

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ipreziv 20 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 20 mg azylsartanu medoksomilu (w postaci soli potasowej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Białe lub prawie białe okrągłe tabletki o średnicy 6,0 mm z wygrawerowanym „ASL” na jednej stronie i „20” na drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Ipreziv jest wskazany do leczenia samoistnego nadciśnienia tętniczego u osób dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka początkowa wynosi 40 mg jeden raz na dobę. W przypadku pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli ciśnienia krwi po podaniu mniejszej dawki, dawkę można zwiększyć maksymalnie do 80 mg.

Prawie maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe produktu uzyskuje się w ciągu 2 tygodni, natomiast maksymalne działanie w przeciągu 4 tygodni.

Jeżeli ciśnienie krwi nie jest odpowiednio kontrolowane produktem leczniczym Ipreziv w monoterapii, dodatkowy spadek ciśnienia krwi można uzyskać po podaniu produktu leczniczego Ipreziv w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, w tym lekami moczopędnymi (jak np. chlortalidonem i hydrochlorotiazydem) oraz blokerami kanału wapniowego (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

Szczególne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

Nie jest konieczne dostosowanie dawki początkowej produktu leczniczego Ipreziv u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2), jednakże, u pacjentów w bardzo podeszłym wieku (≥ 75 lat), u

których istnieje ryzyko wystąpienia niedociśnienia, należy rozważyć rozpoczęcie leczenia od dawki 20 mg.

Zaburzenia czynności nerek

Należy zachować ostrożność u pacjentów z nadciśnieniem i ciężką niewydolnością nerek lub w terminalnej fazie niewydolności nerek, ponieważ nie ma doświadczenia odnośnie stosowania produktu leczniczego Ipreziv u tych pacjentów (patrz punkt 4.4 i 5.2). Azylsartanu nie można usunąć z krążenia ogólnoustrojowego metodą hemodializy.

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodną i umiarkowaną niewydolnością nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Produktu leczniczego Ipreziv nie badano u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby i dlatego jego stosowanie nie jest zalecane w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.4 i 5.2).

Ze względu na ograniczoną ilość dostępnych danych odnośnie stosowania produktu leczniczego Ipreziv u pacjentów z łagodną i umiarkowaną niewydolnością wątroby zaleca się ściśle monitorowanie i rozważenie rozpoczęcie leczenia od dawki 20 mg (patrz punkt 5.2).

Zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej

U pacjentów, u których może wystąpić zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej lub niedobór soli (np. pacjenci, u których występują wymioty, biegunki lub którzy przyjmują wysokie dawki leków moczopędnych), produkt leczniczy Ipreziv należy początkowo podawać pod ścisłym nadzorem medycznym i rozważyć rozpoczęcie leczenia od dawki 20 mg (patrz punkt 4.4).

Niewydolność serca

Należy zachować ostrożność u pacjentów z nadciśnieniem i z zastoinową niewydolnością serca, ponieważ nie ma doświadczenia stosowania produktu leczniczego Ipreziv u tych pacjentów (patrz punkt 4.4).

Rasa czarna

Dostosowanie dawki nie jest wymagane u osób rasy czarnej, ale obserwowano mniejsze obniżenie ciśnienia krwi w porównaniu z osobami należącymi do rasy czarnej (patrz punkt 5.1). Ogólnie, takie zjawisko występuje również w przypadku innych antagonistów receptora angiotensyny II (AT₁) i inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę. Tym samym u pacjentów rasy czarnej częściej może zachodzić potrzeba zwiększenia dawki produktu leczniczego Ipreziv i jednoczesnego podawania innych leków w celu uzyskania odpowiedniej kontroli ciśnienia krwi.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Ipreziv u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do < 18 lat.

Nie są dostępne żadne dane.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Ipreziv jest przeznaczony do podawania doustnego i można go podawać niezależnie od posiłków (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Ipreziv z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pobudzenie układu renina-angiotensyna-aldosteron

U pacjentów, u których napięcie naczyniowe i czynność nerek zależą głównie od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjenci z zastoinową niewydolnością serca, ciężką niewydolnością nerek lub zwężeniem tętnicy nerkowej), podawanie produktów leczniczych wpływających na ten układ, takich jak inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę i antagoniści receptora angiotensyny II, było związane z ostrym niedociśnieniem, azotemią, oligurią oraz rzadko ostrą niewydolnością nerek. Nie można wykluczyć wystąpienia podobnego działania w przypadku produktu leczniczego Ipreziv.

Należy zachować ostrożność u pacjentów z nadciśnieniem i ciężką niewydolnością nerek, zastoinową niewydolnością serca lub zwężeniem tętnicy nerkowej, ponieważ nie ma doświadczenia odnośnie stosowania produktu leczniczego Ipreziv u tych pacjentów (patrz punkt 4.4 i 5.2).

Nadmierne obniżenie ciśnienia krwi u pacjentów z kardiomiopatią niedokrwinną lub chorobą niedokrwinną naczyń mózgowych może spowodować wystąpienie zawału mięśnia sercowego lub udaru.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. Renin-Angiotensin-Aldosterone-system, RAAS)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEi), antagonistów receptora angiotensyny II (ang. Angiotensin Receptor Blockers, ARB) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.

U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Przeszczep nerek

Dotychczas brak jest doświadczeń w zakresie stosowania produktu leczniczego Ipreziv u pacjentów po niedawno przeprowadzonym przeszczepie nerki.

Zaburzenia czynności wątroby

Produktu leczniczego Ipreziv nie badano u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby i dlatego jego stosowanie nie jest zalecane w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.4 i 5.2).

Zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej i/lub pacjenci z niedoborem soli

U pacjentów, u których występuje znaczne zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej i/lub niedobór soli (np. pacjenci, u których występują wymioty, biegunki lub którzy przyjmują duże dawki leków moczopędnych), po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Ipreziv może wystąpić objawowe niedociśnienie. Przed podaniem produktu leczniczego Ipreziv należy wyrównać hipowolemię lub rozpocząć leczenie pod ścisłym nadzorem medycznym i rozważyć rozpoczęcie leczenia od dawki 20 mg.

Hiperaldosteronizm pierwotny

Pacjenci z hiperaldosteronizmem pierwotnym przeważnie nie odpowiadają na leczenie lekami przeciwnadciśnieniowymi działającymi w wyniku hamowania układu renina-angiotensyna. Z tego względu stosowanie produktu leczniczego Ipreziv nie jest zalecane u takich pacjentów.

Hiperkaliemia

W oparciu o doświadczenia ze stosowaniem innych produktów leczniczych wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron jednocześnie produktem leczniczym Ipreziv i lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, suplementami potasu lub zamiennikami soli kuchennej zawierającymi potas albo innymi produktami leczniczymi mogącymi zwiększyć stężenie potasu (np. heparyną) może doprowadzić do wzrostu stężenia potasu w surowicy u pacjentów chorych na nadciśnienie (patrz punkt 4.5). U pacjentów w podeszłym wieku, u pacjentów z niewydolnością nerek, u pacjentów chorych na cukrzycę i/lub u pacjentów ze schorzeniami współistniejącymi, stwierdza się zwiększone ryzyko wystąpienia hiperkaliemii, która może prowadzić do śmierci. Należy zapewnić odpowiednie kontrolowanie stężenia potasu.

Zwężenie zastawki aortalnej i zastawki mitralnej, kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory

Wskazana jest szczególna ostrożność u pacjentów, u których występuje zwężenie zastawki aortalnej lub zastawki mitralnej albo kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory (HOCM).

Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II u pacjentek w ciąży. O ile kontynuacja leczenia za pomocą antagonisty receptora angiotensyny II nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leki przeciwnadciśnieniowe, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie antagonistami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i w razie potrzeby rozpocząć inne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Lit

Podobnie jak w przypadku innych antagonistów receptora angiotensyny II nie zaleca się jednoczesnego stosowania litu i produktu leczniczego Ipreziv (patrz punkt 4.5).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Równoczesne stosowanie, które nie jest zalecane

Lit

Zgłaszano przypadki odwracalnego zwiększenia stężenia litu w surowicy i nasilenia jego toksyczności podczas jednoczesnego stosowania litu i inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę. Podobne działanie można zaobserwować w przypadku antagonistów receptora angiotensyny II. Z powodu braku doświadczeń w zakresie jednoczesnego stosowania azylsartanu medoksomilu i litu nie zaleca się tego leczenia skojarzonego. Jeśli takie leczenie skojarzone okaże się konieczne, zaleca się ściśle kontrolowanie stężenia litu w surowicy krwi.

Wymagana ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu

Niesterydowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym selektywne inhibitory COX-2, kwas acetylosalicylowy w dawce > 3 g/dobę i nieselektywne NLPZ

W przypadku jednoczesnego podawania antagonistów receptora angiotensyny II z NLPZ (tj. selektywne inhibitory COX-2, kwas acetylosalicylowy w dawce > 3 g/dobę i nieselektywne NLPZ) może nastąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego. Ponadto jednoczesne stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II i NLPZ może prowadzić do podwyższonego ryzyka pogorszenia się czynności nerek i zwiększenia stężenia potasu w surowicy krwi. Z tego względu zaleca się odpowiednie nawodnienie i kontrolę czynności nerek na początku leczenia.

Leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu, zamienniki soli kuchennej zawierające potas i inne substancje, które mogą zwiększać stężenie potasu

Jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas, suplementów potasu, zamienników soli kuchennej zawierających potas i innych produktów leczniczych (np. heparyny)

może zwiększyć stężenie potasu. Należy zapewnić odpowiednie kontrolowanie stężenia potasu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Dodatkowe informacje

Dane badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Nie stwierdzono klinicznie istotnych interakcji w badaniach dotyczących stosowania azylsartanu medoksomilu lub azylsartanu z amlodypiną, lekami zobojętniającymi, chlortalidonem, digoksyną, flukonazolem, gliburydem, ketokonazolem, metforminą i warfaryną.

Azylsartan medoksomilu jest szybko hydrolizowany do czynnej cząsteczki azylsartanu przez esterazy w przewodzie pokarmowym i / lub podczas wchłaniania leku (patrz punkt 5.2). Badania *in vitro* wskazują, że interakcje oparte na zahamowaniu esterazy są mało prawdopodobne.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie zaleca się stosowania antagonistów receptora angiotensyny II w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4).
Stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Brak danych dotyczących stosowania produktu Ipresiv u kobiet w ciąży. Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na proces rozmnażania (patrz punkt 5.3).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę w pierwszym trymestrze ciąży nie są w pełni jednoznaczne, nie można jednak wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Mimo że nie ma danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka związanego z antagonistami receptora angiotensyny II, z tą grupą leków mogą wiązać się podobne zagrożenia. O ile kontynuacja leczenia za pomocą antagonistów receptora angiotensyny II nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leki przeciwnadciśnieniowe, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie antagonistami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i w razie potrzeby rozpocząć inne leczenie.

Narażenie na działanie antagonistów receptora angiotensyny II w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje działanie toksyczne dla płodu (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (Patrz punkt 5.3).

Jeżeli do narażenia na działanie antagonistów receptora angiotensyny II doszło od drugiego trymestru ciąży zaleca się badania ultrasonograficzne nerek i czaszki.

Noworodki, których matki przyjmowały antagonistów receptora angiotensyny II, należy ściśle obserwować za względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią

Z powodu braku informacji dotyczących stosowania produktu Ipreziv w trakcie karmienia piersią nie zaleca się jego stosowania w tym okresie. W trakcie karmienia piersią, w szczególności noworodków i dzieci urodzonych przedwcześnie, zaleca się stosowanie innych produktów posiadających lepszy profil bezpieczeństwa.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu produktu leczniczego Ipreziv na płodność u człowieka. W badaniach nieklinicznych wykazano, że azylsartan wydaje się nie wpływać na płodność u samic i samców szczura (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Na podstawie właściwości farmakodynamicznych należy oczekiwać, że azylsartan medoksomilu ma nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak w czasie przyjmowania leków przeciwnadciśnieniowych należy wziąć pod uwagę możliwość sporadycznego występowania zawrotów głowy lub uczucia zmęczenia.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Produkt leczniczy Ipreziv w dawkach 20, 40 lub 80 mg oceniano pod kątem bezpieczeństwa w badaniach klinicznych u pacjentów otrzymujących leczenie przez maksymalnie 56 tygodni. W tych badaniach klinicznych reakcje niepożądane związane z leczeniem produktem leczniczym Ipreziv były zwykle łagodne do umiarkowanych, a ich ogólna częstość występowania była podobna jak w grupie placebo. Zawroty głowy były najczęstszą reakcją niepożądaną. Na częstość występowania reakcji niepożądanych w trakcie leczenia produktem leczniczym Ipreziv nie miała wpływu płeć, wiek ani rasa.

Zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane w oparciu o zebrane dane (dawka 40 i 80 mg) wymieniono poniżej według klas układów i narządów oraz preferowanych terminów. Są one uszeregowane według częstości występowania, zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), w tym pojedyncze doniesienia. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się znaczeniem. Działania niepożądane obserwowano z podobną częstością dla produktu leczniczego Ipreziv w dawce 20 mg, jak i dla dawek 40 i 80 mg w jednym badaniu kontrolowanym placebo.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Zawroty głowy
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często	Niedociśnienie
Zaburzenia żołądka i jelit	Często Niezbyt często	Biegunka Nudności
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często Rzadko	Wysypka, świąd Obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	Skurcze mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Niezbyt często	Uczucie zmęczenia Obrzęk obwodowy

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Badania diagnostyczne	Często	Zwiększone stężenie fosfokinazy kreatynowej we krwi
	Niezbyt często	Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi Zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi / Hiperurykemia

Opis wybranych reakcji niepożądanych

Gdy produkt leczniczy Ipreziv podawano razem z chlortalidonem częstość występowania podwyższonego stężenia kreatyniny i niedociśnienia była zwiększona z „niezbyt częstej” do „częstej”.

