

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ipreziv 20 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține azilsartan medoxomil 20 mg (sub formă de potasiu).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat.

Comprimate rotunde albe până la aproape albe, cu diametru de 6,0 mm, marcate cu „ASL” pe o față și cu „20” pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Ipreziv este indicat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale la adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza inițială recomandată este de 40 mg, administrată o dată pe zi. Doza poate fi mărită la maxim 80 mg administrată o dată pe zi pentru pacienții a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat la o doză mai mică.

Un efect antihipertensiv apropiat de maxim este observat la 2 săptămâni, iar efectul maxim este atins la 4 săptămâni de tratament.

În cazul în care tensiunea arterială nu este controlată în mod corespunzător utilizând doar Ipreziv, o reducere suplimentară a tensiunii arteriale poate fi obținută prin administrarea Ipreziv în asociere cu alte medicamente antihipertensive, inclusiv diuretice (precum clortalidonă și hidroclorotiazidă) și blocante ale canalelor de calciu (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1).

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici (peste 65 de ani)

Nu este necesară o ajustare a dozei inițiale de Ipreziv la pacienții vârstnici (vezi pct. 5.2), deși se poate recomanda o doză inițială de 20 mg la pacienții foarte vârstnici (≥ 75 ani), din cauza riscului apariției hipotensiunii arteriale.

Insuficiență renală

Se recomandă precauție la pacienții hipertensivi cu insuficiență renală severă și boli renale cronice în stadii avansate deoarece nu există experiență în utilizarea Ipreziv la acești pacienți (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Hemodializa nu elimină azilsartanul din circulația sistemică.

Nu este necesară ajustarea dozei în cazul pacienților cu insuficiență renală ușoară sau moderată.

Insuficiență hepatică

Ipreziv nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă, așadar utilizarea acestuia nu este recomandată pentru această grupă de pacienți (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Deoarece există o experiență limitată în utilizarea Ipreziv la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, se recomandă monitorizarea atentă, putând fi luată în considerare o doză inițială de 20 mg (vezi pct. 5.2).

Depleția volemică intravasculară

În cazul pacienților cu depleție volemică intravasculară sau depleție de sodiu (de exemplu pacienți cu stări de vomă, diaree sau cărora le sunt administrate doze mari de diuretice), administrarea de Ipreziv trebuie inițiată sub supraveghere medicală atentă, putând fi luată în considerare o doză inițială de 20 mg (vezi pct. 4.4).

Insuficiență cardiacă

Se recomandă precauție la pacienții hipertensivi cu insuficiență cardiacă congestivă deoarece nu există experiență în utilizarea Ipreziv la acești pacienți (vezi pct. 4.4).

Populația aparținând rasei negre

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții aparținând rasei negre, cu toate că a fost observată o reducere mai mică a tensiunii arteriale comparativ cu pacienții care aparțin altor rase (vezi pct. 5.1). Aceasta s-a confirmat în general și pentru alți antagoniști ai receptorilor de angiotensină II (AT₁) și inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei. În consecință, creșterea dozei de Ipreziv și asocierile terapeutice pot fi necesare mai frecvent pentru controlul tensiunii arteriale la pacienții aparținând rasei negre.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea medicamentului Ipreziv la copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 0 și 18 ani nu au fost încă stabilite.

Nu există date disponibile.

Mod de administrare

Ipreziv se administrează pe cale orală, cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2)

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6).
- Administrarea concomitentă a Ipreziv cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG < 60 ml/min și 1,73 m²) (vezi pct. 4.5 și 5.1).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Sistem renină-angiotensină-aldosteron (SRAA) activat

În cazul pacienților al căror tonus vascular și funcție renală depind în mod predominant de activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (de exemplu pacienții cu insuficiență renală severă, stenoză de arteră renală sau insuficiență cardiacă congestivă), tratamentul cu medicamente care afectează acest sistem, precum inhibitori ai enzimei de conversie ai angiotensinei și antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, a fost asociat cu pusee de hipotensiune arterială, azotemie, oligurie sau, în cazuri

rare, cu insuficiență renală acută. Posibilitatea apariției unor efecte similare nu poate fi exclusă la administrarea Ipreziv.

Se recomandă precauție la pacienții hipertensivi cu insuficiență renală severă, insuficiență cardiacă congestivă sau stenoza a arterei renale deoarece nu există experiență în utilizarea Ipreziv la acești pacienți. (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Reducerea excesivă a tensiunii arteriale la pacienții care suferă de cardiopatie ischemică sau boală cerebrovasculară ischemică poate duce la infarct miocardic sau accident vascular cerebral.

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului crește riscul de apariție a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei și de diminuare a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electrolitilor și tensiunii arteriale.

Inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

Transplant de rinichi

În prezent nu există date privind administrarea Ipreziv la pacienții care au suferit un transplant de rinichi.

Insuficiența hepatică

Ipreziv nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă, așadar utilizarea acestuia nu este recomandată pentru acest grup de pacienți (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Hipotensiunea la pacienții cu depleție volemică și/sau depleție de sodiu

La pacienții cu depleție volemică și/sau depleție de sodiu semnificativă (de exemplu pacienți cu stări de vomă, diaree sau cărora le sunt administrate doze mari de diuretice), hipotensiunea arterială simptomatică poate apărea după oprirea tratamentului cu Ipreziv. Hipovolemia trebuie corectată anterior administrării Ipreziv sau tratamentul trebuie inițiat sub atentă supraveghere medicală, putând fi luată în considerare o doză inițială de 20 mg.

Hiperaldosteronism primar

Pacienții cu hiperaldosteronism primar nu vor răspunde în general la medicamentele antihipertensive care acționează prin inhibarea sistemului renină-angiotensină. Prin urmare, utilizarea Ipreziv nu este recomandată la acest grup de pacienți.

Hiperkaliemie

Pe baza experienței în utilizarea altor medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron, administrarea concomitentă a Ipreziv cu diuretice care economisesc potasiul, suplimente de potasiu, suplimente de săruri care conțin potasiu sau alte medicamente care pot măări kaliemia (de exemplu heparină), poate conduce la creșteri ale kaliemiei la pacienții hipertensivi (vezi pct. 4.5). La pacienții vârstnici, pacienții care suferă de insuficiență renală, diabet și/sau la pacienții cu alte comorbidități, riscul de hiperkaliemie, care poate fi fatală, este crescut. Se recomandă monitorizarea kaliemiei, în funcție de necesitate.

Stenoza de valvă aortică și mitrală, cardiomiopatia hipertrofică obstructivă

Este recomandată atenție specială în cazul pacienților care suferă de stenoza de valvă aortică sau mitrală sau de cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

Sarcina

Tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II nu trebuie început în sarcinii. Cu excepția cazurilor în care continuarea tratamentului cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II este considerată esențială, pacientele care intenționează să rămână gravide trebuie trecute pe tratamente antihipertensive alternative, care au un profil de siguranță bine stabilit în cazul administrării lor în timpul sarcinii. În momentul în care sarcina este diagnosticată, tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II trebuie oprit imediat și, dacă este necesar, trebuie început tratamentul alternativ (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Litiu

Similar altor antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, asocierea de litiu și Ippeziv nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Administrarea concomitentă nu este recomandată

Litiu

În timpul tratamentului concomitent cu litiu și inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, s-au raportat creșteri reversibile ale concentrațiilor plasmatice și toxicității litiului. Un efect similar poate apărea în cazul antagoniștilor receptorilor angiotensinei II. Datorită lipsei de experiență în utilizarea concomitentă de azilsartan medoxomil și litiu, această asociere nu este recomandată. În cazul în care combinația se dovedește a fi necesară, se recomandă monitorizarea atentă a concentrațiilor plasmatice de litiu.

Administrarea concomitentă necesită precauție

Antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), inclusiv inhibitori selectivi de COX-2, acid acetilsalicilic (> 3 g/zi) și antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) neselective

Administrarea concomitentă a antagoniștilor receptorilor angiotensinei II și antiinflamatoarelor nesteroidiene (inhibitori selectivi de COX-2, acid acetilsalicilic (> 3 g/zi) și antiinflamatoare nesteroidiene neselective) poate diminua efectul antihipertensiv. În plus, asocierea antagoniștilor receptorilor angiotensinei II cu antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) poate crește riscul de deteriorare a funcției renale și poate crește kaliemia. Prin urmare, se recomandă hidratarea adecvată și monitorizarea funcției renale la începutul tratamentului.

Diuretice care economisesc potasiul, suplimente de potasiu, suplimente de săruri care conțin potasiu sau alte substanțe care pot crește kaliemia

Utilizarea concomitentă a diureticelor care economisesc potasiul, suplimentelor de potasiu, suplimentelor de săruri care conțin potasiu sau a altor medicamente (de exemplu heparină) poate duce la creșterea kaliemiei. Se recomandă monitorizarea kaliemiei, în funcție de necesitate (vezi pct. 4.4).

Informații suplimentare

Datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenului, este asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și diminuarea funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

Nu au fost înregistrate interacțiuni semnificative din punct de vedere clinic în studiile clinice privind azilsartan medoxomil sau azilsartan asociat cu amlodipină, medicamente antiacide, clortalidonă, digoxină, fluconazol, gliburidă, ketoconazol, metformină și warfarină.

Azilsartan medoxomil este rapid hidrolizat prin intermediul esterazelor în fracțiunea activă azilsartan la nivelul tractului gastrointestinal și/sau pe durata absorbției (vezi pct. 5.2). Studiile *in vitro* au arătat că interacțiunile bazate pe inhibarea esterazelor sunt improbabile.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II nu este recomandat în timpul primului trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4).

Tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II este contraindicat în timpul celui de al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Nu există date privind utilizarea Ipreziv la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Dovezile epidemiologice legate de riscul de teratogenitate în urma expunerii la inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei în timpul primului trimestru de sarcină nu au fost concludente; totuși, o creștere ușoară a riscului nu poate fi exclusă. Deoarece nu există date epidemiologice controlate asupra riscului tratamentului cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, pot exista riscuri similare pentru această clasă de medicamente. Cu excepția cazurilor în care continuarea tratamentului cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II este considerată esențială, pacientele care intenționează să rămână gravide trebuie trecute pe tratamente antihipertensive alternative, care au un profil de siguranță bine stabilit în cazul administrării lor în timpul sarcinii. În momentul în care sarcina este diagnosticată, tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II trebuie oprit imediat și, dacă este necesar, trebuie început tratamentul alternativ.

Expunerea la tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II pe perioada trimestrului doi și trei de sarcină induce fetotoxicitate la om (scăderea funcției renale, oligohidramnios, întârzierea procesului de osificare a craniului) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperkaliemie) (vezi pct. 5.3).

Dacă expunerea la antagoniști ai receptorilor angiotensinei II a apărut pe perioada trimestrului doi de sarcină, se recomandă investigarea ecografică a funcției renale și a oaselor craniului.

Nou-născuții ai căror mame au luat antagoniști ai receptorilor angiotensinei II trebuie ținuti sub observație atentă din cauza hipotensiunii arteriale (vezi și pct. 4.3 și 4.4).

Alăptarea

Deoarece nu sunt disponibile informații în legătură cu utilizarea Ipreziv în timpul alăptării, nu este recomandată administrarea Ipreziv în timpul alăptării și sunt de preferat tratamente alternative cu profil de siguranță mai bine stabilit, mai ales în cazul alăptării nou-născutului sau prematurului.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectul Ipreziv asupra fertilității la om. Studiile nonclinice au demonstrat că utilizarea azilsartanului nu pare să afecteze fertilitatea masculină și feminină la șoareci (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pe baza proprietăților farmacodinamice, este de așteptat ca azilsartanul medoxomil să aibă o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, trebuie ținut cont de faptul că, în timpul utilizării oricăror medicamente antihipertensive, pot apărea ocazional amețeli sau oboseală.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Ipreziv în doze de 20, 40 și 80 mg a fost evaluat din punct de vedere al siguranței în studii clinice la pacienți tratați pe o perioadă de până la 56 de săptămâni. În cadrul acestor studii clinice reacțiile adverse asociate tratamentului cu Ipreziv au fost în general ușoare sau moderate, cu o incidență globală similară cu placebo. Reacția adversă cea mai frecventă a fost starea de amețală. Incidența reacțiilor adverse la Ipreziv nu a fost influențată de sexul, vârsta sau rasa pacienților.

Reacții adverse prezentate sub formă de tabel

Reacțiile adverse bazate pe datele globale (doze de 40 și 80 mg) sunt enumerate mai jos pe clase de aparate, sisteme și organe și folosindu-se termenii agreeți. Acestea sunt clasificate după frecvență, conform următoarei convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10.000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10.000$), inclusiv raportări izolate. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Reacțiile adverse au fost întâlnite cu o frecvență similară la administrarea unei doze de 20 mg de Ipreziv în cadrul unui studiu placebo controlat, similar dozelor de 40 și 80 de mg.

