 ml/min/1,73 m²) Ipreziv lietošana kopā ar aliskirēnu saturošām zālēm ir kontrindicēta (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Aktivēta renīna-angiotensīna-aldosterona sistēma

Pacientiem, kam asinsvadu tonuss un nieru darbība ir galvenokārt atkarīga no renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas aktivitātes (piemēram, pacientiem ar sastrēguma sirds mazspēju, smagiem nieru darbības traucējumiem, nieru artēriju stenozi), ārstēšana ar zālēm, kas ietekmē šo sistēmu, piemēram, angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem vai angiotensīna II receptoru antagonistiem, tiek saistīta ar akūtu hipotensiju, azotēmiju, oligūriju un retos gadījumos – akūtu nieru mazspēju. Šādu efektu iespējamību nevar izslēgt, lietojot Ipreziv.

Hipertensīviem pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, sastrēguma sirds mazspēju vai nieru artēriju stenozi jāievēro piesardzība, jo nav pieredzes par Ipreziv lietošanu šiem pacientiem (skatīt apakšpunktus 4.2 un 5.2).

Pārmērīga asinsspiediena pazemināšanās pacientiem ar išēmisku karidomiopātiju vai išēmisku cerebrovaskulāru slimību var izraisīt miokarda infarktu vai insultu.

Renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde

Ir pierādījumi, ka vienlaicīga AKE inhibitoru, angiotenzīna II receptoru blokatoru vai aliskirēna lietošana palielina hipotensijas, hiperkaliēmijas un pavājinātas nieru funkcijas (ieskaitot akūtu nieru mazspēju) risku. Tādēļ RAAS dubulta blokāde, lietojot kombinācijā AKE inhibitorus, angiotenzīna II receptoru blokatorus vai aliskirēnu, nav ieteicama (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

Ja dubultu blokādi izraisoša ārstēšana ir absolūti nepieciešama, to drīkst veikt vienīgi veselības aprūpes speciālista uzraudzībā un bieži un rūpīgi jākontrolē nieru funkcija, elektrolītu līmenis asinīs un asinsspiediens.

AKE inhibitorus un angiotenzīna II receptoru blokatorus nedrīkst vienlaicīgi lietot pacientiem ar diabētisku nefropātiju.

Nieru transplantācija

Šobrīd nav pieredzes par Ipreziv lietošanu pacientiem, kam nesen veikta nieru transplantācija.

Aknu darbības traucējumi

Ipreziv iedarbība pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav pētīta, tāpēc tā izmantošana šajā pacientu grupā nav ieteicama (skatīt apakšpunktus 4.2 un 5.2).

Hipotensija pacientiem ar šķidruma un/vai sāļu deficītu

Pacientiem ar izteiktu šķidruma un/vai sāļu deficītu (piem., pacientiem ar vemšanu, caureju vai pacientiem, kas lieto lielas diurētisko līdzekļu devas), uzsākot Ipreziv terapiju, var attīstīties simptomātiska hipotensija. Hipovolēmija ir jākorrigē pirms Ipreziv lietošanas, vai arī terapija ir jāuzsāk rūpīgā medikšu uzraudzībā un jāapsver 20 mg kā sākuma deva.

Primārs hiperaldosteronisms

Pacientiem ar primāru hiperaldosteronismu parasti nebūs atbildreakcijas uz antihipertensīvām zālēm, kas darbojas, nomācot renīna-angiotensīna sistēmu. Tādēļ Ipreziv lietošana šiem pacientiem nav ieteicama.

Hiperkaliēmija

Ņemot vērā pieredzi, kas gūta lietojot citas renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmu ietekmējošas zāles, Ipreziv lietošana vienlaicīgi ar kāliju aizturošiem diurētiskiem līdzekļiem, kāliju saturošiem uztura bagātinātājiem, kāliju saturošiem sāls aizstājējiem vai citām zālēm, kas var paaugstināt kālija līmeni (piem., heparīnu), hipertensīviem pacientiem var paaugstināties kālija līmenis serumā (skatīt apakšpunktu 4.5). Gados vecākiem pacientiem, pacientiem ar nieru mazspēju, pacientiem ar diabētu un/vai pacientiem ar citām blakusslimībām, ir paaugstināts hiperkaliēmijas risks, kas var kļūt letāla. Veiciet atbilstošu kālija līmeņa kontroli.

Aortas atveres un mitrālā vārstuļa stenoze, obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija

Īpaša piesardzība ir nepieciešama pacientiem ar aortas atveres vai mitrālā vārstuļa stenozi vai obstruktīvu hipertrofisku kardiomiopātiju (OHKM).

Grūtniecība

Grūtniecības laikā nav ieteicams sākt angiotensīna II receptoru antagonistu lietošanu. Pacientēm, kas plāno grūtniecību, līdzšinējā angiotensīna II receptoru antagonistu terapija jāmaina pret alternatīvu antihipertensīvu terapiju ar vispārātzītu drošuma raksturojumu lietošanai grūtniecības laikā, ja vien turpmāka angiotensīna II receptoru antagonistu lietošana netiek uzskatīta par būtisku. Tiklīdz ir

diagnosticēta grūtniecība, angiotensīna II receptoru antagonistu lietošana nekavējoties jāpārtrauc un, ja nepieciešams, jāsāk alternatīva terapija (skatīt apakšpunktus 4.3 un 4.6).

Litijs

Tāpat kā lietojot citus angiotensīna II receptoru antagonistus, litija kombinēšana ar Ipreziv nav ieteicama (skatīt apakšpunktu 4.5).

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Vienlaicīga lietošana nav ieteicama

Litijs

Zīņojumos ir minēta atgriezeniska litija seruma koncentrācijas paaugstināšanās un toksicitāte, vienlaicīgi lietojot litiju un angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitorus. Līdzīgs efekts iespējams, lietojot angiotensīna II receptoru antagonistus. Tā kā trūkst pieredzes par azilsartāna medoksomila lietošanu vienlaicīgi ar litiju, šo kombināciju izmantot nav ieteicams. Ja šāda kombinācija ir nepieciešama, ieteicams rūpīgi kontrolēt litija līmeni serumā.

Vienlaicīga lietošana, ievērojot piesardzību

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NSPL), ieskaitot selektīvos COX-2 inhibitorus, acetilsalicilskābi (> 3 g/dienā) un neselektīvos NSPL

Angiotensīna II antagonistus lietojot vienlaicīgi ar nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (tostarp, selektīviem COX-2 inhibitoriem, acetilsalicilskābi (> 3 g/dienā) un neselektīviem NSPL), antihipertensīvā iedarbība var pavājināties. Turklāt, angiotensīna II antagonistu lietošana vienlaicīgi ar NSPL var paaugstināt nieru darbības pasliktināšanās risku un kālija līmeni serumā. Tādēļ ieteicama adekvāta hidratācija un nieru darbības kontrole terapijas sākumā.

Kāliju aizturoši diurētiskie līdzekļi, kāliju saturoši uztura bagātinātāji, kāliju saturoši sāls aizstājēji un citas vielas, kas var paaugstināt kālija līmeni

Vienlaicīga kāliju aizturošu diurētisko līdzekļu, kāliju saturošu uztura bagātinātāju, kāliju saturošu sāls aizstājēju vai citu medikamentu (piemēram, heparīna) lietošana var paaugstināt kālija līmeni. Veiciet atbilstošu kālija līmeņa serumā kontroli (skatīt apakšpunktu 4.4).

Papildus informācija

Klīniskie dati liecina, ka renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde, lietojot kombinācijā ACE inhibitorus, angiotenzīna II receptoru blokatorus vai aliskirēnu, ir saistīta ar palielinātu tādu nevēlamo blakusparādību kā hipotensija, hiperkaliēmija un pavājināta nieru funkcija (ieskaitot akūtu nieru mazspēju) risku, salīdzinot ar vienu zāļu, kas ietekmē RAAS, lietošanu (skatīt 4.3., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Nav ziņots par klīniski būtisku mijiedarbību pētījumos, kuros azilsartāna medoksomils vai azilsartāns tika lietots vienlaicīgi ar amlodipīnu, antacīdiem līdzekļiem, hlortalidonu, digoksīnu, flukonazolu, gliburīdu, ketokonazolu, metformīnu un varfarīnu.

Gremošanas traktā estertāžu iedarbības rezultātā, un/vai absorbējoties, azilsartāna medoksomils tiek strauji hidrolizēts līdz aktīvajai daļai azilsartānam (apakšpunkts 5.2.). *In vitro* pētījumi parādīja, ka mijiedarbība, balstoties uz esterāzes kavēšanu, ir maz iespējama.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Grūtniecība

Angiotensīna II receptoru antagonistu lietošana grūtniecības pirmajā trimestrī nav ieteicama (skatīt apakšpunktu 4.4).

Angiotensīna II receptoru antagonistu lietošana grūtniecības otrajā un trešajā trimestrī ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktus 4.3 un 4.4).

Nav datu par Ipreziv lietošanu grūtniecēm. Pētījumos ar dzīvniekiem konstatēja reproduktīvo toksicitāti (skatīt apakšpunktu 5.3).

Epidemioloģiski pierādījumi par angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoru radītu teratogenitātes risku grūtniecības pirmajā trimestrī nav pārliecinoši. Tomēr nelielu riska pieaugumu nevar izslēgt. Lai gan par angiotensīna II receptoru antagonistu teratogēniskuma risku nav pieejami kontrolēti epidemioloģiski dati, šai zāļu grupai varētu būt līdzīgs risks. Pacientēm, kas plāno grūtniecību, līdzšinējā angiotensīna II receptoru antagonistu terapija jāmaina pret alternatīvu antihipertensīvu terapiju ar vispārātzītu drošuma raksturojumu lietošanai grūtniecības laikā, ja vien turpmāka angiotensīna II receptoru antagonistu lietošana netiek uzskatīta par būtisku. Tiklīdz ir diagnosticēta grūtniecība, angiotensīna II receptoru antagonistu lietošana nekavējoties jāpārtrauc un, ja nepieciešams, jāsāk alternatīva terapija.

Ir zināms, ka ārstēšana ar angiotensīna II receptoru antagonistiem otrā un trešā grūtniecības trimestra laikā izraisa fetotoksiskumu (pavājinātas nieru funkcijas, oligohidramniju, galvaskausa pārkaulošanās kavēšanu) un neonatālu toksiskumu (nieru mazspēju, hipotensiju, hiperkaliēmiju) (skatīt apakšpunktu 5.3).

Ja, sākot ar otro grūtniecības trimestri, paciente lietojusi angiotensīna II receptoru antagonistus, ieteicams veikt augļa nieru funkciju un galvaskausa ultraskaņas izmeklējumus.

Zīdaiņi, kuru mātes lietojušas angiotensīna II receptoru antagonistus, rūpīgi jāuzrauga hipotensijas riska dēļ (skatīt apakšpunktus 4.3 un 4.4).

Zīdīšanas periods

Sakarā ar informācijas trūkumu par Ipreziv lietošanu zīdīšanas laikā, Ipreziv nav rekomendējams zīdīšanas laikā un ieteicams piemeklēt alternatīvu ārstēšanu ar labāk zināmu drošības profilu, īpaši, ja tiek barots jaundzimušais vai priekšlaicīgi dzimis zīdainis.

Fertilitāte

Dati par Ipreziv ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav pieejami. Neklīniskie pētījumi neuzrādīja azilsartāna ietekmi uz žurku tēviņu un mātīšu fertilitāti (skatīt apakšpunktu 5.3).

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Ņemot vērā azilsartāna medoksomila farmakodinamiskās īpašības, ir sagaidāms, ka tā ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus varētu būt nenozīmīga. Tomēr, lietojot jebkuru antihipertensīvo līdzekli, jāņem vērā, ka laiku pa laikam var parādīties reibonis vai nogurums.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Drošības profila kopsavilkums

20, 40 un 80 mg Ipreziv devu lietošanas drošība ir vērtēta klīniskos pētījumos, kuros pacienti tika ārstēti līdz 56 nedēļām. Šajos klīniskajos pētījumos lielākā daļa ar Ipreziv terapiju saistīto nevēlamo blakusparādību bija vieglas vai vidēji smagas, un to vispārējais biežums bija līdzīgs ar placebo.

Visbiežāk sastopamā nevēlamā blakusparādība bija reibonis. Ippeziv nevēlamo blakusparādību biežums nebija atkarīgs no dzimuma, vecuma un rases.

Tabulā uzskaitītās nevēlamās blakusparādības

Tabulā zemāk atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un vēlamajiem terminiem ir uzskaitītas nevēlamās blakusparādības (40 mg un 80 mg devām), balstoties uz apkopotiem datiem. Tās ir sarindotas atbilstoši biežumam, izmantojot šādu principu: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $<1/10$); retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $<1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $<1/1\,000$); ļoti reti ($<1/10\,000$), ieskaitot atsevišķus ziņojumus. Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas sākot ar visnopietnāko no tām. Saskaņā ar ziņojumiem, ar Ippeziv 20 mg nevēlamās reakcijas vienā placebo kontrolētā pētījumā attīstījās tikpat bieži, kā ar 40 mg un 80 mg devām.

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Nevēlamā blakusparādība
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži	Reibonis
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Retāk	Hipotensija
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Bieži Retāk	Caureja Slikta dūša
Ādas un zemādas audu bojājumi	Retāk Reti	Izsitumi, nieze Angioedēma
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Retāk	Muskuļu spazmas
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Retāk	Nogurums Perifēra tūska
Izmeklējumi	Bieži Retāk	Paaugstināts kreatīna fosfokināzes līmenis asinīs Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs Paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs / hiperurikēmija

Atsevišķu nevēlamu blakusparādību apraksts

Ippeziv, lietojot kopā ar hlortalidonu, paaugstināta kreatinīna līmeņa asinīs un hipotensijas biežums pieauga no retāka līdz biežam.

Ippeziv, lietojot kopā ar amlodipīnu, perifēras tūskas biežums pieauga no retāka līdz biežam, taču bija mazāks, nekā lietojot amlodipīnu vienu pašu.

Izmeklējumi

Kreatinīna līmenis serumā

Randomizētos placebo kontrolētos monoterapijas pētījumos kreatinīna līmenis serumā pēc Ippeziv terapijas paaugstinājās līdzīgi bieži, kā lietojot placebo. Ippeziv lietojot vienlaicīgi ar diurētiskiem līdzekļiem, piemēram, hlortalidonu, kreatinīna līmenis paaugstinājās biežāk, kas atbilst novērotajam, lietojot citus angiotensīna II receptoru antagonistus un angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitorus. Kreatinīna līmeņa paaugstināšanās serumā, lietojot Ippeziv kopā ar diurētiskiem līdzekļiem, asociējās ar lielāku asinsspiediena pazemināšanos, nekā lietojot tikai vienas zāles. Daudzas no šīm paaugstināšanās epizodēm bija pārejošas un neprogresēja, pacientiem turpinot lietot zāles. Pēc terapijas pārtraukšanas lielākā daļa no paaugstināšanās epizodēm, kas nebija beigušās terapijas laikā, bija atgriezeniskas, un lielākajai daļai pacientu kreatinīna līmenis atgriezās izejas līmenī vai tuvu tam.

Urīnskābe

Ippeziv gadījumā tika konstatēta neliela vidējā urīnskābes līmeņa paaugstināšanās serumā (10,8 $\mu\text{mol/l}$), salīdzinot ar placebo (4,3 $\mu\text{mol/l}$).