Gdy produkt leczniczy Ipreziv podawano razem z amlodypiną częstość występowania obrzęku obwodowego była zwiększona z „niezbyt częstej” do „częstej”, ale była niższa niż dla amlodypiny w monoterapii.

Badania diagnostyczne

Stężenie kreatyniny w surowicy

Częstość występowania podwyższonego stężenia kreatyniny w surowicy po podaniu produktu leczniczego Ipreziv w monoterapii była podobna jak w grupie placebo w badaniach prowadzonych z randomizacją, z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Po jednoczesnym podaniu produktu leczniczego Ipreziv z lekami moczopędnymi, takimi jak chlortalidon, stwierdzono podwyższoną częstość występowania zwiększonego stężenia kreatyniny i jest to obserwacja zgodna z wynikami uzyskanymi dla innych antagonistów receptora angiotensyny II oraz inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę. Zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi w trakcie terapii skojarzonej produktem leczniczym Ipreziv z lekami moczopędnymi było związane z większym obniżeniem ciśnienia krwi w porównaniu z leczeniem tym produktem leczniczym w monoterapii. W wielu przypadkach podwyższone stężenie kreatyniny było przemijające albo nie postępowało dalej w trakcie kontynuacji leczenia. Po przerwaniu leczenia w większości przypadków podwyższone stężenie kreatyniny, które nie powróciło do wartości prawidłowych w trakcie leczenia, normalizowało się i u większości uczestników powróciło do wartości wyjściowych lub zbliżonych do wyjściowych.

Kwas moczowy

Niewielkie średnie zwiększenie stężenia kwasu moczowego w surowicy, obserwowano dla produktu leczniczego Ipreziv (10,8 $\mu\text{mol/l}$) w porównaniu z placebo (4,3 $\mu\text{mol/l}$).

Hemoglobina i hematokryt

W badaniach z grupą kontrolną otrzymującą placebo dotyczących monoterapii obserwowano niewielkie zmniejszenie stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu (średnie zmniejszenie odpowiednio o około 3 g/l i 1 procent objętościowy). To działanie jest także obserwowane po podaniu innych inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

W oparciu o właściwości farmakologiczne głównym objawem przedawkowania będzie najprawdopodobniej objawowe niedociśnienie i zawroty głowy. W trakcie kontrolowanych badań klinicznych z udziałem zdrowych ochotników podawano raz dziennie dawki wynoszące maksymalnie 320 mg produktu leczniczego Ipreziv przez 7 dni i były one dobrze tolerowane.

Leczenie

W przypadku objawowego niedociśnienia należy rozpocząć leczenie podtrzymujące i monitorować parametry życiowe.

Azylsartan nie jest usuwany przez dializę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Antagoniści receptora angiotensyny II, produkty jednoskładnikowe
Kod ATC: C09CA09

Mechanizm działania i efekt farmakodynamiczny

Azylsartan medoksomilu jest czynnym po podaniu doustnym prolekiem, który jest szybko przekształcany do postaci czynnej, azylsartanu, który selektywnie hamuje działanie angiotensyny II, blokując jej wiązanie z receptorem AT₁ w różnych tkankach (patrz punkt 5.2). Angiotensyna II jest głównym czynnikiem presyjnym układu renina-angiotensyna i jej działania obejmują zwężenie naczyń, stymulację syntezy i uwalniania aldosteronu, stymulację serca i zwrotnego wchłaniania sodu w nerkach.

W wyniku blokowania receptora AT₁ następuje hamowanie ujemnego działania zwrotnego angiotensyny II na wydzielanie reniny, ale będące konsekwencją zwiększenie aktywności reniny w osoczu i stężenia angiotensyny II w krążeniu nie przeciwdziała przeciwnadciśnieniowemu działaniu azylsartanu.

Samoistne nadciśnienie

W siedmiu kontrolowanych badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby oceniono ogółem 5941 pacjentów (3672 otrzymywało produkt leczniczy Ipreziv, 801 placebo, a 1468 aktywny komparator). W całej grupie 51% pacjentów stanowili mężczyźni, 26% osoby w wieku co najmniej 65 lat (5% ≥ 75 lat); 67% uczestników było rasy białej, a 19% rasy czarnej.

Ipreziv porównywano z placebo i aktywnymi lekami porównawczymi w dwóch 6-tygodniowych randomizowanych badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą. Obniżenie ciśnienia krwi w porównaniu z placebo w oparciu o 24 godzinne średnie ciśnienie tętnicze mierzone metodą ambulatoryjną ABPM (ambulatory blood pressure monitoring) oraz pomiary klinicznego ciśnienia krwi dla obu badań przedstawiono w poniższej tabeli. Dodatkowo po podaniu produktu leczniczego Ipreziv w dawce 80 mg stwierdzono istotnie większe obniżenie wartości skurczowego ciśnienia krwi (SBP) niż dla najwyższej zatwierdzonej dawki medoksomilu olmesartanu i walsartanu

	Placebo	Ipreziv 20 mg	Ipreziv 40 mg#	Ipreziv 80 mg#	OLM-M 40 mg#	Walsartan 320 mg#
Główny punkt końcowy: Średnie 24-godzinne SBP: Zmiana od wartości wyjściowej (BL) średniej najmniejszych kwadratów do 6. tygodnia (mm Hg)						
Badanie 1						
Zmiana od BL	-1,4	-12,2 *	-13,5 *	-14,6 *†	-12,6	-
Badanie 2						
Zmiana od BL	-0,3	-	-13,4 *	-14,5 *†	-12,0	-10,2
Kluczowy drugorzędowy punkt końcowy: Kliniczne SBP: Zmiana od wartości wyjściowej (BL) średniej najmniejszych kwadratów (LS) do 6. tygodnia (mm Hg) (LOCF)						
Badanie 1						
Zmiana od BL	-2,1	-14,3 *	-14,5 *	-17,6 *	-14,9	-
Badanie 2						
Zmiana od BL	-1,8	-	-16,4 *†	-16,7 *†	-13,2	-11,3

OLM-M = medoksomil olmesartanu, LS = średnia najmniejszych kwadratów, LOCF = ostatnia przeprowadzona obserwacja

* Istotna różnica względem placebo przy poziomie 0,05 w ramach analizy krokowej

† Istotna różnica względem komparatora(ów) przy poziomie 0,05 w ramach analizy krokowej

Dawka maksymalna osiągnięta w badaniu 2. Dawki celowo zwiększano w 2. tygodniu z 20 do 40 mg oraz z 40 do 80 mg dla produktu leczniczego Ipreziv, a także odpowiednio z 20 do 40 mg i z 160 do 320 mg dla medoksomilu olmesartanu i walsartanu

W tych dwóch badaniach klinicznie istotne i najczęściej występujące zdarzenia niepożądane obejmowały zawroty głowy, bóle głowy i dyslipidemię. Dla produktu leczniczego Ipreziv, medoksomilu olmesartanu i walsartanu odpowiednio zawroty głowy obserwowano z częstością 3,0%, 3,3% i 1,8% bóle głowy 4,8%, 5,5% i 7,6% i dyslipidemię 3,5%, 2,4% i 1,1%.

W badaniu z aktywnymi lekami porównawczymi z walsartanem lub ramiprylem, efekt obniżenia ciśnienia krwi przy stosowaniu produktu leczniczego Ipreziv utrzymywał się podczas długotrwałego leczenia. Dla produktu leczniczego Ipreziv stwierdzono niższą częstość występowania kaszlu (1,2%) w porównaniu z ramiprylem (8,2%).

Działanie przeciwnadciśnieniowe produktu leczniczego Ipreziv występowało w większości w ciągu pierwszych 2 tygodni podawania, przy czym maksymalne działanie obserwowano po 4 tygodniach. Działanie produktu leczniczego Ipreziv obniżające ciśnienie krwi było także zachowane w okresie 24 godzin między dawkami. Skorygowane względem placebo wskaźniki najniższej do najwyższej wartości dla SBP i DBP wynosiły około 80% lub więcej.

Po nagłym zaprzestaniu podawania produktu leczniczego Ipreziv po 6 miesiącach leczenia nie zaobserwowano nadciśnienia z odbicia.

Nie stwierdzono ogólnych różnic pod względem bezpieczeństwa i skuteczności stosowania między pacjentami w podeszłym wieku a osobami młodszymi, ale nie można wykluczyć większej wrażliwości na działanie obniżające ciśnienie krwi u niektórych osób w podeszłym wieku (patrz punkt 4.2). Podobnie jak w przypadku innych antagonistów receptora angiotensyny II i inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę, działanie przeciwnadciśnieniowe było mniejsze u pacjentów rasy czarnej (populacja zwykle z niskim stężeniem reniny).

Po podaniu produktu leczniczego Ipreziv w dawce 40 i 80 mg jednocześnie z blokerem kanału wapniowego (amlodypiną) lub tiazydowym lekiem moczopędnym (chlortalidonem) stwierdzono dodatkowe obniżenie ciśnienia krwi w porównaniu z działaniem innym leków przeciwnadciśnieniowych w monoterapii. Zależne od dawki zdarzenia niepożądane obejmujące zawroty głowy, niedociśnienie i podwyższone stężenie kreatyniny w surowicy występowały częściej

w przypadku jednoczesnego podawania z lekami moczopędnymi w porównaniu z produktem leczniczym Ipreziv w monoterapii, natomiast hipokaliemia występowała rzadziej w porównaniu z lekami moczopędnymi w monoterapii.

Obecnie nie są znane korzystne wpływy produktu leczniczego Ipreziv na śmiertelność, schorzenia układu sercowo-naczyniowego oraz uszkodzenie narządów docelowych.

Wpływ na repolaryzację serca

Przeprowadzono dokładne badanie QT/QTc w celu oceny potencjalnego działania produktu leczniczego Ipreziv na wydłużenie odstępu QT/QTc u zdrowych ochotników. Nie stwierdzono dowodów na wydłużenie odstępu QT/QTc w przypadku podawania produktu leczniczego Ipreziv w dawce 320 mg.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Ipreziv w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu nadciśnienia (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Dodatkowe informacje

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. ONgoing Telmista^rtan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) badały jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych. Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Badanie ALTITUDE (ang. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz/lub z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym azylsartan medoksomilu jest szybko hydrolizowany do czynnej cząsteczki azylsartanu w przewodzie pokarmowym i/lub w trakcie wchłaniania. Na podstawie badań *in vitro*, karboksymetylenebutenolidaza bierze udział w hydrolizie azylsartanu medoksomilu w jelitach i wątrobie. Ponadto, esterazy w osoczu biorą udział w hydrolizie azylsartanu medoksomilu do azylsartanu.

Wchłanianie

Szacowana bezwzględna biodostępność po podaniu doustnym azylsartanu medoksomilu w oparciu o stężenie azylsartanu w osoczu wynosi około 60%. Po podaniu doustnym azylsartanu medoksomilu maksymalne stężenie azylsartanu w osoczu (C_{max}) jest osiągane w ciągu 1,5 do 3 godzin. Pokarm nie ma wpływu na biodostępność azylsartanu (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

Objętość dystrybucji azylsartanu wynosi około 16 litrów. Azylsartan w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza (> 99%), głównie z albuminami surowicy. Wiązanie z białkami jest stałe przy stężeniach azylsartanu w osoczu znacznie przekraczających zakres uzyskiwany po podaniu zalecanych dawek.

Biotransformacja

Azylsartan jest metabolizowany do dwóch głównych metabolitów. Główny metabolit w osoczu jest tworzony w wyniku O-dealkilacji i jest określany mianem metabolitu M-II, natomiast poboczny metabolit jest tworzony w wyniku dekarboksylacji i jest określany mianem metabolitu M-I. Układowa ekspozycja na główny i poboczny metabolit u ludzi wynosi odpowiednio około 50% i mniej niż 1% ekspozycji na azylsartan. Metabolity M-I i M-II nie przyczyniają się do aktywności farmakologicznej produktu leczniczego Ipreziv. Głównym enzymem odpowiedzialnym za metabolizm azylsartanu jest CYP2C9.

Eliminacja

Po podaniu doustnym azylsartanu medoksomilu znakowanego ^{14}C około 55% radioaktywności jest odzyskiwane w kale, a około 42% w moczu, przy czym 15% dawki wydalonej w moczu ma postać azylsartanu. Okres półtrwania azylsartanu w fazie eliminacji wynosi około 11 godzin, a klirens nerkowy wynosi około 2,3 ml/min. Stężenie azylsartanu w stanie stacjonarnym jest osiągane w ciągu 5 dni i nie stwierdza się akumulacji w osoczu po podaniu dawek wielokrotnych raz na dobę.

Liniiowość lub nieliniowość

Dla azylsartanu zawartego w azylsartanu medoksomilu w zakresie dawek od 20 mg do 320 mg po podaniu dawek pojedynczych lub wielokrotnych zaobserwowano proporcjonalność ekspozycji zależnie od dawki.

Charakterystyka w specjalnych grupach pacjentów

Dzieci i młodzież

Farmakokinetyki azylsartanu nie oceniano u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Pacjenci w podeszłym wieku

Farmakokinetyka azylsartanu nie różni się istotnie u osób młodych (zakres wiekowy 18-45 lat) i w podeszłym wieku (zakres wiekowy 65-85 lat).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodną, umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek całkowita ekspozycja na azylsartan (AUC) była większa o +30%, +25% i +95%. Nie zaobserwowano wzrostu (+5%) u pacjentów w terminalnej fazie niewydolności nerek poddawanych dializie. Niemniej jednak nie ma danych klinicznych dotyczących pacjentów z ciężką niewydolnością nerek lub w terminalnej fazie niewydolności nerek. (patrz punkt 4.2). Azylsartanu nie można usunąć z krążenia ogólnoustrojowego metodą hemodializy.