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvența	Reacția adversă
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Amețeli
Tulburări vasculare	Mai puțin frecvente	Hipotensiune arterială
Tulburări gastrointestinale	Frecvente Mai puțin frecvente	Diaree Greață
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente Rare	Erupție cutanată tranzitorie, prurit Angioedem
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mai puțin frecvente	Crampe musculare
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Mai puțin frecvente	Oboseală Edeme periferice
Investigații diagnostice	Frecvente Mai puțin frecvente	Creșterea concentrației sanguine a creatinfosfokinazei Creșterea creatinemiei Creșterea concentrației sanguine de acid uric / Hiperuricemie

Descrierea anumitor reacții adverse

La administrarea concomitentă de Ipreziv cu clortalidonă, frecvența creșterii concentrației sanguine de creatinină și a apariției hipotensiunii arteriale s-a modificat de la mai puțin frecvent la frecvent.

La administrarea concomitentă de Ipreziv cu amlodipină, frecvența apariției edemelor periferice a crescut de la mai puțin frecvent la frecvent, însă cu valori mai scăzute decât în cazul administrării amlodipinei în monoterapie.

Investigații diagnostice

Creatinină serică

Incidența creșterilor concentrațiilor plasmatice ale creatininei în urma tratamentului cu Ipreziv a fost similară cu cea apărută în grupul placebo în studiile de monoterapie randomizate placebo controlate. Administrarea concomitentă de Ipreziv și diuretice, precum clortalidonă, a avut ca rezultat o incidență crescută a creșterii creatininemiei, o observație comparabilă cu cea privitoare la alți antagoniști ai

receptorilor angiotensinei II și inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei. Creșterile concentrațiilor plasmatice de creatinină în timpul administrării concomitente de Ipreziv și diuretice a fost asociată cu o reducere mai mare a tensiunii arteriale, în comparație cu administrarea unui singur medicament. Multe din aceste creșteri au fost de scurtă durată sau au fost autolimitate, în timp ce pacienții au continuat tratamentul. Ca urmare a întreruperii tratamentului, majoritatea creșterilor care nu s-au rezolvat în timpul tratamentului, au fost reversibile, cu valorile creatininemiei revenind la cele inițiale sau aproape de acestea la majoritatea pacienților.

Acid uric

Au fost observate mici creșteri ale concentrațiilor plasmatice medii de acid uric în urma administrării de Ipreziv (10,8 $\mu\text{mol/l}$), comparativ cu placebo (4,3 $\mu\text{mol/l}$).

Hemoglobină și hematocrit

În cadrul studiilor de monoterapie placebo controlate au fost observate scăderi ușoare ale hemoglobinei și hematocritului (scăderi medii de aproximativ 3 g/l și respectiv 1% din volum). Acest efect a fost observat și în cazul altor inhibitori ai sistemului renină-angiotensină-aldosteron.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Simptome

Plecând de la considerații farmacologice, principalele posibile manifestări în urma unui supradozaj sunt hipotensiunea arterială simptomatică și amețelă. Pe durata studiilor clinice controlate la subiecți sănătoși, doze de până la 320 mg de Ipreziv administrate o dată pe zi timp de 7 zile au fost bine tolerate.

Tratament

În cazul apariției hipotensiunii arteriale simptomatice, trebuie aplicat tratament de susținere și funcțiile vitale trebuie monitorizate.

Azilsartanul nu este eliminat prin dializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grup farmacoterapeutic: antagoniști ai angiotensinei II
Codul ATC: C09CA09

Mecanismul de acțiune și efectul farmacodinamic

Azilsartan medoxomil este un promedicament activ după administrarea pe cale orală transformat rapid în fracțiunea activă azilsartan, care antagonizează selectiv efectele angiotensinei II prin blocarea legării acesteia la receptorul AT₁ în multiple țesuturi (vezi pct. 5.2). Angiotensina II este principalul agent presor al sistemului renină-angiotensină, cu efecte care includ acțiunea vasoconstrictoare, stimularea sintezei și eliberării aldosteronului, stimularea cardiacă și reabsorbția renală de sodiu.

Blocarea receptorilor AT₁ inhibă feedback-ul negativ al angiotensinei II asupra secreției de renină, însă creșterea acțiunii reninei plasmatice și a concentrațiilor circulatorii de angiotensină II nu depășesc efectul antihipertensiv al azilsartanului.

Hipertensiunea arterială esențială

În cadrul a 7 studii controlate de tip dublu orb, a fost evaluat un număr total de 5941 de pacienți, din care 3672 au primit Ipreziv, 801 placebo iar 1468 un comparator activ. Din total, 51% din pacienți au fost de sex masculin, iar 26% cu vârsta peste 65 de ani ($5\% \geq 75$ ani); 67% din pacienți au fost caucazieni și 19% din pacienți au fost de culoare.

Ipreziv a fost comparat cu placebo și cu comparatori activi în cadrul a două studii randomizate, de tip dublu orb cu durata de 6 săptămâni. Reducerile tensiunii arteriale comparativ cu placebo, bazate pe tensiunea arterială medie pe o perioadă de 24 de ore determinată prin monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale și prin măsurători clinice ale tensiunii arteriale sunt prezentate pentru ambele studii în tabelul de mai jos. În plus, administrarea de Ipreziv 80 mg a avut ca rezultat reduceri ale tensiunii sistolice semnificativ mai mari decât în cazul celor mai mari doze aprobate de olmesartan medoxomil și valsartan.

1	Placebo	Ipreziv 20 mg	Ipreziv 40 mg#	Ipreziv 80 mg#	OLM-M 40 mg #	Valsartan 320 mg #
Criteriu final principal de evaluare: Tensiune arterială sistolică medie pe o perioadă de 24 de ore: Valoarea medie a modificării mediei geometrice de la momentul inițial până în săptămâna 6 (mm Hg)						
Studiul 1						
Modificare de la valoarea inițială	-1,4	-12,2 *	-13,5 *	-14,6 *†	-12,6	-
Studiul 2						
Modificare de la valoarea inițială	-0,3	-	-13,4 *	-14,5 *†	-12,0	-10,2
Criteriu final secundar de evaluare: Tensiune sistolică clinică: Modificarea medie a celor mai mici pătrate de la momentul inițial până în săptămâna 6 (mm Hg) (Modificări la momentul final al studiului - LOCF)						
Studiul 1						
Modificare de la valoarea inițială	-2,1	-14,3 *	-14,5 *	-17,6 *	-14,9	-
Studiul 2						
Modificare de la valoarea inițială	-1,8	-	-16,4 *†	-16,7 *†	-13,2	-11,3

OLM-M = olmesartan medoxomil

* Diferență semnificativă vs. placebo la un nivel de 0,05 în cadrul unei analize pas cu pas

† Diferență semnificativă vs. comparator/comparatori la un nivel de 0,05 în cadrul unei analize pas cu pas

Doza maximă atinsă în studiul 2. Dozele au fost crescute forțat de la 20 la 40 mg și de la 40 la 80 mg de Ipreziv, în săptămâna 2 și de la 20 la 40 mg și de la 160 la 320 mg olmesartan medoxomil și, respectiv, valsartan.

În aceste două studii, reacțiile adverse importante din punct de vedere clinic și cele mai frecvente au inclus amețeli, cefalee și dislipidemie. Pentru Ipreziv, olmesartan medoxomil și valsartan, amețelile au fost observate cu o incidență de 3,0%, 3,3% și 1,8%, cefaleea cu o incidență de 4,8%, 5,5% și 7,6%, iar dislipidemia cu o incidență de 3,5%, 2,4% și 1,1%.

În cadrul studiilor cu comparatori activi care au fost fie valsartan, fie ramipril, efectul de reducere a tensiunii arteriale al Ipreziv s-a păstrat pe toată durata tratamentului. Ipreziv a avut o incidență mai scăzută în ceea ce privește tusea (1,2%), spre deosebire de ramipril (8,2%).

Majoritatea efectelor antihipertensive ale Ipreziv au apărut în primele 2 săptămâni de tratament, cu efecte complete atinse până la 4 săptămâni. Efectul de reducere a tensiunii arteriale cu Ipreziv a fost,

de asemenea, menținut pe întreaga perioadă dintre administrarea dozelor, de 24 de ore. Raportul dintre valorile corectate cu placebo ale tensiunii arteriale sistolice și diastolice înainte dozei următoare și cele la concentrația plasmatică maximă a fost de aproximativ 80% sau mai ridicat.

Nu a fost observată hipertensiune arterială de rebound la întreruperea bruscă a tratamentului cu Ipreziv după 6 luni de tratament.

Nu au fost observate diferențe majore în ceea ce privește siguranța sau eficacitatea la pacienții vârstnici spre deosebire de cei tineri, însă nu poate fi eliminată posibilitatea unei sensibilități crescute la efectele de scădere a tensiunii arteriale la anumiți pacienți vârstnici (vezi pct. 4.2). Similar antagoniștilor receptorilor angiotensinei II și a inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei, efectul antihipertensiv a fost mai mic în cazul pacienților aparținând rasei negre (pacienți cu valori scăzute ale reninei).

Asocierea de Ipreziv 40 și 80 mg cu un blocant al canalelor de calciu (amlodipină) sau un diuretic tiazidic (clortalidonă) a avut ca rezultat o reducere mai mare a tensiunii arteriale comparativ cu administrarea în monoterapie a celui alt antihipertensiv. Reacțiile adverse dependente de dozaj au inclus amețeli, hipotensiune arterială și creșteri ale creatininemiei și s-au dovedit a fi mai frecvente în cazul asocierii cu diuretice față de administrarea de Ipreziv în monoterapie, în timp ce hipokaliemia a fost mai puțin frecventă comparativ cu administrarea în monoterapie a diureticelor.

În prezent nu sunt cunoscute efectele Ipreziv asupra mortalității, a morbidității cardiovasculare și lezării organului țintă.

Efectul asupra repolarizării cardiace

Un studiu amănunțit asupra QT/QTc a fost efectuat pentru a stabili potențialul Ipreziv de prelungire a intervalului QT/QTc la subiecții sănătoși. Nu a existat nicio dovadă de prelungire a intervalului QT/QTc la o doză de 320 mg de Ipreziv.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentului a amânat obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Ipreziv la unul sau mai multe subgrupuri de copii și adolescenți cu hipertensiune arterială (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Informații suplimentare

Două studii extinse, randomizate, controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Studiu cu criteriu final global de evaluare, efectuat cu telmisartan administrat în monoterapie sau în asociere cu ramipril) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/ Evaluare a nefropatiei din cadrul diabetului zaharat, efectuată de Departamentul pentru veterani) au investigat administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA și a unui blocant al receptorilor de angiotensinei II.

ONTARGET este un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de afecțiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoțite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică. Aceste studii nu au evidențiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale și/sau cardiovasculare sau asupra mortalității, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută și/sau hipotensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietățile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alți inhibitori ai ECA și blocanți ai receptorilor de angiotensinei II.

Prin urmare, inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie administrați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Studiu efectuat cu aliskiren, la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, care a utilizat criterii

finale de evaluare în boala cardiovasculară sau renală) este un studiu conceput să testeze beneficiul adăugării aliskiren la un tratament standard cu un inhibitor al ECA sau un blocant al receptorilor de angiotensină II la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și afecțiune renală cronică, afecțiune cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariție a evenimentelor adverse. Decesul și accidentul vascular cerebral din cauze cardiovasculare au fost mai frecvente numeric în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren, decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo, iar evenimentele adverse și evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială și afectarea funcției renale) au fost raportate mai frecvent în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrare orală, azilsartan medoxomil este rapid hidrolizat în fracțiunea activă azilsartan la nivelul tractului gastrointestinal și/sau pe durata absorbției. Pe baza studiilor *in vitro*, s-a demonstrat că carboximetilenbutenolidaza este implicată în hidroliza la nivel intestinal și hepatic. Suplimentar, esterazele plasmatice sunt implicate în hidrolizarea azilsartan medoximil-ului în azilsartan.

Absorbție

Biodisponibilitatea orală absolută estimată a azilsartan medoxomil, bazată pe concentrația plasmatică de azilsartan este de aproximativ 60%. După administrarea orală de azilsartan medoxomil, concentrația maximă plasmatică (C_{max}) de azilsartan este atinsă între 1,5 și 3 ore. Alimentele nu afectează biodisponibilitatea azilsartanului (vezi pct. 4.2).

Distribuție

Volumul de distribuție a azilsartanului este de aproximativ 16 litri. Azilsartanul se leagă în mare măsură de proteinele plasmatice (> 99%), în principal de albumina serică. Legarea de proteine rămâne constantă la concentrații plasmatice de azilsartan care depășesc valorile atinse cu dozele recomandate.

Metabolizare

Azilsartanul este metabolizat în doi metaboliți primari. Metabolitul major din plasmă este format prin O-dezalchilare, numit și metabolitul M-II, iar metabolitul minor este format prin decarboxilare, fiind numit și metabolitul M-I. Expunerile sistemice la metaboliții major și minor la om au fost de aproximativ 50% și de mai puțin de 1% decât în cazul azilsartanului. Metaboliții M-I și M-II nu contribuie la activitatea farmacologică a Ippeziv. Principala enzimă responsabilă pentru metabolizarea azilsartanului este CYP2C9.

Eliminare

După administrarea unei doze orale de azilsartan medoxomil marcată cu ^{14}C , aproximativ 55% din radioactivitate este regăsită în fecale și aproximativ 42% în urină, iar 15% din doză excretată în urină este sub formă de azilsartan. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al azilsartanului este de aproximativ 11 ore, iar clearance-ul renal este aprox. 2,3 ml/min. Concentrațiile plasmatice de azilsartan la starea de echilibru sunt atinse în 5 zile și nu apare acumulare în plasmă după doze zilnice repetate.