Hemoglobīns un hematokrīts

Placebo kontrolētos monoterapijas pētījumos tika konstatēta neliela hemoglobīna un hematokrīta līmeņa pazemināšanās (vidēji attiecīgi par 3 g/l un 1 tilpumprocentu). Šāda iedarbība ir konstatēta arī citiem renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas inhibitoriem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.**

4.9 Pārdozēšana

Simptomi

Ņemot vērā farmakoloģiskās īpašības, pārdozēšanas galvenā izpausme visticamāk būs simptomātiska hipotensija un reibonis. Kontrolētos klīniskos pētījumos ar veselīgiem indivīdiem pētījuma dalībnieki septiņas dienas saņēma līdz 320 mg Ipreziv reizi dienā, un devas tika panestas labi.

Rīcība

Ja attīstās simptomātiska hipotensija, jāuzsāk balstterapija un jākontrolē dzīvībai svarīgie rādītāji.

Azilsartānu nevar izvadīt no organisma ar hemodialīzes palīdzību.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Angiotensīna II antagonisti, monopreparāti
ATĶ kods: C09CA09

Darbības mehānisms un farmakodinamiskā iedarbība

Azilsartāna medoksomils ir perorāli aktīvas pirmzāles, kas tiek strauji pārvērstas aktīvajā daļā azilsartānā, kurš selektīvi pret darbojas angiotensīna II iedarbībai, bloķējot tā piesaistīšanos AT₁ receptoriem dažādos audos (skatīt apakšpunktu 5.2). Angiotensīns II ir būtiski svarīgs asinsspiedienu paaugstinošs renīna-angiotensīna sistēmas aģents, kas veicina vazokonstrikciju, stimulē aldosterona sintēzi un izdalīšanos, veicina sirds darbību un nātrija reabsorbciju nierēs.

AT₁ receptoru blokāde inhibē angiotensīna II atgriezenisko negatīvo regulatoro ietekmi uz renīna sekrēciju, taču rezultātā iegūtais plazmā esošā renīna aktivitātes pieaugums un cirkulējošā angiotensīna II līmeņa paaugstināšanās nepārmāc azilsartāna antihipertensīvo iedarbību.

Esenciāla hipertensija

Septiņos dubultaklos kontrolētos pētījumos tika izvērtēts 5941 pacients (3672 pacienti saņēma Ipreziv, 801 placebo un 1468 – aktīvas salīdzinājuma zāles). Šajos septiņos pētījumos 51% pacientu bija vīrieši, un 26% bija 65 gadus veci un vecāki (5% ≥ 75 gadiem) cilvēki; 67% bija baltās, bet 19% - melnās rases pārstāvji.

Ipreziv tika salīdzināts ar placeboun aktīvām salīdzinājuma zālēm divos randomizētos, dubultaklos sešu nedēļu ilgos pētījumos. Zemākesošajā tabulā parādīta abos pētījumos novērotā asinsspiediena pazemināšanās salīdzinājumā ar placebo, balstoties uz vidējo 24 stundu asinsspiedienu ambulatorajā asinsspiediena monitorēšanā (AASM) un asinsspiediena mērījumiem klīnikā pirms kārtējās devas. Papildus tam Ipreziv 80 mg SAS pazemināja ievērojami vairāk, nekā augstākās apstiprinātās olmesartāna medoksomila un valsartāna devas.

	Placebo	Ipreziv 20 mg	Ipreziv 40 mg#	Ipreziv 80 mg#	OLM-M 40 mg#	Valsartāns 320 mg#
Primārais mērķis: 24 stundu vidējais SAS: MK vidējās izmaiņas no izejas līmeņa (IL) līdz 6. nedēļai (mm Hg)						
Pētījums Nr. 1						
Izmaiņas, salīdzinot ar IL	-1.4	-12.2 *	-13.5 *	-14.6 *†	-12.6	-
Pētījums Nr. 2						
Izmaiņas, salīdzinot ar IL	-0.3	-	-13.4 *	-14.5 *†	-12.0	-10.2
Galvenais sekundārais mērķis: Klīniskais SAS: MKM vidējās izmaiņas no izejas līmeņa (IL) līdz 6. nedēļai (mm Hg) (pēdējais iepriekš veiktais novērojums)						
Pētījums Nr. 1						
Izmaiņas, salīdzinot ar IL	-2.1	-14.3 *	-14.5 *	-17.6 *	-14.9	-
Pētījums Nr. 2						
Izmaiņas, salīdzinot ar IL	-1.8	-	-16.4 *†	-16.7 *†	-13.2	-11.3

OLM-M = olmesartāna medoksomils, MKM = mazāko kvadrātu metode

* Būtiska atšķirība no placebo 0,05 līmenī pakāpeniskās analīzes ietvaros

† Būtiska atšķirība no salīdzinājuma zālēm 0,05 līmenī pakāpeniskās analīzes ietvaros

Maksimālā deva pētījumā Nr. 2. Devas otrajā nedēļā tika titrētas no 20 mg uz 40 mg un no 40 uz 80 mg Ipreziv, kā arī no 20 uz 40 mg olmesartāna medoksomilam, un no 160 uz 320 mg valsartānam

Šajos divos pētījumos klīniski nozīmīgas un biežāk sastopamas nevēlamas blakusparādības bija reibonis, galvassāpes un dislipidēmija. Ar Ipreziv, olmesartāna medoksomilu un valsartānu novērotā reiboņa incidence bija attiecīgi 3,0%, 3,3% un 1,8%, galvassāpes 4,8%, 5,5% un 7,6%, bet dislipidēmija – 3,5%, 2,4% un 1,1%.

Pētījumos ar aktīvajām salīdzinājuma zālēm valsartānu vai ramiprilu, Ipreziv asinsspiedienu pazeminošais efekts saglabājās ilgtermiņa ārstēšanas laikā. Edabri lietotājiem klepus (1,2%) tika konstatēts retāk, nekā ramiprila lietotājiem (8,2%).

Ipreziv antihipertensīvais efekts izpaudās zāļu lietošanas pirmo divu nedēļu laikā, pilnu efektu sasniedzot četru nedēļu laikā. Ipreziv asinsspiedienu pazeminošais efekts saglabājās arī zāļu lietošanas 24 stundu intervālos. Placebo koriģētā minimālā SAS un DAS attiecība pret maksimālo bija apmēram 80% vai lielāka.

Pēc sešu mēnešu terapijas, pēkšņi pārtraucot Ipreziv lietošanu, atsitiena hipertensija netika novērota.

Vispārējas drošības un efektivitātes atšķirības starp gados vecākiem un jaunākiem pacientiem netika novērotas, taču gados vecākiem cilvēkiem nevar izslēgt paaugstinātu jutību pret asinsspiedienu pazeminošo iedarbību (skatīt apakšpunktu 4.2). Tāpat kā citu angiotensīna II receptoru antagonistu un angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoru gadījumā, antihipertensīvais efekts melnās rases pacientiem bija mazāks (parasti zema renīna populācija).

Ipreziv 40 vai 80 mg lietošana vienlaicīgi ar kalcija kanālu blokatoru (amlodipīnu) vai tiazīdu grupas diurētisku līdzekli (hlortalidonu) asinsspiedienu pazemināja vairāk, nekā otrs antihipertensīvais līdzeklis viens pats. No devas atkarīgas nevēlamas blakusparādības, ieskaitot reiboni, hipotensiju un kreatinīna līmeņa paaugstināšanos serumā, bija biežāk sastopamas, Ipreziv lietojot kopā ar diurētisko līdzekli, nekā lietojot Ipreziv vienu pašu, savukārt hipokaliēmija bija retāk sastopama, nekā lietojot diurētisku līdzekli vienu pašu.

Ipreziv labvēlīga ietekme uz mirstību, kardiovaskulārām saslimšanām un mērķa orgānu bojājumiem šobrīd nav zināma.

Ietekme uz sirds repolarizāciju

Tika veikts rūpīgs QT/QTc pētījums, lai noteiktu Ipreziv spēju pagarināt veselu cilvēku QT/QTc intervālu. QT/QTc pagarināšanās, lietojot 320 mg Ipreziv, netika konstatēta.

Pediatriiskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra ir atlikusi prasību iesniegt hipertensijas pētījumu rezultātus, kas iegūti lietojot Ipreziv vienā vai vairākās pediatriiskās populācijas apakšgrupā (skatīt apakšpunktu 4.2 par lietošanu pediatrijā).

Papildus informācija

Divos lielos nejaušinātos, kontrolētos klīniskajos pētījumos ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - klīniskais pētījums par telmisartāna monoterapijas vai kombinācijas ar ramiprilu ietekmi uz vispārējiem mērķa kritērijiem) un VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes - klīniskais pētījums par nefropātiju gados vecākiem pacientiem ar diabētu) tika pētīta AKE inhibitoru lietošana kombinācijā ar angiotenzīna II receptoru blokatoriem.

ONTARGET pētījumā piedalījās pacienti, kuriem anamnēzē ir sirds-asinsvadu sistēmas vai cerebrovaskulāra slimība, vai 2. tipa cukura diabēts ar pierādījumiem par mērķorgāna bojājumu. VA NEPHRON-D pētījumā piedalījās pacienti ar 2. tipa cukura diabētu un diabētisku nefropātiju. Šajos pētījumos nenovēroja nozīmīgu un labvēlīgu ietekmi uz nieru un/vai sirds-asinsvadu sistēmas iznākumiem un mirstību, savukārt novēroja palielinātu hiperkaliēmijas, akūtu nieru bojājumu un/vai hipotensijas rašanās risku, salīdzinot ar monoterapiju. Ņemot vērā šo zāļu līdzīgās farmakodinamiskās īpašības, šie rezultāti attiecināmi arī uz citiem AKE inhibitoriem un angiotenzīna II receptoru blokatoriem.

Tādēļ AKE inhibitorus un angiotenzīna II receptoru blokatorus nedrīkst vienlaicīgi lietot pacientiem ar diabētisku nefropātiju.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints - aliskirēna klīniskais pētījums pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, lietojot sirds-asinsvadu un nieru slimības mērķa kritērijus) bija pētījums, kurā tika pētīts ieguvums no aliskirēna pievienošanas papildus standarta ārstēšanai ar AKE inhibitoru vai angiotenzīna II receptoru blokatoru pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un hronisku nieru slimību, sirds-asinsvadu sistēmas slimību vai abām šīm slimībām kopā. Pētījums tika priekšlaicīgi pārtraukts palielināta nevēlamu iznākumu riska dēļ. Aliskirēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, skaitliski biežāk novēroja kardiovaskulāras nāves un insulta gadījumus, un aliskirēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, biežāk ziņoja par nevēlamām blakusparādībām un interesējošām nopietnām nevēlamām blakusparādībām (hiperkaliēmiju, hipotensiju un nieru darbības traucējumiem).

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Pēc perorālas lietošanas azilsartāna medoksomils gremošanas traktā un/vai absorbējoties tiek strauji hidrolizēts līdz aktīvajai daļai azilsartānam. Balstoties uz *in vitro* pētījumiem, karboksimetilēnbutenolidāze ir iesaistīta hidrolīzē zarnās un aknās. Papildus tam, plazmas estarāzes ir iesaistītas azilsartāna medoksomila hidrolizēšanā līdz azilsartānam.

Absorbcija

Ņemot vērā azilsartāna līmeni plazmā, azilsartāna medoksomila aptuvenā absolūtā bioloģiskā pieejamība ir apmēram 60%. Pēc azilsartāna medoksomila perorālas ieņemšanas azilsartāna maksimālā (C_{max}) koncentrācija plazmā tiek sasniegta 1,5-3 stundu laikā. Uzturs neietekmē azilsartāna bioloģisko pieejamību (skatīt apakšpunktu 4.2).

Sadalījums

Azilsartāna sadalījuma tilpums ir apmēram 16 litri. Azilsartāns intensīvi piesaistās plazmas proteīniem (> 99%), galvenokārt seruma albumīniem. Piesaistīšanās proteīniem ir konstanta tādās azilsartāna koncentrācijās plazmā, kas ievērojami pārsniedz ar ieteicamajām devām sasniegtās.

Biotransformācija

Azilsartāns tiek metabolizēts divos primāros metabolītos. Svarīgākais metabolīts, tā sauktais M-II, plazmā veidojas O-dealkilācijas ceļā, bet mazāk svarīgais metabolīts, tā sauktais M-I, veidojas dekarboksilācijas ceļā. Svarīgākā un mazāk svarīgā metabolītu sistēmiskā iedarbība uz cilvēkiem bija attiecīgi apmēram 50% un mazāk kā 1% no azilsartāna iedarbības. M-I un M-II nepastiprina Ipreziv farmakoloģisko aktivitāti. Galvenais azilsartāna metabolismā iesaistītais enzīms ir CYP2C9.

Eliminācija

Perorāli ievadot ar ^{14}C -iezīmētu azilsartāna medoksomilu, apmēram 55% radioaktīvo komponentu tika izdalīts fēcēs, bet apmēram 42% - urīnā; 15% devas izdalījās ar urīnu kā azilsartāns. Azilsartāna eliminācijas pusperiods ir apmēram 11 stundas un nieru klīrenss ir apmēram 2,3 ml/min. Azilsartāna līdzsvara koncentrācija plazmā tiek sasniegta piecu dienu laikā, un atkārtoti ievadot devas reizi dienā, azilsartāns plazmā neuzkrājas.

Linearitāte/nelinearitāte

Azilsartāna medoksomila sastāvā esošā azilsartāna devu proporcionalitāte iedarbībai tika apstiprināta devām no 20 mg līdz 320 mg gan pēc vienas, gan vairāku devu ievadīšanas.

Specifiskas pacientu grupas

Pediatriskā populācija

Azilsartāna farmakokinētika bērniem, kas ir jaunāki par 18 gadiem, nav pētīta.

Gados vecāki cilvēki

Azilsartāna farmakokinētika gados jauniem pacientiem (vecumā no 18-45 gadiem) būtiski neatšķiras no gados vecākiem pacientiem (vecumā no 65-85 gadiem).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem azilsartāna kopējā iedarbība (AUC) pastiprinājās par +30%, +25% un +95%. Pacientiem ar terminālu nieru slimību, kam tika veikta dialīze, pastiprināšanās (+5%) netika konstatēta. Tomēr nav klīniskās pieredzes pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem un terminālu nieru slimību (skatīt apakšpunktu 4.2). Hemodialīze azilsartānu no sistēmiskās cirkulācijas neizvada.

Aknu darbības traucējumi

Azilsartāna iedarbība uz pacientiem ar viegliem (Child-Pugh A) un vidēji smagiem (Child-Pugh B) aknu darbības traucējumiem, Ipreziv lietojot līdz piecām dienām ilgi, nedaudz pastiprinājās (AUC palielinājās par 1,3 līdz 1,6 reizēm (skatīt apakšpunktu 4.2)). Ipreziv iedarbība uz pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav pētīta.

Dzimums

Azilsartāna farmakokinētika vīriešiem un sievietēm būtiski neatšķiras. Deva atkarībā no dzimuma nav jāpielāgo.

Rase

Azilsartāna farmakokinētika melnās un baltās rases pārstāvjiem būtiski neatšķiras. Deva atkarībā no rases nav jāpielāgo.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Preklīniskajos drošības pētījumos tika izvērtēta azilsartāna medoksomila un M-II, svarīgākā cilvēka metabolīta, atkārtotu devu toksicitāte, reproduktīvā toksicitāte, mutagenitāte un kancerogenitāte.

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos, devas, kuru iedarbība atbilda klīniskajam terapeitiskajam intervālam, pasliktināja eritrocītu parametrus, izraisīja izmaiņas nierēs un nieru hemodinamikā, kā arī paaugstināja kālija līmeni normotensīvu dzīvnieku serumā. Šī iedarbība, ko novērsa fizioloģiskā šķīduma papildus ievadīšana perorāli, hipertensijas ārstēšanu klīniski būtiski neietekmēja.

Žurkām un suņiem tika novērota pastiprināta plazmā esošā renīna aktivitāte un nieru jukstaklomerulāro šūnu hipertrofija/hiperplāzija. Šādu izmaiņu, kas ir raksturīgas arī angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem un citiem angiotensīna II receptoru antagonistiem, ietekme, nebija klīniski nozīmīga.

Azilsartāns un M-II šķērsoja placentu un tika konstatēti grūsnu žurku augļos, kā arī zīdošu žurku pienā. Reproduktīvās toksicitātes pētījumos ietekme uz tēviņu vai mātīšu fertilitāti netika konstatēta. Pierādījumu teratogēnai iedarbībai nav, taču pētījumi ar dzīvniekiem uzrādīja zināmu kaitīgu iedarbību uz pēcnācēju postnatālo attīstību kā zemāka ķermeņa masa, viegla fiziskās attīstības aizture (aizkavēta priekšzobu šķilšanās, ausu pacelšanās, acu atvēršanās) un augstāka mirstība.

Azilsartāns un M-II *in vitro* pētījumos neuzrādīja mutagēnu un būtisku klastogēnu aktivitāti, un nav iegūti pierādījumi kancerogēnai iedarbībai uz žurkām un pelēm.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Mannīts (E 421)
Fumārskābe (E 297)
Nātrija hidroksīds
Hidroksipropilceluloze (E 463)
Kroskarmelozes nātrija sāls
Mikrokristāliskā celuloze (E 460)
Magnija stearāts (E 572)

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no gaismas un mitruma.
Zālēm nav nepieciešami īpaši temperatūras uzglabāšanas apstākļi.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Kastītes ar alumīnija blistera plāksnītēm kopā ar desikantiem.

Iepakojumu izmēri:

Vienā blistera plāksnītē ir vai nu 14 tabletes vai 15 tabletes.

14, 28, 30, 56, 90 vai 98 tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

Neizlietotās zāles vai izlietotos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dānija

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

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

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREGISTRĀCIJAS DATUMS

7. decembris 2011

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PARSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ipreziv 40 mg tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 40 mg azilsartāna medoksomila (azilsartan medoxomil) kālija sāls formā.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Tablete.

Baltas vai gandrīz baltas, apaļas formas tabletes 7,6 mm diametrā ar iespiestu “ASL” vienā pusē un “40” otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Ipreziv ir indicēts esenciālas hipertensijas ārstēšanai pieaugušajiem.

4.2 Devas un lietošanas veids

Devas

Ieteicamā sākuma deva ir 40 mg reizi dienā. Pacientiem, kuru asinsspiedienu neizdodas adekvāti kontrolēt ar zemāko devu, to var palielināt līdz maksimāli 80 mg reizi dienā.

Gandrīz maksimāla antihipertensīvā iedarbība tiek sasniegta divu nedēļu laikā, bet maksimālā iedarbība tiek sasniegta četru nedēļu laikā.

Ja asinsspiedienu neizdodas adekvāti kontrolēt ar Ipreziv vienu pašu, asinsspiedienu var vēl vairāk pazemināt, ja Ipreziv lieto vienlaicīgi ar citiem antihipertensīviem līdzekļiem, ieskaitot diurētiskos līdzekļus (piemēram, hlortalidonu un hidrohlortiazīdu) un kalcija kanālu blokatorus (skatīt 4.3., 4.4., 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

Īpašas populācijas

Gados vecāki cilvēki (65 gadus veci un vecāki)

Gados vecākiem pacientiem Ipreziv sākuma deva nav jāpielāgo (skatīt apakšpunktu 5.2), tomēr ir jāapsver 20 mg kā sākuma deva gados ļoti veciem cilvēkiem (≥ 75 gadiem), kuriem iespējams hipotensijas risks.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar hipertensiju, smagiem nieru darbības traucējumiem un terminālu nieru slimību jāievēro piesardzība, jo nav pieredzes par Ipreziv lietošanu šiem pacientiem (skatīt apakšpunktus 4.4 un 5.2).

Hemodialīze azilsartānu no sistēmiskās cirkulācijas neizvada.

Pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo.

Aknu darbības traucējumi

Ipreziv nav pētīts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem, tāpēc tā lietošanu šajā pacientu grupā nerekomendē (skatīt apakšpunktus 4.4 un 5.2).

Tā kā pieredze ar Ipreziv lietošanu pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem ir ierobežota, ieteicama rūpīga kontrole un jāapsver 20 mg kā sākuma deva (skatīt apakšpunktu 5.2).

Intravaskulārā šķidruma deficīts

Pacientiem ar iespējamu intravaskulārā šķidruma vai sāļu deficītu (piem., pacientiem ar vemšanu, caureju vai pacientiem, kas lieto lielas diurētisko līdzekļu devas), Ipreziv lietošana ir jāuzsāk ciešā medicīnu uzraudzībā un jāapsver 20 mg kā sākuma deva (skatīt apakšpunktu 4.4).

Sirds mazspēja

Hipertensīviem pacientiem ar sastrēguma sirds mazspēju jāievēro piesardzība, jo nav pieredzes par Ipreziv lietošanu šiem pacientiem (skatīt apakšpunktu 4.4).

Melnās rases pārstāvji

Melnās rases pārstāvjiem deva nav jāpielāgo, lai gan ir novērota mazāka asinsspiediena pazemināšanās, nekā citu rasu pārstāvjiem (skatīt apakšpunktu 5.4). Tas parasti ir konstatēts attiecībā uz citiem angiotensīna II (AT₁) receptoru antagonistiem un angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem. Līdz ar to melnās rases pārstāvjiem asinsspiediena kontrolei būs biežāk nepieciešama Ipreziv devu pakāpeniska palielināšana un papildterapija.

Pediatriskā populācija

Ipreziv drošība un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā no 0 līdz < 18 gadiem līdz šim nav pierādīta.

Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Ipreziv ir lietojams perorāli un to var lietot kopā ar ēdienu vai atsevišķi (skatīt apakšpunktu 5.2).

4.3 Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu(ām) un/vai jebkuru no palīgvielām.
- Otrais un trešais grūtniecības trimestris (skatīt apakšpunktus 4.4 un 4.6).
- Pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem (GFĀ < 60 ml/min/1,73 m²) Ipreziv lietošana kopā ar aliskirēnu saturošām zālēm ir kontrindicēta (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Aktivēta renīna-angiotensīna-aldosterona sistēma

Pacientiem, kam asinsvadu tonuss un nieru darbība ir galvenokārt atkarīga no renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas aktivitātes (piemēram, pacientiem ar sastrēguma sirds mazspēju, smagiem nieru darbības traucējumiem, nieru artēriju stenozi), ārstēšana ar zālēm, kas ietekmē šo sistēmu, piemēram, angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem vai angiotensīna II receptoru antagonistiem, tiek saistīta ar akūtu hipotensiju, azotēmiju, oligūriju un retos gadījumos – akūtu nieru mazspēju. Šādu efektu iespējamību nevar izslēgt, lietojot Ipreziv.

Hipertensīviem pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, sastrēguma sirds mazspēju vai nieru artēriju stenozi jāievēro piesardzība, jo nav pieredzes par Ipreziv lietošanu šiem pacientiem (skatīt apakšpunktus 4.2 un 5.2).

Pārmērīga asinsspiediena pazemināšanās pacientiem ar išēmisku karidomiopātiju vai išēmisku cerebrovaskulāru slimību var izraisīt miokarda infarktu vai insultu.

Renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde

Ir pierādījumi, ka vienlaicīga AKE inhibitoru, angiotenzīna II receptoru blokatoru vai aliskirēna lietošana palielina hipotensijas, hiperkaliēmijas un pavājinātas nieru funkcijas (ieskaitot akūtu nieru mazspēju) risku. Tādēļ RAAS dubulta blokāde, lietojot kombinācijā AKE inhibitorus, angiotenzīna II receptoru blokatorus vai aliskirēnu, nav ieteicama (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

Ja dubultu blokādi izraisoša ārstēšana ir absolūti nepieciešama, to drīkst veikt vienīgi veselības aprūpes speciālista uzraudzībā un bieži un rūpīgi jākontrolē nieru funkcija, elektrolītu līmenis asinīs un asinsspiediens.

AKE inhibitorus un angiotenzīna II receptoru blokatorus nedrīkst vienlaicīgi lietot pacientiem ar diabētisku nefropātiju.

Nieru transplantācija

Šobrīd nav pieredzes par Ipreziv lietošanu pacientiem, kam nesen veikta nieru transplantācija.

Aknu darbības traucējumi

Ipreziv iedarbība pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav pētīta, tāpēc tā izmantošana šajā pacientu grupā nav ieteicama (skatīt apakšpunktus 4.2 un 5.2).

Hipotensija pacientiem ar šķidruma un/vai sāļu deficītu

Pacientiem ar izteiktu šķidruma un/vai sāļu deficītu (piem., pacientiem ar vemšanu, caureju vai pacientiem, kas lieto lielas diurētisko līdzekļu devas), uzsākot Ipreziv terapiju, var attīstīties simptomātiska hipotensija. Hipovolēmija ir jākorrigē pirms Ipreziv lietošanas, vai arī terapija ir jāuzsāk rūpīgā medikū uzraudzībā un jāapsver 20 mg kā sākuma deva.

Primārs hiperaldosteronisms

Pacientiem ar primāru hiperaldosteronismu parasti nebūs atbildreakcijas uz antihipertensīvām zālēm, kas darbojas, nomācot renīna-angiotensīna sistēmu. Tādēļ Ipreziv lietošana šiem pacientiem nav ieteicama.

Hiperkaliēmija

Ņemot vērā pieredzi, kas gūta lietojot citas renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmu ietekmējošas zāles, Ipreziv lietošana vienlaicīgi ar kāliju aizturošiem diurētiskiem līdzekļiem, kāliju saturošiem uztura bagātinātājiem, kāliju saturošiem sāls aizstājējiem vai citām zālēm, kas var paaugstināt kālija līmeni (piem., heparīnu), hipertensīviem pacientiem var paaugstināties kālija līmenis serumā (skatīt apakšpunktu 4.5). Gados vecākiem pacientiem, pacientiem ar nieru mazspēju, pacientiem ar diabētu un/vai pacientiem ar citām blakusslimībām, ir paaugstināts hiperkaliēmijas risks, kas var kļūt letāla. Veiciet atbilstošu kālija līmeņa kontroli.

Aortas atveres un mitrālā vārstuļa stenoze, obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija

Īpaša piesardzība ir nepieciešama pacientiem ar aortas atveres vai mitrālā vārstuļa stenozi vai obstruktīvu hipertrofisku kardiomiopātiju (OHKM).

Grūtniecība

Grūtniecības laikā nav ieteicams sākt angiotensīna II receptoru antagonistu lietošanu. Pacientēm, kas plāno grūtniecību, līdzšinējā angiotensīna II receptoru antagonistu terapija jāmaina pret alternatīvu antihipertensīvu terapiju ar vispārātzītu drošuma raksturojumu lietošanai grūtniecības laikā, ja vien turpmāka angiotensīna II receptoru antagonistu lietošana netiek uzskatīta par būtisku. Tiklīdz ir

diagnosticēta grūtniecība, angiotensīna II receptoru antagonistu lietošana nekavējoties jāpārtrauc un, ja nepieciešams, jāsāk alternatīva terapija (skatīt apakšpunktus 4.3 un 4.6).

Litijs

Tāpat kā lietojot citus angiotensīna II receptoru antagonistus, litija kombinēšana ar Ipreziv nav ieteicama (skatīt apakšpunktu 4.5).

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Vienlaicīga lietošana nav ieteicama

Litijs

Ziņojumos ir minēta atgriezeniska litija seruma koncentrācijas paaugstināšanās un toksicitāte, vienlaicīgi lietojot litiju un angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitorus. Līdzīgs efekts iespējams, lietojot angiotensīna II receptoru antagonistus. Tā kā trūkst pieredzes par azilsartāna medoksomila lietošanu vienlaicīgi ar litiju, šo kombināciju izmantot nav ieteicams. Ja šāda kombinācija ir nepieciešama, ieteicams rūpīgi kontrolēt litija līmeni serumā.

Vienlaicīga lietošana, ievērojot piesardzību

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NSPL), ieskaitot selektīvos COX-2 inhibitorus, acetilsalicilskābi (> 3 g/dienā) un neselektīvos NSPL

Angiotensīna II antagonistus lietojot vienlaicīgi ar nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (tostarp, selektīviem COX-2 inhibitoriem, acetilsalicilskābi (> 3 g/dienā) un neselektīviem NSPL), antihipertensīvā iedarbība var pavājināties. Turklāt, angiotensīna II antagonistu lietošana vienlaicīgi ar NSPL var paaugstināt nieru darbības pasliktināšanās risku un kālija līmeni serumā. Tādēļ ieteicama adekvāta hidratācija un nieru darbības kontrole terapijas sākumā.

Kāliju aizturoši diurētiskie līdzekļi, kāliju saturoši uztura bagātinātāji, kāliju saturoši sāls aizstājēji un citas vielas, kas var paaugstināt kālija līmeni

Vienlaicīga kāliju aizturošu diurētisko līdzekļu, kāliju saturošu uztura bagātinātāju, kāliju saturošu sāls aizstājēju vai citu medikamentu (piemēram, heparīna) lietošana var paaugstināt kālija līmeni. Veiciet atbilstošu kālija līmeņa serumā kontroli (skatīt apakšpunktu 4.4).

Papildus informācija

Klīniskie dati liecina, ka renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde, lietojot kombinācijā ACE inhibitorus, angiotenzīna II receptoru blokatorus vai aliskirēnu, ir saistīta ar palielinātu tādu nevēlamo blakusparādību kā hipotensija, hiperkaliēmija un pavājināta nieru funkcija (ieskaitot akūtu nieru mazspēju) risku, salīdzinot ar vienu zāļu, kas ietekmē RAAS, lietošanu (skatīt 4.3., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Nav ziņots par klīniski būtisku mijiedarbību pētījumos, kuros azilsartāna medoksomils vai azilsartāns tika lietots vienlaicīgi ar amlodipīnu, antacīdiem līdzekļiem, hlortalidonu, digoksīnu, flukonazolu, gliburīdu, ketokonazolu, metformīnu un varfarīnu.

Gremošanas traktā estertāžu iedarbības rezultātā, un/vai absorbējoties, azilsartāna medoksomils tiek strauji hidrolizēts līdz aktīvajai daļai azilsartānam (apakšpunkts 5.2.). *In vitro* pētījumi parādīja, ka mijiedarbība, balstoties uz esterāzes kavēšanu, ir maz iespējama.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Grūtniecība

Angiotensīna II receptoru antagonistu lietošana grūtniecības pirmajā trimestrī nav ieteicama (skatīt apakšpunktu 4.4).

Angiotensīna II receptoru antagonistu lietošana grūtniecības otrajā un trešajā trimestrī ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktus 4.3 un 4.4).

Nav datu par Ipreziv lietošanu grūtniecēm. Pētījumos ar dzīvniekiem konstatēja reproduktīvo toksicitāti (skatīt apakšpunktu 5.3).

Epidemioloģiski pierādījumi par angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoru radītu teratogenitātes risku grūtniecības pirmajā trimestrī nav pārliecinoši. Tomēr nelielu riska pieaugumu nevar izslēgt. Lai gan par angiotensīna II receptoru antagonistu teratogēniskuma risku nav pieejami kontrolēti epidemioloģiski dati, šai zāļu grupai varētu būt līdzīgs risks. Pacientēm, kas plāno grūtniecību, līdzšinējā angiotensīna II receptoru antagonistu terapija jāmaina pret alternatīvu antihipertensīvu terapiju ar vispārātzītu drošuma raksturojumu lietošanai grūtniecības laikā, ja vien turpmāka angiotensīna II receptoru antagonistu lietošana netiek uzskatīta par būtisku. Tiklīdz ir diagnosticēta grūtniecība, angiotensīna II receptoru antagonistu lietošana nekavējoties jāpārtrauc un, ja nepieciešams, jāsāk alternatīva terapija.

Ir zināms, ka ārstēšana ar angiotensīna II receptoru antagonistiem otrā un trešā grūtniecības trimestra laikā izraisa fetotoksiskumu (pavājinātas nieru funkcijas, oligohidramniju, galvaskausa pārkaulošanās kavēšanu) un neonatālu toksiskumu (nieru mazspēju, hipotensiju, hiperkaliēmiju) (skatīt apakšpunktu 5.3).

Ja, sākot ar otro grūtniecības trimestri, paciente lietojusi angiotensīna II receptoru antagonistus, ieteicams veikt augļa nieru funkciju un galvaskausa ultraskaņas izmeklējumus.

Zīdaiņi, kuru mātes lietojušas angiotensīna II receptoru antagonistus, rūpīgi jāuzrauga hipotensijas riska dēļ (skatīt apakšpunktus 4.3 un 4.4).

Zīdīšanas periods

Sakarā ar informācijas trūkumu par Ipreziv lietošanu zīdīšanas laikā, Ipreziv nav rekomendējams zīdīšanas laikā un ieteicams piemēklēt alternatīvu ārstēšanu ar labāk zināmu drošības profilu, īpaši, ja tiek barots jaundzimušais vai priekšlaicīgi dzimis zīdainis.

Fertilitāte

Dati par Ipreziv ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav pieejami. Neklīniskie pētījumi neuzrādīja azilsartāna ietekmi uz žurku tēviņu un mātīšu fertilitāti (skatīt apakšpunktu 5.3).

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Ņemot vērā azilsartāna medoksomila farmakodinamiskās īpašības, ir sagaidāms, ka tā ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus varētu būt nenozīmīga. Tomēr, lietojot jebkuru antihipertensīvo līdzekli, jāņem vērā, ka laiku pa laikam var parādīties reibonis vai nogurums.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Drošības profila kopsavilkums

20, 40 un 80 mg Ipreziv devu lietošanas drošība ir vērtēta klīniskos pētījumos, kuros pacienti tika ārstēti līdz 56 nedēļām. Šajos klīniskajos pētījumos lielākā daļa ar Ipreziv terapiju saistīto nevēlamo blakusparādību bija vieglas vai vidēji smagas, un to vispārējais biežums bija līdzīgs ar placebo.

Visbiežāk sastopamā nevēlamā blakusparādība bija reibonis. Ippeziv nevēlamo blakusparādību biežums nebija atkarīgs no dzimuma, vecuma un rases.

Tabulā uzskaitītās nevēlamās blakusparādības

Tabulā zemāk atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un vēlamajiem terminiem ir uzskaitītas nevēlamas blakusparādības (40 mg un 80 mg devām), balstoties uz apkopotiem datiem. Tās ir sarindotas atbilstoši biežumam, izmantojot šādu principu: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $<1/10$); retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $<1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $<1/1\,000$); ļoti reti ($<1/10\,000$), ieskaitot atsevišķus ziņojumus. Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas sākot ar visnopietnāko no tām. Saskaņā ar ziņojumiem, ar Ippeziv 20 mg nevēlamas reakcijas vienā placebo kontrolētā pētījumā attīstījās tikpat bieži, kā ar 40 mg un 80 mg devām.

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Nevēlamā blakusparādība
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži	Reibonis
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Retāk	Hipotensija
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Bieži Retāk	Caureja Slikta dūša
Ādas un zemādas audu bojājumi	Retāk Reti	Izsitumi, nieze Angioedēma
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Retāk	Muskuļu spazmas
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Retāk	Nogurums Perifēra tūska
Izmeklējumi	Bieži Retāk	Paaugstināts kreatīna fosfokināzes līmenis asinīs Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs Paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs / hiperurikēmija

Atsevišķu nevēlamu blakusparādību apraksts

Ippeziv, lietojot kopā ar hlortalidonu, paaugstināta kreatinīna līmeņa asinīs un hipotensijas biežums pieauga no retāka līdz biežam.

Ippeziv, lietojot kopā ar amlodipīnu, perifēras tūskas biežums pieauga no retāka līdz biežam, taču bija mazāks, nekā lietojot amlodipīnu vienu pašu.

Izmeklējumi

Kreatinīna līmenis serumā

Randomizētos placebo kontrolētos monoterapijas pētījumos kreatinīna līmenis serumā pēc Ippeziv terapijas paaugstinājās līdzīgi bieži, kā lietojot placebo. Ippeziv lietojot vienlaicīgi ar diurētiskiem līdzekļiem, piemēram, hlortalidonu, kreatinīna līmenis paaugstinājās biežāk, kas atbilst novērotajam, lietojot citus angiotensīna II receptoru antagonistus un angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitorus. Kreatinīna līmeņa paaugstināšanās serumā, lietojot Ippeziv kopā ar diurētiskiem līdzekļiem, asociējās ar lielāku asinsspiediena pazemināšanos, nekā lietojot tikai vienas zāles. Daudzas no šīm paaugstināšanās epizodēm bija pārejošas un neprogresēja, pacientiem turpinot lietot zāles. Pēc terapijas pārtraukšanas lielākā daļa no paaugstināšanās epizodēm, kas nebija beigušās terapijas laikā, bija atgriezeniskas, un lielākajai daļai pacientu kreatinīna līmenis atgriezās izejas līmenī vai tuvu tam.

Urīnskābe

Ippeziv gadījumā tika konstatēta neliela vidējā urīnskābes līmeņa paaugstināšanās serumā (10,8 $\mu\text{mol/l}$), salīdzinot ar placebo (4,3 $\mu\text{mol/l}$).

Hemoglobīns un hematokrīts

Placebo kontrolētos monoterapijas pētījumos tika konstatēta neliela hemoglobīna un hematokrīta līmeņa pazemināšanās (vidēji attiecīgi par 3 g/l un 1 tilpumprocentu). Šāda iedarbība ir konstatēta arī citiem renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas inhibitoriem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.**

4.9 Pārdozēšana

Simptomi

Ņemot vērā farmakoloģiskās īpašības, pārdozēšanas galvenā izpausme visticamāk būs simptomātiska hipotensija un reibonis. Kontrolētos klīniskos pētījumos ar veseliem indivīdiem pētījuma dalībnieki septiņas dienas saņēma līdz 320 mg Ipreziv reizi dienā, un devas tika panestas labi.

Rīcība

Ja attīstās simptomātiska hipotensija, jāuzsāk balstterapija un jākontrolē dzīvībai svarīgie rādītāji.

Azilsartānu nevar izvadīt no organisma ar hemodialīzes palīdzību.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Angiotensīna II antagonisti, monopreparāti
ATĶ kods: C09CA09

Darbības mehānisms un farmakodinamiskā iedarbība

Azilsartāna medoksomils ir perorāli aktīvās pirmzāles, kas tiek strauji pārvērstas aktīvajā daļā azilsartānā, kurš selektīvi pret darbojas angiotensīna II iedarbībai, bloķējot tā piesaistīšanos AT₁ receptoriem dažādos audos (skatīt apakšpunktu 5.2). Angiotensīns II ir būtiski svarīgs asinsspiedienu paaugstinošs renīna-angiotensīna sistēmas aģents, kas veicina vazokonstrikciju, stimulē aldosterona sintēzi un izdalīšanos, veicina sirds darbību un nātrija reabsorbciju nierēs.

AT₁ receptoru blokāde inhibē angiotensīna II atgriezenisko negatīvo regulatoro ietekmi uz renīna sekrēciju, taču rezultātā iegūtais plazmā esošā renīna aktivitātes pieaugums un cirkulējošā angiotensīna II līmeņa paaugstināšanās nepārmāc azilsartāna antihipertensīvo iedarbību.

Esenciāla hipertensija

Septiņos dubultaklos kontrolētos pētījumos tika izvērtēts 5941 pacients (3672 pacienti saņēma Ipreziv, 801 placebo un 1468 – aktīvas salīdzinājuma zāles). Šajos septiņos pētījumos 51% pacientu bija vīrieši, un 26% bija 65 gadus veci un vecāki (5% ≥ 75 gadiem) cilvēki; 67% bija baltās, bet 19% - melnās rases pārstāvji.

Ipreziv tika salīdzināts ar placeboun aktīvām salīdzinājuma zālēm divos randomizētos, dubultaklos sešu nedēļu ilgos pētījumos. Zemākesošajā tabulā parādīta abos pētījumos novērotā asinsspiediena pazemināšanās salīdzinājumā ar placebo, balstoties uz vidējo 24 stundu asinsspiedienu ambulatorajā asinsspiediena monitorēšanā (AASM) un asinsspiediena mērījumiem klīnikā pirms kārtējās devas. Papildus tam Ipreziv 80 mg SAS pazemināja ievērojami vairāk, nekā augstākās apstiprinātās olmesartāna medoksomila un valsartāna devas.

	Placebo	Ipreziv 20 mg	Ipreziv 40 mg#	Ipreziv 80 mg#	OLM-M 40 mg#	Valsartāns 320 mg#
Primārais mērķis: 24 stundu vidējais SAS: MK vidējās izmaiņas no izejas līmeņa (IL) līdz 6. nedēļai (mm Hg)						
Pētījums Nr. 1						
Izmaiņas, salīdzinot ar IL	-1.4	-12.2 *	-13.5 *	-14.6 *†	-12.6	-
Pētījums Nr. 2						
Izmaiņas, salīdzinot ar IL	-0.3	-	-13.4 *	-14.5 *†	-12.0	-10.2
Galvenais sekundārais mērķis: Klīniskais SAS: MKM vidējās izmaiņas no izejas līmeņa (IL) līdz 6. nedēļai (mm Hg) (pēdējais iepriekš veiktais novērojums)						
Pētījums Nr. 1						
Izmaiņas, salīdzinot ar IL	-2.1	-14.3 *	-14.5 *	-17.6 *	-14.9	-
Pētījums Nr. 2						
Izmaiņas, salīdzinot ar IL	-1.8	-	-16.4 *†	-16.7 *†	-13.2	-11.3

OLM-M = olmesartāna medoksomils, MKM = mazāko kvadrātu metode

* Būtiska atšķirība no placebo 0,05 līmenī pakāpeniskās analīzes ietvaros

† Būtiska atšķirība no salīdzinājuma zālēm 0,05 līmenī pakāpeniskās analīzes ietvaros

Maksimālā deva pētījumā Nr. 2. Devas otrajā nedēļā tika titrētas no 20 mg uz 40 mg un no 40 uz 80 mg Ipreziv, kā arī no 20 uz 40 mg olmesartāna medoksomilam, un no 160 uz 320 mg valsartānam

Šajos divos pētījumos klīniski nozīmīgas un biežāk sastopamas nevēlamas blakusparādības bija reibonis, galvassāpes un dislipidēmija. Ar Ipreziv, olmesartāna medoksomilu un valsartānu novērotā reiboņa incidence bija attiecīgi 3,0%, 3,3% un 1,8%, galvassāpes 4,8%, 5,5% un 7,6%, bet dislipidēmija – 3,5%, 2,4% un 1,1%.

Pētījumos ar aktīvajām salīdzinājuma zālēm valsartānu vai ramiprilu, Ipreziv asinsspiedienu pazeminošais efekts saglabājās ilgtermiņa ārstēšanas laikā. Edabri lietotājiem klepus (1,2%) tika konstatēts retāk, nekā ramiprila lietotājiem (8,2%).

Ipreziv antihipertensīvais efekts izpaudās zāļu lietošanas pirmo divu nedēļu laikā, pilnu efektu sasniedzot četru nedēļu laikā. Ipreziv asinsspiedienu pazeminošais efekts saglabājās arī zāļu lietošanas 24 stundu intervālos. Placebo koriģētā minimālā SAS un DAS attiecība pret maksimālo bija apmēram 80% vai lielāka.

Pēc sešu mēnešu terapijas, pēkšņi pārtraucot Ipreziv lietošanu, atsitiena hipertensija netika novērota.

Vispārējas drošības un efektivitātes atšķirības starp gados vecākiem un jaunākiem pacientiem netika novērotas, taču gados vecākiem cilvēkiem nevar izslēgt paaugstinātu jutību pret asinsspiedienu pazeminošo iedarbību (skatīt apakšpunktu 4.2). Tāpat kā citu angiotensīna II receptoru antagonistu un angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoru gadījumā, antihipertensīvais efekts melnās rases pacientiem bija mazāks (parasti zema renīna populācija).

Ipreziv 40 vai 80 mg lietošana vienlaicīgi ar kalcija kanālu blokatoru (amlodipīnu) vai tiazīdu grupas diurētisku līdzekli (hlortalidonu) asinsspiedienu pazemināja vairāk, nekā otrs antihipertensīvais līdzeklis viens pats. No devas atkarīgas nevēlamas blakusparādības, ieskaitot reiboni, hipotensiju un kreatinīna līmeņa paaugstināšanos serumā, bija biežāk sastopamas, Ipreziv lietojot kopā ar diurētisko līdzekli, nekā lietojot Ipreziv vienu pašu, savukārt hipokaliēmija bija retāk sastopama, nekā lietojot diurētisku līdzekli vienu pašu.

Ipreziv labvēlīga ietekme uz mirstību, kardiovaskulārām saslimšanām un mērķa orgānu bojājumiem šobrīd nav zināma.

Ietekme uz sirds repolarizāciju

Tika veikts rūpīgs QT/QTc pētījums, lai noteiktu Ipreziv spēju pagarināt veselu cilvēku QT/QTc intervālu. QT/QTc pagarināšanās, lietojot 320 mg Ipreziv, netika konstatēta.

Pediatriiskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra ir atlikusi prasību iesniegt hipertensijas pētījumu rezultātus, kas iegūti lietojot Ipreziv vienā vai vairākās pediatriiskās populācijas apakšgrupā (skatīt apakšpunktu 4.2 par lietošanu pediatrijā).

Papildus informācija

Divos lielos nejaušinātos, kontrolētos klīniskajos pētījumos ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - klīniskais pētījums par telmisartāna monoterapijas vai kombinācijas ar ramiprilu ietekmi uz vispārējiem mērķa kritērijiem) un VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes - klīniskais pētījums par nefropātiju gados vecākiem pacientiem ar diabētu) tika pētīta AKE inhibitoru lietošana kombinācijā ar angiotenzīna II receptoru blokatoriem.

ONTARGET pētījumā piedalījās pacienti, kuriem anamnēzē ir sirds-asinsvadu sistēmas vai cerebrovaskulāra slimība, vai 2. tipa cukura diabēts ar pierādījumiem par mērķorgāna bojājumu. VA NEPHRON-D pētījumā piedalījās pacienti ar 2. tipa cukura diabētu un diabētisku nefropātiju. Šajos pētījumos nenovēroja nozīmīgu un labvēlīgu ietekmi uz nieru un/vai sirds-asinsvadu sistēmas iznākumiem un mirstību, savukārt novēroja palielinātu hiperkaliēmijas, akūtu nieru bojājumu un/vai hipotensijas rašanās risku, salīdzinot ar monoterapiju. Ņemot vērā šo zāļu līdzīgās farmakodinamiskās īpašības, šie rezultāti attiecināmi arī uz citiem AKE inhibitoriem un angiotenzīna II receptoru blokatoriem.

Tādēļ AKE inhibitorus un angiotenzīna II receptoru blokatorus nedrīkst vienlaicīgi lietot pacientiem ar diabētisku nefropātiju.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints - aliskirēna klīniskais pētījums pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, lietojot sirds-asinsvadu un nieru slimības mērķa kritērijus) bija pētījums, kurā tika pētīts ieguvums no aliskirēna pievienošanas papildus standarta ārstēšanai ar AKE inhibitoru vai angiotenzīna II receptoru blokatoru pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un hronisku nieru slimību, sirds-asinsvadu sistēmas slimību vai abām šīm slimībām kopā. Pētījums tika priekšlaicīgi pārtraukts palielināta nevēlamu iznākumu riska dēļ. Aliskirēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, skaitliski biežāk novēroja kardiovaskulāras nāves un insulta gadījumus, un aliskirēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, biežāk ziņoja par nevēlamām blakusparādībām un interesējošām nopietnām nevēlamām blakusparādībām (hiperkaliēmiju, hipotensiju un nieru darbības traucējumiem).

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Pēc perorālas lietošanas azilsartāna medoksomils gremošanas traktā un/vai absorbējoties tiek strauji hidrolizēts līdz aktīvajai daļai azilsartānam. Balstoties uz *in vitro* pētījumiem, karboksimetilēnbutenolidāze ir iesaistīta hidrolīzē zarnās un aknās. Papildus tam, plazmas estarāzes ir iesaistītas azilsartāna medoksomila hidrolizēšanā līdz azilsartānam.

Absorbcija

Ņemot vērā azilsartāna līmeni plazmā, azilsartāna medoksomila aptuvenā absolūtā bioloģiskā pieejamība ir apmēram 60%. Pēc azilsartāna medoksomila perorālas ieņemšanas azilsartāna maksimālā (C_{max}) koncentrācija plazmā tiek sasniegta 1,5-3 stundu laikā. Uzturs neietekmē azilsartāna bioloģisko pieejamību (skatīt apakšpunktu 4.2).

Sadalījums

Azilsartāna sadalījuma tilpums ir apmēram 16 litri. Azilsartāns intensīvi piesaistās plazmas proteīniem (> 99%), galvenokārt seruma albumīniem. Piesaistīšanās proteīniem ir konstanta tādās azilsartāna koncentrācijās plazmā, kas ievērojami pārsniedz ar ieteicamajām devām sasniegtās.

Biotransformācija

Azilsartāns tiek metabolizēts divos primāros metabolītos. Svarīgākais metabolīts, tā sauktais M-II, plazmā veidojas O-dealkilācijas ceļā, bet mazāk svarīgais metabolīts, tā sauktais M-I, veidojas dekarboksilācijas ceļā. Svarīgākā un mazāk svarīgā metabolītu sistēmiskā iedarbība uz cilvēkiem bija attiecīgi apmēram 50% un mazāk kā 1% no azilsartāna iedarbības. M-I un M-II nepastiprina Iprezīv farmakoloģisko aktivitāti. Galvenais azilsartāna metabolismā iesaistītais enzīms ir CYP2C9.

Eliminācija

Perorāli ievadot ar ¹⁴C-iezīmētu azilsartāna medoksomilu, apmēram 55% radioaktīvo komponentu tika izdalīts fēcēs, bet apmēram 42% - urīnā; 15% devas izdalījās ar urīnu kā azilsartāns. Azilsartāna eliminācijas pusperiods ir apmēram 11 stundas un nieru klīrenss ir apmēram 2,3 ml/min. Azilsartāna līdzsvara koncentrācija plazmā tiek sasniegta piecu dienu laikā, un atkārtoti ievadot devas reizi dienā, azilsartāns plazmā neuzkrājas.

Linearitāte/nelinearitāte

Azilsartāna medoksomila sastāvā esošā azilsartāna devu proporcionalitāte iedarbībai tika apstiprināta devām no 20 mg līdz 320 mg gan pēc vienas, gan vairāku devu ievadīšanas.

Specifiskas pacientu grupas

Pediatriskā populācija

Azilsartāna farmakokinētika bērniem, kas ir jaunāki par 18 gadiem, nav pētīta.

Gados vecāki cilvēki

Azilsartāna farmakokinētika gados jauniem pacientiem (vecumā no 18-45 gadiem) būtiski neatšķiras no gados vecākiem pacientiem (vecumā no 65-85 gadiem).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem azilsartāna kopējā iedarbība (AUC) pastiprinājās par +30%, +25% un +95%. Pacientiem ar terminālu nieru slimību, kam tika veikta dialīze, pastiprināšanās (+5%) netika konstatēta. Tomēr nav klīniskās pieredzes pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem un terminālu nieru slimību (skatīt apakšpunktu 4.2). Hemodialīze azilsartānu no sistēmiskās cirkulācijas neizvada.

Aknu darbības traucējumi

Azilsartāna iedarbība uz pacientiem ar viegliem (Child-Pugh A) un vidēji smagiem (Child-Pugh B) aknu darbības traucējumiem, Iprezīv lietojot līdz piecām dienām ilgi, nedaudz pastiprinājās (AUC palielinājās par 1,3 līdz 1,6 reizēm (skatīt apakšpunktu 4.2)). Iprezīv iedarbība uz pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav pētīta.

Dzimums

Azilsartāna farmakokinētika vīriešiem un sievietēm būtiski neatšķiras. Deva atkarībā no dzimuma nav jāpielāgo.

Rase

Azilsartāna farmakokinētika melnās un baltās rases pārstāvjiem būtiski neatšķiras. Deva atkarībā no rases nav jāpielāgo.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Preklīniskajos drošības pētījumos tika izvērtēta azilsartāna medoksomila un M-II, svarīgākā cilvēka metabolīta, atkārtotu devu toksicitāte, reproduktīvā toksicitāte, mutagenitāte un kancerogenitāte.

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos, devas, kuru iedarbība atbilda klīniskajam terapeitiskajam intervālam, pasliktināja eritrocītu parametrus, izraisīja izmaiņas nierēs un nieru hemodinamikā, kā arī paaugstināja kālija līmeni normotensīvu dzīvnieku serumā. Šī iedarbība, ko novērsa fizioloģiskā šķīduma papildus ievadīšana perorāli, hipertensijas ārstēšanu klīniski būtiski neietekmēja.

Žurkām un suņiem tika novērota pastiprināta plazmā esošā renīna aktivitāte un nieru jukstaglomerulāro šūnu hipertrofija/hiperplāzija. Šādu izmaiņu, kas ir raksturīgas arī angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem un citiem angiotensīna II receptoru antagonistiem, ietekme, nebija klīniski nozīmīga.

Azilsartāns un M-II šķērsoja placentu un tika konstatēti grūsnu žurku augļos, kā arī zīdīšu žurku pienā. Reproductīvās toksicitātes pētījumos ietekme uz tēviņu vai mātišu fertilitāti netika konstatēta. Pierādījumu teratogēnai iedarbībai nav, taču pētījumi ar dzīvniekiem uzrādīja zināmu kaitīgu iedarbību uz pēcnācēju postnatālo attīstību kā zemāka ķermeņa masa, viegla fiziskās attīstības aizture (aizkavēta priekšzobu šķīšanās, ausu pacelšanās, acu atvēršanās) un augstāka mirstība.

Azilsartāns un M-II *in vitro* pētījumos neuzrādīja mutagēnu un būtisku klastogēnu aktivitāti, un nav iegūti pierādījumi kancerogēnai iedarbībai uz žurkām un pelēm.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Mannīts (E 421)
Fumārskābe (E 297)
Nātrijs hidroksīds
Hidroksipropilceluloze (E 463)
Kroskarmelozes nātrijs sāls
Mikrokristāliskā celuloze (E 460)
Magnija stearāts (E 572)

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no gaismas un mitruma.
Zālēm nav nepieciešami īpaši temperatūras uzglabāšanas apstākļi.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Kastītes ar alumīnija blistera plāksnītēm kopā ar desikantiem.

Iepakojumu izmēri:

Vienā blistera plāksnītē ir vai nu 14 tabletes vai 15 tabletes.

14, 28, 30, 56, 90 vai 98 tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

Neizlietotās zāles vai izlietos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dānija

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

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

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

7. decembris 2011

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ipreziv 80 mg tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 80 mg azilsartāna medoksomila (azilsartan medoxomil) kālija sāls formā.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Tablete.

Baltas vai gandrīz baltas, apaļas formas tabletes 9,6 mm diametrā ar iespiestu “ASL” vienā pusē un “80” otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Ipreziv ir indicēts esenciālas hipertensijas ārstēšanai pieaugušajiem.

4.2 Devas un lietošanas veids

Devas

Ieteicamā sākuma deva ir 40 mg reizi dienā. Pacientiem, kuru asinsspiedienu neizdodas adekvāti kontrolēt ar zemāko devu, to var palielināt līdz maksimāli 80 mg reizi dienā.

Gandrīz maksimāla antihipertensīvā iedarbība tiek sasniegta divu nedēļu laikā, bet maksimālā iedarbība tiek sasniegta četru nedēļu laikā.

Ja asinsspiedienu neizdodas adekvāti kontrolēt ar Ipreziv vienu pašu, asinsspiedienu var vēl vairāk pazemināt, ja Ipreziv lieto vienlaicīgi ar citiem antihipertensīviem līdzekļiem, ieskaitot diurētiskos līdzekļus (piemēram, hlortalidonu un hidrohlortiazīdu) un kalcija kanālu blokatorus (skatīt 4.3., 4.4., 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

Īpašas populācijas

Gados vecāki cilvēki (65 gadus veci un vecāki)

Gados vecākiem pacientiem Ipreziv sākuma deva nav jāpielāgo (skatīt apakšpunktu 5.2), tomēr ir jāapsver 20 mg kā sākuma deva gados ļoti veciem cilvēkiem (≥ 75 gadiem), kuriem iespējams hipotensijas risks.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar hipertensiju, smagiem nieru darbības traucējumiem un terminālu nieru slimību jāievēro piesardzība, jo nav pieredzes par Ipreziv lietošanu šiem pacientiem (skatīt apakšpunktus 4.4 un 5.2).

Hemodialīze azilsartānu no sistēmiskās cirkulācijas neizvada.

Pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo.

Aknu darbības traucējumi

Ipreziv nav pētīts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem, tāpēc tā lietošanu šajā pacientu grupā nerekomendē (skatīt apakšpunktus 4.4 un 5.2).

Tā kā pieredze ar Ipreziv lietošanu pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem ir ierobežota, ieteicama rūpīga kontrole un jāapsver 20 mg kā sākuma deva (skatīt apakšpunktu 5.2).

Intravaskulārā šķidruma deficīts

Pacientiem ar iespējamu intravaskulārā šķidruma vai sāļu deficītu (piem., pacientiem ar vemšanu, caureju vai pacientiem, kas lieto lielas diurētisko līdzekļu devas), Ipreziv lietošana ir jāuzsāk ciešā medicīnu uzraudzībā un jāapsver 20 mg kā sākuma deva (skatīt apakšpunktu 4.4).

Sirds mazspēja

Hipertensīviem pacientiem ar sastrēguma sirds mazspēju jāievēro piesardzība, jo nav pieredzes par Ipreziv lietošanu šiem pacientiem (skatīt apakšpunktu 4.4).

Melnās rases pārstāvji

Melnās rases pārstāvjiem deva nav jāpielāgo, lai gan ir novērota mazāka asinsspiediena pazemināšanās, nekā citu rasu pārstāvjiem (skatīt apakšpunktu 5.4). Tas parasti ir konstatēts attiecībā uz citiem angiotensīna II (AT₁) receptoru antagonistiem un angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem. Līdz ar to melnās rases pārstāvjiem asinsspiediena kontrolei būs biežāk nepieciešama Ipreziv devu pakāpeniska palielināšana un papildterapija.

Pediātriskā populācija

Ipreziv drošība un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā no 0 līdz < 18 gadiem līdz šim nav pierādīta.

Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Ipreziv ir lietojams perorāli un to var lietot kopā ar ēdienu vai atsevišķi (skatīt apakšpunktu 5.2).

4.3 Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu(ām) un/vai jebkuru no palīgvielām.
- Otrais un trešais grūtniecības trimestris (skatīt apakšpunktus 4.4 un 4.6).
- Pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem (GFĀ < 60 ml/min/1,73 m²) Ipreziv lietošana kopā ar aliskirēnu saturošām zālēm ir kontrindicēta (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Aktivēta renīna-angiotensīna-aldosterona sistēma

Pacientiem, kam asinsvadu tonuss un nieru darbība ir galvenokārt atkarīga no renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas aktivitātes (piemēram, pacientiem ar sastrēguma sirds mazspēju, smagiem nieru darbības traucējumiem, nieru artēriju stenozi), ārstēšana ar zālēm, kas ietekmē šo sistēmu, piemēram, angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem vai angiotensīna II receptoru antagonistiem, tiek saistīta ar akūtu hipotensiju, azotēmiju, oligūriju un retos gadījumos – akūtu nieru mazspēju. Šādu efektu iespējamību nevar izslēgt, lietojot Ipreziv.

Hipertensīviem pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, sastrēguma sirds mazspēju vai nieru artēriju stenozi jāievēro piesardzība, jo nav pieredzes par Ipreziv lietošanu šiem pacientiem (skatīt apakšpunktus 4.2 un 5.2).

Pārmērīga asinsspiediena pazemināšanās pacientiem ar išēmisku karidomiopātiju vai išēmisku cerebrovaskulāru slimību var izraisīt miokarda infarktu vai insultu.

Renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde

Ir pierādījumi, ka vienlaicīga AKE inhibitoru, angiotenzīna II receptoru blokatoru vai aliskirēna lietošana palielina hipotensijas, hiperkaliēmijas un pavājinātas nieru funkcijas (ieskaitot akūtu nieru mazspēju) risku. Tādēļ RAAS dubulta blokāde, lietojot kombinācijā AKE inhibitorus, angiotenzīna II receptoru blokatorus vai aliskirēnu, nav ieteicama (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

Ja dubultu blokādi izraisoša ārstēšana ir absolūti nepieciešama, to drīkst veikt vienīgi veselības aprūpes speciālista uzraudzībā un bieži un rūpīgi jākontrolē nieru funkcija, elektrolītu līmenis asinīs un asinsspiediens.

AKE inhibitorus un angiotenzīna II receptoru blokatorus nedrīkst vienlaicīgi lietot pacientiem ar diabētisku nefropātiju.

Nieru transplantācija

Šobrīd nav pieredzes par Ipreziv lietošanu pacientiem, kam nesen veikta nieru transplantācija.

Aknu darbības traucējumi

Ipreziv iedarbība pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav pētīta, tāpēc tā izmantošana šajā pacientu grupā nav ieteicama (skatīt apakšpunktus 4.2 un 5.2).

Hipotensija pacientiem ar šķidruma un/vai sāļu deficītu

Pacientiem ar izteiktu šķidruma un/vai sāļu deficītu (piem., pacientiem ar vemšanu, caureju vai pacientiem, kas lieto lielas diurētisko līdzekļu devas), uzsākot Ipreziv terapiju, var attīstīties simptomātiska hipotensija. Hipovolēmija ir jākorrigē pirms Ipreziv lietošanas, vai arī terapija ir jāuzsāk rūpīgā medikā uzraudzībā un jāapsver 20 mg kā sākuma deva.

Primārs hiperaldosteronisms

Pacientiem ar primāru hiperaldosteronismu parasti nebūs atbildreakcijas uz antihipertensīvām zālēm, kas darbojas, nomācot renīna-angiotensīna sistēmu. Tādēļ Ipreziv lietošana šiem pacientiem nav ieteicama.

Hiperkaliēmija

Ņemot vērā pieredzi, kas gūta lietojot citas renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmu ietekmējošas zāles, Ipreziv lietošana vienlaicīgi ar kāliju aizturošiem diurētiskiem līdzekļiem, kāliju saturošiem uztura bagātinātājiem, kāliju saturošiem sāls aizstājējiem vai citām zālēm, kas var paaugstināt kālija līmeni (piem., heparīnu), hipertensīviem pacientiem var paaugstināties kālija līmenis serumā (skatīt apakšpunktu 4.5). Gados vecākiem pacientiem, pacientiem ar nieru mazspēju, pacientiem ar diabētu un/vai pacientiem ar citām blakusslimībām, ir paaugstināts hiperkaliēmijas risks, kas var kļūt letāla. Veiciet atbilstošu kālija līmeņa kontroli.

Aortas atveres un mitrālā vārstuļa stenoze, obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija

Īpaša piesardzība ir nepieciešama pacientiem ar aortas atveres vai mitrālā vārstuļa stenozi vai obstruktīvu hipertrofisku kardiomiopātiju (OHKM).

Grūtniecība

Grūtniecības laikā nav ieteicams sākt angiotensīna II receptoru antagonistu lietošanu. Pacientēm, kas plāno grūtniecību, līdzšinējā angiotensīna II receptoru antagonistu terapija jāmaina pret alternatīvu antihipertensīvu terapiju ar vispārātzītu drošuma raksturojumu lietošanai grūtniecības laikā, ja vien turpmāka angiotensīna II receptoru antagonistu lietošana netiek uzskatīta par būtisku. Tiklīdz ir

diagnosticēta grūtniecība, angiotensīna II receptoru antagonistu lietošana nekavējoties jāpārtrauc un, ja nepieciešams, jāsāk alternatīva terapija (skatīt apakšpunktus 4.3 un 4.6).

Litijs

Tāpat kā lietojot citus angiotensīna II receptoru antagonistus, litija kombinēšana ar Ipreziv nav ieteicama (skatīt apakšpunktu 4.5).

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Vienlaicīga lietošana nav ieteicama

Litijs

Ziņojumos ir minēta atgriezeniska litija seruma koncentrācijas paaugstināšanās un toksicitāte, vienlaicīgi lietojot litiju un angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitorus. Līdzīgs efekts iespējams, lietojot angiotensīna II receptoru antagonistus. Tā kā trūkst pieredzes par azilsartāna medoksomila lietošanu vienlaicīgi ar litiju, šo kombināciju izmantot nav ieteicams. Ja šāda kombinācija ir nepieciešama, ieteicams rūpīgi kontrolēt litija līmeni serumā.

Vienlaicīga lietošana, ievērojot piesardzību

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NSPL), ieskaitot selektīvos COX-2 inhibitorus, acetilsalicilskābi (> 3 g/dienā) un neselektīvos NSPL

Angiotensīna II antagonistus lietojot vienlaicīgi ar nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (tostarp, selektīviem COX-2 inhibitoriem, acetilsalicilskābi (> 3 g/dienā) un neselektīviem NSPL), antihipertensīvā iedarbība var pavājināties. Turklāt, angiotensīna II antagonistu lietošana vienlaicīgi ar NSPL var paaugstināt nieru darbības pasliktināšanās risku un kālija līmeni serumā. Tādēļ ieteicama adekvāta hidratācija un nieru darbības kontrole terapijas sākumā.

Kāliju aizturoši diurētiskie līdzekļi, kāliju saturoši uztura bagātinātāji, kāliju saturoši sāls aizstājēji un citas vielas, kas var paaugstināt kālija līmeni

Vienlaicīga kāliju aizturošu diurētisko līdzekļu, kāliju saturošu uztura bagātinātāju, kāliju saturošu sāls aizstājēju vai citu medikamentu (piemēram, heparīna) lietošana var paaugstināt kālija līmeni. Veiciet atbilstošu kālija līmeņa serumā kontroli (skatīt apakšpunktu 4.4).

Papildus informācija

Klīniskie dati liecina, ka renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde, lietojot kombinācijā ACE inhibitorus, angiotenzīna II receptoru blokatorus vai aliskirēnu, ir saistīta ar palielinātu tādu nevēlamo blakusparādību kā hipotensija, hiperkaliēmija un pavājināta nieru funkcija (ieskaitot akūtu nieru mazspēju) risku, salīdzinot ar vienu zāļu, kas ietekmē RAAS, lietošanu (skatīt 4.3., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Nav ziņots par klīniski būtisku mijiedarbību pētījumos, kuros azilsartāna medoksomils vai azilsartāns tika lietots vienlaicīgi ar amlodipīnu, antacīdiem līdzekļiem, hlortalidonu, digoksīnu, flukonazolu, gliburīdu, ketokonazolu, metformīnu un varfarīnu.

Gremošanas traktā estertāžu iedarbības rezultātā, un/vai absorbējoties, azilsartāna medoksomils tiek strauji hidrolizēts līdz aktīvajai daļai azilsartānam (apakšpunkts 5.2.). *In vitro* pētījumi parādīja, ka mijiedarbība, balstoties uz esterāzes kavēšanu, ir maz iespējama.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Grūtniecība

Angiotensīna II receptoru antagonistu lietošana grūtniecības pirmajā trimestrī nav ieteicama (skatīt apakšpunktu 4.4).

Angiotensīna II receptoru antagonistu lietošana grūtniecības otrajā un trešajā trimestrī ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktus 4.3 un 4.4).

Nav datu par Ipreziv lietošanu grūtniecēm. Pētījumos ar dzīvniekiem konstatēja reproduktīvo toksicitāti (skatīt apakšpunktu 5.3).

Epidemioloģiski pierādījumi par angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoru radītu teratogenitātes risku grūtniecības pirmajā trimestrī nav pārliecinoši. Tomēr nelielu riska pieaugumu nevar izslēgt. Lai gan par angiotensīna II receptoru antagonistu teratogēniskuma risku nav pieejami kontrolēti epidemioloģiski dati, šai zāļu grupai varētu būt līdzīgs risks. Pacientēm, kas plāno grūtniecību, līdzšinējā angiotensīna II receptoru antagonistu terapija jāmaina pret alternatīvu antihipertensīvu terapiju ar vispārātzītu drošuma raksturojumu lietošanai grūtniecības laikā, ja vien turpmāka angiotensīna II receptoru antagonistu lietošana netiek uzskatīta par būtisku. Tiklīdz ir diagnosticēta grūtniecība, angiotensīna II receptoru antagonistu lietošana nekavējoties jāpārtrauc un, ja nepieciešams, jāsāk alternatīva terapija.

Ir zināms, ka ārstēšana ar angiotensīna II receptoru antagonistiem otrā un trešā grūtniecības trimestra laikā izraisa fetotoksiskumu (pavājinātas nieru funkcijas, oligohidramniju, galvaskausa pārkaulošanās kavēšanu) un neonatālu toksiskumu (nieru mazspēju, hipotensiju, hiperkaliēmiju) (skatīt apakšpunktu 5.3).

Ja, sākot ar otro grūtniecības trimestri, paciente lietojusi angiotensīna II receptoru antagonistus, ieteicams veikt augļa nieru funkciju un galvaskausa ultraskaņas izmeklējumus.

Zīdaiņi, kuru mātes lietojušas angiotensīna II receptoru antagonistus, rūpīgi jāuzrauga hipotensijas riska dēļ (skatīt apakšpunktus 4.3 un 4.4).

Zīdīšanas periods

Sakarā ar informācijas trūkumu par Ipreziv lietošanu zīdīšanas laikā, Ipreziv nav rekomendējams zīdīšanas laikā un ieteicams piemeklēt alternatīvu ārstēšanu ar labāk zināmu drošības profilu, īpaši, ja tiek barots jaundzimušais vai priekšlaicīgi dzimis zīdaiņis.

Fertilitāte

Dati par Ipreziv ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav pieejami. Neklīniskie pētījumi neuzrādīja azilsartāna ietekmi uz žurku tēviņu un mātīšu fertilitāti (skatīt apakšpunktu 5.3).

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Ņemot vērā azilsartāna medoksomila farmakodinamiskās īpašības, ir sagaidāms, ka tā ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus varētu būt nenozīmīga. Tomēr, lietojot jebkuru antihipertensīvo līdzekli, jāņem vērā, ka laiku pa laikam var parādīties reibonis vai nogurums.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Drošības profila kopsavilkums

20, 40 un 80 mg Ipreziv devu lietošanas drošība ir vērtēta klīniskos pētījumos, kuros pacienti tika ārstēti līdz 56 nedēļām. Šajos klīniskajos pētījumos lielākā daļa ar Ipreziv terapiju saistīto nevēlamo blakusparādību bija vieglas vai vidēji smagas, un to vispārējais biežums bija līdzīgs ar placebo.

Visbiežāk sastopamā nevēlamā blakusparādība bija reibonis. Ippeziv nevēlamo blakusparādību biežums nebija atkarīgs no dzimuma, vecuma un rases.

Tabulā uzskaitītās nevēlamās blakusparādības

Tabulā zemāk atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un vēlamajiem terminiem ir uzskaitītas nevēlamās blakusparādības (40 mg un 80 mg devām), balstoties uz apkopotiem datiem. Tās ir sarindotas atbilstoši biežumam, izmantojot šādu principu: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $<1/10$); retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $<1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $<1/1\,000$); ļoti reti ($<1/10\,000$), ieskaitot atsevišķus ziņojumus. Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas sākot ar visnopietnāko no tām. Saskaņā ar ziņojumiem, ar Ippeziv 20 mg nevēlamās reakcijas vienā placebo kontrolētā pētījumā attīstījās tikpat bieži, kā ar 40 mg un 80 mg devām.

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Nevēlamā blakusparādība
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži	Reibonis
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Retāk	Hipotensija
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Bieži Retāk	Caureja Slikta dūša
Ādas un zemādas audu bojājumi	Retāk Reti	Izsitumi, nieze Angioedēma
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Retāk	Muskuļu spazmas
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Retāk	Nogurums Perifēra tūska
Izmeklējumi	Bieži Retāk	Paaugstināts kreatīna fosfokināzes līmenis asinīs Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs Paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs / hiperurikēmija

Atsevišķu nevēlamu blakusparādību apraksts

Ippeziv, lietojot kopā ar hlortalidonu, paaugstināta kreatinīna līmeņa asinīs un hipotensijas biežums pieauga no retāka līdz biežam.

Ippeziv, lietojot kopā ar amlodipīnu, perifēras tūskas biežums pieauga no retāka līdz biežam, taču bija mazāks, nekā lietojot amlodipīnu vienu pašu.

Izmeklējumi

Kreatinīna līmenis serumā

Randomizētos placebo kontrolētos monoterapijas pētījumos kreatinīna līmenis serumā pēc Ippeziv terapijas paaugstinājās līdzīgi bieži, kā lietojot placebo. Ippeziv lietojot vienlaicīgi ar diurētiskiem līdzekļiem, piemēram, hlortalidonu, kreatinīna līmenis paaugstinājās biežāk, kas atbilst novērotajam, lietojot citus angiotensīna II receptoru antagonistus un angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitorus. Kreatinīna līmeņa paaugstināšanās serumā, lietojot Ippeziv kopā ar diurētiskiem līdzekļiem, asociējās ar lielāku asinsspiediena pazemināšanos, nekā lietojot tikai vienas zāles. Daudzas no šīm paaugstināšanās epizodēm bija pārejošas un neprogresēja, pacientiem turpinot lietot zāles. Pēc terapijas pārtraukšanas lielākā daļa no paaugstināšanās epizodēm, kas nebija beigušās terapijas laikā, bija atgriezeniskas, un lielākajai daļai pacientu kreatinīna līmenis atgriezās izejas līmenī vai tuvu tam.

Urīnskābe

Ippeziv gadījumā tika konstatēta neliela vidējā urīnskābes līmeņa paaugstināšanās serumā (10,8 $\mu\text{mol/l}$), salīdzinot ar placebo (4,3 $\mu\text{mol/l}$).

Hemoglobīns un hematokrīts

Placebo kontrolētos monoterapijas pētījumos tika konstatēta neliela hemoglobīna un hematokrīta līmeņa pazemināšanās (vidēji attiecīgi par 3 g/l un 1 tilpumprocentu). Šāda iedarbība ir konstatēta arī citiem renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas inhibitoriem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.**

4.9 Pārdozēšana

Simptomi

Ņemot vērā farmakoloģiskās īpašības, pārdozēšanas galvenā izpausme visticamāk būs simptomātiska hipotensija un reibonis. Kontrolētos klīniskos pētījumos ar veseliem indivīdiem pētījuma dalībnieki septiņas dienas saņēma līdz 320 mg Ipreziv reizi dienā, un devas tika panestas labi.

Rīcība

Ja attīstās simptomātiska hipotensija, jāuzsāk balstterapija un jākontrolē dzīvībai svarīgie rādītāji.

Azilsartānu nevar izvadīt no organisma ar hemodialīzes palīdzību.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Angiotensīna II antagonisti, monopreparāti
ATĶ kods: C09CA09

Darbības mehānisms un farmakodinamiskā iedarbība

Azilsartāna medoksomils ir perorāli aktīvās pirmzāles, kas tiek strauji pārvērstas aktīvajā daļā azilsartānā, kurš selektīvi pret darbojas angiotensīna II iedarbībai, bloķējot tā piesaistīšanos AT₁ receptoriem dažādos audos (skatīt apakšpunktu 5.2). Angiotensīns II ir būtiski svarīgs asinsspiedienu paaugstinošs renīna-angiotensīna sistēmas aģents, kas veicina vazokonstrikciju, stimulē aldosterona sintēzi un izdalīšanos, veicina sirds darbību un nātrija reabsorbciju nierēs.

AT₁ receptoru blokāde inhibē angiotensīna II atgriezenisko negatīvo regulatoro ietekmi uz renīna sekrēciju, taču rezultātā iegūtais plazmā esošā renīna aktivitātes pieaugums un cirkulējošā angiotensīna II līmeņa paaugstināšanās nepārmāc azilsartāna antihipertensīvo iedarbību.

Esenciāla hipertensija

Septiņos dubultaklos kontrolētos pētījumos tika izvērtēts 5941 pacients (3672 pacienti saņēma Ipreziv, 801 placebo un 1468 – aktīvas salīdzinājuma zāles). Šajos septiņos pētījumos 51% pacientu bija vīrieši, un 26% bija 65 gadus veci un vecāki (5% ≥ 75 gadiem) cilvēki; 67% bija baltās, bet 19% - melnās rases pārstāvji.

Ipreziv tika salīdzināts ar placeboun aktīvām salīdzinājuma zālēm divos randomizētos, dubultaklos sešu nedēļu ilgos pētījumos. Zemākesošajā tabulā parādīta abos pētījumos novērotā asinsspiediena pazemināšanās salīdzinājumā ar placebo, balstoties uz vidējo 24 stundu asinsspiedienu ambulatorajā asinsspiediena monitorēšanā (AASM) un asinsspiediena mērījumiem klīnikā pirms kārtējās devas. Papildus tam Ipreziv 80 mg SAS pazemināja ievērojami vairāk, nekā augstākās apstiprinātās olmesartāna medoksomila un valsartāna devas.

	Placebo	Ipreziv 20 mg	Ipreziv 40 mg#	Ipreziv 80 mg#	OLM-M 40 mg#	Valsartāns 320 mg#
Primārais mērķis: 24 stundu vidējais SAS: MK vidējās izmaiņas no izejas līmeņa (IL) līdz 6. nedēļai (mm Hg)						
Pētījums Nr. 1						
Izmaiņas, salīdzinot ar IL	-1.4	-12.2 *	-13.5 *	-14.6 *†	-12.6	-
Pētījums Nr. 2						
Izmaiņas, salīdzinot ar IL	-0.3	-	-13.4 *	-14.5 *†	-12.0	-10.2
Galvenais sekundārais mērķis: Klīniskais SAS: MKM vidējās izmaiņas no izejas līmeņa (IL) līdz 6. nedēļai (mm Hg) (pēdējais iepriekš veiktais novērojums)						
Pētījums Nr. 1						
Izmaiņas, salīdzinot ar IL	-2.1	-14.3 *	-14.5 *	-17.6 *	-14.9	-
Pētījums Nr. 2						
Izmaiņas, salīdzinot ar IL	-1.8	-	-16.4 *†	-16.7 *†	-13.2	-11.3

OLM-M = olmesartāna medoksomils, MKM = mazāko kvadrātu metode

* Būtiska atšķirība no placebo 0,05 līmenī pakāpeniskās analīzes ietvaros

† Būtiska atšķirība no salīdzinājuma zālēm 0,05 līmenī pakāpeniskās analīzes ietvaros

Maksimālā deva pētījumā Nr. 2. Devas otrajā nedēļā tika titrētas no 20 mg uz 40 mg un no 40 uz 80 mg Ipreziv, kā arī no 20 uz 40 mg olmesartāna medoksomilam, un no 160 uz 320 mg valsartānam

Šajos divos pētījumos klīniski nozīmīgas un biežāk sastopamas nevēlamas blakusparādības bija reibonis, galvassāpes un dislipidēmija. Ar Ipreziv, olmesartāna medoksomilu un valsartānu novērotā reiboņa incidence bija attiecīgi 3,0%, 3,3% un 1,8%, galvassāpes 4,8%, 5,5% un 7,6%, bet dislipidēmija – 3,5%, 2,4% un 1,1%.

Pētījumos ar aktīvajām salīdzinājuma zālēm valsartānu vai ramiprilu, Ipreziv asinsspiedienu pazeminošais efekts saglabājās ilgtermiņa ārstēšanas laikā. Edabri lietotājiem klepus (1,2%) tika konstatēts retāk, nekā ramiprila lietotājiem (8,2%).

Ipreziv antihipertensīvais efekts izpaudās zāļu lietošanas pirmo divu nedēļu laikā, pilnu efektu sasniedzot četru nedēļu laikā. Ipreziv asinsspiedienu pazeminošais efekts saglabājās arī zāļu lietošanas 24 stundu intervālos. Placebo koriģētā minimālā SAS un DAS attiecība pret maksimālo bija apmēram 80% vai lielāka.

Pēc sešu mēnešu terapijas, pēkšņi pārtraucot Ipreziv lietošanu, atsitiena hipertensija netika novērota.

Vispārējas drošības un efektivitātes atšķirības starp gados vecākiem un jaunākiem pacientiem netika novērotas, taču gados vecākiem cilvēkiem nevar izslēgt paaugstinātu jutību pret asinsspiedienu pazeminošo iedarbību (skatīt apakšpunktu 4.2). Tāpat kā citu angiotensīna II receptoru antagonistu un angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoru gadījumā, antihipertensīvais efekts melnās rases pacientiem bija mazāks (parasti zema renīna populācija).

Ipreziv 40 vai 80 mg lietošana vienlaicīgi ar kalcija kanālu blokatoru (amlodipīnu) vai tiazīdu grupas diurētisku līdzekli (hlortalidonu) asinsspiedienu pazemināja vairāk, nekā otrs antihipertensīvais līdzeklis viens pats. No devas atkarīgas nevēlamas blakusparādības, ieskaitot reiboni, hipotensiju un kreatinīna līmeņa paaugstināšanos serumā, bija biežāk sastopamas, Ipreziv lietojot kopā ar diurētisko līdzekli, nekā lietojot Ipreziv vienu pašu, savukārt hipokaliēmija bija retāk sastopama, nekā lietojot diurētisku līdzekli vienu pašu.

Ipreziv labvēlīga ietekme uz mirstību, kardiovaskulārām saslimšanām un mērķa orgānu bojājumiem šobrīd nav zināma.

Ietekme uz sirds repolarizāciju

Tika veikts rūpīgs QT/QTc pētījums, lai noteiktu Ipreziv spēju pagarināt veselu cilvēku QT/QTc intervālu. QT/QTc pagarināšanās, lietojot 320 mg Ipreziv, netika konstatēta.

Pediatrikā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra ir atlikusi prasību iesniegt hipertensijas pētījumu rezultātus, kas iegūti lietojot Ipreziv vienā vai vairākās pediatrikās populācijas apakšgrupā (skatīt apakšpunktu 4.2 par lietošanu pediatrijā).

Papildus informācija

Divos lielos nejaušinātos, kontrolētos klīniskajos pētījumos ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - klīniskais pētījums par telmisartāna monoterapijas vai kombinācijas ar ramiprilu ietekmi uz vispārējiem mērķa kritērijiem) un VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes - klīniskais pētījums par nefropātiju gados vecākiem pacientiem ar diabētu) tika pētīta AKE inhibitoru lietošana kombinācijā ar angiotenzīna II receptoru blokatoriem.

ONTARGET pētījumā piedalījās pacienti, kuriem anamnēzē ir sirds-asinsvadu sistēmas vai cerebrovaskulāra slimība, vai 2. tipa cukura diabēts ar pierādījumiem par mērķorgāna bojājumu. VA NEPHRON-D pētījumā piedalījās pacienti ar 2. tipa cukura diabētu un diabētisku nefropātiju. Šajos pētījumos nenovēroja nozīmīgu un labvēlīgu ietekmi uz nieru un/vai sirds-asinsvadu sistēmas iznākumiem un mirstību, savukārt novēroja palielinātu hiperkaliēmijas, akūtu nieru bojājumu un/vai hipotensijas rašanās risku, salīdzinot ar monoterapiju. Ņemot vērā šo zāļu līdzīgās farmakodinamiskās īpašības, šie rezultāti attiecināmi arī uz citiem AKE inhibitoriem un angiotenzīna II receptoru blokatoriem.

Tādēļ AKE inhibitorus un angiotenzīna II receptoru blokatorus nedrīkst vienlaicīgi lietot pacientiem ar diabētisku nefropātiju.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints - aliskirēna klīniskais pētījums pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, lietojot sirds-asinsvadu un nieru slimības mērķa kritērijus) bija pētījums, kurā tika pētīts ieguvums no aliskirēna pievienošanas papildus standarta ārstēšanai ar AKE inhibitoru vai angiotenzīna II receptoru blokatoru pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un hronisku nieru slimību, sirds-asinsvadu sistēmas slimību vai abām šīm slimībām kopā. Pētījums tika priekšlaicīgi pārtraukts palielināta nevēlamu iznākumu riska dēļ. Aliskirēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, skaitliski biežāk novēroja kardiovaskulāras nāves un insulta gadījumus, un aliskirēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, biežāk ziņoja par nevēlamām blakusparādībām un interesējošām nopietnām nevēlamām blakusparādībām (hiperkaliēmiju, hipotensiju un nieru darbības traucējumiem).

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Pēc perorālas lietošanas azilsartāna medoksomils gremošanas traktā un/vai absorbējoties tiek strauji hidrolizēts līdz aktīvajai daļai azilsartānam. Balstoties uz *in vitro* pētījumiem, karboksimetilēnbutenolidāze ir iesaistīta hidrolīzē zarnās un aknās. Papildus tam, plazmas estarāzes ir iesaistītas azilsartāna medoksomila hidrolizēšanā līdz azilsartānam.

Absorbcija

Ņemot vērā azilsartāna līmeni plazmā, azilsartāna medoksomila aptuvenā absolūtā bioloģiskā pieejamība ir apmēram 60%. Pēc azilsartāna medoksomila perorālas ieņemšanas azilsartāna maksimālā (C_{max}) koncentrācija plazmā tiek sasniegta 1,5-3 stundu laikā. Uzturs neietekmē azilsartāna bioloģisko pieejamību (skatīt apakšpunktu 4.2).

Sadalījums

Azilsartāna sadalījuma tilpums ir apmēram 16 litri. Azilsartāns intensīvi piesaistās plazmas proteīniem (> 99%), galvenokārt seruma albumīniem. Piesaistīšanās proteīniem ir konstanta tādās azilsartāna koncentrācijās plazmā, kas ievērojami pārsniedz ar ieteicamajām devām sasniegtās.

Biotransformācija

Azilsartāns tiek metabolizēts divos primāros metabolītos. Svarīgākais metabolīts, tā sauktais M-II, plazmā veidojas O-dealkilācijas ceļā, bet mazāk svarīgais metabolīts, tā sauktais M-I, veidojas dekarboksilācijas ceļā. Svarīgākā un mazāk svarīgā metabolītu sistēmiskā iedarbība uz cilvēkiem bija attiecīgi apmēram 50% un mazāk kā 1% no azilsartāna iedarbības. M-I un M-II nepastiprina Iprezīv farmakoloģisko aktivitāti. Galvenais azilsartāna metabolismā iesaistītais enzīms ir CYP2C9.

Eliminācija

Perorāli ievadot ar ¹⁴C-iezīmētu azilsartāna medoksomilu, apmēram 55% radioaktīvo komponentu tika izdalīts fēcēs, bet apmēram 42% - urīnā; 15% devas izdalījās ar urīnu kā azilsartāns. Azilsartāna eliminācijas pusperiods ir apmēram 11 stundas un nieru klīrenss ir apmēram 2,3 ml/min. Azilsartāna līdzsvara koncentrācija plazmā tiek sasniegta piecu dienu laikā, un atkārtoti ievadot devas reizi dienā, azilsartāns plazmā neuzkrājas.

Linearitāte/nelinearitāte

Azilsartāna medoksomila sastāvā esošā azilsartāna devu proporcionalitāte iedarbībai tika apstiprināta devām no 20 mg līdz 320 mg gan pēc vienas, gan vairāku devu ievadīšanas.

Specifiskas pacientu grupas

Pediatriskā populācija

Azilsartāna farmakokinētika bērniem, kas ir jaunāki par 18 gadiem, nav pētīta.

Gados vecāki cilvēki

Azilsartāna farmakokinētika gados jauniem pacientiem (vecumā no 18-45 gadiem) būtiski neatšķiras no gados vecākiem pacientiem (vecumā no 65-85 gadiem).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem azilsartāna kopējā iedarbība (AUC) pastiprinājās par +30%, +25% un +95%. Pacientiem ar terminālu nieru slimību, kam tika veikta dialīze, pastiprināšanās (+5%) netika konstatēta. Tomēr nav klīniskās pieredzes pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem un terminālu nieru slimību (skatīt apakšpunktu 4.2). Hemodialīze azilsartānu no sistēmiskās cirkulācijas neizvada.

Aknu darbības traucējumi

Azilsartāna iedarbība uz pacientiem ar viegliem (Child-Pugh A) un vidēji smagiem (Child-Pugh B) aknu darbības traucējumiem, Iprezīv lietojot līdz piecām dienām ilgi, nedaudz pastiprinājās (AUC palielinājās par 1,3 līdz 1,6 reizēm (skatīt apakšpunktu 4.2)). Iprezīv iedarbība uz pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav pētīta.

Dzimums

Azilsartāna farmakokinētika vīriešiem un sievietēm būtiski neatšķiras. Deva atkarībā no dzimuma nav jāpielāgo.

Rase

Azilsartāna farmakokinētika melnās un baltās rases pārstāvjiem būtiski neatšķiras. Deva atkarībā no rases nav jāpielāgo.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Preklīniskajos drošības pētījumos tika izvērtēta azilsartāna medoksomila un M-II, svarīgākā cilvēka metabolīta, atkārtotu devu toksicitāte, reproduktīvā toksicitāte, mutagenitāte un kancerogenitāte.

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos, devas, kuru iedarbība atbilda klīniskajam terapeitiskajam intervālam, pasliktināja eritrocītu parametrus, izraisīja izmaiņas nierēs un nieru hemodinamikā, kā arī paaugstināja kālija līmeni normotensīvu dzīvnieku serumā. Šī iedarbība, ko novērsa fizioloģiskā šķīduma papildus ievadīšana perorāli, hipertensijas ārstēšanu klīniski būtiski neietekmēja.

Žurkām un suņiem tika novērota pastiprināta plazmā esošā renīna aktivitāte un nieru jukstaglomerulāro šūnu hipertrofija/hiperplāzija. Šādu izmaiņu, kas ir raksturīgas arī angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem un citiem angiotensīna II receptoru antagonistiem, ietekme, nebija klīniski nozīmīga.

Azilsartāns un M-II šķērsoja placentu un tika konstatēti grūsnu žurku augļos, kā arī zīdošu žurku pienā. Reproduktīvās toksicitātes pētījumos ietekme uz tēviņu vai mātīšu fertilitāti netika konstatēta. Pierādījumu teratogēnai iedarbībai nav, taču pētījumi ar dzīvniekiem uzrādīja zināmu kaitīgu iedarbību uz pēcnācēju postnatālo attīstību kā zemāka ķermeņa masa, viegla fiziskās attīstības aizture (aizkavēta priekšzobu šķilšanās, ausu pacelšanās, acu atvēršanās) un augstāka mirstība.

Azilsartāns un M-II *in vitro* pētījumos neuzrādīja mutagēnu un būtisku klastogēnu aktivitāti, un nav iegūti pierādījumi kancerogēnai iedarbībai uz žurkām un pelēm.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Mannīts (E 421)
Fumārskābe (E 297)
Nātrija hidroksīds
Hidroksipropilceluloze (E 463)
Kroskarmelozes nātrija sāls
Mikrokristāliskā celuloze (E 460)
Magnija stearāts (E 572)

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no gaismas un mitruma.
Zālēm nav nepieciešami īpaši temperatūras uzglabāšanas apstākļi.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Kastītes ar alumīnija blistera plāksnītēm kopā ar desikantiem.

Iepakojumu izmēri:

Vienā blistera plāksnītē ir vai nu 14 tabletes vai 15 tabletes.

14, 28, 30, 56, 90 vai 98 tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

Neizlietotās zāles vai izlietotos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dānija

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

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

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREGISTRĀCIJAS DATUMS

7. decembris 2011

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PARSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

PIELIKUMS II

- A. RAŽOTĀJS(-I), KURŠ(-I) ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KURŠ(-I) ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Takeda Ireland Ltd.
Bray Business Park
Kilruddery
County Wicklow
Īrija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi atbilstoši Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstam (*EURD* sarakstam), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un publicēts Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PADZ un atjaunotā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

PIELIKUMS III

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

A. MARKĒJUMA TEKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kastīte

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ipreziv 20 mg tabletes
azilsartan medoxomil

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra tablete satur 20 mg azilsartāna medoksomila kālija sāls formā.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14 tabletes
28 tabletes
30 tabletes
56 tabletes
90 tabletes
98 tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Perorālai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no gaismas un mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dānija

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Ippeziv 20 mg

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**Blistera plāksnīte****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Ipreziv 20 mg tabletes
azilsartan medoxomil

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Takeda Logo

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kastīte

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ipreziv 40 mg tabletes
azilsartan medoxomil

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra tablete satur 40 mg azilsartāna medoksomila kālija sāls formā.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14 tabletes
28 tabletes
30 tabletes
56 tabletes
90 tabletes
98 tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Perorālai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no gaismas un mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dānija

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Ippeziv 40 mg

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**Blistera plāksnīte****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Ipreziv 40 mg tabletes
azilsartan medoxomil

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Takeda Logo

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kastīte

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ipreziv 80 mg tabletes
azilsartan medoxomil

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra tablete satur 80 mg azilsartāna medoksomila kālija sāls formā.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14 tabletes
28 tabletes
30 tabletes
56 tabletes
90 tabletes
98 tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Perorālai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no gaismas un mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dānija

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Ippeziv 80 mg

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

Blistera plāksnīte

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ipreziv 80 mg tabletes
azilsartan medoxomil

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Takeda Logo

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

IPREZIV 20 MG TABLETES

IPREZIV 40 MG TABLETES

IPREZIV 80 MG TABLETES

azilsartan medoxomil

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Ipreziv un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Ipreziv lietošanas
3. Kā lietot Ipreziv
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Ipreziv
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. KAS IR IPREZIV UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

Ipreziv satur aktīvo vielu – azilsartāna medoksomilu, kas pieder pie zāļu grupas, ko sauc par angiotensīna-II receptoru antagonistiem (AIIA). Angiotensīns II ir viela, kas dabiski veidojas organismā un izraisa asinsvadu sašaurināšanos, tādējādi paaugstinot asinsspiedienu. Ipreziv bloķē šo iedarbību, ļaujot asinsvadiem atslābt, kas veicina asinsspiediena pazemināšanos.

Šīs zāles lieto, lai ārstētu paaugstinātu asinsspiediena (esenciālu hipertensiju) pieaugušiem pacientiem (vecākiem par 18 gadiem).

2. KAS JUMS JĀZINA PIRMS IPREZIV LIETOŠANAS

Nelietojiet Ipreziv šādos gadījumos

- ja Jums ir **alerģija** (paaugstināta jutība) pret azilsartāna medoksomilu vai kādu citu Ipreziv sastāvdaļu (skatīt apakšpunktu 6).
- **ja esat grūtniece vairāk nekā 3 mēnešus.** (Labāk izvairīties no Ipreziv lietošanas arī grūtniecības sākumā – skatīt sadaļu par grūtniecību).
- ja Jums ir cukura diabēts vai nieru darbības traucējumi un Jūs tiekat ārstēts ar **aliskirēnu** saturošām zālēm, ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Ipreziv lietošanas un Ipreziv lietošanas laikā pastāstiet ārstam, ja:

- Jums ir nieru problēmas;
- Jums tiek veikta dialīze vai arī nesen ir pārstādīta niere;
- Jums ir smaga aknu slimība;
- Jums ir sirds problēmas (ieskaitot sirds mazspēju, nesenu sirdslēkmi);

- Jums jebkad ir bijis insults;
- Jums ir zems asinsspiediens vai arī Jūs jūtaties apreibis vai tuvu ģībonim;
- Jums ir vemšana, nesen bijusi smaga vemšana, vai arī Jums ir caureja;
- Jums ir paaugstināts kālija līmenis asinīs;
- Jums ir virsnieru slimība – primārs hiperaldosteronisms;
- Jums ir teikts, ka Jums ir sirds vārstuļu sašaurināšanās (aortas atveres vai mitrālā vārstuļa stenoze) vai arī, ka Jūsu sirds muskuļa biezums ir patoloģiski palielināts (obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija);
- Jūs lietojat kādas no turpmāk minētajām zālēm, ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai:
 - o AKE inhibitoru (piemēram, enalaprilu, lizinoprilu, ramiprilu), it īpaši, ja Jums ir ar diabētu saistīti nieru darbības traucējumi;
 - o aliskirēnu.

Jūsu ārsts var regulāri pārbaudīt Jūsu nieru funkcijas, asinsspiedienu un elektrolītu (piemēram, kālija) līmeni asinīs.

Skatīt arī informāciju apakšpunktā „Nelietojiet Ipreziv šādos gadījumos”

Jums jāpastāsta savam ārstam, ja domājat, ka Jums ir (vai varētu būt) iestājusies grūtniecība. Ipreziv nav ieteicams grūtniecības sākumā un to NEDRĪKST lietot pēc trešā grūtniecības mēneša, jo tas var radīt nopietnu kaitējumu Jūsu bērnam, ja to lietojat pēc trešā grūtniecības mēneša (skatīt apakšpunktu par grūtniecību).

Tāpat kā citi angiotensīna II receptoru antagonisti, azilsartāns melnās rases pārstāvjiem asinsspiedienu, iespējams, pazemina mazāk efektīvi.

Bērni un pusaudži

Pieredzes par Ipreziv lietošanu bērniem un pusaudžiem, kas ir jaunāki par 18 gadiem, nav. Tādēļ Ipreziv nedrīkst dot bērniem un pusaudžiem.

Citas zāles un Ipreziv

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Ipreziv var ietekmēt dažu citu zāļu iedarbību un dažas zāles var ietekmēt Ipreziv iedarbību.

Īpaši svarīgi ir pastāstīt ārstam, ja lietojat kādas no sekojošajām zālēm:

- litiju (zāles garīgās veselības problēmu ārstēšanai);
- nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus (NSPL), piemēram, ibuprofēnu, diklofenaku vai celekoksību (zāles, kas mazina sāpes un iekaisumu);
- aspirīnu (acetilsalicilskābi), ja to lietojat vairāk par 3 g dienā (zāles, kas mazina sāpes un iekaisumu);
- zāles, kas paaugstina kālija līmeni asinīs, tai skaitā kāliju saturošus uztura bagātinātājus, kāliju aizturošas zāles (atsevišķi „urīndzenošie līdzekļi”) un kāliju saturošus sāls aizstājējus;
- heparīnu (zāles asiņu šķīdināšanai);
- diurētiskus (urīndzenošas tabletes);
- aliskirēnu vai citas zāles, kas palīdz pazemināt Jūsu asinsspiedienu (angiotensīna konvertējošā enzīma inhibitoru vai angiotensīna II receptoru blokatoru, piemēram, enalaprilu, lizinoprilu, ramiprilu vai valsartānu, telmisartānu, irbesartānu).

Jūsu ārstam var būt nepieciešams mainīt Jūsu devu un/vai ievērot citus piesardzības pasākumus:

Ja Jūs lietojat AKE inhibitoru vai aliskirēnu (skatīt arī informāciju apakšpunktā „Nelietojiet Ipreziv šādos gadījumos” un „Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”)

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Grūtniecība

Jums jāpastāsta savam ārstam, ja domājat, ka Jums ir (vai varētu būt) iestājusies grūtniecība. Visticamāk, ārsts Jums ieteiks pārtraukt Ipreziv lietošanu jau pirms grūtniecības iestāšanās vai tiklīdz grūtniecība ir iestājusies un aizvietot Ipreziv ar citām zālēm. Ipreziv nav ieteicams grūtniecības sākumā un to NEDRĪKST lietot pēc trešā grūtniecības mēneša, jo tas var radīt nopietnu kaitējumu Jūsu bērnam, ja to lietojat pēc trešā grūtniecības mēneša.

Zīdīšanas periods

Pastāstiet ārstam, ja barojat bērnu ar krūti vai gatavojaties to darīt. Ipreziv lietošana nav ieteicama mātēm, kas baro bērnu ar krūti un Jūsu ārsts piemeklēs Jums citas zāles, ja vēlaties barot bērnu ar krūti, īpaši, ja Jūsu bērns ir jaundzimušais vai priekšlaicīgi dzimis zīdains.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ipreziv ietekme uz transportlīdzekļu vadīšanu vai mehānisku apkalpošanu ir maz ticama. Tomēr daži cilvēki, lietojot Ipreziv, var justies noguruši vai apreibuši, un ja tā notiek ar Jums, nevadiet transportlīdzekli un neapkalpoiet mehānismus.

3. KĀ LIETOT IPREZIV

Vienmēr lietojiet Ipreziv tieši tā, kā ārsts Jums stāstījis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam. Ir svarīgi lietot Ipreziv katru dienu.

Ipreziv ir paredzēts iekšķīgai lietošanai. Tabletes jānorij, uzdzerot daudz ūdens.

Jūs varat lietot Ipreziv kopā ar ēdienu vai atsevišķi.

- Parasti sākuma deva ir 40 mg reizi dienā; Jūsu ārsts šo devu var palielināt līdz maksimāli 80 mg reizi dienā, atkarībā no asinsspiediena atbildes reakcijas..
- Gados ļoti veciem cilvēkiem (75 gadi un vairāk) ārsts var ieteikt zemāku sākuma devu, tas ir 20 mg reizi dienā.
- Ja Jums ir viegla līdz vidēji smaga aknu slimība, Jūsu ārsts var ieteikt zemāku sākuma devu, tas ir 20 mg reizi dienā.
- Pacientiem, kas nesen ir zaudējuši ķermeņa šķidrumus, piemēram, vemšanas vai caurejas dēļ, vai, lietojot urīndzenošus līdzekļus, ārsts var ieteikt zemāku sākuma devu, tas ir 20 mg reizi dienā.
- Ja Jums ir citas blakus saslimšanas, tādas kā smaga nieru slimība vai sirds mazspēja, Jūsu ārsts noteiks piemērotāko sākuma devu.

Jūsu asinsspiediena pazemināšanos varēs konstatēt divu nedēļu laikā no ārstēšanas sākuma, un pilns atbilstošās devas efekts tiks novērots pēc 4 nedēļām.

Ja esat lietojis Ipreziv vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis par daudz tablešu, vai arī Jūsu zāles ir lietojis kāds cits, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu. Jūs varat just nespēku vai reiboni, ja esat lietojis vairāk zāļu, nekā noteikts.

Ja esat aizmirsis lietot Ipreziv

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Vienkārši lietojiet nākamo devu parastajā laikā.

Ja Jūs pārtraucat lietot Ipreziv

Ja pārtraucat lietot Ipreziv, Jūsu asinsspiediens var atkal paaugstināties. Tādēļ nepārtrauciet lietot Ipreziv, pirms aprunāties ar savu ārstu par alternatīvām terapijas iespējām.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautāiet savam ārstam vai farmaceitam.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā citas zāles, Ippeziv var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

PĀRTRAUCIET lietot Ippeziv un nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību, ja Jums ir kāda no sekojošajām alerģiskajām reakcijām, kuras ir sastopamas reti (mazāk kā 1 no 1000 cilvēkiem):

- apgrūtināta elpošana vai rīšana, vai sejas, lūpu, mēles un/vai rīkles tūska (angioedēma);
- adas nieze ar piepaceltiem izsitumiem.

Citas iespējamās blakusparādības ir:

Bieži sastopamas blakusparādības, kas attīstās mazāk nekā 1 no 10 cilvēkiem:

- reibonis;
- caureja;
- paaugstināts kreatīna fosfokināzes līmenis asinīs (kas liecina par muskuļu bojājumiem).

Retāk sastopamas blakusparādības, kas attīstās mazāk nekā 1 no 100 cilvēkiem:

- zems asinsspiediens, kas var likt justies nespēcīgam vai apreibušam;
- nogurums;
- plaukstu, potīšu vai pēdu pietūkums (perifēra tūska);
- ādas izsitumi un nieze;
- slikta dūša;
- muskuļu spazmas;
- paaugstināts seruma kreatinīna līmenis asinīs (nieru darbības indikators);
- paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs (nieru darbības indikators).

Reti sastopamas blakusparādības, kas attīstās mazāk nekā 1 no 1000 cilvēkiem:

- izmaiņas asins analīžu rezultātos, ieskaitot pazeminātu proteīna (hemoglobīna) līmeni eritrocītos.

Ja Ippeziv ieņem kopā ar hlortalidonu (urīndzenošu tableti), asinīs bieži (mazāk nekā 1 no 10 lietotājiem) konstatēti augstāki noteiktu ķīmisko vielu, kas liecina par nieru darbību (piemēram, kreatinīna), līmeņi, un bieži attīstās arī zems asinsspiediens.

Plaukstu, potīšu un pēdu pietūkums ir sastopams biežāk (mazāk nekā 1 no 10 lietotājiem), ja Ippeziv lieto ar amlodipīnu (kalcija kanālu blokatoru hipertensijas ārstēšanai), nekā tad, ja Ippeziv lieto vienu pašu (mazāk nekā 1 no 100 lietotājiem). Šādas reakcijas biežums ir lielāks, ja amlodipīns tiek lietots viens pats.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju**. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. KĀ UZGLABĀT IPPEZIV

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Nelietot Ippeziv pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc Derīgs līdz. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt Ippeziv oriģinālā iepakojumā. Sargāt no gaismas un mitruma.

Zālēm nav nepieciešami īpaši temperatūras uzglabāšanas apstākļi.

Zāles nedrīkst izmest kopā ar sadzīves atkritumiem vai kanalizācijā. Vaicājiēt farmaceitam par nevajadzīgo zāļu likvidēšanu. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtnējo vidi.

6. IEPAKOJUMA SATURS UN CITA INFORMĀCIJA

Ko Ipreziv satur

- **Aktīvā viela** ir azilsartāna medoksomils (kālija sāls formā) pa 20 mg, 40 mg vai 80 mg.
- **Citas sastāvdaļas** ir mannīts, fumārskābe, nātrija hidroksīds, hidroksipropilceluloze, kroskarmeloze nātrija sāls, mikrokristāliskā celuloze un magnija stearāts.

Ipreziv ārējais izskats un iepakojums

Ipreziv ir baltas, apaļas formas tabletes ar iespiestu “ASL” vienā pusē un “20”, “40” vai “80” otrā pusē.

Ipreziv ir pieejams blistera plāksnītēs, katrā blistera plāksnītē ir vai nu 14 tabletes vai 15 tabletes un plāksnītes ir iesaiņotas kastītēs pa:

- 14, 28, 30, 56, 90 vai 98 tabletēm, kas satur 20 mg
- 14, 28, 30, 56, 90 vai 98 tabletēm, kas satur 40 mg
- 14, 28, 30, 56, 90 vai 98 tabletēm, kas satur 80 mg

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

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

Ražotājs:

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

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi akceptēta {MM/GGGG}

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<http://www.ema.europa.eu>