Zaburzenia czynności wątroby

Po podawaniu produktu leczniczego Ipreziv przez maksymalnie 5 dni u pacjentów z łagodną (Child-Pugh A) lub umiarkowaną (Child-Pugh B) niewydolnością wątroby stwierdzono niewielki wzrost ekspozycji azylsartanu (AUC wzrosło o 1,3 do 1,6 razy (patrz punkt 4.2)). Produktu leczniczego Ipreziv nie badano u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.

Płeć

Farmakokinetyka azylsartanu nie różni się znacząco u mężczyzn i kobiet. W oparciu o płeć nie ma konieczności dostosowania dawki.

Rasa

Farmakokinetyka azylsartanu nie różni się znacząco u rasy czarnej i białej. W oparciu o rasę nie ma konieczności dostosowania dawki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W przedklinicznych badaniach bezpieczeństwa azylsartan, medoksomil i M-II, główny metabolit u człowieka, badano pod kątem toksyczności po podaniu dawek wielokrotnych, toksyczności reprodukcyjnej, mutagenności i rakotwórczości.

W badaniach toksyczności po podaniu dawek wielokrotnych dawki dające ekspozycję porównywalną z ekspozycją dla klinicznego zakresu dawek terapeutycznych, stwierdzono obniżenie parametrów czerwonych krwinek, zmiany w nerkach i hemodynamice nerek, a także wzrost stężenia potasu w surowicy u zwierząt z prawidłowym ciśnieniem. Te efekty, blokowane przez doustne podanie soli fizjologicznej, nie miały znaczenia klinicznego w leczeniu nadciśnienia.

U szczurów i psów zaobserwowano wzrost aktywności reniny w osoczu oraz hipertrofię/hiperplazję komórek aparatu przykłębuszkowego. Wydaje się, że te zmiany, będące także efektem grupowym inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę i innych antagonistów receptora angiotensyny II, nie mają znaczenia klinicznego.

Azylsartan i M-II przechodziły przez łożysko i przenikały do płodów ciężarnych samic szczura, a także były wydzielane z mlekiem karmiących samic szczura. W badaniach toksyczności reprodukcyjnej nie stwierdzano wpływu na płodność u samic czy samców. Nie ma dowodów działania teratogennego, ale w badaniach na zwierzętach stwierdzono potencjalne niebezpieczeństwo dla rozwoju potomstwa po urodzeniu np. niższa masa ciała, niewielkie opóźnienie rozwoju fizycznego (opóźnione wyrznięcie siekaczy, odrywanie małżowiny, otwierania oczu) i wyższą śmiertelność.

Nie stwierdzono dowodów mutagenności ani istotnej klastogenności azylsartanu i M-II w badaniach *in vitro* ani nie stwierdzono rakotwórczości u szczurów i myszy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol (E 421)
Kwas fumarowy (E 297)
Sodu wodorotlenek
Hydroksypropyloceluloza (E 463)
Kroskarmeloza sodowa
Celuloza mikrokrystaliczna (E 460)
Magnezu stearynian (E 572)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.
Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Kartony zawierające aluminiowe blistry razem ze środkiem pochłaniającym wilgoć.

Wielkości opakowań:

Jeden blister zawiera 14 tabletek albo 15 tabletek.

14, 28, 30, 56, 90 lub 98 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dania

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

7 grudnia 2011 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ipreziv 40 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 40 mg azylsartanu medoksomilu (w postaci soli potasowej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Białe lub prawie białe okrągłe tabletki o średnicy 7,6 mm z wygrawerowanym „ASL” na jednej stronie i „40” na drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Ipreziv jest wskazany do leczenia samoistnego nadciśnienia tętniczego u osób dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka początkowa wynosi 40 mg jeden raz na dobę. W przypadku pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli ciśnienia krwi po podaniu mniejszej dawki, dawkę można zwiększyć maksymalnie do 80 mg.

Prawie maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe produktu uzyskuje się w ciągu 2 tygodni, natomiast maksymalne działanie w przeciągu 4 tygodni.

Jeżeli ciśnienie krwi nie jest odpowiednio kontrolowane produktem leczniczym Ipreziv w monoterapii, dodatkowy spadek ciśnienia krwi można uzyskać po podaniu produktu leczniczego Ipreziv w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, w tym lekami moczopędnymi (jak np. chlortalidonem i hydrochlorotiazylem) oraz blokerami kanału wapniowego (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

Szczególne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

Nie jest konieczne dostosowanie dawki początkowej produktu leczniczego Ipreziv u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2), jednakże, u pacjentów w bardzo podeszłym wieku (≥ 75 lat), u

których istnieje ryzyko wystąpienia niedociśnienia, należy rozważyć rozpoczęcie leczenia od dawki 20 mg.

Zaburzenia czynności nerek

Należy zachować ostrożność u pacjentów z nadciśnieniem i ciężką niewydolnością nerek lub w terminalnej fazie niewydolności nerek, ponieważ nie ma doświadczenia odnośnie stosowania produktu leczniczego Ipreziv u tych pacjentów (patrz punkt 4.4 i 5.2). Azylsartanu nie można usunąć z krążenia ogólnoustrojowego metodą hemodializy.

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodną i umiarkowaną niewydolnością nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Produktu leczniczego Ipreziv nie badano u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby i dlatego jego stosowanie nie jest zalecane w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.4 i 5.2).

Ze względu na ograniczoną ilość dostępnych danych odnośnie stosowania produktu leczniczego Ipreziv u pacjentów z łagodną i umiarkowaną niewydolnością wątroby zaleca się ściśle monitorowanie i rozważenie rozpoczęcie leczenia od dawki 20 mg (patrz punkt 5.2).

Zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej

U pacjentów, u których może wystąpić zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej lub niedobór soli (np. pacjenci, u których występują wymioty, biegunki lub którzy przyjmują wysokie dawki leków moczopędnych), produkt leczniczy Ipreziv należy początkowo podawać pod ścisłym nadzorem medycznym i rozważyć rozpoczęcie leczenia od dawki 20 mg (patrz punkt 4.4).

Niewydolność serca

Należy zachować ostrożność u pacjentów z nadciśnieniem i z zastoinową niewydolnością serca, ponieważ nie ma doświadczenia stosowania produktu leczniczego Ipreziv u tych pacjentów (patrz punkt 4.4).

Rasa czarna

Dostosowanie dawki nie jest wymagane u osób rasy czarnej, ale obserwowano mniejsze obniżenie ciśnienia krwi w porównaniu z osobami należącymi do rasy czarnej (patrz punkt 5.1). Ogólnie, takie zjawisko występuje również w przypadku innych antagonistów receptora angiotensyny II (AT₁) i inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę. Tym samym u pacjentów rasy czarnej częściej może zachodzić potrzeba zwiększenia dawki produktu leczniczego Ipreziv i jednoczesnego podawania innych leków w celu uzyskania odpowiedniej kontroli ciśnienia krwi.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Ipreziv u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do < 18 lat.

Nie są dostępne żadne dane.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Ipreziv jest przeznaczony do podawania doustnego i można go podawać niezależnie od posiłków (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Ipreziv z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pobudzenie układu renina-angiotensyna-aldosteron

U pacjentów, u których napięcie naczyniowe i czynność nerek zależą głównie od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjenci z zastoinową niewydolnością serca, ciężką niewydolnością nerek lub zwężeniem tętnicy nerkowej), podawanie produktów leczniczych wpływających na ten układ, takich jak inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę i antagoniści receptora angiotensyny II, było związane z ostrym niedociśnieniem, azotemią, oligurią oraz rzadko ostrą niewydolnością nerek. Nie można wykluczyć wystąpienia podobnego działania w przypadku produktu leczniczego Ipreziv.

Należy zachować ostrożność u pacjentów z nadciśnieniem i ciężką niewydolnością nerek, zastoinową niewydolnością serca lub zwężeniem tętnicy nerkowej, ponieważ nie ma doświadczenia odnośnie stosowania produktu leczniczego Ipreziv u tych pacjentów (patrz punkt 4.4 i 5.2).

Nadmierne obniżenie ciśnienia krwi u pacjentów z kardiomiopatią niedokrwinną lub chorobą niedokrwinną naczyń mózgowych może spowodować wystąpienie zawału mięśnia sercowego lub udaru.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. Renin-Angiotensin-Aldosterone-system, RAAS)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEi), antagonistów receptora angiotensyny II (ang. Angiotensin Receptor Blockers, ARB) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.

U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Przeszczep nerek

Dotychczas brak jest doświadczeń w zakresie stosowania produktu leczniczego Ipreziv u pacjentów po niedawno przeprowadzonym przeszczepie nerki.

Zaburzenia czynności wątroby

Produktu leczniczego Ipreziv nie badano u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby i dlatego jego stosowanie nie jest zalecane w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.4 i 5.2).

Zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej i/lub pacjenci z niedoborem soli

U pacjentów, u których występuje znaczne zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej i/lub niedobór soli (np. pacjenci, u których występują wymioty, biegunki lub którzy przyjmują duże dawki leków moczopędnych), po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Ipreziv może wystąpić objawowe niedociśnienie. Przed podaniem produktu leczniczego Ipreziv należy wyrównać hipowolemię lub rozpocząć leczenie pod ścisłym nadzorem medycznym i rozważyć rozpoczęcie leczenia od dawki 20 mg.

Hiperaldosteronizm pierwotny

Pacjenci z hiperaldosteronizmem pierwotnym przeważnie nie odpowiadają na leczenie lekami przeciwnadciśnieniowymi działającymi w wyniku hamowania układu renina-angiotensyna. Z tego względu stosowanie produktu leczniczego Ipreziv nie jest zalecane u takich pacjentów.

Hiperkaliemia

W oparciu o doświadczenia ze stosowaniem innych produktów leczniczych wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron jednocześnie produktem leczniczym Ipreziv i lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, suplementami potasu lub zamiennikami soli kuchennej zawierającymi potas albo innymi produktami leczniczymi mogącymi zwiększyć stężenie potasu (np. heparyną) może doprowadzić do wzrostu stężenia potasu w surowicy u pacjentów chorych na nadciśnienie (patrz punkt 4.5). U pacjentów w podeszłym wieku, u pacjentów z niewydolnością nerek, u pacjentów chorych na cukrzycę i/lub u pacjentów ze schorzeniami współistniejącymi, stwierdza się zwiększone ryzyko wystąpienia hiperkaliemii, która może prowadzić do śmierci. Należy zapewnić odpowiednie kontrolowanie stężenia potasu.

Zwężenie zastawki aortalnej i zastawki mitralnej, kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory

Wskazana jest szczególna ostrożność u pacjentów, u których występuje zwężenie zastawki aortalnej lub zastawki mitralnej albo kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory (HOCM).

Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II u pacjentek w ciąży. O ile kontynuacja leczenia za pomocą antagonisty receptora angiotensyny II nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leki przeciwnadciśnieniowe, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie antagonistami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i w razie potrzeby rozpocząć inne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Lit

Podobnie jak w przypadku innych antagonistów receptora angiotensyny II nie zaleca się jednoczesnego stosowania litu i produktu leczniczego Ipreziv (patrz punkt 4.5).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Równoczesne stosowanie, które nie jest zalecane

Lit

Zgłaszano przypadki odwracalnego zwiększenia stężenia litu w surowicy i nasilenia jego toksyczności podczas jednoczesnego stosowania litu i inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę. Podobne działanie można zaobserwować w przypadku antagonistów receptora angiotensyny II. Z powodu braku doświadczeń w zakresie jednoczesnego stosowania azylsartanu medoksomilu i litu nie zaleca się tego leczenia skojarzonego. Jeśli takie leczenie skojarzone okaże się konieczne, zaleca się ściśle kontrolowanie stężenia litu w surowicy krwi.

Wymagana ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu

Niesterydowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym selektywne inhibitory COX-2, kwas acetylosalicylowy w dawce > 3 g/dobę i nieselektywne NLPZ

W przypadku jednoczesnego podawania antagonistów receptora angiotensyny II z NLPZ (tj. selektywne inhibitory COX-2, kwas acetylosalicylowy w dawce > 3 g/dobę i nieselektywne NLPZ) może nastąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego. Ponadto jednoczesne stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II i NLPZ może prowadzić do podwyższonego ryzyka pogorszenia się czynności nerek i zwiększenia stężenia potasu w surowicy krwi. Z tego względu zaleca się odpowiednie nawodnienie i kontrolę czynności nerek na początku leczenia.

Leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu, zamienniki soli kuchennej zawierające potas i inne substancje, które mogą zwiększać stężenie potasu

Jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas, suplementów potasu, zamienników soli kuchennej zawierających potas i innych produktów leczniczych (np. heparyny)

może zwiększyć stężenie potasu. Należy zapewnić odpowiednie kontrolowanie stężenia potasu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Dodatkowe informacje

Dane badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Nie stwierdzono klinicznie istotnych interakcji w badaniach dotyczących stosowania azylsartanu medoksomilu lub azylsartanu z amlodypiną, lekami zobojętniającymi, chlortalidonem, digoksyną, flukonazolem, gliburydem, ketokonazolem, metforminą i warfaryną.

Azylsartan medoksomilu jest szybko hydrolizowany do czynnej cząsteczki azylsartanu przez esterazy w przewodzie pokarmowym i / lub podczas wchłaniania leku (patrz punkt 5.2). Badania *in vitro* wskazują, że interakcje oparte na zahamowaniu esterazy są mało prawdopodobne.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie zaleca się stosowania antagonistów receptora angiotensyny II w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4).

Stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Brak danych dotyczących stosowania produktu Ipresiv u kobiet w ciąży. Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na proces rozmnażania (patrz punkt 5.3).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę w pierwszym trymestrze ciąży nie są w pełni jednoznaczne, nie można jednak wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Mimo że nie ma danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka związanego z antagonistami receptora angiotensyny II, z tą grupą leków mogą wiązać się podobne zagrożenia. O ile kontynuacja leczenia za pomocą antagonistów receptora angiotensyny II nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leki przeciwnadciśnieniowe, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie antagonistami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i w razie potrzeby rozpocząć inne leczenie.

Narażenie na działanie antagonistów receptora angiotensyny II w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje działanie toksyczne dla płodu (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (Patrz punkt 5.3).

Jeżeli do narażenia na działanie antagonistów receptora angiotensyny II doszło od drugiego trymestru ciąży zaleca się badania ultrasonograficzne nerek i czaszki.

Noworodki, których matki przyjmowały antagonistów receptora angiotensyny II, należy ściśle obserwować za względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią

Z powodu braku informacji dotyczących stosowania produktu Ipreziv w trakcie karmienia piersią nie zaleca się jego stosowania w tym okresie. W trakcie karmienia piersią, w szczególności noworodków i dzieci urodzonych przedwcześnie, zaleca się stosowanie innych produktów posiadających lepszy profil bezpieczeństwa.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu produktu leczniczego Ipreziv na płodność u człowieka. W badaniach nieklinicznych wykazano, że azylsartan wydaje się nie wpływać na płodność u samic i samców szczura (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Na podstawie właściwości farmakodynamicznych należy oczekiwać, że azylsartan medoksomilu ma nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak w czasie przyjmowania leków przeciwnadciśnieniowych należy wziąć pod uwagę możliwość sporadycznego występowania zawrotów głowy lub uczucia zmęczenia.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Produkt leczniczy Ipreziv w dawkach 20, 40 lub 80 mg oceniano pod kątem bezpieczeństwa w badaniach klinicznych u pacjentów otrzymujących leczenie przez maksymalnie 56 tygodni. W tych badaniach klinicznych reakcje niepożądane związane z leczeniem produktem leczniczym Ipreziv były zwykle łagodne do umiarkowanych, a ich ogólna częstość występowania była podobna jak w grupie placebo. Zawroty głowy były najczęstszą reakcją niepożądaną. Na częstość występowania reakcji niepożądanych w trakcie leczenia produktem leczniczym Ipreziv nie miała wpływu płeć, wiek ani rasa.

Zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane w oparciu o zebrane dane (dawka 40 i 80 mg) wymieniono poniżej według klas układów i narządów oraz preferowanych terminów. Są one uszeregowane według częstości występowania, zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), w tym pojedyncze doniesienia. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się znaczeniem. Działania niepożądane obserwowano z podobną częstością dla produktu leczniczego Ipreziv w dawce 20 mg, jak i dla dawek 40 i 80 mg w jednym badaniu kontrolowanym placebo.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Zawroty głowy
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często	Niedociśnienie
Zaburzenia żołądka i jelit	Często Niezbyt często	Biegunka Nudności
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często Rzadko	Wysypka, świąd Obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	Skurcze mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Niezbyt często	Uczucie zmęczenia Obrzęk obwodowy

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Badania diagnostyczne	Często	Zwiększone stężenie fosfokinazy kreatynowej we krwi
	Niezbyt często	Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi Zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi / Hiperurykemia

Opis wybranych reakcji niepożądanych

Gdy produkt leczniczy Ipreziv podawano razem z chlortalidonem częstość występowania podwyższonego stężenia kreatyniny i niedociśnienia była zwiększona z „niezbyt częstej” do „częstej”.

Gdy produkt leczniczy Ipreziv podawano razem z amlodypiną częstość występowania obrzęku obwodowego była zwiększona z „niezbyt częstej” do „częstej”, ale była niższa niż dla amlodypiny w monoterapii.

Badania diagnostyczne

Stężenie kreatyniny w surowicy

Częstość występowania podwyższonego stężenia kreatyniny w surowicy po podaniu produktu leczniczego Ipreziv w monoterapii była podobna jak w grupie placebo w badaniach prowadzonych z randomizacją, z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Po jednoczesnym podaniu produktu leczniczego Ipreziv z lekami moczopędnymi, takimi jak chlortalidon, stwierdzono podwyższoną częstość występowania zwiększonego stężenia kreatyniny i jest to obserwacja zgodna z wynikami uzyskanymi dla innych antagonistów receptora angiotensyny II oraz inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę. Zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi w trakcie terapii skojarzonej produktem leczniczym Ipreziv z lekami moczopędnymi było związane z większym obniżeniem ciśnienia krwi w porównaniu z leczeniem tym produktem leczniczym w monoterapii. W wielu przypadkach podwyższone stężenie kreatyniny było przemijające albo nie postępowało dalej w trakcie kontynuacji leczenia. Po przerwaniu leczenia w większości przypadków podwyższone stężenie kreatyniny, które nie powróciło do wartości prawidłowych w trakcie leczenia, normalizowało się i u większości uczestników powróciło do wartości wyjściowych lub zbliżonych do wyjściowych.

Kwas moczowy

Niewielkie średnie zwiększenie stężenia kwasu moczowego w surowicy, obserwowano dla produktu leczniczego Ipreziv (10,8 $\mu\text{mol/l}$) w porównaniu z placebo (4,3 $\mu\text{mol/l}$).

Hemoglobina i hematokryt

W badaniach z grupą kontrolną otrzymującą placebo dotyczących monoterapii obserwowano niewielkie zmniejszenie stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu (średnie zmniejszenie odpowiednio o około 3 g/l i 1 procent objętościowy). To działanie jest także obserwowane po podaniu innych inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

W oparciu o właściwości farmakologiczne głównym objawem przedawkowania będzie najprawdopodobniej objawowe niedociśnienie i zawroty głowy. W trakcie kontrolowanych badań klinicznych z udziałem zdrowych ochotników podawano raz dziennie dawki wynoszące maksymalnie 320 mg produktu leczniczego Ipreziv przez 7 dni i były one dobrze tolerowane.

Leczenie

W przypadku objawowego niedociśnienia należy rozpocząć leczenie podtrzymujące i monitorować parametry życiowe.

Azylsartan nie jest usuwany przez dializę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Antagoniści receptora angiotensyny II, produkty jednoskładnikowe
Kod ATC: C09CA09

Mechanizm działania i efekt farmakodynamiczny

Azylsartan medoksomilu jest czynnym po podaniu doustnym prolekiem, który jest szybko przekształcany do postaci czynnej, azylsartanu, który selektywnie hamuje działanie angiotensyny II, blokując jej wiązanie z receptorem AT₁ w różnych tkankach (patrz punkt 5.2). Angiotensyna II jest głównym czynnikiem presyjnym układu renina-angiotensyna i jej działania obejmują zwężenie naczyń, stymulację syntezy i uwalniania aldosteronu, stymulację serca i zwrotnego wchłaniania sodu w nerkach.

W wyniku blokowania receptora AT₁ następuje hamowanie ujemnego działania zwrotnego angiotensyny II na wydzielanie reniny, ale będące konsekwencją zwiększenie aktywności reniny w osoczu i stężenia angiotensyny II w krążeniu nie przeciwdziała przeciwnadciśnieniowemu działaniu azylsartanu.

Samoistne nadciśnienie

W siedmiu kontrolowanych badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby oceniono ogółem 5941 pacjentów (3672 otrzymywało produkt leczniczy Ipreziv, 801 placebo, a 1468 aktywny komparator). W całej grupie 51% pacjentów stanowili mężczyźni, 26% osoby w wieku co najmniej 65 lat (5% ≥ 75 lat); 67% uczestników było rasy białej, a 19% rasy czarnej.

Ipreziv porównywano z placebo i aktywnymi lekami porównawczymi w dwóch 6-tygodniowych randomizowanych badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą. Obniżenie ciśnienia krwi w porównaniu z placebo w oparciu o 24 godzinne średnie ciśnienie tętnicze mierzone metodą ambulatoryjną ABPM (ambulatory blood pressure monitoring) oraz pomiary klinicznego ciśnienia krwi dla obu badań przedstawiono w poniższej tabeli. Dodatkowo po podaniu produktu leczniczego Ipreziv w dawce 80 mg stwierdzono istotnie większe obniżenie wartości skurczowego ciśnienia krwi (SBP) niż dla najwyższej zatwierdzonej dawki medoksomilu olmesartanu i walsartanu

	Placebo	Ipreziv 20 mg	Ipreziv 40 mg#	Ipreziv 80 mg#	OLM-M 40 mg#	Walsartan 320 mg#
Główny punkt końcowy: Średnie 24-godzinne SBP: Zmiana od wartości wyjściowej (BL) średniej najmniejszych kwadratów do 6. tygodnia (mm Hg)						
Badanie 1						
Zmiana od BL	-1,4	-12,2 *	-13,5 *	-14,6 *†	-12,6	-
Badanie 2						
Zmiana od BL	-0,3	-	-13,4 *	-14,5 *†	-12,0	-10,2
Kluczowy drugorzędowy punkt końcowy: Kliniczne SBP: Zmiana od wartości wyjściowej (BL) średniej najmniejszych kwadratów (LS) do 6. tygodnia (mm Hg) (LOCF)						
Badanie 1						
Zmiana od BL	-2,1	-14,3 *	-14,5 *	-17,6 *	-14,9	-
Badanie 2						
Zmiana od BL	-1,8	-	-16,4 *†	-16,7 *†	-13,2	-11,3

OLM-M = medoksomil olmesartanu, LS = średnia najmniejszych kwadratów, LOCF = ostatnia przeprowadzona obserwacja

* Istotna różnica względem placebo przy poziomie 0,05 w ramach analizy krokowej

† Istotna różnica względem komparatora(ów) przy poziomie 0,05 w ramach analizy krokowej

Dawka maksymalna osiągnięta w badaniu 2. Dawki celowo zwiększano w 2. tygodniu z 20 do 40 mg oraz z 40 do 80 mg dla produktu leczniczego Ipreziv, a także odpowiednio z 20 do 40 mg i z 160 do 320 mg dla medoksomilu olmesartanu i walsartanu

W tych dwóch badaniach klinicznie istotne i najczęściej występujące zdarzenia niepożądane obejmowały zawroty głowy, bóle głowy i dyslipidemie. Dla produktu leczniczego Ipreziv, medoksomilu olmesartanu i walsartanu odpowiednio zawroty głowy obserwowano z częstością 3,0%, 3,3% i 1,8% bóle głowy 4,8%, 5,5% i 7,6% i dyslipidemie 3,5%, 2,4% i 1,1%.

W badaniu z aktywnymi lekami porównawczymi z walsartanem lub ramiprylem, efekt obniżenia ciśnienia krwi przy stosowaniu produktu leczniczego Ipreziv utrzymywał się podczas długotrwałego leczenia. Dla produktu leczniczego Ipreziv stwierdzono niższą częstość występowania kaszlu (1,2%) w porównaniu z ramiprylem (8,2%).

Działanie przeciwnadciśnieniowe produktu leczniczego Ipreziv występowało w większości w ciągu pierwszych 2 tygodni podawania, przy czym maksymalne działanie obserwowano po 4 tygodniach. Działanie produktu leczniczego Ipreziv obniżające ciśnienie krwi było także zachowane w okresie 24 godzin między dawkami. Skorygowane względem placebo wskaźniki najniższej do najwyższej wartości dla SBP i DBP wynosiły około 80% lub więcej.

Po nagłym zaprzestaniu podawania produktu leczniczego Ipreziv po 6 miesiącach leczenia nie zaobserwowano nadciśnienia z odbicia.

Nie stwierdzono ogólnych różnic pod względem bezpieczeństwa i skuteczności stosowania między pacjentami w podeszłym wieku a osobami młodszymi, ale nie można wykluczyć większej wrażliwości na działanie obniżające ciśnienie krwi u niektórych osób w podeszłym wieku (patrz punkt 4.2). Podobnie jak w przypadku innych antagonistów receptora angiotensyny II i inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę, działanie przeciwnadciśnieniowe było mniejsze u pacjentów rasy czarnej (populacja zwykle z niskim stężeniem reniny).

Po podaniu produktu leczniczego Ipreziv w dawce 40 i 80 mg jednocześnie z blokerem kanału wapniowego (amlodypiną) lub tiazydowym lekiem moczopędnym (chlortalidonem) stwierdzono dodatkowe obniżenie ciśnienia krwi w porównaniu z działaniem innym leków przeciwnadciśnieniowych w monoterapii. Zależne od dawki zdarzenia niepożądane obejmujące zawroty głowy, niedociśnienie i podwyższone stężenie kreatyniny w surowicy występowały częściej

w przypadku jednoczesnego podawania z lekami moczopędnymi w porównaniu z produktem leczniczym Ipreziv w monoterapii, natomiast hipokaliemia występowała rzadziej w porównaniu z lekami moczopędnymi w monoterapii.

Obecnie nie są znane korzystne wpływy produktu leczniczego Ipreziv na śmiertelność, schorzenia układu sercowo-naczyniowego oraz uszkodzenie narządów docelowych.