Liniaritate/nonliniaritate

Proportionalitatea dozei la expunere a fost stabilită pentru azilsartan pe intervalul de doze de azilsartan medoxomil de 20-320 mg, după dozare unică sau multiplă.

Caracteristici la grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Farmacocinetica azilsartanului nu a fost studiată la copii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani.

Vârstnici

Farmacocinetica azilsartanului nu diferă semnificativ de la pacienții tineri (18-45 de ani) la cei vârstnici (65-85 de ani).

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată și severă, expunerea totală la azilsartan (ASC) a fost mărită cu +30%, +25% și +95%. Nu a fost observată nicio creștere (+5%) la pacienții cu boli renale în fază terminală care fac dializă. Cu toate acestea, nu există experiență clinică în cazul pacienților cu insuficiență renală severă sau în fază terminală (vezi pct. 4.2). Hemodializa nu elimină azilsartanul din circulația sistemică.

Insuficiență hepatică

Administrarea Ipreziv pe o perioadă de până la 5 zile la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh A) sau moderată (Child-Pugh B) a dus la o ușoară creștere a expunerii la azilsartan (creștere a ASC de 1,3 până la 1,6 ori) (vezi pct. 4.2). Ipreziv nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică severă.

Sex

Farmacocinetica azilsartanului nu diferă semnificativ de la pacienții de sex masculin la cei de sex feminin. Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de sex.

Rasă

Farmacocinetica azilsartanului nu diferă semnificativ de la pacienții de rasă neagră la cei caucazieni. Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de rasă.

5.3 Date preclinice de siguranță

În cadrul studiilor preclinice, azilsartan medoxomil și M-II, metabolitul principal la om, au fost examinate în ceea ce privește toxicitatea după doze repetate, toxicitatea asupra funcției de reproducere, mutagenitatea și carcinogenitatea.

În studiile privind toxicitatea după doze repetate, dozele care produc expunere comparabilă cu dozele folosite clinic au cauzat reducerea parametrilor hematiilor, modificări renale și de hemodinamică renală, precum și o creștere a kaliemiei la animalele normotensive. Aceste efecte, prevenite prin administrarea de suplimente saline orale, nu au semnificație clinică în tratamentul hipertensiunii arteriale.

La șobolani și câini, a fost observată creșterea activității reninei plasmatice și hipertrofia/hiperplazia celulelor juxtaglomerulare. Aceste modificări, care sunt de asemenea un efect de clasă al inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei și a altor antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, nu par să aibă semnificație clinică.

Azilsartanul și M-II au traversat bariera placentară și au fost găsite în fetoșii femelelor de șobolan gestante, fiind de asemenea excretate în laptele matern. În studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere, nu au existat efecte asupra fertilității femelelor. Nu există dovezi ale unor efecte teratogene, însă studiile efectuate la animale au demonstrat un anumit potențial de risc asupra dezvoltării postnatale a fetoșului, precum greutate corporală redusă, o ușoară întârziere a dezvoltării fizice (apariție întârziată a incisivilor, deschiderea întârziată a pavilionului urechii și a ochilor) și mortalitate crescută.

Azilsartan și M-II nu au demonstrat mutagenitate sau activitate clastogenă relevantă în studiile *in vitro* și nici carcinogenitate la șobolani și șoareci.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol (E 421)
Acid fumaric (E 297)
Hidroxid de sodiu
Hidroxipropilceluloza (E 463)
Croscarmeloză sodică
Celuloză microcristalină (E 460)
Stearat de magneziu (E 572)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.
Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură pentru păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutii conținând blistere de aluminiu ambalate împreună cu desicant.

Dimensiuni cutii:

Un blister conține fie 14 comprimate, fie 15 comprimate.

14, 28, 30, 56, 90 sau 98 de comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danemarca

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/735/001 14 comprimate
EU/1/11/735/002 28 de comprimate
EU/1/11/735/012 30 de comprimate

EU/1/11/735/003 56 de comprimate
EU/1/11/735/013 90 de comprimate
EU/1/11/735/004 98 de comprimate

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

7 decembrie 2011

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>

Produsul medicinal nu mai este autorizat

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ipreziv 40 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține azilsartan medoxomil 40 mg (sub formă de potasiu).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat.

Comprimate rotunde albe până la aproape albe, cu diametru de 7,6 mm, marcate cu „ASL” pe o față și cu „40” pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Ipreziv este indicat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale la adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza inițială recomandată este de 40 mg, administrată o dată pe zi. Doza poate fi mărită la maxim 80 mg administrată o dată pe zi pentru pacienții a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat la o doză mai mică.

Un efect anti-hipertensiv apropiat de maxim este observat la 2 săptămâni, iar efectul maxim este la 4 săptămâni de tratament.

În cazul în care tensiunea arterială nu este controlată în mod corespunzător utilizând doar Ipreziv, o reducere suplimentară a tensiunii arteriale poate fi obținută prin administrarea Ipreziv în asociere cu alte medicamente antihipertensive, inclusiv diuretice (precum clortalidonă și hidroclorotiazidă) și blocante ale canalelor de calciu (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1).

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici (peste 65 de ani)

Nu este necesară o ajustare a dozei inițiale de Ipreziv la pacienții vârstnici (vezi pct. 5.2), deși se poate recomanda o doză inițială de 20 mg la pacienții foarte vârstnici (≥ 75 ani), din cauza riscului apariției hipotensiunii arteriale.

Insuficiență renală

Se recomandă precauție la pacienții hipertensivi cu insuficiență renală severă și boli renale cronice în stadii avansate deoarece nu există experiență în utilizarea Ipreziv la acești pacienți (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Hemodializa nu elimină azilsartanul din circulația sistemică.

Nu este necesară ajustarea dozei în cazul pacienților cu insuficiență renală ușoară sau moderată.

Insuficiență hepatică

Ipreziv nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă, așadar utilizarea acestuia nu este recomandată pentru această grupă de pacienți (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Deoarece există o experiență limitată în utilizarea Ipreziv la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, se recomandă monitorizarea atentă, putând fi luată în considerare o doză inițială de 20 mg (vezi pct. 5.2).

Depleția volemică intravasculară

În cazul pacienților cu depleție volemică intravasculară sau depleție de sodiu (de exemplu pacienți cu stări de vomă, diaree sau cărora le sunt administrate doze mari de diuretice), administrarea de Ipreziv trebuie inițiată sub supraveghere medicală atentă, putând fi luată în considerare o doză inițială de 20 mg (vezi pct. 4.4).

Insuficiență cardiacă

Se recomandă precauție la pacienții hipertensivi cu insuficiență cardiacă congestivă deoarece nu există experiență în utilizarea Ipreziv la acești pacienți (vezi pct. 4.4).

Populația aparținând rasei negre

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții aparținând rasei negre, cu toate că a fost observată o reducere mai mică a tensiunii arteriale comparativ cu pacienții care aparțin altor rase (vezi pct. 5.1). Aceasta s-a confirmat în general și pentru alți antagoniști ai receptorilor de angiotensină II (AT₁) și inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei. În consecință, creșterea dozei de Ipreziv și asocierile terapeutice pot fi necesare mai frecvent pentru controlul tensiunii arteriale la pacienții aparținând rasei negre.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea medicamentului Ipreziv la copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 0 și 18 ani nu au fost încă stabilite.

Nu există date disponibile.

Mod de administrare

Ipreziv se administrează pe cale orală, cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2)

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6).
- Administrarea concomitentă a Ipreziv cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG < 60 ml/min și 1,73 m²) (vezi pct. 4.5 și 5.1).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Sistem renină-angiotensină-aldosteron (SRAA) activat

În cazul pacienților al căror tonus vascular și funcție renală depind în mod predominant de activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (de exemplu pacienții cu insuficiență renală severă, stenoză de arteră renală sau insuficiență cardiacă congestivă), tratamentul cu medicamente care afectează acest sistem, precum inhibitori ai enzimei de conversie ai angiotensinei și antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, a fost asociat cu pusee de hipotensiune arterială, azotemie, oligurie sau, în cazuri

rare, cu insuficiență renală acută. Posibilitatea apariției unor efecte similare nu poate fi exclusă la administrarea Ipreziv.

Se recomandă precauție la pacienții hipertensivi cu insuficiență renală severă, insuficiență cardiacă congestivă sau stenoza a arterei renale deoarece nu există experiență în utilizarea Ipreziv la acești pacienți. (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Reducerea excesivă a tensiunii arteriale la pacienții care suferă de cardiopatie ischemică sau boală cerebrovasculară ischemică poate duce la infarct miocardic sau accident vascular cerebral.

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului crește riscul de apariție a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei și de diminuare a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale.

Inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

Transplant de rinichi

În prezent nu există date privind administrarea Ipreziv la pacienții care au suferit un transplant de rinichi.

Insuficiența hepatică

Ipreziv nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă, așadar utilizarea acestuia nu este recomandată pentru acest grup de pacienți (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Hipotensiunea la pacienții cu depleție volemică și/sau depleție de sodiu

La pacienții cu depleție volemică și/sau depleție de sodiu semnificativă (de exemplu pacienți cu stări de vomă, diaree sau cărora le sunt administrate doze mari de diuretice), hipotensiunea arterială simptomatică poate apărea după oprirea tratamentului cu Ipreziv. Hipovolemia trebuie corectată anterior administrării Ipreziv sau tratamentul trebuie inițiat sub atentă supraveghere medicală, putând fi luată în considerare o doză inițială de 20 mg.

Hiperaldosteronism primar

Pacienții cu hiperaldosteronism primar nu vor răspunde în general la medicamentele antihipertensive care acționează prin inhibarea sistemului renină-angiotensină. Prin urmare, utilizarea Ipreziv nu este recomandată la acest grup de pacienți.

Hiperkaliemie

Pe baza experienței în utilizarea altor medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron, administrarea concomitentă a Ipreziv cu diuretice care economisesc potasiul, suplimente de potasiu, suplimente de săruri care conțin potasiu sau alte medicamente care pot mări kaliemia (de exemplu heparină), poate conduce la creșteri ale kaliemiei la pacienții hipertensivi (vezi pct. 4.5). La pacienții vârstnici, pacienții care suferă de insuficiență renală, diabet și/sau la pacienții cu alte comorbidități, riscul de hiperkaliemie, care poate fi fatală, este crescut. Se recomandă monitorizarea kaliemiei, în funcție de necesitate.

Stenoza de valvă aortică și mitrală, cardiomiopatia hipertrofică obstructivă

Este recomandată atenție specială în cazul pacienților care suferă de stenoza de valvă aortică sau mitrală sau de cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

Sarcina

Tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II nu trebuie început în sarcinii. Cu excepția cazurilor în care continuarea tratamentului cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II este considerată esențială, pacientele care intenționează să rămână gravide trebuie trecute pe tratamente antihipertensive alternative, care au un profil de siguranță bine stabilit în cazul administrării lor în timpul sarcinii. În momentul în care sarcina este diagnosticată, tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II trebuie oprit imediat și, dacă este necesar, trebuie început tratamentul alternativ (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Litiu

Similar altor antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, asocierea de litiu și Ippeziv nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Administrarea concomitentă nu este recomandată

Litiu

În timpul tratamentului concomitent cu litiu și inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, s-au raportat creșteri reversibile ale concentrațiilor plasmatice și toxicității litiului. Un efect similar poate apărea în cazul antagoniștilor receptorilor angiotensinei II. Datorită lipsei de experiență în utilizarea concomitentă de azilsartan medoxomil și litiu, această asociere nu este recomandată. În cazul în care combinația se dovedește a fi necesară, se recomandă monitorizarea atentă a concentrațiilor plasmatice de litiu.

Administrarea concomitentă necesită precauție

Antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), inclusiv inhibitori selectivi de COX-2, acid acetilsalicilic (> 3 g/zi) și antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) neselective

Administrarea concomitentă a antagoniștilor receptorilor angiotensinei II și antiinflamatoarelor nesteroidiene (inhibitori selectivi de COX-2, acid acetilsalicilic (> 3 g/zi) și antiinflamatoare nesteroidiene neselective) poate diminua efectul antihipertensiv. În plus, asocierea antagoniștilor receptorilor angiotensinei II cu antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) poate crește riscul de deteriorare a funcției renale și poate crește kaliemia. Prin urmare, se recomandă hidratarea adecvată și monitorizarea funcției renale la începutul tratamentului.

Diuretice care economisesc potasiul, suplimente de potasiu, suplimente de săruri care conțin potasiu sau alte substanțe care pot crește kaliemia

Utilizarea concomitentă a diureticelor care economisesc potasiul, suplimentelor de potasiu, suplimentelor de săruri care conțin potasiu sau a altor medicamente (de exemplu heparină) poate duce la creșterea kaliemiei. Se recomandă monitorizarea kaliemiei, în funcție de necesitate (vezi pct. 4.4).

Informații suplimentare

Datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenului, este asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și diminuarea funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

Nu au fost înregistrate interacțiuni semnificative din punct de vedere clinic în studiile clinice privind azilsartan medoxomil sau azilsartan asociat cu amlodipină, medicamente antiacide, clortalidonă, digoxină, fluconazol, gliburidă, ketoconazol, metformină și warfarină.