Wpływ na repolaryzację serca

Przeprowadzono dokładne badanie QT/QTc w celu oceny potencjalnego działania produktu leczniczego Ipreziv na wydłużenie odstępu QT/QTc u zdrowych ochotników. Nie stwierdzono dowodów na wydłużenie odstępu QT/QTc w przypadku podawania produktu leczniczego Ipreziv w dawce 320 mg.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Ipreziv w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu nadciśnienia (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Dodatkowe informacje

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. ONgoing Telmista^rtan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) badały jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych. Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Badanie ALTITUDE (ang. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz/lub z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym azylsartan medoksomilu jest szybko hydrolizowany do czynnej cząsteczki azylsartanu w przewodzie pokarmowym i/lub w trakcie wchłaniania. Na podstawie badań *in vitro*, karboksymetylenebutenolidaza bierze udział w hydrolizie azylsartanu medoksomilu w jelitach i wątrobie. Ponadto, esterazy w osoczu biorą udział w hydrolizie azylsartanu medoksomilu do azylsartanu.

Wchłanianie

Szacowana bezwzględna biodostępność po podaniu doustnym azylsartanu medoksomilu w oparciu o stężenie azylsartanu w osoczu wynosi około 60%. Po podaniu doustnym azylsartanu medoksomilu maksymalne stężenie azylsartanu w osoczu (C_{max}) jest osiągane w ciągu 1,5 do 3 godzin. Pokarm nie ma wpływu na biodostępność azylsartanu (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

Objętość dystrybucji azylsartanu wynosi około 16 litrów. Azylsartan w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza (> 99%), głównie z albuminami surowicy. Wiązanie z białkami jest stałe przy stężeniach azylsartanu w osoczu znacznie przekraczających zakres uzyskiwany po podaniu zalecanych dawek.

Biotransformacja

Azylsartan jest metabolizowany do dwóch głównych metabolitów. Główny metabolit w osoczu jest tworzony w wyniku O-dealkilacji i jest określany mianem metabolitu M-II, natomiast poboczny metabolit jest tworzony w wyniku dekarboksylacji i jest określany mianem metabolitu M-I. Układowa ekspozycja na główny i poboczny metabolit u ludzi wynosi odpowiednio około 50% i mniej niż 1% ekspozycji na azylsartan. Metabolity M-I i M-II nie przyczyniają się do aktywności farmakologicznej produktu leczniczego Ipreziv. Głównym enzymem odpowiedzialnym za metabolizm azylsartanu jest CYP2C9.

Eliminacja

Po podaniu doustnym azylsartanu medoksomilu znakowanego ^{14}C około 55% radioaktywności jest odzyskiwane w kale, a około 42% w moczu, przy czym 15% dawki wydalonej w moczu ma postać azylsartanu. Okres półtrwania azylsartanu w fazie eliminacji wynosi około 11 godzin, a klirens nerkowy wynosi około 2,3 ml/min. Stężenie azylsartanu w stanie stacjonarnym jest osiągane w ciągu 5 dni i nie stwierdza się akumulacji w osoczu po podaniu dawek wielokrotnych raz na dobę.

Liniiowość lub nieliniowość

Dla azylsartanu zawartego w azylsartanu medoksomilu w zakresie dawek od 20 mg do 320 mg po podaniu dawek pojedynczych lub wielokrotnych zaobserwowano proporcjonalność ekspozycji zależnie od dawki.

Charakterystyka w specjalnych grupach pacjentów

Dzieci i młodzież

Farmakokinetyki azylsartanu nie oceniano u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Pacjenci w podeszłym wieku

Farmakokinetyka azylsartanu nie różni się istotnie u osób młodych (zakres wiekowy 18-45 lat) i w podeszłym wieku (zakres wiekowy 65-85 lat).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodną, umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek całkowita ekspozycja na azylsartan (AUC) była większa o +30%, +25% i +95%. Nie zaobserwowano wzrostu (+5%) u pacjentów w terminalnej fazie niewydolności nerek poddawanych dializie. Niemniej jednak nie ma danych klinicznych dotyczących pacjentów z ciężką niewydolnością nerek lub w terminalnej fazie niewydolności nerek. (patrz punkt 4.2). Azylsartanu nie można usunąć z krążenia ogólnoustrojowego metodą hemodializy.

Zaburzenia czynności wątroby

Po podawaniu produktu leczniczego Ipreziv przez maksymalnie 5 dni u pacjentów z łagodną (Child-Pugh A) lub umiarkowaną (Child-Pugh B) niewydolnością wątroby stwierdzono niewielki wzrost ekspozycji azylsartanu (AUC wzrosło o 1,3 do 1,6 razy (patrz punkt 4.2)). Produktu leczniczego Ipreziv nie badano u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.

Płeć

Farmakokinetyka azylsartanu nie różni się znamienne u mężczyzn i kobiet. W oparciu o płeć nie ma konieczności dostosowania dawki.

Rasa

Farmakokinetyka azylsartanu nie różni się znamienne u rasy czarnej i białej. W oparciu o rasę nie ma konieczności dostosowania dawki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W przedklinicznych badaniach bezpieczeństwa azylsartan medoksomilu i M-II, główny metabolit u człowieka, badano pod kątem toksyczności po podaniu dawek wielokrotnych, toksyczności reprodukcyjnej, mutagenności i rakotwórczości.

W badaniach toksyczności po podaniu dawek wielokrotnych dawki dające ekspozycję porównywalną z ekspozycją dla klinicznego zakresu dawek terapeutycznych, stwierdzono obniżenie parametrów czerwonych, zmiany w nerkach i hemodynamice nerek, a także wzrost stężenia potasu w surowicy u zwierząt z prawidłowym ciśnieniem. Te efekty, blokowane przez doustne podanie soli fizjologicznej, nie miały znaczenia klinicznego w leczeniu nadciśnienia.

U szczurów i psów zaobserwowano wzrost aktywności reniny w osoczu oraz hipertrofię/hiperplazję komórek aparatu przykłębuszkowego. Wydaje się, że te zmiany, będące także efektem grupowym inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę i innych antagonistów receptora angiotensyny II, nie mają znaczenia klinicznego.

Azylsartan i M-II przechodziły przez łożysko i przenikały do płodów ciężarnych samic szczura, a także były wydzielane z mlekiem karmiących samic szczura. W badaniach toksyczności reprodukcyjnej nie stwierdzano wpływu na płodność u samic czy samców. Nie ma dowodów działania teratogenne, ale w badaniach na zwierzętach stwierdzono potencjalne niebezpieczeństwo dla rozwoju potomstwa po urodzeniu np. niższa masa ciała, niewielkie opóźnienie rozwoju fizycznego (opóźnione wyrzynanie siekaczy, odrywania małżowiny, otwierania oczu) i wyższą śmiertelność.

Nie stwierdzono dowodów mutagenności ani istotnej klastogenności azylsartanu i M-II w badaniach *in vitro* ani nie stwierdzono rakotwórczości u szczurów i myszy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol (E 421)
Kwas fumarowy (E 297)
Sodu wodorotlenek
Hydroksypropyloceluloza (E 463)
Kroskarmeloza sodowa
Celuloza mikrokrystaliczna (E 460)
Magnezu stearynian (E 572)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.
Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Kartony zawierające aluminiowe blistry razem ze środkiem pochłaniającym wilgoć.

Wielkości opakowań:

Jeden blister zawiera 14 tabletek albo 15 tabletek.

14, 28, 30, 56, 90 lub 98 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dania

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

7 grudnia 2011 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ipreziv 80 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 80 mg azylsartanu medoksomilu (w postaci soli potasowej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Białe lub prawie białe okrągłe tabletki o średnicy 9,6 mm z wygrawerowanym „ASL” na jednej stronie i „80” na drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Ipreziv jest wskazany do leczenia samoistnego nadciśnienia tętniczego u osób dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka początkowa wynosi 40 mg jeden raz na dobę. W przypadku pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli ciśnienia krwi po podaniu mniejszej dawki, dawkę można zwiększyć maksymalnie do 80 mg.

Prawie maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe produktu uzyskuje się w ciągu 2 tygodni, natomiast maksymalne działanie w przeciągu 4 tygodni.

Jeżeli ciśnienie krwi nie jest odpowiednio kontrolowane produktem leczniczym Ipreziv w monoterapii, dodatkowy spadek ciśnienia krwi można uzyskać po podaniu produktu leczniczego Ipreziv w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, w tym lekami moczopędnymi (jak np. chlortalidonem i hydrochlorotiazylem) oraz blokerami kanału wapniowego (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

Szczególne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

Nie jest konieczne dostosowanie dawki początkowej produktu leczniczego Ipreziv u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2), jednakże, u pacjentów w bardzo podeszłym wieku (≥ 75 lat), u

których istnieje ryzyko wystąpienia niedociśnienia, należy rozważyć rozpoczęcie leczenia od dawki 20 mg.

Zaburzenia czynności nerek

Należy zachować ostrożność u pacjentów z nadciśnieniem i ciężką niewydolnością nerek lub w terminalnej fazie niewydolności nerek, ponieważ nie ma doświadczenia odnośnie stosowania produktu leczniczego Ipreziv u tych pacjentów (patrz punkt 4.4 i 5.2). Azylsartanu nie można usunąć z krążenia ogólnoustrojowego metodą hemodializy.

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodną i umiarkowaną niewydolnością nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Produktu leczniczego Ipreziv nie badano u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby i dlatego jego stosowanie nie jest zalecane w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.4 i 5.2).

Ze względu na ograniczoną ilość dostępnych danych odnośnie stosowania produktu leczniczego Ipreziv u pacjentów z łagodną i umiarkowaną niewydolnością wątroby zaleca się ściśle monitorowanie i rozważenie rozpoczęcie leczenia od dawki 20 mg (patrz punkt 5.2).

Zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej

U pacjentów, u których może wystąpić zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej lub niedobór soli (np. pacjenci, u których występują wymioty, biegunki lub którzy przyjmują wysokie dawki leków moczopędnych), produkt leczniczy Ipreziv należy początkowo podawać pod ścisłym nadzorem medycznym i rozważyć rozpoczęcie leczenia od dawki 20 mg (patrz punkt 4.4).

Niewydolność serca

Należy zachować ostrożność u pacjentów z nadciśnieniem i z zastoinową niewydolnością serca, ponieważ nie ma doświadczenia stosowania produktu leczniczego Ipreziv u tych pacjentów (patrz punkt 4.4).

Rasa czarna

Dostosowanie dawki nie jest wymagane u osób rasy czarnej, ale obserwowano mniejsze obniżenie ciśnienia krwi w porównaniu z osobami należącymi do rasy czarnej (patrz punkt 5.1). Ogólnie, takie zjawisko występuje również w przypadku innych antagonistów receptora angiotensyny II (AT₁) i inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę. Tym samym u pacjentów rasy czarnej częściej może zachodzić potrzeba zwiększenia dawki produktu leczniczego Ipreziv i jednoczesnego podawania innych leków w celu uzyskania odpowiedniej kontroli ciśnienia krwi.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Ipreziv u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do < 18 lat.

Nie są dostępne żadne dane.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Ipreziv jest przeznaczony do podawania doustnego i można go podawać niezależnie od posiłków (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Ipreziv z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pobudzenie układu renina-angiotensyna-aldosteron

U pacjentów, u których napięcie naczyniowe i czynność nerek zależą głównie od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjenci z zastoinową niewydolnością serca, ciężką niewydolnością nerek lub zwężeniem tętnicy nerkowej), podawanie produktów leczniczych wpływających na ten układ, takich jak inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę i antagoniści receptora angiotensyny II, było związane z ostrym niedociśnieniem, azotemią, oligurią oraz rzadko ostrą niewydolnością nerek. Nie można wykluczyć wystąpienia podobnego działania w przypadku produktu leczniczego Ipreziv.

Należy zachować ostrożność u pacjentów z nadciśnieniem i ciężką niewydolnością nerek, zastoinową niewydolnością serca lub zwężeniem tętnicy nerkowej, ponieważ nie ma doświadczenia odnośnie stosowania produktu leczniczego Ipreziv u tych pacjentów (patrz punkt 4.4 i 5.2).

Nadmierne obniżenie ciśnienia krwi u pacjentów z kardiomiopatią niedokrwinną lub chorobą niedokrwinną naczyń mózgowych może spowodować wystąpienie zawału mięśnia sercowego lub udaru.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. Renin-Angiotensin-Aldosterone-system, RAAS)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEi), antagonistów receptora angiotensyny II (ang. Angiotensin Receptor Blockers, ARB) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.

U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Przeszczep nerek

Dotychczas brak jest doświadczeń w zakresie stosowania produktu leczniczego Ipreziv u pacjentów po niedawno przeprowadzonym przeszczepie nerki.

Zaburzenia czynności wątroby

Produktu leczniczego Ipreziv nie badano u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby i dlatego jego stosowanie nie jest zalecane w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.4 i 5.2).

Zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej i/lub pacjenci z niedoborem soli

U pacjentów, u których występuje znaczne zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej i/lub niedobór soli (np. pacjenci, u których występują wymioty, biegunki lub którzy przyjmują duże dawki leków moczopędnych), po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Ipreziv może wystąpić objawowe niedociśnienie. Przed podaniem produktu leczniczego Ipreziv należy wyrównać hipowolemię lub rozpocząć leczenie pod ścisłym nadzorem medycznym i rozważyć rozpoczęcie leczenia od dawki 20 mg.

Hiperaldosteronizm pierwotny

Pacjenci z hiperaldosteronizmem pierwotnym przeważnie nie odpowiadają na leczenie lekami przeciwnadciśnieniowymi działającymi w wyniku hamowania układu renina-angiotensyna. Z tego względu stosowanie produktu leczniczego Ipreziv nie jest zalecane u takich pacjentów.

Hiperkaliemia

W oparciu o doświadczenia ze stosowaniem innych produktów leczniczych wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron jednocześnie produktem leczniczym Ipreziv i lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, suplementami potasu lub zamiennikami soli kuchennej zawierającymi potas albo innymi produktami leczniczymi mogącymi zwiększyć stężenie potasu (np. heparyną) może doprowadzić do wzrostu stężenia potasu w surowicy u pacjentów chorych na nadciśnienie (patrz punkt 4.5). U pacjentów w podeszłym wieku, u pacjentów z niewydolnością nerek, u pacjentów chorych na cukrzycę i/lub u pacjentów ze schorzeniami współistniejącymi, stwierdza się zwiększone ryzyko wystąpienia hiperkaliemii, która może prowadzić do śmierci. Należy zapewnić odpowiednie kontrolowanie stężenia potasu.

Zwężenie zastawki aortalnej i zastawki mitralnej, kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory

Wskazana jest szczególna ostrożność u pacjentów, u których występuje zwężenie zastawki aortalnej lub zastawki mitralnej albo kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory (HOCM).

Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II u pacjentek w ciąży. O ile kontynuacja leczenia za pomocą antagonisty receptora angiotensyny II nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leki przeciwnadciśnieniowe, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie antagonistami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i w razie potrzeby rozpocząć inne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Lit

Podobnie jak w przypadku innych antagonistów receptora angiotensyny II nie zaleca się jednoczesnego stosowania litu i produktu leczniczego Ipreziv (patrz punkt 4.5).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Równoczesne stosowanie, które nie jest zalecane

Lit

Zgłaszano przypadki odwracalnego zwiększenia stężenia litu w surowicy i nasilenia jego toksyczności podczas jednoczesnego stosowania litu i inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę. Podobne działanie można zaobserwować w przypadku antagonistów receptora angiotensyny II. Z powodu braku doświadczeń w zakresie jednoczesnego stosowania azylsartanu medoksomilu i litu nie zaleca się tego leczenia skojarzonego. Jeśli takie leczenie skojarzone okaże się konieczne, zaleca się ściśle kontrolowanie stężenia litu w surowicy krwi.

Wymagana ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu

Niesterydowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym selektywne inhibitory COX-2, kwas acetylosalicylowy w dawce > 3 g/dobę i nieselektywne NLPZ

W przypadku jednoczesnego podawania antagonistów receptora angiotensyny II z NLPZ (tj. selektywne inhibitory COX-2, kwas acetylosalicylowy w dawce > 3 g/dobę i nieselektywne NLPZ) może nastąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego. Ponadto jednoczesne stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II i NLPZ może prowadzić do podwyższonego ryzyka pogorszenia się czynności nerek i zwiększenia stężenia potasu w surowicy krwi. Z tego względu zaleca się odpowiednie nawodnienie i kontrolę czynności nerek na początku leczenia.

Leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu, zamienniki soli kuchennej zawierające potas i inne substancje, które mogą zwiększać stężenie potasu

Jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas, suplementów potasu, zamienników soli kuchennej zawierających potas i innych produktów leczniczych (np. heparyny)

może zwiększyć stężenie potasu. Należy zapewnić odpowiednie kontrolowanie stężenia potasu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Dodatkowe informacje

Dane badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Nie stwierdzono klinicznie istotnych interakcji w badaniach dotyczących stosowania azylsartanu medoksomilu lub azylsartanu z amlodypiną, lekami zobojętniającymi, chlortalidonem, digoksyną, flukonazolem, gliburydem, ketokonazolem, metforminą i warfaryną.

Azylsartan medoksomilu jest szybko hydrolizowany do czynnej cząsteczki azylsartanu przez esterazy w przewodzie pokarmowym i / lub podczas wchłaniania leku (patrz punkt 5.2). Badania *in vitro* wskazują, że interakcje oparte na zahamowaniu esterazy są mało prawdopodobne.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie zaleca się stosowania antagonistów receptora angiotensyny II w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4).

Stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Brak danych dotyczących stosowania produktu Ipreziv u kobiet w ciąży. Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na proces rozmnażania (patrz punkt 5.3).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę w pierwszym trymestrze ciąży nie są w pełni jednoznaczne, nie można jednak wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Mimo że nie ma danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka związanego z antagonistami receptora angiotensyny II, z tą grupą leków mogą wiązać się podobne zagrożenia. O ile kontynuacja leczenia za pomocą antagonistów receptora angiotensyny II nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leki przeciwnadciśnieniowe, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie antagonistami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i w razie potrzeby rozpocząć inne leczenie.

Narażenie na działanie antagonistów receptora angiotensyny II w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje działanie toksyczne dla płodu (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (Patrz punkt 5.3).

Jeżeli do narażenia na działanie antagonistów receptora angiotensyny II doszło od drugiego trymestru ciąży zaleca się badania ultrasonograficzne nerek i czaszki.

Noworodki, których matki przyjmowały antagonistów receptora angiotensyny II, należy ściśle obserwować za względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią

Z powodu braku informacji dotyczących stosowania produktu Ipreziv w trakcie karmienia piersią nie zaleca się jego stosowania w tym okresie. W trakcie karmienia piersią, w szczególności noworodków i dzieci urodzonych przedwcześnie, zaleca się stosowanie innych produktów posiadających lepszy profil bezpieczeństwa.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu produktu leczniczego Ipreziv na płodność u człowieka. W badaniach nieklinicznych wykazano, że azylsartan wydaje się nie wpływać na płodność u samic i samców szczura (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Na podstawie właściwości farmakodynamicznych należy oczekiwać, że azylsartan medoksomilu ma nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak w czasie przyjmowania leków przeciwnadciśnieniowych należy wziąć pod uwagę możliwość sporadycznego występowania zawrotów głowy lub uczucia zmęczenia.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Produkt leczniczy Ipreziv w dawkach 20, 40 lub 80 mg oceniano pod kątem bezpieczeństwa w badaniach klinicznych u pacjentów otrzymujących leczenie przez maksymalnie 56 tygodni. W tych badaniach klinicznych reakcje niepożądane związane z leczeniem produktem leczniczym Ipreziv były zwykle łagodne do umiarkowanych, a ich ogólna częstość występowania była podobna jak w grupie placebo. Zawroty głowy były najczęstszą reakcją niepożądaną. Na częstość występowania reakcji niepożądanych w trakcie leczenia produktem leczniczym Ipreziv nie miała wpływu płeć, wiek ani rasa.

Zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane w oparciu o zebrane dane (dawka 40 i 80 mg) wymieniono poniżej według klas układów i narządów oraz preferowanych terminów. Są one uszeregowane według częstości występowania, zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), w tym pojedyncze doniesienia. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się znaczeniem. Działania niepożądane obserwowano z podobną częstością dla produktu leczniczego Ipreziv w dawce 20 mg, jak i dla dawek 40 i 80 mg w jednym badaniu kontrolowanym placebo.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Zawroty głowy
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często	Niedociśnienie
Zaburzenia żołądka i jelit	Często Niezbyt często	Biegunka Nudności
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często Rzadko	Wysypka, świąd Obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	Skurcze mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Niezbyt często	Uczucie zmęczenia Obrzęk obwodowy

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Badania diagnostyczne	Często	Zwiększone stężenie fosfokinazy kreatynowej we krwi
	Niezbyt często	Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi Zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi / Hiperurykemia

Opis wybranych reakcji niepożądanych

Gdy produkt leczniczy Ipreziv podawano razem z chlortalidonem częstość występowania podwyższonego stężenia kreatyniny i niedociśnienia była zwiększona z „niezbyt częstej” do „częstej”.

Gdy produkt leczniczy Ipreziv podawano razem z amlodypiną częstość występowania obrzęku obwodowego była zwiększona z „niezbyt częstej” do „częstej”, ale była niższa niż dla amlodypiny w monoterapii.

Badania diagnostyczne

Stężenie kreatyniny w surowicy

Częstość występowania podwyższonego stężenia kreatyniny w surowicy po podaniu produktu leczniczego Ipreziv w monoterapii była podobna jak w grupie placebo w badaniach prowadzonych z randomizacją, z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Po jednoczesnym podaniu produktu leczniczego Ipreziv z lekami moczopędnymi, takimi jak chlortalidon, stwierdzono podwyższoną częstość występowania zwiększonego stężenia kreatyniny i jest to obserwacja zgodna z wynikami uzyskanymi dla innych antagonistów receptora angiotensyny II oraz inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę. Zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi w trakcie terapii skojarzonej produktem leczniczym Ipreziv z lekami moczopędnymi było związane z większym obniżeniem ciśnienia krwi w porównaniu z leczeniem tym produktem leczniczym w monoterapii. W wielu przypadkach podwyższone stężenie kreatyniny było przemijające albo nie postępowało dalej w trakcie kontynuacji leczenia. Po przerwaniu leczenia w większości przypadków podwyższone stężenie kreatyniny, które nie powróciło do wartości prawidłowych w trakcie leczenia, normalizowało się i u większości uczestników powróciło do wartości wyjściowych lub zbliżonych do wyjściowych.

Kwas moczowy

Niewielkie średnie zwiększenie stężenia kwasu moczowego w surowicy, obserwowano dla produktu leczniczego Ipreziv (10,8 $\mu\text{mol/l}$) w porównaniu z placebo (4,3 $\mu\text{mol/l}$).

Hemoglobina i hematokryt

W badaniach z grupą kontrolną otrzymującą placebo dotyczących monoterapii obserwowano niewielkie zmniejszenie stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu (średnie zmniejszenie odpowiednio o około 3 g/l i 1 procent objętościowy). To działanie jest także obserwowane po podaniu innych inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

W oparciu o właściwości farmakologiczne głównym objawem przedawkowania będzie najprawdopodobniej objawowe niedociśnienie i zawroty głowy. W trakcie kontrolowanych badań klinicznych z udziałem zdrowych ochotników podawano raz dziennie dawki wynoszące maksymalnie 320 mg produktu leczniczego Ipreziv przez 7 dni i były one dobrze tolerowane.

Leczenie

W przypadku objawowego niedociśnienia należy rozpocząć leczenie podtrzymujące i monitorować parametry życiowe.

Azylsartan nie jest usuwany przez dializę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Antagoniści receptora angiotensyny II, produkty jednoskładnikowe
Kod ATC: C09CA09

Mechanizm działania i efekt farmakodynamiczny

Azylsartan medoksomilu jest czynnym po podaniu doustnym prolekiem, który jest szybko przekształcany do postaci czynnej, azylsartanu, który selektywnie hamuje działanie angiotensyny II, blokując jej wiązanie z receptorem AT₁ w różnych tkankach (patrz punkt 5.2). Angiotensyna II jest głównym czynnikiem presyjnym układu renina-angiotensyna i jej działania obejmują zwężenie naczyń, stymulację syntezy i uwalniania aldosteronu, stymulację serca i zwrotnego wchłaniania sodu w nerkach.

W wyniku blokowania receptora AT₁ następuje hamowanie ujemnego działania zwrotnego angiotensyny II na wydzielanie reniny, ale będące konsekwencją zwiększenie aktywności reniny w osoczu i stężenia angiotensyny II w krążeniu nie przeciwdziała przeciwnadciśnieniowemu działaniu azylsartanu.

Samoistne nadciśnienie

W siedmiu kontrolowanych badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby oceniono ogółem 5941 pacjentów (3672 otrzymywało produkt leczniczy Ipreziv, 801 placebo, a 1468 aktywny komparator). W całej grupie 51% pacjentów stanowili mężczyźni, 26% osoby w wieku co najmniej 65 lat (5% ≥ 75 lat); 67% uczestników było rasy białej, a 19% rasy czarnej.

Ipreziv porównywano z placebo i aktywnymi lekami porównawczymi w dwóch 6-tygodniowych randomizowanych badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą. Obniżenie ciśnienia krwi w porównaniu z placebo w oparciu o 24 godzinne średnie ciśnienie tętnicze mierzone metodą ambulatoryjną ABPM (ambulatory blood pressure monitoring) oraz pomiary klinicznego ciśnienia krwi dla obu badań przedstawiono w poniższej tabeli. Dodatkowo po podaniu produktu leczniczego Ipreziv w dawce 80 mg stwierdzono istotnie większe obniżenie wartości skurczowego ciśnienia krwi (SBP) niż dla najwyższej zatwierdzonej dawki medoksomilu olmesartanu i walsartanu

	Placebo	Ipreziv 20 mg	Ipreziv 40 mg#	Ipreziv 80 mg#	OLM-M 40 mg#	Walsartan 320 mg#
Główny punkt końcowy: Średnie 24-godzinne SBP: Zmiana od wartości wyjściowej (BL) średniej najmniejszych kwadratów do 6. tygodnia (mm Hg)						
Badanie 1						
Zmiana od BL	-1,4	-12,2 *	-13,5 *	-14,6 *†	-12,6	-
Badanie 2						
Zmiana od BL	-0,3	-	-13,4 *	-14,5 *†	-12,0	-10,2
Kluczowy drugorzędowy punkt końcowy: Kliniczne SBP: Zmiana od wartości wyjściowej (BL) średniej najmniejszych kwadratów (LS) do 6. tygodnia (mm Hg) (LOCF)						
Badanie 1						
Zmiana od BL	-2,1	-14,3 *	-14,5 *	-17,6 *	-14,9	-
Badanie 2						
Zmiana od BL	-1,8	-	-16,4 *†	-16,7 *†	-13,2	-11,3

OLM-M = medoksomil olmesartanu, LS = średnia najmniejszych kwadratów, LOCF = ostatnia przeprowadzona obserwacja

* Istotna różnica względem placebo przy poziomie 0,05 w ramach analizy krokowej

† Istotna różnica względem komparatora(ów) przy poziomie 0,05 w ramach analizy krokowej

Dawka maksymalna osiągnięta w badaniu 2. Dawki celowo zwiększano w 2. tygodniu z 20 do 40 mg oraz z 40 do 80 mg dla produktu leczniczego Ipreziv, a także odpowiednio z 20 do 40 mg i z 160 do 320 mg dla medoksomilu olmesartanu i walsartanu

W tych dwóch badaniach klinicznie istotne i najczęściej występujące zdarzenia niepożądane obejmowały zawroty głowy, bóle głowy i dyslipidemię. Dla produktu leczniczego Ipreziv, medoksomilu olmesartanu i walsartanu odpowiednio zawroty głowy obserwowano z częstością 3,0%, 3,3% i 1,8% bóle głowy 4,8%, 5,5% i 7,6% i dyslipidemię 3,5%, 2,4% i 1,1%.