Azilsartan medoxomil este rapid hidrolizat prin intermediul esterazelor în fracțiunea activă azilsartan la nivelul tractului gastrointestinal și/sau pe durata absorbției (vezi pct. 5.2). Studiile *in vitro* au arătat că interacțiunile bazate pe inhibarea esterazelor sunt improbabile.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II nu este recomandat în timpul primului trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4).

Tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II este contraindicat în timpul celui de al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Nu există date privind utilizarea Ipreziv la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Dovezile epidemiologice legate de riscul de teratogenitate în urma expunerii la inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei în timpul primului trimestru de sarcină nu au fost concludente; totuși, o creștere ușoară a riscului nu poate fi exclusă. Deoarece nu există date epidemiologice controlate asupra riscului tratamentului cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, pot exista riscuri similare pentru această clasă de medicamente. Cu excepția cazurilor în care continuarea tratamentului cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II este considerată esențială, pacientele care intenționează să rămână gravide trebuie trecute pe tratamente antihipertensive alternative, care au un profil de siguranță bine stabilit în cazul administrării lor în timpul sarcinii. În momentul în care sarcina este diagnosticată, tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II trebuie oprit imediat și, dacă este necesar, trebuie început tratamentul alternativ.

Expunerea la tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II pe perioada trimestrului doi și trei de sarcină induce fetotoxicitate la om (scăderea funcției renale, oligohidramnios, întârzierea procesului de osificare a craniului) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperkaliemie) (vezi pct. 5.3).

Dacă expunerea la antagoniști ai receptorilor angiotensinei II a apărut pe perioada trimestrului doi de sarcină, se recomandă investigarea ecografică a funcției renale și a oaselor craniului.

Nou-născuții ai căror mame au luat antagoniști ai receptorilor angiotensinei II trebuie ținuti sub observație atentă din cauza hipotensiunii arteriale (vezi și pct. 4.3 și 4.4).

Alăptarea

Deoarece nu sunt disponibile informații în legătură cu utilizarea Ipreziv în timpul alăptării, nu este recomandată administrarea Ipreziv în timpul alăptării și sunt de preferat tratamente alternative cu profil de siguranță mai bine stabilit, mai ales în cazul alăptării nou-născutului prematurului.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectul Ipreziv asupra fertilității la om. Studiile nonclinice au demonstrat că utilizarea azilsartanului nu pare să afecteze fertilitatea masculină și feminină la șoareci (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pe baza proprietăților farmacodinamice, este de așteptat ca azilsartanul medoxomil să aibă o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, trebuie ținut cont de faptul că, în timpul utilizării oricăror medicamente antihipertensive, pot apărea ocazional amețeli sau oboseală.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Ipreziv în doze de 20, 40 și 80 mg a fost evaluat din punct de vedere al siguranței în studii clinice la pacienți tratați pe o perioadă de până la 56 de săptămâni. În cadrul acestor studii clinice reacțiile adverse asociate tratamentului cu Ipreziv au fost în general ușoare sau moderate, cu o incidență globală similară cu placebo. Reacția adversă cea mai frecventă a fost starea de amețală. Incidența reacțiilor adverse la Ipreziv nu a fost influențată de sexul, vârsta sau rasa pacienților.

Reacții adverse prezentate sub formă de tabel

Reacțiile adverse bazate pe datele globale (doze de 40 și 80 mg) sunt enumerate mai jos pe clase de aparate, sisteme și organe și folosindu-se termenii agreeți. Acestea sunt clasificate după frecvență, conform următoarei convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10.000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10.000$), inclusiv raportări izolate. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Reacțiile adverse au fost întâlnite cu o frecvență similară la administrarea unei doze de 20 mg de Ipreziv în cadrul unui studiu placebo controlat, similar dozelor de 40 și 80 de mg.

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvența	Reacția adversă
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Amețeli
Tulburări vasculare	Mai puțin frecvente	Hipotensiune arterială
Tulburări gastrointestinale	Frecvente Mai puțin frecvente	Diaree Greață
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente Rare	Erupție cutanată tranzitorie, prurit Angioedem
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mai puțin frecvente	Crampe musculare
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Mai puțin frecvente	Oboseală Edeme periferice
Investigații diagnostice	Frecvente Mai puțin frecvente	Creșterea concentrației sanguine a creatinfosfokinazei Creșterea creatinemiei Creșterea concentrației sanguine de acid uric / Hiperuricemie

Descrierea anumitor reacții adverse

La administrarea concomitentă de Ipreziv cu clortalidonă, frecvența creșterii concentrației sanguine de creatinină și a apariției hipotensiunii arteriale s-a modificat de la mai puțin frecvent la frecvent.

La administrarea concomitentă de Ipreziv cu amlodipină, frecvența apariției edemelor periferice a crescut de la mai puțin frecvent la frecvent, însă cu valori mai scăzute decât în cazul administrării amlodipinei în monoterapie.

Investigații diagnostice

Creatinină serică

Incidența creșterilor concentrațiilor plasmatice ale creatininei în urma tratamentului cu Ipreziv a fost similară cu cea apărută în grupul placebo în studiile de monoterapie randomizate placebo controlate. Administrarea concomitentă de Ipreziv și diuretice, precum clortalidonă, a avut ca rezultat o incidență crescută a creșterii creatininemiei, o observație comparabilă cu cea privitoare la alți antagoniști ai

receptorilor angiotensinei II și inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei. Creșterile concentrațiilor plasmatice de creatinină în timpul administrării concomitente de Ipreziv și diuretice a fost asociată cu o reducere mai mare a tensiunii arteriale, în comparație cu administrarea unui singur medicament. Multe din aceste creșteri au fost de scurtă durată sau au fost autolimitate, în timp ce pacienții au continuat tratamentul. Ca urmare a întreruperii tratamentului, majoritatea creșterilor care nu s-au rezolvat în timpul tratamentului, au fost reversibile, cu valorile creatininemiei revenind la cele inițiale sau aproape de acestea la majoritatea pacienților.

Acid uric

Au fost observate mici creșteri ale concentrațiilor plasmatice medii de acid uric în urma administrării de Ipreziv (10,8 $\mu\text{mol/l}$), comparativ cu placebo (4,3 $\mu\text{mol/l}$).

Hemoglobină și hematocrit

În cadrul studiilor de monoterapie placebo controlate au fost observate scăderi ușoare ale hemoglobinei și hematocritului (scăderi medii de aproximativ 3 g/l și respectiv 1% din volum). Acest efect a fost observat și în cazul altor inhibitori ai sistemului renină-angiotensină-aldosteron.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Simptome

Plecând de la considerații farmacologice, principalele posibile manifestări în urma unui supradozaj sunt hipotensiunea arterială simptomatică și amețelă. Pe durata studiilor clinice controlate la subiecți sănătoși, doze de până la 320 mg de Ipreziv administrate o dată pe zi timp de 7 zile au fost bine tolerate.

Tratament În cazul apariției hipotensiunii arteriale simptomatice, trebuie aplicat tratament de susținere, și funcțiile vitale trebuie monitorizate.

Azilsartanul nu este eliminat prin dializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grup farmacoterapeutic: antagoniști ai angiotensinei II

Codul ATC: C09CA09

Mecanismul de acțiune și efectul farmacodinamic

Azilsartan medoxomil este un promedicament activ după administrarea pe cale orală transformat rapid în fracțiunea activă azilsartan, care antagonizează selectiv efectele angiotensinei II prin blocarea legării acesteia la receptorul AT₁ în multiple țesuturi (vezi pct. 5.2). Angiotensina II este principalul agent presor al sistemului renină-angiotensină, cu efecte care includ acțiunea vasoconstrictoare, stimularea sintezei și eliberării aldosteronului, stimularea cardiacă și reabsorbția renală de sodiu.

Blocarea receptorilor AT₁ inhibă feedback-ul negativ al angiotensinei II asupra secreției de renină, însă creșterea acțiunii reninei plasmatice și a concentrațiilor circulatorii de angiotensină II nu depășesc efectul antihipertensiv al azilsartanului.

Hipertensiunea arterială esențială

În cadrul a 7 studii controlate de tip dublu orb, a fost evaluat un număr total de 5941 de pacienți, din care 3672 au primit Ipreziv, 801 placebo iar 1468 un comparator activ. Din total, 51% din pacienți au fost de sex masculin, iar 26% cu vârsta peste 65 de ani ($5\% \geq 75$ ani); 67% din pacienți au fost caucazieni și 19% din pacienți au fost de culoare.

Ipreziv a fost comparat cu placebo și cu comparatori activi în cadrul a două studii randomizate, de tip dublu orb cu durată de 6 săptămâni. Reducerile tensiunii arteriale comparativ cu placebo, bazate pe tensiunea arterială medie pe o perioadă de 24 de ore determinată prin monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale și prin măsurători clinice ale tensiunii arteriale sunt prezentate pentru ambele studii în tabelul de mai jos. În plus, administrarea de Ipreziv 80 mg a avut ca rezultat reduceri ale tensiunii sistolice semnificativ mai mari decât în cazul celor mai mari doze aprobate de olmesartan medoxomil și valsartan.

	Placebo	Ipreziv 20 mg	Ipreziv 40 mg#	Ipreziv 80 mg#	OLM-M 40 mg #	Valsartan 320 mg #
Criteriu final principal de evaluare: Tensiune arterială sistolică medie pe o perioadă de 24 de ore: Valoarea medie a modificării mediei geometrice de la momentul inițial până în săptămâna 6 (mm Hg)						
Studiul 1						
Modificare de la valoarea inițială	-1,4	-12,2 *	-13,5 *	-14,6 *†	-12,6	-
Studiul 2						
Modificare de la valoarea inițială	-0,3	-	-13,4 *	-14,5 *†	-12,0	-10,2
Criteriu final secundar de evaluare: Tensiune sistolică clinică: Modificarea medie a celor mai mici pătrate de la momentul inițial până în săptămâna 6 (mm Hg) (Modificări la momentul final al studiului - LOCF)						
Studiul 1						
Modificare de la valoarea inițială	-2,1	-14,3 *	-14,5 *	-17,6 *	-14,9	-
Studiul 2						
Modificare de la valoarea inițială	-1,8	-	-16,4 *†	-16,7 *†	-13,2	-11,3

OLM-M = olmesartan medoxomil

* Diferență semnificativă vs. placebo la un nivel de 0,05 în cadrul unei analize pas cu pas

† Diferență semnificativă vs. comparator/comparatori la un nivel de 0,05 în cadrul unei analize pas cu pas

Doza maximă atinsă în studiul 2. Dozele au fost crescute forțat de la 20 la 40 mg și de la 40 la 80 mg de Ipreziv, în săptămâna 2 și de la 20 la 40 mg și de la 160 la 320 mg olmesartan medoxomil și, respectiv, valsartan.

În aceste două studii, reacțiile adverse importante din punct de vedere clinic și cele mai frecvente au inclus amețeli, cefalee și dislipidemie. Pentru Ipreziv, olmesartan medoxomil și valsartan, amețelile au fost observate cu o incidență de 3,0%, 3,3% și 1,8%, cefaleea cu o incidență de 4,8%, 5,5% și 7,6%, iar dislipidemia cu o incidență de 3,5%, 2,4% și 1,1%.

În cadrul studiilor cu comparatori activi care au fost fie valsartan, fie ramipril, efectul de reducere a tensiunii arteriale al Ipreziv s-a păstrat pe toată durata tratamentului. Ipreziv a avut o incidență mai scăzută în ceea ce privește tusea (1,2%), spre deosebire de ramipril (8,2%).

Majoritatea efectelor antihipertensive ale Ipreziv au apărut în primele 2 săptămâni de tratament, cu efecte complete atinse până la 4 săptămâni. Efectul de reducere a tensiunii arteriale cu Ipreziv a fost, de asemenea, menținut pe întreaga perioadă dintre administrarea dozelor, de 24 de ore. Raportul

dintre valorile corectate cu placebo ale tensiunii arteriale sistolice și diastolice înainte dozei următoare și cele la concentrația plasmatică maximă a fost de aproximativ 80% sau mai ridicat.

Nu a fost observată hipertensiune arterială de rebound la întreruperea bruscă a tratamentului cu Ipreziv după 6 luni de tratament.

Nu au fost observate diferențe majore în ceea ce privește siguranța sau eficacitatea la pacienții vârstnici spre deosebire de cei tineri, însă nu poate fi eliminată posibilitatea unei sensibilități crescute la efectele de scădere a tensiunii arteriale la anumiți pacienți vârstnici (vezi pct. 4.2). Similar antagoniștilor receptorilor angiotensinei II și a inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei, efectul antihipertensiv a fost mai mic în cazul pacienților aparținând rasei negre (pacienți cu valori scăzute ale reninei).

Asocierea de Ipreziv 40 și 80 mg cu un blocant al canalelor de calciu (amlodipină) sau un diuretic tiazidic (clortalidonă) a avut ca rezultat o reducere mai mare a tensiunii arteriale comparativ cu administrarea în monoterapie a celui alt antihipertensiv. Reacțiile adverse dependente de dozaj au inclus amețeli, hipotensiune arterială și creșteri ale creatininemiei și s-au dovedit a fi mai frecvente în cazul asocierii cu diuretice față de administrarea de Ipreziv în monoterapie, în timp ce hipokaliemia a fost mai puțin frecventă comparativ cu administrarea în monoterapie a diureticelor.

În prezent nu sunt cunoscute efectele Ipreziv asupra mortalității, a morbidității cardiovasculare și lezării organului țintă.

Efectul asupra repolarizării cardiace

Un studiu amănunțit asupra QT/QTc a fost efectuat pentru a stabili potențialul Ipreziv de prelungire a intervalului QT/QTc la subiecții sănătoși. Nu a existat nicio dovadă de prelungire a intervalului QT/QTc la o doză de 320 mg de Ipreziv.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentului a amânat obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Ipreziv la unul sau mai multe subgrupuri de copii și adolescenți cu hipertensiune arterială (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Informații suplimentare

Două studii extinse, randomizate, controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Studiu cu criteriu final global de evaluare, efectuat cu telmisartan administrat în monoterapie sau în asociere cu ramipril) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/ Evaluare a nefropatiei din cadrul diabetului zaharat, efectuată de Departamentul pentru veterani) au investigat administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA și a unui blocant al receptorilor de angiotensinei II.

ONTARGET este un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de afecțiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoțite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică. Aceste studii nu au evidențiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale și/sau cardiovasculare sau asupra mortalității, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută și/sau hipotensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietățile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alți inhibitori ai ECA și blocanți ai receptorilor de angiotensinei II.

Prin urmare, inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie administrați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Studiu efectuat cu aliskiren, la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, care a utilizat criterii finale de evaluare în boala cardiovasculară sau renală) este un studiu conceput să testeze beneficiul

adăugării aliskiren la un tratament standard cu un inhibitor al ECA sau un blocant al receptorilor de angiotensină II la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și afecțiune renală cronică, afecțiune cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariție a evenimentelor adverse. Decesul și accidentul vascular cerebral din cauze cardiovasculare au fost mai frecvente numeric în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren, decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo, iar evenimentele adverse și evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială și afectarea funcției renale) au fost raportate mai frecvent în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrare orală, azilsartan medoxomil este rapid hidrolizat în fracțiunea activă azilsartan la nivelul tractului gastrointestinal și/sau pe durata absorbției. Pe baza studiilor *in vitro*, s-a demonstrat că carboximetilenbutenolidaza este implicată în hidroliza la nivel intestinal și hepatic. Suplimentar, esterazele plasmatice sunt implicate în hidrolizarea azilsartan medoximil-ului în azilsartan.

Absorbție

Biodisponibilitatea orală absolută estimată a azilsartan medoxomil, bazată pe concentrația plasmatică de azilsartan este de aproximativ 60%. După administrarea orală de azilsartan medoxomil, concentrația maximă plasmatică (C_{max}) de azilsartan este atinsă între 1,5 și 3 ore. Alimentele nu afectează biodisponibilitatea azilsartanului (vezi pct. 4.2).

Distribuție

Volumul de distribuție a azilsartanului este de aproximativ 16 litri. Azilsartanul se leagă în mare măsură de proteinele plasmatice (> 99%), în principal de albumina serică. Legarea de proteine rămâne constantă la concentrații plasmatice de azilsartan care depășesc valorile atinse cu dozele recomandate.

Metabolizare Azilsartanul este metabolizat în doi metaboliți primari. Metabolitul major din plasmă este format prin O-dezalchilare, numit și metabolitul M-II, iar metabolitul minor este format prin decarboxilare, fiind numit și metabolitul M-I. Expunerile sistemice la metaboliții major și minor la om au fost de aproximativ 50% și de mai puțin de 1% decât în cazul azilsartanului. Metaboliții M-I și M-II nu contribuie la activitatea farmacologică a Ippeziv. Principala enzimă responsabilă pentru metabolizarea azilsartanului este CYP2C9.

Eliminare

După administrarea unei doze orale de azilsartan medoxomil marcată cu ^{14}C , aproximativ 55% din radioactivitate este regăsită în fecale și aproximativ 42% în urină, iar 15% din doză excretată în urină este sub formă de azilsartan. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al azilsartanului este de aproximativ 11 ore, iar clearance-ul renal este aprox. 2,3 ml/min. Concentrațiile plasmatice de azilsartan la starea de echilibru sunt atinse în 5 zile și nu apare acumulare în plasmă după doze zilnice repetate.

Liniaritate/nonliniaritate

Proportionalitatea dozei la expunere a fost stabilită pentru azilsartan pe intervalul de doze de azilsartan medoxomil de 20-320 mg, după dozare unică sau multiplă.

Caracteristici la grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Farmacocinetica azilsartanului nu a fost studiată la copii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani.

Vârstnici

Farmacocinetica azilsartanului nu diferă semnificativ de la pacienții tineri (18-45 de ani) la cei vârstnici (65-85 de ani).

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată și severă, expunerea totală la azilsartan (ASC) a fost mărită cu +30%, +25% și +95%. Nu a fost observată nicio creștere (+5%) la pacienții cu boli renale în fază terminală care fac dializă. Cu toate acestea, nu există experiență clinică în cazul pacienților cu insuficiență renală severă sau în fază terminală (vezi pct. 4.2). Hemodializa nu elimină azilsartanul din circulația sistemică.

Insuficiență hepatică

Administrarea Ipreziv pe o perioadă de până la 5 zile la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh A) sau moderată (Child-Pugh B) a dus la o ușoară creștere a expunerii la azilsartan (creștere a ASC de 1,3 până la 1,6 ori) (vezi pct. 4.2). Ipreziv nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică severă.

Sex

Farmacocinetica azilsartanului nu diferă semnificativ de la pacienții de sex masculin la cei de sex feminin. Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de sex.

Rasă

Farmacocinetica azilsartanului nu diferă semnificativ de la pacienții de rasă neagră la cei caucazieni. Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de rasă.

5.3 Date preclinice de siguranță

În cadrul studiilor preclinice, azilsartan medoxomil și M-II, metabolitul principal la om, au fost examinate în ceea ce privește toxicitatea după doze repetate, toxicitatea asupra funcției de reproducere, mutagenitatea și carcinogenitatea.

În studiile privind toxicitatea după doze repetate, dozele care produc expunere comparabilă cu dozele folosite clinic au cauzat reducerea parametrilor hematologici, modificări renale și de hemodinamică renală, precum și o creștere a kaliemiei la animalele normotensive. Aceste efecte, prevenite prin administrarea de suplimente saline orale, nu au semnificație clinică în tratarea hipertensiunii arteriale.

La șobolani și câini, a fost observată creșterea activității reninei plasmatice și hipertrofia/hiperplazia celulelor juxtaglomerulare. Aceste modificări, care sunt de asemenea un efect de clasă al inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei și a altor antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, nu par să aibă semnificație clinică.

Azilsartanul și M-II au traversat bariera placentară și au fost găsite în fetoșii femelelor de șobolan gestante, fiind de asemenea excretate în laptele matern. În studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere, nu au existat efecte asupra fertilității femelelor. Nu există dovezi ale unor efecte teratogene, însă studiile efectuate la animale au demonstrat un anumit potențial de risc asupra dezvoltării postnatale a fetoșului, precum greutate corporală redusă, o ușoară întârziere a dezvoltării fizice (aparitie întârziată a incisivilor, deschiderea întârziată a pavilionului urechii și a ochilor) și mortalitate crescută.

Azilsartan și M-II nu au demonstrat mutagenitate sau activitate clastogenă relevantă în studiile *in vitro* și nici carcinogenitate la șobolani și șoareci.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol (E 421)
Acid fumaric (E 297)
Hidroxid de sodiu

Hidroxipropilceluloza (E 463)
Croscarmeloză sodică
Celuloză microcristalină (E 460)
Stearat de magneziu (E 572)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.
Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură pentru păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutii conținând blistere de aluminiu ambalate împreună cu desicant.

Dimensiuni cutii:

Un blister conține fie 14 comprimate, fie 15 comprimate.

14, 28, 30, 56, 90 sau 98 de comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danemarca

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

7 decembrie 2011

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>

Produsul medicinal nu mai este autorizat

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ipreziv 80 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține azilsartan medoxomil 80 mg (sub formă de potasiu).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat.

Comprimate rotunde albe până la aproape albe, cu diametru de 9,6 mm, marcate cu „ASL” pe o față și cu „80” pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Ipreziv este indicat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale la adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza inițială recomandată este de 40 mg, administrată o dată pe zi. Doza poate fi mărită la maxim 80 mg administrată o dată pe zi pentru pacienții a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat la o doză mai mică.

Un efect antihipertensiv apropiat de maxim este observat la 2 săptămâni, iar efectul maxim este atins la 4 săptămâni de tratament.

În cazul în care tensiunea arterială nu este controlată în mod corespunzător utilizând doar Ipreziv, o reducere suplimentară a tensiunii arteriale poate fi obținută prin administrarea Ipreziv în asociere cu alte medicamente antihipertensive, inclusiv diuretice (precum clortalidonă și hidroclorotiazidă) și blocante ale canalelor de calciu (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1).

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici (peste 65 de ani)

Nu este necesară o ajustare a dozei inițiale de Ipreziv la pacienții vârstnici (vezi pct. 5.2), deși se poate recomanda o doză inițială de 20 mg la pacienții foarte vârstnici (≥ 75 ani), din cauza riscului apariției hipotensiunii arteriale.

Insuficiență renală

Se recomandă precauție la pacienții hipertensivi cu insuficiență renală severă și boli renale cronice în stadii avansate deoarece nu există experiență în utilizarea Ipreziv la acești pacienți (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Hemodializa nu elimină azilsartanul din circulația sistemică.

Nu este necesară ajustarea dozei în cazul pacienților cu insuficiență renală ușoară sau moderată.

Insuficiență hepatică

Ipreziv nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă, așadar utilizarea acestuia nu este recomandată pentru această grupă de pacienți (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Deoarece există o experiență limitată în utilizarea Ipreziv la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, se recomandă monitorizarea atentă, putând fi luată în considerare o doză inițială de 20 mg (vezi pct. 5.2).

Depleția volemică intravasculară

În cazul pacienților cu depleție volemică intravasculară sau depleție de sodiu (de exemplu pacienți cu stări de vomă, diaree sau cărora le sunt administrate doze mari de diuretice), administrarea de Ipreziv trebuie inițiată sub supraveghere medicală atentă, putând fi luată în considerare o doză inițială de 20 mg (vezi pct. 4.4).

Insuficiență cardiacă

Se recomandă precauție la pacienții hipertensivi cu insuficiență cardiacă congestivă deoarece nu există experiență în utilizarea Ipreziv la acești pacienți (vezi pct. 4.4).

Populația aparținând rasei negre

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții aparținând rasei negre, cu toate că a fost observată o reducere mai mică a tensiunii arteriale comparativ cu pacienții care aparțin altor rase (vezi pct. 5.1). Aceasta s-a confirmat în general și pentru alți antagoniști ai receptorilor de angiotensină II (AT₁) și inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei. În consecință, creșterea dozei de Ipreziv și asocierile terapeutice pot fi necesare mai frecvent pentru controlul tensiunii arteriale la pacienții aparținând rasei negre.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea medicamentului Ipreziv la copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 0 și 18 ani nu au fost încă stabilite.

Nu există date disponibile.

Mod de administrare

Ipreziv se administrează pe cale orală, cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2)

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6).
- Administrarea concomitentă a Ipreziv cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG < 60 ml/min și 1,73 m²) (vezi pct. 4.5 și 5.1).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Sistem renină-angiotensină-aldosteron (SRAA) activat

În cazul pacienților al căror tonus vascular și funcție renală depind în mod predominant de activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (de exemplu pacienții cu insuficiență renală severă, stenoză de arteră renală sau insuficiență cardiacă congestivă), tratamentul cu medicamente care afectează acest sistem, precum inhibitori ai enzimei de conversie ai angiotensinei și antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, a fost asociat cu pusee de hipotensiune arterială, azotemie, oligurie sau, în cazuri

rare, cu insuficiență renală acută. Posibilitatea apariției unor efecte similare nu poate fi exclusă la administrarea Ipreziv.

Se recomandă precauție la pacienții hipertensivi cu insuficiență renală severă, insuficiență cardiacă congestivă sau stenoza a arterei renale deoarece nu există experiență în utilizarea Ipreziv la acești pacienți. (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Reducerea excesivă a tensiunii arteriale la pacienții care suferă de cardiopatie ischemică sau boală cerebrovasculară ischemică poate duce la infarct miocardic sau accident vascular cerebral.

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului crește riscul de apariție a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei și de diminuare a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electrolitilor și tensiunii arteriale.

Inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

Transplant de rinichi

În prezent nu există date privind administrarea Ipreziv la pacienții care au suferit un transplant de rinichi.

Insuficiența hepatică

Ipreziv nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă, așadar utilizarea acestuia nu este recomandată pentru acest grup de pacienți (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Hipotensiunea la pacienții cu depleție volemică și/sau depleție de sodiu

La pacienții cu depleție volemică și/sau depleție de sodiu semnificativă (de exemplu pacienți cu stări de vomă, diaree sau cărora le sunt administrate doze mari de diuretice), hipotensiunea arterială simptomatică poate apărea după oprirea tratamentului cu Ipreziv. Hipovolemia trebuie corectată anterior administrării Ipreziv sau tratamentul trebuie inițiat sub atentă supraveghere medicală, putând fi luată în considerare o doză inițială de 20 mg.

Hiperaldosteronism primar

Pacienții cu hiperaldosteronism primar nu vor răspunde în general la medicamentele antihipertensive care acționează prin inhibarea sistemului renină-angiotensină. Prin urmare, utilizarea Ipreziv nu este recomandată la acest grup de pacienți.

Hiperkaliemie

Pe baza experienței în utilizarea altor medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron, administrarea concomitentă a Ipreziv cu diuretice care economisesc potasiul, suplimente de potasiu, suplimente de săruri care conțin potasiu sau alte medicamente care pot măări kaliemia (de exemplu heparină), poate conduce la creșteri ale kaliemiei la pacienții hipertensivi (vezi pct. 4.5). La pacienții vârstnici, pacienții care suferă de insuficiență renală, diabet și/sau la pacienții cu alte co-morbidități, riscul de hiperkaliemie, care poate fi fatală, este crescut. Se recomandă monitorizarea kaliemiei, în funcție de necesitate.

Stenoza de valvă aortică și mitrală, cardiomiopatia hipertrofică obstructivă

Este recomandată atenție specială în cazul pacienților care suferă de stenoza de valvă aortică sau mitrală sau de cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

Sarcina

Tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II nu trebuie început în sarcinii. Cu excepția cazurilor în care continuarea tratamentului cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II este considerată esențială, pacientele care intenționează să rămână gravide trebuie trecute pe tratamente antihipertensive alternative, care au un profil de siguranță bine stabilit în cazul administrării lor în timpul sarcinii. În momentul în care sarcina este diagnosticată, tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II trebuie oprit imediat și, dacă este necesar, trebuie început tratamentul alternativ (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Litiu

Similar altor antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, asocierea de litiu și Ipreziv nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Administrarea concomitentă nu este recomandată

Litiu

În timpul tratamentului concomitent cu litiu și inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, s-au raportat creșteri reversibile ale concentrațiilor plasmatice și toxicității litiului. Un efect similar poate apărea în cazul antagoniștilor receptorilor angiotensinei II. Datorită lipsei de experiență în utilizarea concomitentă de azilsartan medoxomil și litiu, această asociere nu este recomandată. În cazul în care combinația se dovedește a fi necesară, se recomandă monitorizarea atentă a concentrațiilor plasmatice de litiu.

Administrarea concomitentă necesită precauție

Antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), inclusiv inhibitori selectivi de COX-2, acid acetilsalicilic (> 3 g/zi) și antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) neselective

Administrarea concomitentă a antagoniștilor receptorilor angiotensinei II și antiinflamatoarelor nesteroidiene (inhibitori selectivi de COX-2, acid acetilsalicilic (> 3 g/zi) și antiinflamatoare nesteroidiene neselective) poate diminua efectul antihipertensiv. În plus, asocierea antagoniștilor receptorilor angiotensinei II cu antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) poate crește riscul de deteriorare a funcției renale și poate crește kaliemia. Prin urmare, se recomandă hidratarea adecvată și monitorizarea funcției renale la începutul tratamentului.

Diuretice care economisesc potasiul, suplimente de potasiu, suplimente de săruri care conțin potasiu sau alte substanțe care pot crește kaliemia

Utilizarea concomitentă a diureticelor care economisesc potasiul, suplimentelor de potasiu, suplimentelor de săruri care conțin potasiu sau a altor medicamente (de exemplu heparină) poate duce la creșterea kaliemiei. Se recomandă monitorizarea kaliemiei, în funcție de necesitate (vezi pct. 4.4).

Informații suplimentare

Datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenului, este asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și diminuarea funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

Nu au fost înregistrate interacțiuni semnificative din punct de vedere clinic în studiile clinice privind azilsartan medoxomil sau azilsartan asociat cu amlodipină, medicamente antiacide, clortalidonă, digoxină, fluconazol, gliburidă, ketoconazol, metformină și warfarină.

Azilsartan medoxomil este rapid hidrolizat prin intermediul esterazelor în fracțiunea activă azilsartan la nivelul tractului gastrointestinal și/sau pe durata absorbției (vezi pct. 5.2). Studiile *in vitro* au arătat că interacțiunile bazate pe inhibarea esterazelor sunt improbabile.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II nu este recomandat în timpul primului trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4).

Tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II este contraindicat în timpul celui de al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Nu există date privind utilizarea Ipreziv la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Dovezile epidemiologice legate de riscul de teratogenitate în urma expunerii la inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei în timpul primului trimestru de sarcină nu au fost concludente; totuși, o creștere ușoară a riscului nu poate fi exclusă. Deoarece nu există date epidemiologice controlate asupra riscului tratamentului cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, pot exista riscuri similare pentru această clasă de medicamente. Cu excepția cazurilor în care continuarea tratamentului cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II este considerată esențială, pacientele care intenționează să rămână gravide trebuie trecute pe tratamente antihipertensive alternative, care au un profil de siguranță bine stabilit în cazul administrării lor în timpul sarcinii. În momentul în care sarcina este diagnosticată, tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II trebuie oprit imediat și, dacă este necesar, trebuie început tratamentul alternativ.

Expunerea la tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II pe perioada trimestrului doi și trei de sarcină induce fetotoxicitate la om (scăderea funcției renale, oligohidramnios, întârzierea procesului de osificare a craniului) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperkaliemie) (vezi pct. 5.3).

Dacă expunerea la antagoniști ai receptorilor angiotensinei II a apărut pe perioada trimestrului doi de sarcină, se recomandă investigarea ecografică a funcției renale și a oaselor craniului.

Nou-născuții ai căror mame au luat antagoniști ai receptorilor angiotensinei II trebuie ținuti sub observație atentă din cauza hipotensiunii arteriale (vezi și pct. 4.3 și 4.4).

Alăptarea

Deoarece nu sunt disponibile informații în legătură cu utilizarea Ipreziv în timpul alăptării, nu este recomandată administrarea Ipreziv în timpul alăptării și sunt de preferat tratamente alternative cu profil de siguranță mai bine stabilit, mai ales în cazul alăptării nou-născutului sau prematurului.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectul Ipreziv asupra fertilității la om. Studiile nonclinice au demonstrat că utilizarea azilsartanului nu pare să afecteze fertilitatea masculină și feminină la șoareci (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pe baza proprietăților farmacodinamice, este de așteptat ca azilsartanul medoxomil să aibă o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, trebuie ținut cont de faptul că, în timpul utilizării oricăror medicamente antihipertensive, pot apărea ocazional amețeli sau oboseală.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Ipreziv în doze de 20, 40 și 80 mg a fost evaluat din punct de vedere al siguranței în studii clinice la pacienți tratați pe o perioadă de până la 56 de săptămâni. În cadrul acestor studii clinice reacțiile adverse asociate tratamentului cu Ipreziv au fost în general ușoare sau moderate, cu o incidență globală similară cu placebo. Reacția adversă cea mai frecventă a fost starea de amețală. Incidența reacțiilor adverse la Ipreziv nu a fost influențată de sexul, vârsta sau rasa pacienților.

Reacții adverse prezentate sub formă de tabel

Reacțiile adverse bazate pe datele globale (doze de 40 și 80 mg) sunt enumerate mai jos pe clase de aparate, sisteme și organe și folosindu-se termenii agreeți. Acestea sunt clasificate după frecvență, conform următoarei convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10.000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10.000$), inclusiv raportări izolate. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Reacțiile adverse au fost întâlnite cu o frecvență similară la administrarea unei doze de 20 mg de Ipreziv în cadrul unui studiu placebo controlat, similar dozelor de 40 și 80 de mg.

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvența	Reacția adversă
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Amețeli
Tulburări vasculare	Mai puțin frecvente	Hipotensiune arterială
Tulburări gastrointestinale	Frecvente Mai puțin frecvente	Diaree Greață
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente Rare	Erupție cutanată tranzitorie, prurit Angioedem
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mai puțin frecvente	Crampe musculare
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Mai puțin frecvente	Oboseală Edeme periferice
Investigații diagnostice	Frecvente	Creșterea concentrației sanguine a creatinfosfokinazei
	Mai puțin frecvente	Creșterea creatinemiei Creșterea concentrației sanguine de acid uric / Hiperuricemie

Descrierea anumitor reacții adverse

La administrarea concomitentă de Ipreziv cu clortalidonă, frecvența creșterii concentrației sanguine de creatinină și a apariției hipotensiunii arteriale s-a modificat de la mai puțin frecvent la frecvent.

La administrarea concomitentă de Ipreziv cu amlodipină, frecvența apariției edemelor periferice a crescut de la mai puțin frecvent la frecvent, însă cu valori mai scăzute decât în cazul administrării amlodipinei în monoterapie.

Investigații diagnostice

Creatinină serică

Incidența creșterilor concentrațiilor plasmatice ale creatininei în urma tratamentului cu Ipreziv a fost similară cu cea apărută în grupul placebo în studiile de monoterapie randomizate placebo controlate. Administrarea concomitentă de Ipreziv și diuretice, precum clortalidonă, a avut ca rezultat o incidență crescută a creșterii creatininemiei, o observație comparabilă cu cea privitoare la alți antagoniști ai

receptorilor angiotensinei II și inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei. Creșterile concentrațiilor plasmatice de creatinină în timpul administrării concomitente de Ipreziv și diuretice a fost asociată cu o reducere mai mare a tensiunii arteriale, în comparație cu administrarea unui singur medicament. Multe din aceste creșteri au fost de scurtă durată sau au fost autolimitate, în timp ce pacienții au continuat tratamentul. Ca urmare a întreruperii tratamentului, majoritatea creșterilor care nu s-au rezolvat în timpul tratamentului, au fost reversibile, cu valorile creatininemiei revenind la cele inițiale sau aproape de acestea la majoritatea pacienților.

Acid uric

Au fost observate mici creșteri ale concentrațiilor plasmatice medii de acid uric în urma administrării de Ipreziv (10,8 $\mu\text{mol/l}$), comparativ cu placebo (4,3 $\mu\text{mol/l}$).

Hemoglobină și hematocrit

În cadrul studiilor de monoterapie placebo controlate au fost observate scăderi ușoare ale hemoglobinei și hematocritului (scăderi medii de aproximativ 3 g/l și respectiv 1% din volum). Acest efect a fost observat și în cazul altor inhibitori ai sistemului renină-angiotensină-aldosteron.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Simptome

Plecând de la considerații farmacologice, principalele posibile manifestări în urma unui supradozaj sunt hipotensiunea arterială simptomatică și amețea. Pe durata studiilor clinice controlate la subiecți sănătoși, doze de până la 320 mg de Ipreziv administrate o dată pe zi timp de 7 zile au fost bine tolerate.

Tratament

În cazul apariției hipotensiunii arteriale simptomatice, trebuie aplicat tratament de susținere și funcțiile vitale trebuie monitorizate.

Azilsartanul nu este eliminat prin dializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grup farmacoterapeutic: antagoniști ai angiotensinei II
Codul ATC: C09CA09

Mecanismul de acțiune și efectul farmacodinamic

Azilsartan medoxomil este un promedicament activ după administrarea pe cale orală transformat rapid în fracțiunea activă azilsartan, care antagonizează selectiv efectele angiotensinei II prin blocarea legării acesteia la receptorul AT₁ în multiple țesuturi (vezi pct. 5.2). Angiotensina II este principalul agent presor al sistemului renină-angiotensină, cu efecte care includ acțiunea vasoconstrictoare, stimularea sintezei și eliberării aldosteronului, stimularea cardiacă și reabsorbția renală de sodiu.

Blocarea receptorilor AT₁ inhibă feedback-ul negativ al angiotensinei II asupra secreției de renină, însă creșterea acțiunii reninei plasmatice și a concentrațiilor circulatorii de angiotensină II nu depășesc efectul antihipertensiv al azilsartanului.

Hipertensiunea arterială esențială

În cadrul a 7 studii controlate de tip dublu orb, a fost evaluat un număr total de 5941 de pacienți, din care 3672 au primit Ipreziv, 801 placebo iar 1468 un comparator activ. Din total, 51% din pacienți au fost de sex masculin, iar 26% cu vârsta peste 65 de ani ($5\% \geq 75$ ani); 67% din pacienți au fost caucazieni și 19% din pacienți au fost de culoare.

Ipreziv a fost comparat cu placebo și cu comparatori activi în cadrul a două studii randomizate, de tip dublu orb cu durata de 6 săptămâni. Reducerile tensiunii arteriale comparativ cu placebo, bazate pe tensiunea arterială medie pe o perioadă de 24 de ore determinată prin monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale și prin măsurători clinice ale tensiunii arteriale sunt prezentate pentru ambele studii în tabelul de mai jos. În plus, administrarea de Ipreziv 80 mg a avut ca rezultat reduceri ale tensiunii sistolice semnificativ mai mari decât în cazul celor mai mari doze aprobate de olmesartan medoxomil și valsartan.

	Placebo	Ipreziv 20 mg	Ipreziv 40 mg#	Ipreziv 80 mg#	OLM-M 40 mg #	Valsartan 320 mg #
Criteriu final principal de evaluare: Tensiune arterială sistolică medie pe o perioadă de 24 de ore: Valoarea medie a modificării mediei geometrice de la momentul inițial până în săptămâna 6 (mm Hg)						
Studiul 1						
Modificare de la valoarea inițială	-1,4	-12,2 *	-13,5 *	-14,6 *†	-12,6	-
Studiul 2						
Modificare de la valoarea inițială	-0,3	-	-13,4 *	-14,5 *†	-12,0	-10,2
Criteriu final secundar de evaluare: Tensiune sistolică clinică: Modificarea medie a celor mai mici pătrate de la momentul inițial până în săptămâna 6 (mm Hg) (Modificări la momentul final al studiului - LOCF)						
Studiul 1						
Modificare de la valoarea inițială	-2,1	-14,3 *	-14,5 *	-17,6 *	-14,9	-
Studiul 2						
Modificare de la valoarea inițială	-1,8	-	-16,4 *†	-16,7 *†	-13,2	-11,3

OLM-M = olmesartan medoxomil

* Diferență semnificativă vs. placebo la un nivel de 0,05 în cadrul unei analize pas cu pas

† Diferență semnificativă vs. comparator/comparatori la un nivel de 0,05 în cadrul unei analize pas cu pas

Doza maximă atinsă în studiul 2. Dozele au fost crescute forțat de la 20 la 40 mg și de la 40 la 80 mg de Ipreziv, în săptămâna 2 și de la 20 la 40 mg și de la 160 la 320 mg olmesartan medoxomil și, respectiv, valsartan.

În aceste două studii, reacțiile adverse importante din punct de vedere clinic și cele mai frecvente au inclus amețeli, cefalee și dislipidemie. Pentru Ipreziv, olmesartan medoxomil și valsartan, amețelile au fost observate cu o incidență de 3,0%, 3,3% și 1,8%, cefaleea cu o incidență de 4,8%, 5,5% și 7,6%, iar dislipidemia cu o incidență de 3,5%, 2,4% și 1,1%.

În cadrul studiilor cu comparatori activi care au fost fie valsartan, fie ramipril, efectul de reducere a tensiunii arteriale al Ipreziv s-a păstrat pe toată durata tratamentului. Ipreziv a avut o incidență mai scăzută în ceea ce privește tusea (1,2%), spre deosebire de ramipril (8,2%).

Majoritatea efectelor antihipertensive ale Ipreziv au apărut în primele 2 săptămâni de tratament, cu efecte complete atinse până la 4 săptămâni. Efectul de reducere a tensiunii arteriale cu Ipreziv a fost,

de asemenea, menținut pe întreaga perioadă dintre administrarea dozelor, de 24 de ore. Raportul dintre valorile corectate cu placebo ale tensiunii arteriale sistolice și diastolice înainte dozei următoare și cele la concentrația plasmatică maximă a fost de aproximativ 80% sau mai ridicat.

Nu a fost observată hipertensiune arterială de rebound la întreruperea bruscă a tratamentului cu Ipreziv după 6 luni de tratament.

Nu au fost observate diferențe majore în ceea ce privește siguranța sau eficacitatea la pacienții vârstnici spre deosebire de cei tineri, însă nu poate fi eliminată posibilitatea unei sensibilități crescute la efectele de scădere a tensiunii arteriale la anumiți pacienți vârstnici (vezi pct. 4.2). Similar antagoniștilor receptorilor angiotensinei II și a inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei, efectul antihipertensiv a fost mai mic în cazul pacienților aparținând rasei negre (pacienți cu valori scăzute ale reninei).

Asocierea de Ipreziv 40 și 80 mg cu un blocant al canalelor de calciu (amlodipină) sau un diuretic tiazidic (clortalidonă) a avut ca rezultat o reducere mai mare a tensiunii arteriale comparativ cu administrarea în monoterapie a celui alt antihipertensiv. Reacțiile adverse dependente de dozaj au inclus amețeli, hipotensiune arterială și creșteri ale creatininemiei și s-au dovedit a fi mai frecvente în cazul asocierii cu diuretice față de administrarea de Ipreziv în monoterapie, în timp ce hipokaliemia a fost mai puțin frecventă comparativ cu administrarea în monoterapie a diureticelor.

În prezent nu sunt cunoscute efectele Ipreziv asupra mortalității, a morbidității cardiovasculare și lezării organului țintă.

Efectul asupra repolarizării cardiace

Un studiu amănunțit asupra QT/QTc a fost efectuat pentru a stabili potențialul Ipreziv de prelungire a intervalului QT/QTc la subiecții sănătoși. Nu a existat nicio dovadă de prelungire a intervalului QT/QTc la o doză de 320 mg de Ipreziv.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentului a amânat obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Ipreziv la unul sau mai multe subgrupuri de copii și adolescenți cu hipertensiune arterială (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Informații suplimentare

Două studii extinse, randomizate, controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Studiu cu criteriu final global de evaluare, efectuat cu telmisartan administrat în monoterapie sau în asociere cu ramipril) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/ Evaluare a nefropatiei din cadrul diabetului zaharat, efectuată de Departamentul pentru veterani) au investigat administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA și a unui blocant al receptorilor de angiotensinei II.

ONTARGET este un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de afecțiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoțite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică. Aceste studii nu au evidențiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale și/sau cardiovasculare sau asupra mortalității, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută și/sau hipotensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietățile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alți inhibitori ai ECA și blocanți ai receptorilor de angiotensinei II.

Prin urmare, inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie administrați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Studiu efectuat cu aliskiren, la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, care a utilizat criterii

finale de evaluare în boala cardiovasculară sau renală) este un studiu conceput să testeze beneficiul adăugării aliskiren la un tratament standard cu un inhibitor al ECA sau un blocant al receptorilor de angiotensină II la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și afecțiune renală cronică, afecțiune cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariție a evenimentelor adverse. Decesul și accidentul vascular cerebral din cauze cardiovasculare au fost mai frecvente numeric în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren, decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo, iar evenimentele adverse și evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială și afectarea funcției renale) au fost raportate mai frecvent în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrare orală, azilsartan medoxomil este rapid hidrolizat în fracțiunea activă azilsartan la nivelul tractului gastrointestinal și/sau pe durata absorbției. Pe baza studiilor *in vitro*, s-a demonstrat că carboximetilenbutenolidaza este implicată în hidroliza la nivel intestinal și hepatic. Suplimentar, esterazele plasmatice sunt implicate în hidrolizarea azilsartan medoximil-ului în azilsartan.

Absorbție

Biodisponibilitatea orală absolută estimată a azilsartan medoxomil, bazată pe concentrația plasmatică de azilsartan este de aproximativ 60%. După administrarea orală de azilsartan medoxomil, concentrația maximă plasmatică (C_{max}) de azilsartan este atinsă între 1,5 și 3 ore. Alimentele nu afectează biodisponibilitatea azilsartanului (vezi pct. 4.2).

Distribuție

Volumul de distribuție a azilsartanului este de aproximativ 16 litri. Azilsartanul se leagă în mare măsură de proteinele plasmatice (> 99%), în principal de albumina serică. Legarea de proteine rămâne constantă la concentrații plasmatice de azilsartan care depășesc valorile atinse cu dozele recomandate.

Metabolizare Azilsartanul este metabolizat în doi metaboliți primari. Metabolitul major din plasmă este format prin O-dezalchilare, numit și metabolitul M-II, iar metabolitul minor este format prin decarboxilare, fiind numit și metabolitul M-I. Expunerile sistemice la metaboliții major și minor la om au fost de aproximativ 50% și de mai puțin de 1% decât în cazul azilsartanului. Metaboliții M-I și M-II nu contribuie la activitatea farmacologică a Ippeziv. Principala enzimă responsabilă pentru metabolizarea azilsartanului este CYP2C9.

Eliminare

După administrarea unei doze orale de azilsartan medoxomil marcată cu ^{14}C , aproximativ 55% din radioactivitate este regăsită în fecale și aproximativ 42% în urină, iar 15% din doză excretată în urină este sub formă de azilsartan. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al azilsartanului este de aproximativ 11 ore, iar clearance-ul renal este aprox. 2,3 ml/min. Concentrațiile plasmatice de azilsartan la starea de echilibru sunt atinse în 5 zile și nu apare acumulare în plasmă după doze zilnice repetate.

Liniaritate/nonliniaritate

Proportionalitatea dozei la expunere a fost stabilită pentru azilsartan pe intervalul de doze de azilsartan medoxomil de 20-320 mg, după dozare unică sau multiplă.

Caracteristici la grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Farmacocinetica azilsartanului nu a fost studiată la copii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani.

Vârstnici

Farmacocinetica azilsartanului nu diferă semnificativ de la pacienții tineri (18-45 de ani) la cei vârstnici (65-85 de ani).

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată și severă, expunerea totală la azilsartan (ASC) a fost mărită cu +30%, +25% și +95%. Nu a fost observată nicio creștere (+5%) la pacienții cu boli renale în fază terminală care fac dializă. Cu toate acestea, nu există experiență clinică în cazul pacienților cu insuficiență renală severă sau în fază terminală (vezi pct. 4.2). Hemodializa nu elimină azilsartanul din circulația sistemică.

Insuficiență hepatică

Administrarea Ipreziv pe o perioadă de până la 5 zile la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh A) sau moderată (Child-Pugh B) a dus la o ușoară creștere a expunerii la azilsartan (creștere a ASC de 1,3 până la 1,6 ori) (vezi pct. 4.2). Ipreziv nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică severă.

Sex

Farmacocinetica azilsartanului nu diferă semnificativ de la pacienții de sex masculin la cei de sex feminin. Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de sex.

Rasă

Farmacocinetica azilsartanului nu diferă semnificativ de la pacienții de rasă neagră la cei caucazieni. Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de rasă.

5.3 Date preclinice de siguranță

În cadrul studiilor preclinice, azilsartan medoxomil și M-II, metabolitul principal la om, au fost examinate în ceea ce privește toxicitatea după doze repetate, toxicitatea asupra funcției de reproducere, mutagenitatea și carcinogenitatea.

În studiile privind toxicitatea după doze repetate, dozele care produc expunere comparabilă cu dozele folosite clinic au cauzat reducerea parametrilor hematiilor, modificări renale și de hemodinamică renală, precum și o creștere a kaliemiei la animalele normotensive. Aceste efecte, prevenite prin administrarea de suplimente salinice orale, nu au semnificație clinică în tratarea hipertensiunii arteriale.

La șobolani și câini, a fost observată creșterea activității reninei plasmatice și hipertrofia/hiperplazia celulelor juxtaglomerulare. Aceste modificări, care sunt de asemenea un efect de clasă al inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei și a altor antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, nu par să aibă semnificație clinică.

Azilsartanul și M-II au traversat bariera placentară și au fost găsite în fetoșii femelelor de șobolan gestante, fiind de asemenea excretate în laptele matern. În studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere, nu au existat efecte asupra fertilității femelelor. Nu există dovezi ale unor efecte teratogene, însă studiile efectuate la animale au demonstrat un anumit potențial de risc asupra dezvoltării postnatale a fetoșului, precum greutate corporală redusă, o ușoară întârziere a dezvoltării fizice (apariție întârziată a incisivilor, deschiderea întârziată a pavilionului urechii și a ochilor) și mortalitate crescută.

Azilsartan și M-II nu au demonstrat mutagenitate sau activitate clastogenă relevantă în studiile *in vitro* și nici carcinogenitate la șobolani și șoareci.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol (E 421)

Acid fumaric (E 297)

Hidroxid de sodiu
Hidroxiopropilceluloza (E 463)
Croscarmeloză sodică
Celuloză microcristalină (E 460)
Stearat de magneziu (E 572)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.
Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură pentru păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutii conținând blistere de aluminiu ambalate împreună cu desicant.

Dimensiuni cutii:

Un blister conține fie 14 comprimate, fie 15 comprimate.

14, 28, 30, 56, 90 sau 98 de comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danemarca

8. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

7 decembrie 2011

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>

Produsul medicinal nu mai este autorizat

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
County Wicklow
Irlanda

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța

Deținătorul autorizației de punere pe piață depune pentru acest medicament rapoarte periodice actualizate privind siguranța, conform cerințelor din lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- La cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă data pentru depunerea RPAS-ului coincide cu data pentru actualizarea PMR-ului, acestea trebuie depuse în același timp.

Produsul medicinal nu mai este autorizat

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

Produsul medicinal nu mai este autorizat

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ipreziv 20 mg comprimate
azilsartan medoxomil

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține 20 mg de azilsartan medoxomil (sub formă de potasiu)

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

14 comprimate
28 de comprimate
30 de comprimate
56 de comprimate
90 de comprimate
98 de comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danemarca

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Ipreziv 20 mg

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**Blister****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Ipreziv 20 mg comprimate
azilsartan medoxomil

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Logo Takeda

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Produsul medicinal nu mai este autorizat

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ipreziv 40 mg comprimate
azilsartan medoxomil

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține 40 mg de azilsartan medoxomil (sub formă de potasiu)

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

14 comprimate
28 de comprimate
30 de comprimate
56 de comprimate
90 de comprimate
98 de comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danemarca

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Ipreziv 40 mg

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**Blister****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Ipreziv 40 mg comprimate
azilsartan medoxomil

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Logo Takeda

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Produsul medicinal nu mai este autorizat

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ipreziv 80 mg comprimate
azilsartan medoxomil

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține 80 mg de azilsartan medoxomil (sub formă de potasiu)

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

14 comprimate
28 de comprimate
30 de comprimate
56 de comprimate
90 de comprimate
98 de comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danemarca

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Ipreziv 80 mg

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**Blister****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Ipreziv 80 mg comprimate
azilsartan medoxomil

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Logo Takeda

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Produsul medicinal nu mai este autorizat

B. PROSPECTUL

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

IPREZIV 20 MG COMPRIMATE

IPREZIV 40 MG COMPRIMATE

IPREZIV 80 MG COMPRIMATE

azilsartan medoxomil

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca ale dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Ipreziv și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Ipreziv
3. Cum să utilizați Ipreziv
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Ipreziv
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. CE ESTE IPREZIV ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Ipreziv conține o substanță activă numită azilsartan medoxomil și aparține unei clase de medicamente numite antagoniști ai receptorilor angiotensinei II (ARA II). Angiotensina II este o substanță care se găsește în mod natural în organism și care determină îngustarea vaselor sanguine, ceea ce conduce la creșterea tensiunii arteriale. Ipreziv blochează acest efect al angiotensinei II, astfel încât vasele sanguine se relaxează, ceea ce ajută la reducerea tensiunii dumneavoastră arteriale.

Acest medicament este utilizat pentru tratarea tensiunii arteriale crescute (hipertensiune arterială esențială) la pacienții adulți (cu vârsta peste 18 ani).

2. CE TREBUIE SĂ ȘTIȚI ÎNAINTE SĂ LUAȚI IPREZIV

NU utilizați Ipreziv

- dacă sunteți **alergic** (hipersensibil) la azilsartan medoxomil sau la oricare dintre celelalte componente ale Ipreziv (vezi punctul 6);
- **dacă sunteți gravidă în mai mult de 3 luni.** (Este bine să evitați utilizarea Ipreziv și la începutul sarcinii – vezi secțiunea sarcina).
- dacă aveți diabet zaharat sau funcția rinichilor afectată și urmați tratament cu un medicament pentru scăderea tensiunii arteriale care conține aliskiren.

Atenționări și precauții

Înainte sau în timp ce utilizați Ipreziv, spuneți medicului dumneavoastră dacă vă aflați în oricare dintre situațiile de mai jos:

- dacă suferiți de afecțiuni ale rinichilor
- dacă faceți dializă sau ați suferit un transplant de rinichi
- dacă suferiți de afecțiuni severe ale ficatului
- dacă suferiți de afecțiuni ale inimii (inclusiv insuficiență cardiacă, un atac de cord recent)
- dacă ați avut vreodată un accident vascular cerebral
- dacă aveți tensiune arterială scăzută, aveți amețeli sau senzație de leșin
- dacă aveți vărsături, ați avut recent vărsături severe sau aveți diaree
- dacă aveți concentrații ridicate de potasiu în sânge
- dacă aveți o afecțiune a glandelor suprarenale numită hiperaldosteronism primar
- dacă vi s-a spus că suferiți de o îngustare a valvelor inimii (stenoză de valvă aortică sau mitrală) sau că miocardul (mușchiul inimii) s-a îngroșat anormal (cardiomiopatie hipertrofică obstructivă)
- dacă luați oricare dintre următoarele medicamente utilizate pentru tratarea tensiunii arteriale mari:
 - o un inhibitor al ECA (de exemplu, enalapril, lisinopril, ramipril), mai ales dacă aveți probleme ale rinichilor asociate diabetului zaharat
 - o aliskiren.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă verifice funcția rinichilor, tensiunea arterială și valorile electroliților (de exemplu, potasiu) din sânge, la intervale regulate de timp.

Vezi și informațiile de la punctul „Nu utilizați Ipreziv”

Trebuie să vă informați medicul dacă dumneavoastră credeți că ați putea fi (sau ați putea rămâne) gravidă. Ipreziv nu este recomandat pentru utilizare la începutul sarcinii și NU trebuie utilizat dacă sunteți gravidă în 3 luni sau mai mult, deoarece poate afecta grav fătul dacă este utilizat în această perioadă (vezi secțiunea privind sarcina).

Similar altor medicamente antagoniste ale receptorilor angiotensinei II, azilsartan poate avea o eficiență redusă în scăderea tensiunii arteriale la pacienții de rasă neagră.

Copii și adolescenții

Nu există experiență privind utilizarea Ipreziv la copii sau adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Prin urmare, Ipreziv nu trebuie administrat copiilor sau adolescenților.

Ipreziv împreună cu alte medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Ipreziv poate afecta acțiunea altor medicamente și alte medicamente pot afecta acțiunea medicamentului Ipreziv.

Spuneți medicului dumneavoastră în special dacă utilizați oricare dintre următoarele medicamente:

- Litiu (medicament pentru problemele de sănătate mentală)
- Antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), precum ibuprofen, diclofenac sau celecoxib (medicamente care reduc durerile și inflamațiile)
- Aspirină (acid acetilsalicilic), dacă luați mai mult de 3 g/zi (medicament care reduce durerea și inflamațiile).
- Medicamente care cresc cantitatea de potasiu din sânge; acestea includ suplimente de potasiu, medicamente care economisesc potasiul (anumite medicamente care elimină apa din organism) sau suplimente de săruri care conțin potasiu
- Heparină (medicament pentru subțierea sângelui)
- Diuretice (medicamente care elimină apa din organism)
- Aliskiren sau alte medicamente care reduc tensiunea arterială (inhibitori ai enzimei de conversie ai angiotensinei sau blocați ai receptorilor de angiotensină II, ca enalapril, lisinopril, ramipril sau valsartan, telmisartan, irbesartan).

Este posibil ca medicul dumneavoastră să trebuiască să vă modifice doza și/sau să ia alte măsuri de precauție:

Dacă luați un inhibitor al ECA sau aliskiren (vezi și informațiile de la punctele „Nu utilizați Ipreziv” și „Atenționări și precauții”).

Sarcina și alăptarea

Sarcina

Trebuie să vă informați medicul dacă dumneavoastră credeți că ați putea fi (sau ați putea rămâne) gravidă. În mod obișnuit, medicul dumneavoastră vă va sfătui să nu mai luați Ipreziv înainte de a rămâne sau de îndată ce ați aflat că sunteți gravidă și să luați alt medicament în locul Ipreziv.

Ipreziv nu este recomandat la începutul sarcinii și NU trebuie luat după 3 luni de sarcină deoarece poate afecta în mod grav dezvoltarea fătului dumneavoastră.

Alăptarea

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați sau vă pregătiți să alăptați. Ipreziv nu este recomandat femeilor care alăptează, iar medicul dumneavoastră poate alege un alt tratament pentru dumneavoastră dacă vreți să alăptați, mai ales în cazul în care copilul dumneavoastră e nou-născut sau a fost născut prematur.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este puțin probabil ca Ipreziv să aibă vreun efect asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Totuși, în timpul tratamentului cu Ipreziv, anumite persoane pot resimți oboseală sau amețeli; dacă observați apariția acestora, nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje.

3. CUM SĂ UTILIZAȚI IPREZIV

Luați întotdeauna Ipreziv exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur. Este important să continuați să luați Ipreziv în fiecare zi.

Ipreziv se administrează pe cale orală. Luați comprimatul cu o cantitate suficientă de apă.

Ipreziv poate fi luat cu sau fără alimente.

- Doza inițială obișnuită este de 40 mg, o dată pe zi. Medicul dumneavoastră vă poate mări această doză până la maxim 80 mg, o dată pe zi, în funcție de răspunsul tensiunii arteriale.
- Pentru pacienții foarte vârstnici (de peste 75 de ani) medicul dumneavoastră poate recomanda o doză inițială mai mică, de 20 mg o dată pe zi.
- Dacă suferiți de insuficiență hepatică ușoară până la moderată, medicul dumneavoastră vă poate recomanda o doză inițială mai mică, de 20 mg, o dată pe zi.
- Pentru pacienții care au pierdut recent lichide din organism, de exemplu pacienți cu stări de vomă sau diaree, sau care au luat diuretice, medicul poate recomanda o doză inițială redusă, de 20 mg o dată pe zi.
- Dacă suferiți în același timp și de alte afecțiuni cum sunt insuficiența renală gravă sau insuficiența cardiacă, medicul dumneavoastră va decide care este doza inițială cea mai potrivită.

Reducerea tensiunii dumneavoastră arteriale va putea fi observată la două săptămâni de la începerea tratamentului, iar efectul complet al tratamentului dumneavoastră va fi observat după 4 săptămâni.

Dacă luați mai mult decât trebuie din Ipreziv

Dacă ați luat din greșeală un număr prea mare de comprimate sau dacă altcineva ia medicamentul dumneavoastră, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră. În cazul în care ați luat un număr prea mare de comprimate puteți avea stări de oboseală sau amețală.

Dacă uitați să luați Ipreziv

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Luați doza următoare ca de obicei.

Dacă încetați să luați Ipreziv

Dacă încetați să luați Ipreziv, tensiunea dumneavoastră arterială poate crește din nou. Prin urmare, nu întrerupeți tratamentul înainte de a vă consulta cu medicul dumneavoastră în legătură cu alternative de tratament.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest produs, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, Ipreziv poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

ÎNTRERUPEȚI utilizarea Ipreziv și cereți imediat asistență medicală în cazul în care aveți una din următoarele reacții alergice, care apar rar (la mai puțin de 1 din 1000 de persoane):

- Dificultate la respirație sau de înghițire, sau umflarea feței, buzelor, limbii și/sau a laringelui (angioedem)
- Mâncărimi la nivelul pielii însoțite de umflături.

Alte reacții adverse posibile pot include:

Reacții adverse frecvente (afectează mai puțin de 1 utilizator din 10):

- Amețeli
- Diaree
- Concentrații crescute ale creatinfosfokinazei (un indicator al unor leziuni ale mușchilor).

Reacții adverse mai puțin frecvente (afectează mai puțin de 1 utilizator din 100):

- Scăderea tensiunii arteriale, care poate provoca amețeli sau o stare de leșin
- Stare de oboseală
- Umflarea mâinilor, a gleznelor sau a picioarelor (edeme periferice)
- erupție trecătoare pe piele și mâncărime
- greață
- crampe ale mușchilor
- Concentrație crescută de creatinină în sânge (un indicator al funcției rinichilor)
- Concentrație crescută de acid uric în sânge (un indicator al funcției renale).

Reacții adverse rare (afectează mai puțin de 1 utilizator din 1000):

- Modificări în rezultatul analizelor de sânge, inclusiv valori scăzute ale unei proteine din componența globulelor roșii ale sângelui (hemoglobină).

Când Ipreziv este utilizat împreună cu clortalidonă (un medicament care elimina apa din organism), se întâlnesc în mod frecvent (la mai puțin de 1 utilizator din 10) valori ridicate ale unor anumite substanțe chimice din sânge (precum creatinina), care sunt indicatori ai funcției rinichilor, precum și tensiune arterială scăzută.

Umflarea mâinilor, a gleznelor, sau a picioarelor este mai frecventă (apare la mai puțin de 1 utilizator din 10) în cazul utilizării Ipreziv împreună cu amlodipină (un blocant al canalelor de calciu utilizat pentru tratarea hipertensiunii arteriale), decât în cazul utilizării doar de Ipreziv (apare la mai puțin de 1 utilizator din 100). Frecvența acestui eveniment este mai mare atunci când amlodipina este utilizată singură.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în

Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ IPREZIV

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

Nu utilizați Ipreziv după data de expirare înscrisă pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra Ipreziv în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate și lumină. Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură pentru păstrare.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. CONȚINUTUL AMBALAJULUI ȘI ALTE INFORMAȚII

Ce conține Ipreziv

- **Substanța activă** este azilsartan medoxomil (sub formă de potasiu) 20, 40 sau 80mg.
- **Celelalte componente** sunt manitol, acid fumaric, hidroxid de sodiu, hidroxiopropilceluloza, croscarmeloză sodică, celuloză microcristalină și stearat de magneziu.

Cum arată Ipreziv și conținutul ambalajului

Comprimatele de Ipreziv sunt rotunde, de culoare albă, marcate cu „ASL” pe o față și cu „20”, „40” sau „80” pe cealaltă față.

Comprimatele de Ipreziv sunt disponibile în cutii cu blistere a câte 14 comprimate sau 15 comprimate fiecare, ambalate în cutii cu:

- 14, 28, 30, 56, 90 sau 98 de comprimate pentru Ipreziv 20mg, comprimate
- 14, 28, 30, 56, 90 sau 98 de comprimate pentru Ipreziv 40 mg, comprimate
- 14, 28, 30, 56, 90 sau 98 de comprimate pentru Ipreziv 80 mg, comprimate

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață:

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

Fabricantul:

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium

Tél/Tel: +32 2 464 06 11

takeda-belgium@takeda.com

Lietuva

Takeda Global R & D Centre (Europe)

Tel: +44 (0) 203 116 8000

България

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

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

Italia

Takeda Italia Farmaceutici SpA
Tel: +39 06 5026 01

Κύπρος

Takeda Global R & D Centre (Europe)
Τηλ: +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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

Takeda Global R & D Centre (Europe)

Tel: +44 (0) 203 116 8000

United Kingdom

Takeda UK Ltd

Tel: +44 (0) 1628 537 900

Acest prospect a fost aprobat în {LL/AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului: <http://www.ema.europa.eu>

Produsul medicinal nu mai este autorizat