W badaniu z aktywnymi lekami porównawczymi z walsartanem lub ramiprylem, efekt obniżenia ciśnienia krwi przy stosowaniu produktu leczniczego Ipreziv utrzymywał się podczas długotrwałego leczenia. Dla produktu leczniczego Ipreziv stwierdzono niższą częstość występowania kaszlu (1,2%) w porównaniu z ramiprylem (8,2%).

Działanie przeciwnadciśnieniowe produktu leczniczego Ipreziv występowało w większości w ciągu pierwszych 2 tygodni podawania, przy czym maksymalne działanie obserwowano po 4 tygodniach. Działanie produktu leczniczego Ipreziv obniżające ciśnienie krwi było także zachowane w okresie 24 godzin między dawkami. Skorygowane względem placebo wskaźniki najniższej do najwyższej wartości dla SBP i DBP wynosiły około 80% lub więcej.

Po nagłym zaprzestaniu podawania produktu leczniczego Ipreziv po 6 miesiącach leczenia nie zaobserwowano nadciśnienia z odbicia.

Nie stwierdzono ogólnych różnic pod względem bezpieczeństwa i skuteczności stosowania między pacjentami w podeszłym wieku a osobami młodszymi, ale nie można wykluczyć większej wrażliwości na działanie obniżające ciśnienie krwi u niektórych osób w podeszłym wieku (patrz punkt 4.2). Podobnie jak w przypadku innych antagonistów receptora angiotensyny II i inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę, działanie przeciwnadciśnieniowe było mniejsze u pacjentów rasy czarnej (populacja zwykle z niskim stężeniem reniny).

Po podaniu produktu leczniczego Ipreziv w dawce 40 i 80 mg jednocześnie z blokerem kanału wapniowego (amlodypiną) lub tiazydowym lekiem moczopędnym (chlortalidonem) stwierdzono dodatkowe obniżenie ciśnienia krwi w porównaniu z działaniem innym leków przeciwnadciśnieniowych w monoterapii. Zależne od dawki zdarzenia niepożądane obejmujące zawroty głowy, niedociśnienie i podwyższone stężenie kreatyniny w surowicy występowały częściej

w przypadku jednoczesnego podawania z lekami moczopędnymi w porównaniu z produktem leczniczym Ipreziv w monoterapii, natomiast hipokaliemia występowała rzadziej w porównaniu z lekami moczopędnymi w monoterapii.

Obecnie nie są znane korzystne wpływy produktu leczniczego Ipreziv na śmiertelność, schorzenia układu sercowo-naczyniowego oraz uszkodzenie narządów docelowych.

Wpływ na repolaryzację serca

Przeprowadzono dokładne badanie QT/QTc w celu oceny potencjalnego działania produktu leczniczego Ipreziv na wydłużenie odstępu QT/QTc u zdrowych ochotników. Nie stwierdzono dowodów na wydłużenie odstępu QT/QTc w przypadku podawania produktu leczniczego Ipreziv w dawce 320 mg.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Ipreziv w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu nadciśnienia (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Dodatkowe informacje

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. ONgoing Telmistartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) badały jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych. Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Badanie ALTITUDE (ang. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz/lub z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym azylsartan medoksomilu jest szybko hydrolizowany do czynnej cząsteczki azylsartanu w przewodzie pokarmowym i/lub w trakcie wchłaniania. Na podstawie badań *in vitro*, karboksymetylenebutenolidaza bierze udział w hydrolizie azylsartanu medoksomilu w jelitach i wątrobie. Ponadto, esterazy w osoczu biorą udział w hydrolizie azylsartanu medoksomilu do azylsartanu.

Wchłanianie

Szacowana bezwzględna biodostępność po podaniu doustnym azylsartanu medoksomilu w oparciu o stężenie azylsartanu w osoczu wynosi około 60%. Po podaniu doustnym azylsartanu medoksomilu maksymalne stężenie azylsartanu w osoczu (C_{max}) jest osiągane w ciągu 1,5 do 3 godzin. Pokarm nie ma wpływu na biodostępność azylsartanu (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

Objętość dystrybucji azylsartanu wynosi około 16 litrów. Azylsartan w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza (> 99%), głównie z albuminami surowicy. Wiązanie z białkami jest stałe przy stężeniach azylsartanu w osoczu znacznie przekraczających zakres uzyskiwany po podaniu zalecanych dawek.

Biotransformacja

Azylsartan jest metabolizowany do dwóch głównych metabolitów. Główny metabolit w osoczu jest tworzony w wyniku O-dealkilacji i jest określany mianem metabolitu M-II, natomiast poboczny metabolit jest tworzony w wyniku dekarboksylacji i jest określany mianem metabolitu M-I. Układowa ekspozycja na główny i poboczny metabolit u ludzi wynosi odpowiednio około 50% i mniej niż 1% ekspozycji na azylsartan. Metabolity M-I i M-II nie przyczyniają się do aktywności farmakologicznej produktu leczniczego Ipreziv. Głównym enzymem odpowiedzialnym za metabolizm azylsartanu jest CYP2C9.

Eliminacja

Po podaniu doustnym azylsartanu medoksomilu znakowanego ^{14}C około 55% radioaktywności jest odzyskiwane w kale, a około 42% w moczu, przy czym 15% dawki wydalonej w moczu ma postać azylsartanu. Okres półtrwania azylsartanu w fazie eliminacji wynosi około 11 godzin, a klirens nerkowy wynosi około 2,3 ml/min. Stężenie azylsartanu w stanie stacjonarnym jest osiągane w ciągu 5 dni i nie stwierdza się akumulacji w osoczu po podaniu dawek wielokrotnych raz na dobę.

Liniiowość lub nieliniowość

Dla azylsartanu zawartego w azylsartanu medoksomilu w zakresie dawek od 20 mg do 320 mg po podaniu dawek pojedynczych lub wielokrotnych zaobserwowano proporcjonalność ekspozycji zależnie od dawki.

Charakterystyka w specjalnych grupach pacjentów

Dzieci i młodzież

Farmakokinetyki azylsartanu nie oceniano u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Pacjenci w podeszłym wieku

Farmakokinetyka azylsartanu nie różni się istotnie u osób młodych (zakres wiekowy 18-45 lat) i w podeszłym wieku (zakres wiekowy 65-85 lat).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodną, umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek całkowita ekspozycja na azylsartan (AUC) była większa o +30%, +25% i +95%. Nie zaobserwowano wzrostu (+5%) u pacjentów w terminalnej fazie niewydolności nerek poddawanych dializie. Niemniej jednak nie ma danych klinicznych dotyczących pacjentów z ciężką niewydolnością nerek lub w terminalnej fazie niewydolności nerek. (patrz punkt 4.2). Azylsartanu nie można usunąć z krążenia ogólnoustrojowego metodą hemodializy.

Zaburzenia czynności wątroby

Po podawaniu produktu leczniczego Ipreziv przez maksymalnie 5 dni u pacjentów z łagodną (Child-Pugh A) lub umiarkowaną (Child-Pugh B) niewydolnością wątroby stwierdzono niewielki wzrost ekspozycji azylsartanu (AUC wzrosło o 1,3 do 1,6 razy (patrz punkt 4.2)). Produktu leczniczego Ipreziv nie badano u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.

Płeć

Farmakokinetyka azylsartanu nie różni się znacząco u mężczyzn i kobiet. W oparciu o płeć nie ma konieczności dostosowania dawki.

Rasa

Farmakokinetyka azylsartanu nie różni się znacząco u rasy czarnej i białej. W oparciu o rasę nie ma konieczności dostosowania dawki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W przedklinicznych badaniach bezpieczeństwa azylsartan medoksomilu i M-II, główny metabolit u człowieka, badano pod kątem toksyczności po podaniu dawek wielokrotnych, toksyczności reprodukcyjnej, mutagenności i rakotwórczości.

W badaniach toksyczności po podaniu dawek wielokrotnych dawki dające ekspozycję porównywalną z ekspozycją dla klinicznego zakresu dawek terapeutycznych, stwierdzono obniżenie parametrów czerwonych, zmiany w nerkach i hemodynamice nerek, a także wzrost stężenia potasu w surowicy u zwierząt z prawidłowym ciśnieniem. Te efekty, blokowane przez doustne podanie soli fizjologicznej, nie miały znaczenia klinicznego w leczeniu nadciśnienia.

U szczurów i psów zaobserwowano wzrost aktywności reniny w osoczu oraz hipertrofię/hiperplazję komórek aparatu przykłębuszkowego. Wydaje się, że te zmiany, będące także efektem grupowym inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę i innych antagonistów receptora angiotensyny II, nie mają znaczenia klinicznego.

Azylsartan i M-II przechodziły przez łożysko i przenikały do płodów ciężarnych samic szczura, a także były wydzielane z mlekiem karmiących samic szczura. W badaniach toksyczności reprodukcyjnej nie stwierdzano wpływu na płodność u samic czy samców. Nie ma dowodów działania teratogenne, ale w badaniach na zwierzętach stwierdzono potencjalne niebezpieczeństwo dla rozwoju potomstwa po urodzeniu np. niższa masa ciała, niewielkie opóźnienie rozwoju fizycznego (opóźnione wyrzynanie siekaczy, odrywania małżowiny, otwierania oczu) i wyższą śmiertelność.

Nie stwierdzono dowodów mutagenności ani istotnej klastogenności azylsartanu i M-II w badaniach *in vitro* ani nie stwierdzono rakotwórczości u szczurów i myszy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol (E 421)
Kwas fumarowy (E 297)
Sodu wodorotlenek
Hydroksypropyloceluloza (E 463)
Kroskarmeloza sodowa
Celuloza mikrokrystaliczna (E 460)
Magnezu stearynian (E 572)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.
Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Kartony zawierające aluminiowe blistry razem ze środkiem pochłaniającym wilgoć.

Wielkości opakowań:

Jeden blister zawiera 14 tabletek albo 15 tabletek.

14, 28, 30, 56, 90 lub 98 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dania

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

7 grudnia 2011 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy(ów) odpowiedzialnego(ych) za zwolnienie serii

Takeda Ireland Ltd.
Bray Business Park
Kilruddery
Co Wicklow
Irlandia

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tych produktów zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych, o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan Zarządzania Ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Karton

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ipreziv 20 mg tabletki
azylsartan medoksomilu

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki zawiera 20 mg azylsartanu medoksomilu (w postaci soli potasowej)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek
28 tabletek
30 tabletek
56 tabletek
90 tabletek
98 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. SPECJALNE WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Ipreziv 20 mg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Blister

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ipreziv 20 mg tabletki
azylsartan medoksomilu

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Takeda Logo

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Karton

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ipreziv 40 mg tabletki
azylsartan medoksomilu

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki zawiera 40 mg azylsartanu medoksomilu (w postaci soli potasowej)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek
28 tabletek
30 tabletek
56 tabletek
90 tabletek
98 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. SPECJALNE WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Ipreziv 40 mg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Blister

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ipreziv 40 mg tabletki
azylsartan medoksomilu

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Takeda Logo

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Karton

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ipreziv 80 mg tabletki
azylsartan medoksomilu

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki zawiera 80 mg azylsartanu medoksomilu (w postaci soli potasowej)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek
28 tabletek
30 tabletek
56 tabletek
90 tabletek
98 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. SPECJALNE WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Ipreziv 80 mg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Blister

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ipreziv 80 mg tabletki
azylsartan medoksomilu

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Takeda Logo

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ULOTKA DOŁĄCZONA DO OPAKOWANIA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

IPREZIV 20 MG TABLETKI

IPREZIV 40 MG TABLETKI

IPREZIV 80 MG TABLETKI

azylsartan medoksomilu

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Ipreziv i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Ipreziv
3. Jak przyjmować lek Ipreziv
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Ipreziv
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. CO TO JEST LEK IPREZIV I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Lek Ipreziv zawiera substancję czynną o nazwie azylsartan medoksomilu i należy do grupy leków znanych jako antagoniści receptora angiotensyny II (AIIIRA). Angiotensyna II jest substancją wytwarzaną przez organizm, która powoduje zwężenie naczyń krwionośnych, co prowadzi do zwiększenia ciśnienia krwi. Lek Ipreziv hamuje to działanie, dzięki czemu naczynia krwionośne się rozkurczają, a ciśnienie krwi ulega obniżeniu.

Ten lek jest stosowany w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi (samoistnego nadciśnienia) u dorosłych pacjentów (w wieku powyżej 18 lat).

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED PRZYJĘCIEM LEKU IPREZIV

Kiedy NIE przyjmować leku Ipreziv

- Jeśli pacjent ma **uczulenie** (nadwrażliwość) na azylsartan medoksomilu lub którykolwiek z pozostałych składników leku Ipreziv (patrz punkt 6).
- **Jeśli pacjentka jest w ciąży trwającej dłużej niż 3 miesiące.** (Również należy unikać stosowania leku Ipreziv we wczesnym okresie ciąży – patrz punkt „Ciąża”).
- Jeśli pacjent ma cukrzycę lub zaburzenia czynności nerek i jest leczony lekiem obniżającym ciśnienie krwi zawierającym **aliskiren**.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Należy poinformować lekarza prowadzącego przed przyjęciem lub w trakcie leczenia lekiem Ipreziv, jeżeli dowolne z poniższych stwierdzeń odnosi się do pacjenta:

- jeśli występują problemy z nerkami;
- jeśli pacjent jest dializowany lub niedawno otrzymał przeszczep nerki;
- jeśli występuje ciężka choroba wątroby;
- jeśli występują problemy z sercem (np. niewydolność serca, niedawno przebyty zawał serca);
- jeśli kiedykolwiek wystąpił udar;
- jeśli występuje niskie ciśnienie krwi lub zawroty głowy albo uczucie wirowania w głowie;
- jeśli występują obecnie wymioty, występowały w niedawnym okresie poważne wymioty lub biegunka;
- jeśli występuje podwyższone stężenie potasu w krwi;
- jeśli występuje choroba nadnerczy pod nazwą hiperaldosteronizm pierwotny;
- jeśli występuje zwężenie zastawek w sercu (choroba określana mianem „zwężenie zastawki aortalnej lub mitralnej”) albo nieprawidłowy wzrost grubości mięśnia sercowego (choroba określana mianem „kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory”);
- jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z poniższych leków stosowanych w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi:
 - o inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEI) (na przykład enalapryl, lizynopryl, ramipryl), w szczególności jeśli pacjent ma zaburzenia czynności nerek związane z cukrzycą;
 - o aliskiren.

Lekarz prowadzący może monitorować czynność nerek, ciśnienie krwi oraz stężenie elektrolitów (np. potasu) we krwi w regularnych odstępach czasu.

Patrz także informacje pod nagłówkiem „Kiedy nie przyjmować leku Iprezivi”.

Należy poinformować lekarza o podejrzeniu lub planowaniu ciąży. Nie zaleca się stosowania leku Ipreziv we wczesnym okresie ciąży, a NIE wolno go przyjmować po trzecim miesiącu ciąży, ponieważ stosowany w tym okresie może poważnie zaszkodzić dziecku (patrz punkt „Ciąża”).

Podobnie jak w przypadku innych leków z grupy antagonistów receptora angiotensyny II, azylsartan medoksomilu może być mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia krwi u pacjentów rasy czarnej.

Dzieci i młodzież

Brak jest doświadczeń na temat stosowania leku Ipreziv u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dlatego leku Ipreziv nie należy podawać dzieciom ani młodzieży.

Lek Ipreziv i inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Lek Ipreziv może wpływać na działanie innych leków, a niektóre inne leki mogą wpływać na lek Ipreziv.

Proszę poinformować lekarza prowadzącego w przypadku przyjmowania dowolnego z następujących leków:

- Lit (lek stosowany w leczeniu zaburzeń psychicznych);
- Niesterydowe leki przeciwzapalne (NLPZ), jak np. ibuprofen, diklofenak lub celekoksyb (leki uśmierzające ból i stan zapalny);
- Aspiryna (kwas acetylosalicylowy) w przypadku dawek powyżej 3 g na dobę (lek uśmierzający ból i stan zapalny) ;
- Leki zwiększające stężenie potasu w krwi, które obejmują suplementy potasu, leki oszczędzające potas (niektóre leki moczopędne) lub zamienniki soli kuchennej zawierające potas;
- Heparyna (lek zmniejszający krzepliwość krwi);
- Leki moczopędne;

- Aliskiren lub inne leki obniżające ciśnienie krwi (inhibitory konwertazy angiotensyny lub antagoniści receptorów angiotensyny II, takie jak enalapryl, lisinopryl, ramipryl lub walsartan, telmisartan, irbesartan).

Lekarz prowadzący być może będzie musiał zmienić dawkę i (lub) zastosować inne środki ostrożności:

Jeśli pacjent przyjmuje inhibitor ACE lub aliskiren (patrz także informacje pod nagłówkiem „Kiedy nie przyjmować leku Ipreziv” oraz „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).

Ciąża i karmienie piersią

Ciąża

Należy poinformować lekarza o podejrzeniu lub planowaniu ciąży. Zazwyczaj lekarz zaleci zaprzestanie stosowania leku Ipreziv przed planowaną ciążą lub natychmiast po stwierdzeniu ciąży i zaleci inny lek zamiast leku Ipreziv.

Nie zaleca się stosowania leku Ipreziv we wczesnym okresie ciąży i NIE wolno go stosować po trzecim miesiącu ciąży, ponieważ może poważnie zaszkodzić dziecku, jeśli jest stosowany po 3 miesiącu ciąży.

Karmienie piersią

Należy powiedzieć lekarzowi o karmieniu piersią lub zamiarze karmienia piersią. Lek Ipreziv nie jest zalecany podczas karmienia piersią. Lekarz może wybrać inne leczenie w trakcie karmienia piersią, zwłaszcza w okresie karmienia noworodków i wcześniaków.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jest mało prawdopodobne, aby produkt leczniczy Ipreziv miał wpływ na prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak niektóre osoby mogą odczuwać zmęczenie lub zawroty głowy podczas leczenia lekiem Ipreziv i jeśli te objawy wystąpią, nie wolno prowadzić ani obsługiwać żadnych narzędzi czy maszyn.

3. JAK PRZYJMOWAĆ LEK IPREZIV

Lek Ipreziv należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą. Ważne jest, aby przyjmować lek Ipreziv codziennie. Lek Ipreziv jest przeznaczony do stosowania doustnego. Tabletki należy przyjmować popijając dużą ilością wody.

Lek Ipreziv może być stosowany w czasie posiłku lub niezależnie od posiłków.

- Zazwyczaj stosowana dawka początkowa wynosi 40 mg raz na dobę. Lekarz może zwiększyć tę dawkę do maksymalnie 80 mg raz na dobę zależnie od reakcji ciśnienia krwi.
- U niektórych pacjentów, np. w bardzo podeszłym wieku (75 lat i więcej), lekarz może zalecić niższą dawkę początkową wynoszącą 20 mg raz na dobę.
- Jeśli pacjent cierpi na łagodną lub umiarkowaną niewydolność wątroby, lekarz może zalecić niższą dawkę początkową wynoszącą 20 mg raz na dobę.
U pacjentów, którzy niedawno bardzo się odwodnili np. w wyniku wymiotów lub biegunki, albo przyjmowania leków moczopędnych, lekarz może zalecić niższą dawkę początkową wynoszącą 20 mg raz na dobę.
- Jeśli pacjent cierpi z powodu innych chorób współistniejących, takich jak ciężka choroba nerek lub niewydolność serca, lekarz zaleci najbardziej odpowiednią dawkę początkową.

Obniżenie ciśnienia krwi będzie mierzalne w ciągu 2 tygodni od rozpoczęcia leczenia i pełny efekt dawki zostanie zaobserwowany w okresie do 4 tygodni od rozpoczęcia stosowania.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Ipreziv

W razie przyjęcia zbyt dużej liczby tabletek lub jeżeli inna osoba przyjmie ten lek, należy natychmiast skonsultować się z lekarzem. W przypadku przyjęcia zbyt dużej dawki może wystąpić osłabienie lub zawroty głowy.

Pominięcie przyjęcia leku Ipreziv

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Należy przyjąć kolejną dawkę o typowej porze.

Przerwanie przyjmowania leku Ipreziv

W przypadku przerwania przyjmowania leku Ipreziv ciśnienie krwi może ponownie wzrosnąć. Dlatego nie należy przerywać przyjmowania leku Ipreziv bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem na temat alternatywnych opcji leczenia.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, lek Ipreziv może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one występują.

Należy PRZERWAĆ stosowanie leku Ipreziv i natychmiast skontaktować się z lekarzem w przypadku zaobserwowania następujących reakcji alergicznych, które występują rzadko (u mniej niż 1 na 1000 pacjentów):

- Trudności w oddychaniu, lub połykaniu lub obrzęk twarzy, ust, języka i/lub gardła (obrzęk)
- Swędzenie skóry z obecnością wypukłej wysypki.

Inne możliwe działania niepożądane są następujące:

Częste działania niepożądane występujące u mniej niż 1 na 10 pacjentów:

- Zawroty głowy;
- Biegunka;
- Wzrost stężenia fosfokinazy kreatynowej w krwi (wskaźnik uszkodzenia mięśni).

Niezbyt częste działania niepożądane występujące u mniej niż 1 na 100 pacjentów:

- Niskie ciśnienie krwi, które może skutkować uczuciem omdlenia lub zawrotami głowy;
- Uczucie zmęczenia;
- Obrzęk dłoni, kostek lub stóp (obrzęk obwodowy);
- Swędzenie i wysypka skórna;
- Nudności;
- Skurcze mięśni;
- Podwyższone stężenie kreatyniny w surowicy krwi (wskaźnik czynności nerek);
- Podwyższone stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi (wskaźnik czynności nerek).

Rzadkie działania niepożądane występujące u mniej niż 1 na 1000 pacjentów:

- Zmiany wyników badań krwi obejmujące obniżony poziom białka zawartego w czerwonych krwinkach (hemoglobiny).

Jeżeli lek Ipreziv jest przyjmowany razem z chlortalidonem (lek moczopędny), często (u mniej niż 1 na 10 pacjentów) można zaobserwować podwyższone stężenie niektórych związków chemicznych w krwi (np. kreatyniny), będących wskaźnikami czynności nerek, ponadto także często występuje niskie ciśnienie krwi.

Obrzęk rąk, kostek lub stóp występuje częściej (u mniej niż 1 na 10 pacjentów), jeżeli lek Ipreziv jest przyjmowany razem z amlodypiną (bloker kanału wapniowego podawany w celu

leczenia nadciśnienia), niż gdy lek Ipreziv jest stosowany w monoterapii (mniej niż 1 na 100 pacjentów). Częstość występowania tego zdarzenia jest najwyższa, gdy amlodypina jest przyjmowana w monoterapii.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK IPREZIV

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Ipreziv po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Lek Ipreziv przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią. Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących temperatury przechowywania tego leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA I INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Ipreziv

- **Substancją czynną** leku jest azylsartan medoksomilu (w postaci soli potasowej) w dawce 20 mg, 40 mg lub 80 mg
- **Ponadto lek zawiera:** mannitol, kwas fumarowy, sodu wodorotlenek, hydroksypropylocelulozę, krośkarmelożę sodową, celulozę mikrokrystaliczną i magnezu stearynian.

Jak wygląda lek Ipreziv i co zawiera opakowanie

Lek Ipreziv to białe, okrągłe tabletki z wygrawerowanym „ASL” na jednej stronie i „20”, „40” lub „80” na drugiej stronie.

Lek Ipreziv jest dostępny w blisterach zawierających 14 tabletek albo 15 tabletek, znajdujących się w pudełkach zawierających:

- 14, 28, 30, 56, 90 lub 98 tabletek w przypadku tabletek 20 mg
- 14, 28, 30, 56, 90 lub 98 tabletek w przypadku tabletek 40 mg
- 14, 28, 30, 56, 90 lub 98 tabletek w przypadku tabletek 80 mg

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny:

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

Wytwórca:

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium

Tél/Tel: +32 2 464 06 11

takeda-belgium@takeda.com

България

Takeda Global R & D Centre (Europe)

Tél/Tel: +44 (0) 203 116 8000

Česká republika

Takeda Global R & D Centre (Europe)

Tél/Tel: +44 (0) 203 116 8000

Danmark

Takeda Pharmaceuticals Nordics AB

Tlf: +46 (0) 8 5861 3380

Deutschland

Takeda GmbH

Tel: 0800 825 3325

Eesti

Takeda Global R & D Centre (Europe)

Tel: +44 0203 116 8000

Ελλάδα

Takeda Global R & D Centre (Europe)

Τηλ: +44 (0) 203 116 8000

España

Takeda Farmacéutica España

Tel: +34 93 184 5730

France

Laboratoires Takeda

Tél: +33 (0) 1 46 25 16 16

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.

Tel: +385 1 377 88 96

Ireland

Takeda UK Ltd

Tel: +44 (0) 1628 537 900

Ísland

Takeda Pharmaceuticals Nordics AB

Sími: +46 (0) 8 5052 1105

Lietuva

Takeda Global R & D Centre (Europe)

Tel: +44 (0) 203 116 8000

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium

Tél/Tel: +32 2 464 06 11

takeda-belgium@takeda.com

Magyarország

Takeda Global R & D Centre (Europe)

Tél/Tel: +44 (0) 203 116 8000

Malta

Takeda Italia Farmaceutici SpA

Tel: +39 06 5026 01

Nederland

Takeda Nederland bv

Tel: +31 (0) 23 566 8777

Norge

Takeda Pharmaceuticals Nordics AB

Tlf: +46 (0) 8 5861 3380

Österreich

Takeda Pharma Ges m.b.H

Tel: +43 (1) 524 40 64

Polska

Takeda Global R & D Centre (Europe)

Tel: +44 (0) 203 116 8000

Portugal

Takeda - Farmacêuticos Portugal

Tel: +351 21 464 32 22

România

Takeda Global R & D Centre (Europe)

Tel: +44 (0) 203 116 8000

Slovenija

Takeda Global R & D Centre (Europe)

Tel: +44 (0) 203 116 8000

Slovenská republika

Takeda Global R & D Centre (Europe)

Tel: +44 (0) 203 116 8000

Italia

Takeda Italia Farmaceutici SpA
Tel: +39 06 5026 01

Κύπρος

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

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Data zatwierdzenia ulotki: {MM/RRRR}

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu>

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu