

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

## 1. NÁZOV LIEKU

Ipreziv 20 mg tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 20 mg azilsartanu medoxomilu (ako draslík).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Biele až takmer biele okrúhle tablety s priemerom 6,0 mm s vyrazeným nápisom „ASL“ na jednej strane a „20“ na druhej strane.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Ipreziv je indikovaný na liečbu primárnej hypertenzie u dospelých.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

#### Dávkovanie

Odporúčaná počiatočná dávka je 40 mg raz denne. U pacientov, ktorých tlak krvi nie je dostatočne kontrolovaný nižšou dávkou, sa môže dávka zvýšiť na maximálne 80 mg raz denne.

Takmer maximálny antihypertenzívny účinok je zjavný po 2 týždňoch, maximálny účinok sa dosiahne o 4 týždne.

Ak tlak krvi nie je dostatočne kontrolovaný samotným Iprezivom, ďalšie zníženie tlaku krvi sa dá dosiahnuť, ak sa Ipreziv podáva súbežne spolu s inými antihypertenzívami, vrátane diuretík (napr. chlortalidónu a hydrochlorotiazidu) a blokátorov vápnikových kanálov (pozri časti 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

#### Osobitné populácie

##### Starší ľudia (65 rokov a viac)

U starších pacientov nie je potrebná úprava počiatočného dávkovania Iprezivu (pozri časť 5.2), aj keď u veľmi starých pacientov ( $\geq 75$  rokov), u ktorých hrozí riziko hypotenzie, je možné zvážiť dávku 20 mg lieku ako počiatočnú dávku.

#### Porucha funkcie obličiek

U pacientov s hypertenziou so závažnou poruchou funkcie obličiek a terminálnym štádiom choroby obličiek je potrebná opatnosť, pretože neexistujú skúsenosti s užívaním Iprezivu u týchto pacientov (pozri časti 4.4 a 5.2).

Hemodialýzou sa neodstráni azilsartan zo systémovej cirkulácie.

U pacientov s malou alebo stredne závažnou poruchou obličiek sa nevyžaduje úprava dávkovania.

#### Porucha funkcie pečene

Ipreziv nebol skúmaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene, a preto sa jeho užívanie u tejto skupiny pacientov neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.2).

Keďže sú len obmedzené skúsenosti s užívaním Iprezivu u pacientov s malou alebo strednou poruchou pečene, odporúča sa prísne sledovanie a ako počiatočné dávkovanie treba zvažiť 20 mg (pozri časť 5.2).

#### Deplécia intravaskulárneho objemu

U pacientov s možnou depléciou intravaskulárneho objemu alebo depléciou soli (napr. pacienti, ktorí zvracajú, majú diareu alebo užívajú veľké dávky diuretik) sa Ipreziv má užívať pod príslym lekárskeym dohľadom a ako počiatočné dávkovanie sa odporúča zvažiť 20 mg (pozri časť 4.4).

#### Zlyhanie srdca

Opatnosť je potrebná u pacientov s hypertenziou s kongestívnym zlyhaním srdca, pretože neexistujú skúsenosti s užívaním Iprezivu u týchto pacientov (pozri časť 4.4).

#### Pacienti s čiernou farbou pleti

U pacientov s čiernou farbou pleti (černochovo) nie je potrebná úprava dávkovania, aj keď boli v porovnaní s ľuďmi s inou farbou pleti pozorované menšie zníženia tlaku krvi (pozri časť 5.1). Toto vo všeobecnosti platí pre iných antagonistov receptora angiotenzínu II (AT<sub>1</sub>) a pre inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín. V dôsledku toho môže byť na začiatku liečby liekom Ipreziv a pri súbežnej liečbe potrebná častejšia kontrola krvného tlaku u pacientov s čiernou farbou pleti (černochovo).

#### Pediatrická populácia

U detí a adolescentov vo veku 0 až < 18 rokov nebola určená bezpečnosť a účinnosť Iprezivu.

Nie sú dostupné žiadne údaje.

#### Spôsob podávania

Ipreziv sa užíva perorálne a môže sa podávať s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2).

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok.
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).
- Súbežne používanie Iprezivu s liekmi obsahujúcimi aliskiren je kontraindikované u pacientov s diabetes mellitus alebo poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (pozri časti 4.5 a 5.1).

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Aktivovaný renín-angiotenzín-aldosterónový systém

U pacientov, ktorých cievny tonus a funkcia obličiek závisia najmä od aktivity renín-angiotenzín-aldosterónového systému (napr. u pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhaním, závažnou poruchou funkcie obličiek alebo stenózou renálnej artérie), bola liečba liekmi, ktoré ovplyvňujú tento systém, napr. inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín a antagonistov receptora angiotenzínu II, spojená s akútnou hypotenziou, azotémiou, oligúriou alebo v zriedkavých prípadoch s akútnym zlyhaním obličiek. Pri Iprezive sa nedá vylúčiť možnosť výskytu podobných účinkov.

Opatrnosť je potrebná u pacientov s hypertenziou so závažnou poruchou funkcie obličiek, kongestívnym zlyhaním srdca alebo stenózou renálnej tepny, pretože neexistujú skúsenosti s užívaním Iprezivu u týchto pacientov (pozri časti 4.4 a 5.2).

Nadmerný pokles krvného tlaku by u pacientov s ischemickou kardiomyopatiou alebo ischemickým cerebrovaskulárnym ochorením mohol viesť k infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhode.

#### Duálna inhibícia systému renín– angiotenzín– aldosterón (RAAS)

Preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1).

Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak. Inhibitory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

#### Transplantácia obličky

V súčasnosti nie sú žiadne skúsenosti s užívaním Iprezivu u pacientov, ktorí v nedávnej minulosti podstúpili transplantáciu obličky.

#### Porucha funkcie pečene

Ipreziv nebol skúmaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene, a preto sa jeho užívanie u tejto skupiny pacientov neodporúča (pozri časti 4.2 a 5.2).

#### Hypotenzia u pacientov s depléciou intravaskulárneho objemu a/alebo depléciou soli

U pacientov s výraznou depléciou intravaskulárneho objemu a/alebo depléciou soli (napr. u pacientov, ktorí vracajú, majú diareu alebo užívajú veľké dávky diuretík) sa môže po začatí liečby liekom Ipreziv vyskytnúť symptomatická hypotenzia. Pred podávaním Iprezivu je treba skorigovať hypovolémiu alebo treba liečbu začať pod prísny lekársky dohľad a ako počiatočné dávkovanie sa odporúča zvážiť 20 mg.

#### Primárny hyperaldosteronizmus

Pacienti s primárnym hyperaldosteronizmom vo všeobecnosti nebudú reagovať na antihypertenzíva pôsobiace prostredníctvom inhibície renín-angiotenzínového systému. Preto sa podávanie Iprezivu u týchto pacientov neodporúča.

#### Hyperkaliémia

Na základe skúsenosti s užívaním iných liečiv, ktoré ovplyvňujú renín-angiotenzín-aldosterónový systém, súčasné užívanie Iprezivu spolu s diuretikami šetriacimi draslík, doplnkami draslíka, náhradami soli obsahujúcimi draslík alebo inými liečivami, ktoré môžu zvýšiť hladinu draslíka (napr. heparín), môže u hypertenzných pacientov viesť k zvýšeniu draslíka v sére (pozri časť 4.5). U starších pacientov, u pacientov s renálnou insuficienciou, u diabetických pacientov a/alebo u pacientov s inými chorobami je zvýšené riziko výskytu hyperkaliémie, ktorá môže byť fatálna. U týchto pacientov je vhodné sledovanie hladiny draslíka.

#### Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne, obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia

Zvýšená opatrnosť je potrebná u pacientov so stenózou aortálnej alebo mitrálnej chlopne alebo s obštrukčnou hypertrofickou kardiomyopatiou (HOCM).

#### Gravidita

Antagonisty receptora angiotenzínu II sa nemajú začať podávať počas gravidity. Pokiaľ nie je pokračovanie liečby antagonistmi receptora angiotenzínu II považované za nevyhnutné, pacientky, ktoré plánujú graviditu sa majú presunúť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil pri používaní v gravidite. Ak sa gravidita zistí, liečba antagonistmi receptora

angiotenzínu II sa musí okamžite ukončiť a ak je vhodné, má sa začať alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.6).

#### Lítium

Tak ako pri iných antagonistoch receptora angiotenzínu II sa neodporúča súčasné užívanie lítia a Iprezivu (pozri časť 4.5).

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

#### Neodporúča sa súčasné užívanie

#### Lítium

Počas súčasného užívania lítia a inhibítorov enzýmu konvertujúceho angiotenzín boli zistené reverzibilné zvýšenia koncentrácií a toxicity lítia v sére. Podobný účinok sa môže vyskytnúť pri antagonistoch receptora angiotenzínu II. Kvôli nedostatku skúsenosti so súčasným užívaním azilsartanu medoxomilu a lítia sa táto kombinácia neodporúča. Ak je táto kombinácia nutná, odporúča sa prísne sledovanie hladiny lítia v sére.

#### Opatrnosť potrebná pri súčasnom užívaní

#### Nesteroidové protizápalové lieky (NSAID) vrátane selektívnych inhibítorov COX-2, kyseliny acetylsalicylovej (> 3 g/deň) a neselektívnych NSAID

Keď sa antagonisti angiotenzínu II podávajú súbežne s NSAID (t.j. selektívnymi inhibítormi COX-2, kyselinou acetylsalicylovou (> 3 g/deň) a neselektívnymi NSAID), môže dôjsť k oslabeniu antihypertenzívneho účinku. Súbežné užívanie antagonistov angiotenzínu II a NSAID môže viesť k zvýšenému riziku zhoršenia renálnej funkcie a zvýšeniu hladiny draslíka v sére. Preto sa na začiatku liečby odporúča adekvátne hydratácia a sledovanie renálnej funkcie.

#### Diuretiká šetriace draslík, doplnky draslíka, náhrady soli obsahujúce draslík a iné látky, ktoré môžu zvýšiť hladinu draslíka

Súčasné užívanie diuretik šetriacich draslík, doplnkov draslíka, náhrad solí obsahujúcich draslík alebo iných liečiv (napr. heparínu) môže zvýšiť hladinu draslíka. Odporúča sa prísne sledovanie hladiny draslíka v sére (pozri časť 4.4).

#### Ďalšie informácie

Údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa spája s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako sú hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek), v porovnaní s použitím látky ovplyvňujúcej RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

V štúdiách azilsartanu medoxomilu alebo azilsartanu podávaného spolu s amlodipínom, antacidami, chlóralfidonom, digoxínom, flukonazolom, glyburidom, ketokonazolom, metformínom a warfarínom neboli preukázané žiadne klinicky významné interakcie.

Azilsartan medoxomil sa rýchlo hydrolyzuje na aktívnu zložku azilsartan esterázami v tráviacom trakte a/alebo pri absorpcii liečiva (pozri časť 5.2). Štúdie *in vitro* ukázali, že interakcie založené na inhibícii esterázy sú nepravdepodobné.

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

### Gravidita

Užívanie antagonistov receptora angiotenzínu II sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4).

Použitie antagonistov receptora angiotenzínu II je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4).

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití Iprezivu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Epidemiologické dôkazy týkajúce sa rizika teratogenity po vystavení účinku inhibítorov angiotenzín konvertujúceho enzýmu počas prvého trimestra gravidity nie sú preukázané, napriek tomu, malé zvýšenie rizika však nemožno vylúčiť. Pokiaľ neexistujú žiadne kontrolované epidemiologické údaje o riziku antagonistov receptora angiotenzínu II, pre túto triedu liekov môžu existovať podobné riziká. Pokiaľ nie je pokračovanie liečby antagonistami receptora angiotenzínu II považované za nevyhnutné, pacientky, ktoré plánujú graviditu, sa majú prestať na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil pri používaní v gravidite. Ak sa gravidita zistí, liečba antagonistami receptora angiotenzínu II sa musí okamžite ukončiť a ak je vhodné, má sa začať alternatívna liečba.

Expozícia liečbe antagonistami receptora angiotenzínu II počas druhého a tretieho trimestra je známa tým, že indukuje fetotoxicitu u ľudí (znížená funkcia obličiek, oligohydramnión, retardácia osifikácie lebky) neonatálnu toxicitu (renálne zlyhanie, hypotenzia, hyperkaliémia). (Pozri časť 5.3).

Ak došlo od druhého trimestra gravidity k vystaveniu účinkom antagonistov receptora angiotenzínu II, odporúča sa ultrazvukové vyšetrenie obličiek a lebky.

Novorodenci, ktorých matky užívali antagonisy receptora angiotenzínu II, sa majú starostlivo sledovať z dôvodu hypotenzie (pozri časti 4.3 a 4.4).

### Laktácia

Keďže nie sú dostupné žiadne informácie ohľadom používania Iprezivu počas dojčenia, Ipreziv sa neodporúča a vhodnejšie je používať alternatívne liečby s lepšie preukázanými profilmi bezpečnosti pre obdobie dojčenia, najmä počas dojčenia novorodencov alebo predčasne narodených detí.

### Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinkoch Iprezivu na ľudskú fertilitu. Predklinické štúdie preukázali, že azilsartan nemá účinok na samčiu ani samičiu fertilitu u potkanov (pozri časť 5.3).

## 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Na základe farmakodynamických vlastností možno očakávať, že azilsartan medoxomil bude mať zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Avšak, keď užívate akékoľvek antihypertenzívum, je potrebné si uvedomiť, že sa môže príležitostne objaviť závrat alebo únava.

## 4.8 Nežiaduce účinky

### Súhrn bezpečnostného profilu

V klinických štúdiách u pacientov liečených po dobu 56 týždňov sa vyhodnotila bezpečnosť Iprezivu s dávkovaním 20, 40 alebo 80 mg. V týchto klinických štúdiách boli nežiaduce účinky spojené s liečbou liekom Ipreziv väčšinou mierne alebo stredne závažné s celkovým výskytom podobným ako pri placebe. Najčastejším nežiaducim účinkom bol závrat. Výskyt nežiaducich účinkov lieku Ipreziv sa nelíšil v závislosti od pohlavia, veku ani rasy.

### Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

V nižšie uvedenej tabuľke sú uvedené nežiaduce účinky podľa triedy orgánových systémov a preferovaných podmienok, zistené na základe zozbieraných údajov z (s dávkovaniami 40 a 80 mg). Nežiaduce účinky sú rozdelené podľa frekvencií na základe nasledujúcej konvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10000$ ) vrátane izolovaných hlásení. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. V jednej štúdií Iprezivu s dávkovaním 20 mg s kontrolnou skupinou s placebom sa zistili nežiaduce účinky s podobnou frekvenciou výskytu ako pri dávkovaní 40 a 80 mg.

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Frekvencia</b>	<b>Nežiaduci účinok</b>
Poruchy nervového systému	Časté	Závrat
Poruchy ciev	Menej časté	Hypotenzia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté Menej časté	Diarea Nauzea
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Menej časté Zriedkavé	Vyrážka, svrbenie Angioedém
Poruchy kostrového svalstva a spojivových tkanív	Menej časté	Svalové kŕče
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Menej časté	Únava Periférny edém
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté  Menej časté	Zvýšenie kreatinínfosfokinázy v krvi  Zvýšená hladina kreatinínu v krvi Zvýšená hladina kyseliny močovej v krvi / Hyperurikémia

### Popis vybraných nežiaducich reakcií

Keď sa Ipreziv podával spolu s chlortalidónom, zvýšili sa frekvencie výskytu kreatinínu v krvi a hypotenzie z menej častých na časté.

Keď sa Ipreziv podával spolu s amlodipínom, zvýšila sa frekvencia výskytu periférneho edému z menej častej na častú, ale bola nižšia ako pri samotnom amlodipíne.

### Laboratórne a funkčné vyšetrenia

#### Kreatinín v sére

Po liečbe liekom Ipreziv bol výskyt zvýšenia hladiny kreatinínu v sére podobný ako u placeba v randomizovaných placebom kontrolovaných monoterapeutických štúdiách. Súčasné podávanie Iprezivu spolu s diuretikami, ako je chlortalidón, viedlo k vyššiemu výskytu zvýšenia hladiny kreatinínu, toto pozorovanie je konzistentné s inými antagonistami receptora angiotenzínu II a inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín. Zvýšenie kreatinínu v sére počas súčasného podávania Iprezivu spolu s diuretikami bolo spojené s väčšími zníženiami tlaku krvi v porovnaní s podávaním len jedného liečiva. Mnoho z týchto zvýšení bolo prechodných alebo neprogresívnych počas obdobia, keď dobrovoľníci pokračovali v liečbe. Po ukončení liečby bola väčšina zvýšení, ktoré sa počas liečby nevyriešili, reverzibilná. Hladiny kreatinínu väčšiny dobrovoľníkov sa vrátili na hodnoty základnej úrovne alebo do jej blízkosti.

#### Kyselina močová

Malé priemerné zvýšenie kyseliny močovej v sére bolo pozorované pri Iprezive (10,8  $\mu\text{mol/l}$ ) v porovnaní s placebom (4,3  $\mu\text{mol/l}$ ).

### Hemoglobín a hematokrit

V placebom kontrolovaných monoterapeutických štúdiách sa zistilo malé zníženie množstva hemoglobínu, resp. hematokritu (priemerné zníženia približne 3 g/l, resp. 1 percento objemu). Tento účinok bol zistený aj u iných inhibítorov renín-angiotenzín-aldosterónového systému.

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

## **4.9 Predávkovanie**

### Symptómy

Na základe farmakologických poznatkov sú pravdepodobnými hlavnými prejavmi predávkovania symptomatická hypotenzia a závrat. Počas kontrolovaných klinických štúdií na zdravých dobrovoľníkoch sa podávali raz denne dávky až 320 mg Iprezivu po dobu 7 dní a boli dobre tolerované.

### Liečba

Ak sa vyskytne symptomatická hypotenzia, má sa začať podporná liečba a treba sledovať vitálne funkcie.

Azilsartan sa neodstráni dialýzou.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antagonisty angiotenzínu II, samotné  
ATC kód: C09CA09

### Mechanizmus účinku a farmakodynamický účinok

Azilsartan medoxomil je perorálne aktívny prekurzor, ktorý sa rýchlo konvertuje na aktívnu zložku, azilsartan, ktorý selektívne antagonizuje účinky angiotenzínu II blokovaním jeho väzby na receptor AT<sub>1</sub> vo viacerých tkanivách (pozri časť 5.2). Angiotenzín II je hlavná presorická látka renín-angiotenzínového systému, medzi ktorého účinky patria vazokonstrikcia, stimulácia syntézy a uvoľňovanie aldosterónu, stimuláciu srdca a renálna reabsorpcia sodíka.

Blokáda receptora AT<sub>1</sub> potláča negatívnu regulačnú spätnú väzbu angiotenzínu II na sekréciu renínu, ale výsledné nárasty aktivity plazmového renínu a cirkulačné hladiny angiotenzínu II neprekonávajú antihypertenzívny účinok azilsartanu.

### Esenciálna hypertenzia

V siedmich dvojitéch slepých kontrolovaných štúdiách sa vyhodnotilo spolu 5 941 pacientov (3 672 dostalo Ipreziv, 801 dostalo placebo a 1 468 dostalo aktívny komparátor). 51 % pacientov boli muži, 26 % malo vek aspoň 65 rokov (5 %  $\geq$  75 rokov); 67 % bolo belochov a 19 % bolo černochoch.

Ipreziv sa porovnával s placebom a aktívnymi komparátormi v dvoch 6-týždňových randomizovaných, dvojito zaslepých štúdiách. Zníženie krvného tlaku v porovnaní s placebom pomocou 24-hodinovej strednej hodnoty krvného tlaku pri ambulantnom sledovaní krvného tlaku (ABPM) a klinickom meraní krvného tlaku sú uvedené v nasledujúcej tabuľke pre obe štúdie. Ipreziv s dávkovaním 80 mg navyše viedol k významne väčším zníženiám SBP ako pri najvyššom schválenom dávkovaní olmesartanu medoxomilu a valsartanu.



	Placebo	Ipreziv 20 mg	Ipreziv 40 mg#	Ipreziv 80 mg#	OLM-M 40 mg#	Valsartan 320 mg#
<b>Primárny koncový bod:</b> <b>24-hod. stredná hodnota SBP: Zmena priemeru odhadnutého metódou LS od základnej úrovne (BL) po 6. týždeň (mm Hg)</b>						
<b>Štúdia 1</b>						
<b>Zmena od BL</b>	-1.4	-12.2 *	-13.5 *	-14.6 *□	-12.6	-
<b>Štúdia 2</b>						
<b>Zmena od BL</b>	-0.3	-	-13.4 *	-14.5 *□	-12.0	-10.2
<b>Hlavný sekundárny koncový bod:</b> <b>Klinické SBP: Zmena priemeru odhadnutého metódou LS od základnej úrovne (BL) po 6. týždeň (mm Hg) (LOCF)</b>						
<b>Štúdia 1</b>						
<b>Zmena od BL</b>	-2,1	-14,3 *	-14,5 *	-17,6 *	-14,9	
<b>Štúdia 2</b>						
<b>Zmena od BL</b>	-1,8	-	-16,4 *†	-16,7 *†	-13,2	-11,3

OLM-M = olmesartan medoxomil, LS = výpočet „least squares“, LOCF = posledné sledovanie

\* Významný rozdiel vs. Placebo na hladine 0,05 v rámci krokovej analýzy

† Významný rozdiel vs. komparátor(y) na hladine významnosti 0,05 v rámci krokovej analýzy

# Maximálne dávkovanie dosiahnuté v štúdiu 2. Dávky boli v 2. týždni nútené titrované od 20 do 40 mg a od 40 do 80 mg pri Iprezive, a od 20 do 40 mg a od 160 do 320 mg pri olmesartane medoxomile a valsartane

V týchto dvoch štúdiách patrilo medzi klinicky dôležité a najčastejšie nežiaduce účinky závrat, bolesť hlavy a dyslipidémia. Pri Iprezive, olmesartane medoxomile a valsartane bol pozorovaný závrat s mierou výskytu 3,0 %, 3,3 % a 1,8 %, bolesť hlavy s 4,8%, 5,5% a 7,6% a dyslipidémia s 3,5%, 2,4% a 1,1%.

V aktívnych štúdiách s komparátormi s valsartanom alebo ramiprilom, bol účinok počas dlhodobej liečby zníženia krvného tlaku s Iprezivom zachovaný. Ipreziv mal nižší výskyt kašľa (1,2 %) v porovnaní s ramiprilom (8,2 %).

Antihypertenzívny účinok Iprezivu sa prejavil v prvých 2 týždňoch podávania lieku, úplný účinok sa prejavil do 4 týždňov. Účinok Iprezivu na zníženie krvného tlaku sa udržal aj počas 24-hodinového intervalu podávania. Pomery SBP a DBP od sedla po vrchol boli pri placebe približne 80 % alebo vyššie.

Po náhlom prerušení liečby liekom Ipreziv po 6 mesiacoch liečby nebol pozorovaný opätovný nárast hypertenzie.

Medzi staršími a mladšími pacientmi neboli z hľadiska bezpečnosti a účinnosti pozorované žiadne rozdiely, ale u niektorých starších jednotlivcov nemožno vylúčiť väčšiu citlivosť na účinky zníženia tlaku v krvi (pozri časť 4.2). Tak ako pri iných antagonistoch receptora angiotenzínu II a inhibítoroch angiotenzín konvertujúceho enzýmu bol u pacientov s čiernou farbou pleti nižší antihypertenzívny účinok (obvykle ide o populáciu s nízkym množstvom renínu).

Súčasné podávanie Iprezivu 40 a 80 mg spolu s blokátorom vápnikových kanálov (amlodipínom) alebo tiazidovými diuretikami (chlórtalidónom) viedlo v porovnaní s inými samostatne podávanými antihypertenzívami k ďalšiemu zníženiu tlaku krvi. Pri súčasnom podávaní Iprezivu spolu s diuretikami došlo v porovnaní so samotným podávaním Iprezivu k častejšiemu výskytu vedľajších účinkov závislých od dávky, okrem iného závratu, hypotenzie a zvýšenia hladiny kreatinínu v sére, zatiaľ čo v porovnaní so samotným podávaním diuretik došlo k menej častejšiemu výskytu hypokalémie.

V súčasnosti nie sú známe priaznivé účinky Iprezivu na mortalitu, kardiovaskulárnu morbiditu a poškodenie cieľových orgánov.

### Vplyv na srdcovú repolarizáciu

Dôkladná štúdia QT/QTc bola vykonaná na posúdenie potenciálu Iprezivu na predĺženie intervalu QT/QTc u zdravých dobrovoľníkov. Pri dávkovaní 320 mg Iprezivu sa nevyskytovalo predĺženie QT/QTc.

### Pediatrická populácia

Európska lieková agentúra udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií pre Ipreziv s ohľadom na všetky vekové podskupiny detí s hypertenziou (pozri časť 4.2, informácie o pediatrickom použití).

### Ďalšie informácie

Dve rozsiahle randomizované, kontrolované klinické skúšania (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) skúmali použitie kombinácie inhibítora ACE a blokátora receptorov angiotenzínu II.

Skúšanie ONTARGET sa vykonalo u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou.

Tieto skúšania neukázali významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, zatiaľ čo v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie. Vzhľadom na podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II.

Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa preto nemajú používať súbežne u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Skúšanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bolo navrhnuté na otestovanie prínosu pridania aliskirenu k štandardnej liečbe inhibítormi ACE alebo blokátormi receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bolo predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirenu bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placebo a v skupine aliskirenu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placebo.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Po perorálnom podaní a/alebo počas vstrebávania sa azilsartan medoxomil v tráviacom trakte rýchlo hydrolyzuje na aktívnu formu azilsartan. Na základe štúdií *in vitro*, karboxymetylénbutenolidáza sa podieľa na hydrolýze v čreve a pečeni. Okrem toho sa plazmové esterázy podieľajú na hydrolýze azilsartanu medoxomilu na azilsartan.

### Absorpcia

Odhadovaná absolútna perorálna biologická dostupnosť azilsartanu medoxomilu je na základe plazmatických hladín azilsartanu približne 60 %. Po perorálnom podaní azilsartanu medoxomilu sa maximálne plazmatické koncentrácie ( $C_{max}$ ) azilsartanu dosiahnu do 1,5 až 3 hodín. Jedlo nemá vplyv na biologickú dostupnosť azilsartanu (pozri časť 4.2).

### Distribúcia

Distribučný objem azilsartanu je približne 16 litrov. Azilsartan je silne viazaný na plazmatické proteíny (> 99 %), najmä na sérový albumín. Pri plazmatických koncentráciách azilsartanu výrazne nad rozsah dosiahnutý pri odporúčanom dávkovaní je väzba na proteíny konštantná.

### Biotransformácia

Azilsartan sa metabolizuje na dva hlavné metabolity. Hlavný metabolit v plazme sa vytvára pomocou *O*-dealkylácie a označuje sa metabolit M-II a vedľajší metabolit sa vytvára pomocou dekarboxylácie a označuje sa metabolit M-I. Systémové expozície hlavného a vedľajšieho metabolitu boli u ľudí približne 50 % a z toho menej ako 1 % bol azilsartan. M-I a M-II neprispievajú k farmakologickej aktivite Iprezivu. Hlavným enzýmom zodpovedným za metabolizmus azilsartanu je CYP2C9.

### Eliminácia

Po perorálnej dávke azilsartanu medoxomilu značeného <sup>14</sup>C sa v stolici našlo približne 55 % rádioaktivity, v moči to bolo približne 42 %, 15 % dávky sa vylúčilo v moči ako azilsartan. Eliminačný polčas azilsartanu je približne 11 hodín a renálny klírens je približne 2,3 ml/min. Hladiny rovnovážneho stavu azilsartanu sa dosahujú do 5 dní a pri dávkovaní raz denne nedochádza k jeho akumulácii v plazme.

### Linearita/nelinearita

Proporcionalita dávky v expozícii bola pre azilsartan v dávke azilsartanu medoxomilu stanovená v rozmedzí 20 mg až 320 mg po jednorazovom alebo opakovanom podaní.

### Charakteristiky osobitných skupín pacientov

#### Pediatrická populácia

U detí do 18 rokov neboli vykonané žiadne štúdie farmakokinetických vlastností azilsartanu.

#### Starší pacienti

Farmakokinetické vlastnosti azilsartanu sa významne nelíšia medzi mladými pacientmi (vekový rozsah 18-45 rokov) a staršími pacientmi (vekový rozsah 65-85 rokov).

#### Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou, stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie obličiek bola celková expozícia azilsartanu (AUC) zvýšená o +30 %, +25 % a +95 %. U dialyzovaných pacientov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek nebol pozorovaný žiadny nárast (+5 %). U pacientov s vážnou poruchou obličiek alebo v terminálnom štádiu ochorenia obličiek neexistujú klinické skúsenosti (pozri časť 4.2). Hemodialýzou sa azilsartan neodstráni zo systémovej cirkulácie.

#### Porucha funkcie pečene

Podávanie Iprezivu po dobu až 5 dní dobrovoľníkom s miernou (škála Child-Pugh A) alebo stredne závažnou (škála Child-Pugh B) poruchou funkcie pečene viedlo k nepatrnému zvýšeniu expozície azilsartanom (AUC zvýšené 1,3 až 1,6-násobne (pozri časť 4.2)). U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene sa nevykonali štúdie Iprezivu.

#### Pohlavie

Farmakokinetické vlastnosti azilsartanu sa významne nelíšia medzi mužmi a ženami. Nie je potrebná úprava dávkovania v závislosti od pohlavia.

#### Rasa

Farmakokinetické vlastnosti azilsartanu sa významne nelíšia medzi černochochmi a belochmi. Nie je potrebná úprava dávkovania v závislosti od rasy.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Azilsartan medoxomil a M-II, hlavný ľudský metabolit boli skúmané v predklinických štúdiách bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, reprodukčnej toxicity, mutagenity a karcinogénneho potenciálu.

V štúdiách toxicity pri opakovanom podávaní spôsobili dávky vytvárajúce expozíciu porovnateľnú s klinickým terapeutickým rozsahom zhoršenie parametrov červených krviniek, zmeny v obličkách a v renálnej hemodynamike, ako aj zvýšenie hladiny draslíka v sére u normotenzných zvierat. Tieto účinky, ktorým sa predchádzalo perorálnym podaním fyziologického roztoku, nemajú klinický význam v liečbe hypertenzie.

U potkanov a psov bola pozorovaná zvýšená aktivita renínu v plazme a hypertrofia/hyperplázia renálnych juxtaglomerulárných buniek. Tieto zmeny, ktoré patria k účinkom triedy inhibítorov angiotenzín konvertujúceho enzýmu a iných antagonistov receptora angiotenzínu II, nemajú klinický význam.

Azilsartan a M-II prechádzajú cez placentu a našli sa v plodoch gravidných samíc potkanov, vylučovali sa do mlieka laktujúcich potkanov. V štúdiách reprodukčnej toxicity sa nenašli žiadne účinky na samčiu alebo samičiu fertilitu. Neexistuje žiadny dôkaz o teratogénnom účinku, ale štúdie na zvieratách poukázali na potenciálne riziko postnatálneho vývoja potomkov, ako je nižšia telesná hmotnosť, mierne oneskorenie vo fyzickom vývoji (oneskorené prerezávanie rezákov, oddelenie ušnic, otvorenie očí) a vyššia mortalita.

Azilsartan a M-II v štúdiách *in vitro* nepreukázali mutagenitu a významnú klastogénnu aktivitu a u potkanov a myši nie sú žiadne dôkazy o karcinogénnom potenciáli.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

Manitol (E 421)  
Kyselina fumarová (E 297)  
Hydroxid sodný  
Hydroxypropylcelulóza (E 463)  
Sodná soľ kroskarmelózy  
Celulóza, mikrokryštalická (E 460)  
Magnéziumstearát (E 572)

### 6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

### 6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

### 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.  
Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

### 6.5 Druh obalu a obsah balenia

Škatule obsahujúce hliníkové blistre s integrovaným sikatívom.

Veľkosti balenia:

Jeden blister obsahuje 14 tabliet alebo 15 tabliet.

14, 28, 30, 56, 90 alebo 98 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Dánsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(-A)**

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

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

7. decembra 2011

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

## 1. NÁZOV LIEKU

Ipreziv 40 mg tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 40 mg azilsartanu medoxomilu (ako draslík).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Biele až takmer biele okrúhle tablety s priemerom 7,6 mm s vyrazeným nápisom „ASL“ na jednej strane a „40“ na druhej strane.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Ipreziv je indikovaný na liečbu primárnej hypertenzie u dospelých.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

#### Dávkovanie

Odporúčaná počiatočná dávka je 40 mg raz denne. U pacientov, ktorých tlak krvi nie je dostatočne kontrolovaný nižšou dávkou, sa môže dávka zvýšiť na maximálne 80 mg raz denne.

Takmer maximálny antihypertenzívny účinok je zjavný po 2 týždňoch, maximálny účinok sa dosiahne o 4 týždne.

Ak tlak krvi nie je dostatočne kontrolovaný samotným Iprezivom, ďalšie zníženie tlaku krvi sa dá dosiahnuť, ak sa Ipreziv podáva súbežne spolu s inými antihypertenzívami, vrátane diuretík (napr. chlortalidónu a hydrochlorotiazidu) a blokátorov vápnikových kanálov (pozri časti 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

#### Osobitné populácie

##### Starší ľudia (65 rokov a viac)

U starších pacientov nie je potrebná úprava počiatočného dávkovania Iprezivu (pozri časť 5.2), aj keď u veľmi starých pacientov ( $\geq 75$  rokov), u ktorých hrozí riziko hypotenzie, je možné zvážiť dávku 20 mg lieku ako počiatočnú dávku.

#### Porucha funkcie obličiek

U pacientov s hypertenziou so závažnou poruchou funkcie obličiek a terminálnym štádiom choroby obličiek je potrebná opatrnosť, pretože neexistujú skúsenosti s užívaním Iprezivu u týchto pacientov (pozri časti 4.4 a 5.2).

Hemodialýzou sa neodstráni azilsartan zo systémovej cirkulácie.

U pacientov s malou alebo stredne závažnou poruchou obličiek sa nevyžaduje úprava dávkovania.

#### Porucha funkcie pečene

Ipreziv nebol skúmaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene, a preto sa jeho užívanie u tejto skupiny pacientov neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.2).

Keďže sú len obmedzené skúsenosti s užívaním Iprezivu u pacientov s malou alebo strednou poruchou pečene, odporúča sa prísne sledovanie a ako počiatočné dávkovanie treba zvažiť 20 mg (pozri časť 5.2).

#### Deplécia intravaskulárneho objemu

U pacientov s možnou depléciou intravaskulárneho objemu alebo depléciou soli (napr. pacienti, ktorí zvracajú, majú diareu alebo užívajú veľké dávky diuretik) sa Ipreziv má užívať pod prísny lekárskym dohľadom a ako počiatočné dávkovanie sa odporúča zvažiť 20 mg (pozri časť 4.4).

#### Zlyhanie srdca

Opatrnosť je potrebná u pacientov s hypertenziou s kongestívnym zlyhaním srdca, pretože neexistujú skúsenosti s užívaním Iprezivu u týchto pacientov (pozri časť 4.4).

#### Pacienti s čiernou farbou pleti

U pacientov s čiernou farbou pleti (černochovo) nie je potrebná úprava dávkovania, aj keď boli v porovnaní s ľuďmi s inou farbou pleti pozorované menšie zníženia tlaku krvi (pozri časť 5.1). Toto vo všeobecnosti platí pre iných antagonistov receptora angiotenzínu II (AT<sub>1</sub>) a pre inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín. V dôsledku toho môže byť na začiatku liečby liekom Ipreziv a pri súbežnej liečbe potrebná častejšia kontrola krvného tlaku u pacientov s čiernou farbou pleti (černochovo).

#### Pediatrická populácia

U detí a adolescentov vo veku 0 až < 18 rokov nebola určená bezpečnosť a účinnosť Iprezivu.

Nie sú dostupné žiadne údaje.

#### Spôsob podávania

Ipreziv sa užíva perorálne a môže sa podávať s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2).

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok.
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).
- Súbežne používanie Iprezivu s liekmi obsahujúcimi aliskiren je kontraindikované u pacientov s diabetes mellitus alebo poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (pozri časti 4.5. a 5.1).

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Aktivovaný renín-angiotenzín-aldosterónový systém

U pacientov, ktorých cievny tonus a funkcia obličiek závisia najmä od aktivity renín-angiotenzín-aldosterónového systému (napr. u pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhaním, závažnou poruchou funkcie obličiek alebo stenózou renálnej artérie), bola liečba liekmi, ktoré ovplyvňujú tento systém, napr. inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín a antagonistov receptora angiotenzínu II, spojená s akútnou hypotenziou, azotémiou, oligúriou alebo v zriedkavých prípadoch s akútnym zlyhaním obličiek. Pri Iprezive sa nedá vylúčiť možnosť výskytu podobných účinkov.

Opatrnosť je potrebná u pacientov s hypertenziou so závažnou poruchou funkcie obličiek, kongestívnym zlyhaním srdca alebo stenózou renálnej tepny, pretože neexistujú skúsenosti s užívaním Iprezivu u týchto pacientov (pozri časti 4.4 a 5.2).

Nadmerný pokles krvného tlaku by u pacientov s ischemickou kardiomyopatiou alebo ischemickým cerebrovaskulárnym ochorením mohol viesť k infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhode.

#### Duálna inhibícia systému renín– angiotenzín– aldosterón (RAAS)

Preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1).

Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak. Inhibitory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

#### Transplantácia obličky

V súčasnosti nie sú žiadne skúsenosti s užívaním Iprezivu u pacientov, ktorí v nedávnej minulosti podstúpili transplantáciu obličky.

#### Porucha funkcie pečene

Ipreziv nebol skúšaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene a preto sa jeho užívanie u tejto skupiny pacientov neodporúča (pozri časti 4.2 a 5.2).

#### Hypotenzia u pacientov s depléciou intravaskulárneho objemu a/alebo depléciou soli

U pacientov s výraznou depléciou intravaskulárneho objemu a/alebo depléciou soli (napr. u pacientov, ktorí vracajú, majú diareu alebo užívajú veľké dávky diuretík) sa môže po začatí liečby liekom Ipreziv vyskytnúť symptomatická hypotenzia. Pred podávaním Iprezivu je treba skorigovať hypovolémiu alebo treba liečbu začať pod prísny lekársky dohľad a ako počiatočné dávkovanie sa odporúča zvážiť 20 mg.

#### Primárny hyperaldosteronizmus

Pacienti s primárnym hyperaldosteronizmom vo všeobecnosti nebudú reagovať na antihypertenzíva pôsobiace prostredníctvom inhibície renín-angiotenzínového systému. Preto sa podávanie Iprezivu u týchto pacientov neodporúča.

#### Hyperkaliémia

Na základe skúsenosti s užívaním iných liečiv, ktoré ovplyvňujú renín-angiotenzín-aldosterónový systém, súčasné užívanie Iprezivu spolu s diuretikami šetriacimi draslík, doplnkami draslíka, náhradami soli obsahujúcimi draslík alebo inými liečivami, ktoré môžu zvýšiť hladinu draslíka (napr. heparín), môže u hypertenzných pacientov viesť k zvýšeniu draslíka v sére (pozri časť 4.5). U starších pacientov, u pacientov s renálnou insuficienciou, u diabetických pacientov a/alebo u pacientov s inými chorobami je zvýšené riziko výskytu hyperkaliémie, ktorá môže byť fatálna. U týchto pacientov je vhodné sledovanie hladiny draslíka.

#### Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne, obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia

Zvýšená opatrnosť je potrebná u pacientov so stenózou aortálnej alebo mitrálnej chlopne alebo s obštrukčnou hypertrofickou kardiomyopatiou (HOCM).

#### Gravidita

Antagonisty receptora angiotenzínu II sa nemajú začať podávať počas gravidity. Pokiaľ nie je pokračovanie liečby antagonistmi receptora angiotenzínu II považované za nevyhnutné, pacientky, ktoré plánujú graviditu sa majú presunúť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil pri používaní v gravidite. Ak sa gravidita zistí, liečba antagonistmi receptora



angiotenzínu II sa musí okamžite ukončiť a ak je vhodné, má sa začať alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.6).

#### Lítium

Tak ako pri iných antagonistoch receptora angiotenzínu II sa neodporúča súčasné užívanie lítia a Iprezivu (pozri časť 4.5).

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

#### Neodporúča sa súčasné užívanie

#### Lítium

Počas súčasného užívania lítia a inhibítorov enzýmu konvertujúceho angiotenzín boli zistené reverzibilné zvýšenia koncentrácií a toxicity lítia v sére. Podobný účinok sa môže vyskytnúť pri antagonistoch receptora angiotenzínu II. Kvôli nedostatku skúsenosti so súčasným užívaním azilsartanu medoxomilu a lítia sa táto kombinácia neodporúča. Ak je táto kombinácia nutná, odporúča sa prísne sledovanie hladiny lítia v sére.

#### Opatrnosť potrebná pri súčasnom užívaní

#### Nesteroidové protizápalové lieky (NSAID) vrátane selektívnych inhibítorov COX-2, kyseliny acetylsalicylovej (> 3 g/deň) a neselektívnych NSAID

Keď sa antagonisti angiotenzínu II podávajú súbežne s NSAID (t.j. selektívnymi inhibítormi COX-2, kyselinou acetylsalicylovou (> 3 g/deň) a neselektívnymi NSAID), môže dôjsť k oslabeniu antihypertenzívneho účinku. Súbežné užívanie antagonistov angiotenzínu II a NSAID môže viesť k zvýšenému riziku zhoršenia renálnej funkcie a zvýšeniu hladiny draslíka v sére. Preto sa na začiatku liečby odporúča adekvátne hydratácia a sledovanie renálnej funkcie.

#### Diuretiká šetriace draslík, doplnky draslíka, náhrady soli obsahujúce draslík a iné látky, ktoré môžu zvýšiť hladinu draslíka

Súčasné užívanie diuretik šetriacich draslík, doplnkov draslíka, náhrad solí obsahujúcich draslík alebo iných liečiv (napr. heparínu) môže zvýšiť hladinu draslíka. Odporúča sa prísne sledovanie hladiny draslíka v sére (pozri časť 4.4).

#### Ďalšie informácie

Údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa spája s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako sú hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek), v porovnaní s použitím látky ovplyvňujúcej RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

V štúdiách azilsartanu medoxomilu alebo azilsartanu podávaného spolu s amlodipínom, antacidami, chlórtafidonom, digoxínom, flukonazolom, glyburidom, ketokonazolom, metformínom a warfarínom neboli preukázané žiadne klinicky významné interakcie.

Azilsartan medoxomil sa rýchlo hydrolyzuje na aktívnu zložku azilsartan esterázami v tráviacom trakte a/alebo pri absorpcii liečiva (pozri časť 5.2). Štúdie *in vitro* ukázali, že interakcie založené na inhibícii esterázy sú nepravdepodobné.

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

### Gravidita

Užívanie antagonistov receptora angiotenzínu II sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4).  
Použitie antagonistov receptora angiotenzínu II je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4).

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití Iprezivu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Epidemiologické dôkazy týkajúce sa rizika teratogenity po vystavení účinku inhibítorov angiotenzín konvertujúceho enzýmu počas prvého trimestra gravidity nie sú preukázané, napriek tomu, malé zvýšenie rizika však nemožno vylúčiť. Pokiaľ neexistujú žiadne kontrolované epidemiologické údaje o riziku antagonistov receptora angiotenzínu II, pre túto triedu liekov môžu existovať podobné riziká. Pokiaľ nie je pokračovanie liečby antagonistami receptora angiotenzínu II považované za nevyhnutné, pacientky, ktoré plánujú graviditu, sa majú prestať na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil pri používaní v gravidite. Ak sa gravidita zistí, liečba antagonistami receptora angiotenzínu II sa musí okamžite ukončiť a ak je vhodné, má sa začať alternatívna liečba.

Expozícia liečbe antagonistami receptora angiotenzínu II počas druhého a tretieho trimestra je známa tým, že indukuje fetotoxicitu u ľudí (znížená funkcia obličiek, oligohydramnión, retardácia osifikácie lebky) neonatálnu toxicitu (renálne zlyhanie, hypotenzia, hyperkaliémia). (Pozri časť 5.3).

Ak došlo od druhého trimestra gravidity k vystaveniu účinkom antagonistov receptora angiotenzínu II, odporúča sa ultrazvukové vyšetrenie obličiek a lebky.

Novorodenci, ktorých matky užívali antagonisty receptora angiotenzínu II, sa majú starostlivo sledovať z dôvodu hypotenzie (pozri časti 4.3 a 4.4).

### Laktácia

Keďže nie sú dostupné žiadne informácie ohľadom používania Iprezivu počas dojčenia, Ipreziv sa neodporúča a vhodnejšie je používať alternatívne liečby s lepšie preukázanými profilmi bezpečnosti pre obdobie dojčenia, najmä počas dojčenia novorodencov alebo predčasne narodených detí.

### Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinkoch Iprezivu na ľudskú fertilitu. Predklinické štúdie preukázali, že azilsartan nemá účinok na samčiu ani samičiu fertilitu u potkanov (pozri časť 5.3).

## 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Ná základe farmakodynamických vlastností možno očakávať, že azilsartan medoxomil bude mať zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Avšak, keď užívate akékoľvek antihypertenzívum, je potrebné si uvedomiť, že sa môže príležitostne objaviť závrat alebo únava.

## 4.8 Nežiaduce účinky

### Súhrn bezpečnostného profilu

V klinických štúdiách u pacientov liečených po dobu 56 týždňov sa vyhodnotila bezpečnosť Iprezivu s dávkovaním 20, 40 alebo 80 mg. V týchto klinických štúdiách boli nežiaduce účinky spojené s liečbou liekom Ipreziv väčšinou mierne alebo stredne závažné s celkovým výskytom podobným ako pri placebe. Najčastejším nežiaducim účinkom bol závrat. Výskyt nežiaducich účinkov lieku Ipreziv sa nelíšil v závislosti od pohlavia, veku ani rasy.

### Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

V nižšie uvedenej tabuľke sú uvedené nežiaduce účinky podľa triedy orgánových systémov a preferovaných podmienok, zistené na základe zozbieraných údajov z (s dávkovaniami 40 a 80 mg). Nežiaduce účinky sú rozdelené podľa frekvencií na základe nasledujúcej konvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10000$ ) vrátane izolovaných hlásení. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. V jednej štúdií Iprezivu s dávkovaním 20 mg s kontrolnou skupinou s placebom sa zistili nežiaduce účinky s podobnou frekvenciou výskytu ako pri dávkovaní 40 a 80 mg.

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Frekvencia</b>	<b>Nežiaduci účinok</b>
Poruchy nervového systému	Časté	Závrat
Poruchy ciev	Menej časté	Hypotenzia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté Menej časté	Diarea Nauzea
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Menej časté Zriedkavé	Vyrážka, svrbenie Angioedém
Poruchy kostrového svalstva a spojivových tkanív	Menej časté	Svalové kŕče
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Menej časté	Únava Periférny edém
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté  Menej časté	Zvýšenie kreatinínfosfokinázy v krvi  Zvýšená hladina kreatinínu v krvi Zvýšená hladina kyseliny močovej v krvi / Hyperurikémia

### Popis vybraných nežiaducich reakcií

Keď sa Ipreziv podával spolu s chlortalidónom, zvýšili sa frekvencie výskytu kreatinínu v krvi a hypotenzie z menej častých na časté.

Keď sa Ipreziv podával spolu s amlodipínom, zvýšila sa frekvencia výskytu periférneho edému z menej častej na častú, ale bola nižšia ako pri samotnom amlodipíne.

### Laboratórne a funkčné vyšetrenia

#### Kreatinín v sére

Po liečbe liekom Ipreziv bol výskyt zvýšenia hladiny kreatinínu v sére podobný ako u placeba v randomizovaných placebom kontrolovaných monoterapeutických štúdiách. Súčasné podávanie Iprezivu spolu s diuretikami, ako je chlortalidón, viedlo k vyššiemu výskytu zvýšenia hladiny kreatinínu, toto pozorovanie je konzistentné s inými antagonistami receptora angiotenzínu II a inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín. Zvýšenie kreatinínu v sére počas súčasného podávania Iprezivu spolu s diuretikami bolo spojené s väčšími zníženiami tlaku krvi v porovnaní s podávaním len jedného liečiva. Mnoho z týchto zvýšení bolo prechodných alebo neprogresívnych počas obdobia, keď dobrovoľníci pokračovali v liečbe. Po ukončení liečby bola väčšina zvýšení, ktoré sa počas liečby nevyriešili, reverzibilná. Hladiny kreatinínu väčšiny dobrovoľníkov sa vrátili na hodnoty základnej úrovne alebo do jej blízkosti.

#### Kyselina močová

Malé priemerné zvýšenie kyseliny močovej v sére bolo pozorované pri Iprezive (10,8  $\mu\text{mol/l}$ ) v porovnaní s placebom (4,3  $\mu\text{mol/l}$ ).

### Hemoglobín a hematokrit

V placebom kontrolovaných monoterapeutických štúdiách sa zistilo malé zníženia množstva hemoglobínu, resp. hematokritu (priemerné zníženia približne 3 g/l, resp. 1 percento objemu). Tento účinok bol zistený aj u iných inhibítorov renín-angiotenzín-aldosterónového systému.

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

## **4.9 Predávkovanie**

### Symptómy

Na základe farmakologických poznatkov sú pravdepodobnými hlavnými prejavmi predávkovania symptomatická hypotenzia a závrat. Počas kontrolovaných klinických štúdií na zdravých dobrovoľníkoch sa podávali raz denne dávky až 320 mg Iprezivu po dobu 7 dní a boli dobre tolerované.

### Liečba

Ak sa vyskytne symptomatická hypotenzia, má sa začať podporná liečba a treba sledovať vitálne funkcie.

Azilsartan sa neodstráni dialýzou.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antagonisty angiotenzínu II, samotné  
ATC kód: C09CA09

### Mechanizmus účinku a farmakodynamický účinok

Azilsartan medoxomil je perorálne aktívny prekurzor, ktorý sa rýchlo konvertuje na aktívnu zložku, azilsartan, ktorý selektívne antagonizuje účinky angiotenzínu II blokovaním jeho väzby na receptor AT<sub>1</sub> vo viacerých tkanivách (pozri časť 5.2). Angiotenzín II je hlavná presorická látka renín-angiotenzínového systému, medzi ktorého účinky patria vazokonstrikcia, stimulácia syntézy a uvoľňovanie aldosterónu, stimuláciu srdca a renálna reabsorpcia sodíka.

Blokáda receptora AT<sub>1</sub> potláča negatívnu regulačnú spätnú väzbu angiotenzínu II na sekréciu renínu, ale výsledné nárasty aktivity plazmového renínu a cirkulačné hladiny angiotenzínu II neprekonávajú antihypertenzívny účinok azilsartanu.

### Esenciálna hypertenzia

V siedmich dvojitéch slepých kontrolovaných štúdiách sa vyhodnotilo spolu 5 941 pacientov (3 672 dostalo Ipreziv, 801 dostalo placebo a 1 468 dostalo aktívny komparátor). 51 % pacientov boli muži, 26 % malo vek aspoň 65 rokov (5 %  $\geq$  75 rokov); 67 % bolo belochov a 19 % bolo černochoch.

Ipreziv sa porovnával s placebom a aktívnymi komparátormi v dvoch 6-týždňových randomizovaných, dvojito zaslepých štúdiách. Zníženie krvného tlaku v porovnaní s placebom pomocou 24-hodinovej strednej hodnoty krvného tlaku pri ambulantnom sledovaní krvného tlaku (ABPM) a klinickom meraní krvného tlaku sú uvedené v nasledujúcej tabuľke pre obe štúdie. Ipreziv s dávkovaním 80 mg navyše viedol k významne väčším zníženiám SBP ako pri najvyššom schválenom dávkovaní olmesartanu medoxomilu a valsartanu.

	Placebo	Ipreziv 20 mg	Ipreziv 40 mg#	Ipreziv 80 mg#	OLM-M 40 mg#	Valsartan 320 mg#
<b>Primárny koncový bod:</b> <b>24-hod. stredná hodnota SBP: Zmena priemeru odhadnutého metódou LS od základnej úrovne (BL) po 6. týždeň (mm Hg)</b>						
<b>Štúdia 1</b>						
<b>Zmena od BL</b>	-1.4	-12.2 *	-13.5 *	-14.6 *□	-12.6	-
<b>Štúdia 2</b>						
<b>Zmena od BL</b>	-0.3	-	-13.4 *	-14.5 *□	-12.0	-10.2
<b>Hlavný sekundárny koncový bod:</b> <b>Klinické SBP: Zmena priemeru odhadnutého metódou LS od základnej úrovne (BL) po 6. týždeň (mm Hg) (LOCF)</b>						
<b>Štúdia 1</b>						
<b>Zmena od BL</b>	-2,1	-14,3 *	-14,5 *	-17,6 *	-14,9	
<b>Štúdia 2</b>						
<b>Zmena od BL</b>	-1,8	-	-16,4 *†	-16,7 *†	-13,2	-11,3

OLM-M = olmesartan medoxomil, LS = výpočet „least squares“, LOCF = posledné sledovanie

\* Významný rozdiel vs. Placebo na hladine 0,05 v rámci krokovej analýzy

† Významný rozdiel vs. komparátor(y) na hladine významnosti 0,05 v rámci krokovej analýzy

# Maximálne dávkovanie dosiahnuté v štúdiu 2. Dávky boli v 2. týždni nútené titrované od 20 do 40 mg a od 40 do 80 mg pri Iprezive, a od 20 do 40 mg a od 160 do 320 mg pri olmesartane medoxomile a valsartane

V týchto dvoch štúdiách patrilo medzi klinicky dôležité a najčastejšie nežiaduce účinky závrat, bolesť hlavy a dyslipidémia. Pri Iprezive, olmesartane medoxomile a valsartane bol pozorovaný závrat s mierou výskytu 3,0 %, 3,3 % a 1,8 %, bolesť hlavy s 4,8%, 5,5% a 7,6% a dyslipidémia s 3,5%, 2,4% a 1,1%.

V aktívnych štúdiách s komparátormi s valsartanom alebo ramiprilom, bol účinok počas dlhodobej liečby zníženia krvného tlaku s Iprezivom zachovaný. Ipreziv mal nižší výskyt kašľa (1,2 %) v porovnaní s ramiprilom (8,2 %).

Antihypertenzívny účinok Iprezivu sa prejavil v prvých 2 týždňoch podávania lieku, úplný účinok sa prejavil do 4 týždňov. Účinok Iprezivu na zníženie krvného tlaku sa udržal aj počas 24-hodinového intervalu podávania. Pomery SBP a DBP od sedla po vrchol boli pri placebe približne 80 % alebo vyššie.

Po náhlom prerušení liečby liekom Ipreziv po 6 mesiacoch liečby nebol pozorovaný opätovný nárast hypertenzie.

Medzi staršími a mladšími pacientmi neboli z hľadiska bezpečnosti a účinnosti pozorované žiadne rozdiely, ale u niektorých starších jednotlivcov nemožno vylúčiť väčšiu citlivosť na účinky zníženia tlaku v krvi (pozri časť 4.2). Tak ako pri iných antagonistoch receptora angiotenzínu II a inhibítoroch angiotenzín konvertujúceho enzýmu bol u pacientov s čiernou farbou pleti nižší antihypertenzívny účinok (obvykle ide o populáciu s nízkym množstvom renínu).

Súčasné podávanie Iprezivu 40 a 80 mg spolu s blokátorom vápnikových kanálov (amlodipínom) alebo tiazidovými diuretikami (chlórtalidónom) viedlo v porovnaní s inými samostatne podávanými antihypertenzívami k ďalšiemu zníženiu tlaku krvi. Pri súčasnom podávaní Iprezivu spolu s diuretikami došlo v porovnaní so samotným podávaním Iprezivu k častejšiemu výskytu vedľajších účinkov závislých od dávky, okrem iného závratu, hypotenzie a zvýšenia hladiny kreatinínu v sére, zatiaľ čo v porovnaní so samotným podávaním diuretik došlo k menej častejšiemu výskytu hypokalémie.

V súčasnosti nie sú známe priaznivé účinky Iprezivu na mortalitu, kardiovaskulárnu morbiditu a poškodenie cieľových orgánov.

### Vplyv na srdcovú repolarizáciu

Dôkladná štúdia QT/QTc bola vykonaná na posúdenie potenciálu Iprezivu na predĺženie intervalu QT/QTc u zdravých dobrovoľníkov. Pri dávkovaní 320 mg Iprezivu sa nevyskytovalo predĺženie QT/QTc.

### Pediatrická populácia

Európska lieková agentúra udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií pre Ipreziv s ohľadom na všetky vekové podskupiny detí s hypertenziou (pozri časť 4.2, informácie o pediatrickom použití).

### Ďalšie informácie

Dve rozsiahle randomizované, kontrolované klinické skúšania (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) skúmali použitie kombinácie inhibítora ACE a blokátora receptorov angiotenzínu II.

Skúšanie ONTARGET sa vykonalo u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou.

Tieto skúšania neukázali významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, zatiaľ čo v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie. Vzhľadom na podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II.

Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa preto nemajú používať súbežne u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Skúšanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bolo navrhnuté na otestovanie prínosu pridania aliskirenu k štandardnej liečbe inhibítormi ACE alebo blokátormi receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bolo predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirenu bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placebo a v skupine aliskirenu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placebo.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Po perorálnom podaní a/alebo počas vstrebávania sa azilsartan medoxomil v tráviacom trakte rýchlo hydrolyzuje na aktívnu formu azilsartan. Na základe štúdií *in vitro*, karboxymetylénbutenolidáza sa podieľa na hydrolyze v čreve a pečeni. Okrem toho sa plazmové esterázy podieľajú na hydrolyze azilsartanu medoxomilu na azilsartan.

### Absorpcia

Odhadovaná absolútna perorálna biologická dostupnosť azilsartanu medoxomilu je na základe plazmatických hladín azilsartanu približne 60 %. Po perorálnom podaní azilsartanu medoxomilu sa maximálne plazmatické koncentrácie ( $C_{max}$ ) azilsartanu dosiahnu do 1,5 až 3 hodín. Jedlo nemá vplyv na biologickú dostupnosť azilsartanu (pozri časť 4.2).

### Distribúcia

Distribučný objem azilsartanu je približne 16 litrov. Azilsartan je silne viazaný na plazmatické proteíny (> 99 %), najmä na sérový albumín. Pri plazmatických koncentráciách azilsartanu výrazne nad rozsah dosiahnutý pri odporúčanom dávkovaní je väzba na proteíny konštantná.

### Biotransformácia

Azilsartan sa metabolizuje na dva hlavné metabolity. Hlavný metabolit v plazme sa vytvára pomocou O-dealkylácie a označuje sa metabolit M-II a vedľajší metabolit sa vytvára pomocou dekarboxylácie a označuje sa metabolit M-I. Systémové expozície hlavného a vedľajšieho metabolitu boli u ľudí približne 50 % a z toho menej ako 1 % bol azilsartan. M-I a M-II neprispievajú k farmakologickej aktivite Iprezivu. Hlavným enzýmom zodpovedným za metabolizmus azilsartanu je CYP2C9.

### Eliminácia

Po perorálnej dávke azilsartanu medoxomilu značeného <sup>14</sup>C sa v stolici našlo približne 55 % rádioaktivity, v moči to bolo približne 42 %, 15 % dávky sa vylúčilo v moči ako azilsartan. Eliminačný polčas azilsartanu je približne 11 hodín a renálny klírens je približne 2,3 ml/min. Hladiny rovnovážneho stavu azilsartanu sa dosahujú do 5 dní a pri dávkovaní raz denne nedochádza k jeho akumulácii v plazme.

### Linearita/nelinearita

Proporcionalita dávky v expozícii bola pre azilsartan v dávke azilsartanu medoxomilu stanovená v rozmedzí 20 mg až 320 mg po jednorazovom alebo opakovanom podaní.

### Charakteristiky osobitných skupín pacientov

#### Pediatrická populácia

U detí do 18 rokov neboli vykonané žiadne štúdie farmakokinetických vlastností azilsartanu.

#### Starší pacienti

Farmakokinetické vlastnosti azilsartanu sa významne nelíšia medzi mladými pacientmi (vekový rozsah 18-45 rokov) a staršími pacientmi (vekový rozsah 65-85 rokov).

#### Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou, stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie obličiek bola celková expozícia azilsartanu (AUC) zvýšená o +30 %, +25 % a +95 %. U dialyzovaných pacientov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek nebol pozorovaný žiadny nárast (+5 %). U pacientov s vážnou poruchou obličiek alebo v terminálnom štádiu ochorenia obličiek neexistujú klinické skúsenosti (pozri časť 4.2). Hemodialýzou sa azilsartan neodstráni zo systémovej cirkulácie.

#### Porucha funkcie pečene

Podávanie Iprezivu po dobu až 5 dní dobrovoľníkom s miernou (škála Child-Pugh A) alebo stredne závažnou (škála Child-Pugh B) poruchou funkcie pečene viedlo k nepatrnému zvýšeniu expozície azilsartanom (AUC zvýšené 1,3 až 1,6-násobne (pozri časť 4.2)). U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene sa nevykonali štúdie Iprezivu.

#### Pohlavie

Farmakokinetické vlastnosti azilsartanu sa významne nelíšia medzi mužmi a ženami. Nie je potrebná úprava dávkovania v závislosti od pohlavia.

#### Rasa

Farmakokinetické vlastnosti azilsartanu sa významne nelíšia medzi černochochmi a belochmi. Nie je potrebná úprava dávkovania v závislosti od rasy.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Azilsartan medoxomil a M-II, hlavný ľudský metabolit boli skúmané v predklinických štúdiách bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, reprodukčnej toxicity, mutagenity a karcinogénneho potenciálu.

V štúdiách toxicity pri opakovanom podávaní spôsobili dávky vytvárajúce expozíciu porovnateľnú s klinickým terapeutickým rozsahom zhoršenie parametrov červených krviniek, zmeny v obličkách a v renálnej hemodynamike, ako aj zvýšenie hladiny draslíka v sére u normotenzných zvierat. Tieto účinky, ktorým sa predchádzalo perorálnym podaním fyziologického roztoku, nemajú klinický význam v liečbe hypertenzie.

U potkanov a psov bola pozorovaná zvýšená aktivita renínu v plazme a hypertrofia/hyperplázia renálnych juxtaglomerulárnych buniek. Tieto zmeny, ktoré patria k účinkom triedy inhibítorov angiotenzín konvertujúceho enzýmu a iných antagonistov receptora angiotenzínu II, nemajú klinický význam.

Azilsartan a M-II prechádzajú cez placentu a našli sa v plodoch gravidných samíc potkanov, vylučovali sa do mlieka laktujúcich potkanov. V štúdiách reprodukčnej toxicity sa nenašli žiadne účinky na samčiu alebo samičiu fertilitu. Neexistuje žiadny dôkaz o teratogénnom účinku, ale štúdie na zvieratách poukázali na potenciálne riziko postnatálneho vývoja potomkov, ako je nižšia telesná hmotnosť, mierne oneskorenie vo fyzickom vývoji (oneskorené prerezavanie rezákov, oddelenie ušnic, otvorenie očí) a vyššia mortalita.

Azilsartan a M-II v štúdiách *in vitro* nepreukázali mutagenitu a významnú klastogénnu aktivitu a u potkanov a myši nie sú žiadne dôkazy o karcinogénnom potenciáli.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

Manitol (E 421)  
Kyselina fumarová (E 297)  
Hydroxid sodný  
Hydroxypropylcelulóza (E 463)  
Sodná soľ kroskarmelózy  
Celulóza, mikrokryštalická (E 460)  
Magnéziumstearát (E 572)

### 6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

### 6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

### 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.  
Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

### 6.5 Druh obalu a obsah balenia

Škatule obsahujúce hliníkové blistre s integrovaným sikatívom.



Veľkosti balenia:

Jeden blister obsahuje 14 tabliet alebo 15 tabliet.

14, 28, 30, 56, 90 alebo 98 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Dánsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(-A)**

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

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

7. decembra 2011

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

## 1. NÁZOV LIEKU

Ipreziv 80 mg tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 80 mg azilsartanu medoxomilu (ako draslík).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Biele až takmer biele okrúhle tablety s priemerom 9,6 mm s vyrazeným nápisom „ASL“ na jednej strane a „80“ na druhej strane.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Ipreziv je indikovaný na liečbu primárnej hypertenzie u dospelých.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

#### Dávkovanie

Odporúčaná počiatočná dávka je 40 mg raz denne. U pacientov, ktorých tlak krvi nie je dostatočne kontrolovaný nižšou dávkou, sa môže dávka zvýšiť na maximálne 80 mg raz denne.

Takmer maximálny antihypertenzívny účinok je zjavný po 2 týždňoch, maximálny účinok sa dosiahne o 4 týždne.

Ak tlak krvi nie je dostatočne kontrolovaný samotným Iprezivom, ďalšie zníženie tlaku krvi sa dá dosiahnuť, ak sa Ipreziv podáva súbežne spolu s inými antihypertenzívami vrátane diuretík (napr. chlortalidonu a hydrochlorotiazidu) a blokátorov vápnikových kanálov (pozri časti 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

#### Osobitné populácie

##### Starší pacienti (65 rokov a viac)

U starších pacientov nie je potrebná úprava počiatočného dávkovania Iprezivu (pozri časť 5.2), aj keď u veľmi starých pacientov ( $\geq 75$  rokov), u ktorých hrozí riziko hypotenzie, je možné zvážiť dávku 20 mg lieku ako počiatočnú dávku..

#### Porucha funkcie obličiek

U pacientov s hypertenziou so závažnou poruchou funkcie obličiek a terminálnym štádiom choroby obličiek je potrebná opatrnosť, pretože neexistujú skúsenosti s užívaním Iprezivu u týchto pacientov (pozri časti 4.4 a 5.2).

Hemodialýzou sa neodstráni azilsartan zo systémovej cirkulácie.

U pacientov s malou alebo stredne závažnou poruchou obličiek sa nevyžaduje úprava dávkovania.

#### Porucha funkcie pečene

Ipreziv nebol skúmaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene, a preto sa jeho užívanie u tejto skupiny pacientov neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.2).

Keďže sú len obmedzené skúsenosti s užívaním Iprezivu u pacientov s malou alebo strednou poruchou pečene, odporúča sa prísne sledovanie a ako počiatočné dávkovanie treba zvažiť 20 mg (pozri časť 5.2).

#### Deplécia intravaskulárneho objemu

U pacientov s možnou depléciou intravaskulárneho objemu alebo depléciou soli (napr. pacienti, ktorí zvracajú, majú diareu alebo užívajú veľké dávky diuretik) sa Ipreziv má užívať pod prísny lekárskym dohľadom a ako počiatočné dávkovanie sa odporúča zvažiť 20 mg (pozri časť 4.4).

#### Zlyhanie srdca

Opatrnosť je potrebná u pacientov s hypertenziou s kongestívnym zlyhaním srdca, pretože neexistujú skúsenosti s užívaním Iprezivu u týchto pacientov (pozri časť 4.4).

#### Pacienti s čiernou farbou pleti

U pacientov s čiernou farbou pleti (černochovo) nie je potrebná úprava dávkovania, aj keď boli v porovnaní s ľuďmi s inou farbou pleti pozorované menšie zníženia tlaku krvi (pozri časť 5.1). Toto vo všeobecnosti platí pre iných antagonistov receptora angiotenzínu II (AT<sub>1</sub>) a pre inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín. V dôsledku toho môže byť na začiatku liečby liekom Ipreziv a pri súbežnej liečbe potrebná častejšia kontrola krvného tlaku u pacientov s čiernou farbou pleti (černochovo).

#### Pediatrická populácia

U detí a adolescentov vo veku 0 až < 18 rokov nebola určená bezpečnosť a účinnosť Iprezivu.

Nie sú dostupné žiadne údaje.

#### Spôsob podávania

Ipreziv sa užíva perorálne a môže sa podávať s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2).

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok.
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).
- Súbežne používanie Iprezivu s liekmi obsahujúcimi aliskiren je kontraindikované u pacientov s diabetes mellitus alebo poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (pozri časti 4.5 a 5.1).

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Aktivovaný renín-angiotenzín-aldosterónový systém

U pacientov, ktorých cievy tonus a funkcia obličiek závisia najmä od aktivity renín-angiotenzín-aldosterónového systému (napr. u pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhaním, závažnou poruchou funkcie obličiek alebo stenózou renálnej artérie), bola liečba liekmi, ktoré ovplyvňujú tento systém, napr. inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín a antagonistov receptora angiotenzínu II, spojená s akútnou hypotenziou, azotémiou, oligúriou alebo v zriedkavých prípadoch s akútnym zlyhaním obličiek. Pri Iprezive sa nedá vylúčiť možnosť výskytu podobných účinkov.

Opatrnosť je potrebná u pacientov s hypertenziou so závažnou poruchou funkcie obličiek, kongestívnym zlyhaním srdca alebo stenózou renálnej tepny, pretože neexistujú skúsenosti s užívaním Iprezivu u týchto pacientov (pozri časti 4.4 a 5.2).

Nadmerný pokles krvného tlaku by u pacientov s ischemickou kardiomyopatiou alebo ischemickým cerebrovaskulárnym ochorením mohol viesť k infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhode.

#### Duálna inhibícia systému renín– angiotenzín– aldosterón (RAAS)

Preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1).

Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak. Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

#### Transplantácia obličky

V súčasnosti nie sú žiadne skúsenosti s užívaním Iprezivu u pacientov, ktorí v nedávnej minulosti podstúpili transplantáciu obličky.

#### Porucha funkcie pečene

Ipreziv nebol skúmaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene, a preto sa jeho užívanie u tejto skupiny pacientov neodporúča (pozri časti 4.2 a 5.2).

#### Hypotenzia u pacientov s depléciou intravaskulárneho objemu a/alebo depléciou soli

U pacientov s výraznou depléciou intravaskulárneho objemu a/alebo depléciou soli (napr. u pacientov, ktorí vracajú, majú diareu alebo užívajú veľké dávky diuretík) sa môže po začatí liečby liekom Ipreziv vyskytnúť symptomatická hypotenzia. Pred podávaním Iprezivu je treba skorigovať hypovolémiu alebo treba liečbu začať pod prísny lekársky dohľad a ako počiatočné dávkovanie sa odporúča zvážiť 20 mg.

#### Primárny hyperaldosteronizmus

Pacienti s primárnym hyperaldosteronizmom vo všeobecnosti nebudú reagovať na antihypertenzíva pôsobiace prostredníctvom inhibície renín-angiotenzínového systému. Preto sa podávanie Iprezivu u týchto pacientov neodporúča.

#### Hyperkaliémia

Na základe skúsenosti s užívaním iných liečiv, ktoré ovplyvňujú renín-angiotenzín-aldosterónový systém, súčasné užívanie Iprezivu spolu s diuretikami šetriacimi draslík, doplnkami draslíka, náhradami soli obsahujúcimi draslík alebo inými liečivami, ktoré môžu zvýšiť hladinu draslíka (napr. heparín), môže u hypertenzných pacientov viesť k zvýšeniu draslíka v sére (pozri časť 4.5). U starších pacientov, u pacientov s renálnou insuficienciou, u diabetických pacientov a/alebo u pacientov s inými chorobami je zvýšené riziko výskytu hyperkaliémie, ktorá môže byť fatálna. U týchto pacientov je vhodné sledovanie hladiny draslíka.

#### Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne, obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia

Zvýšená opatrnosť je potrebná u pacientov so stenózou aortálnej alebo mitrálnej chlopne alebo s obštrukčnou hypertrofickou kardiomyopatiou (HOCM).

#### Gravidita

Antagonisty receptora angiotenzínu II sa nemajú začať podávať počas gravidity. Pokiaľ nie je pokračovanie liečby antagonistmi receptora angiotenzínu II považované za nevyhnutné, pacientky, ktoré plánujú graviditu sa majú presunúť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil pri používaní v gravidite. Ak sa gravidita zistí, liečba antagonistmi receptora

angiotenzínu II sa musí okamžite ukončiť a ak je vhodné, má sa začať alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.6).

#### Lítium

Tak ako pri iných antagonistoch receptora angiotenzínu II sa neodporúča súčasné užívanie lítia a Iprezivu (pozri časť 4.5).

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

#### Neodporúča sa súčasné užívanie

#### Lítium

Počas súčasného užívania lítia a inhibítorov enzýmu konvertujúceho angiotenzín boli zistené reverzibilné zvýšenia koncentrácií a toxicity lítia v sére. Podobný účinok sa môže vyskytnúť pri antagonistoch receptora angiotenzínu II. Kvôli nedostatku skúsenosti so súčasným užívaním azilsartanu medoxomilu a lítia sa táto kombinácia neodporúča. Ak je táto kombinácia nutná, odporúča sa prísne sledovanie hladiny lítia v sére.

#### Opatrnosť potrebná pri súčasnom užívaní

#### Nesteroidové protizápalové lieky (NSAID) vrátane selektívnych inhibítorov COX-2, kyseliny acetylsalicylovej (> 3 g/deň) a neselektívnych NSAID

Keď sa antagonisti angiotenzínu II podávajú súbežne s NSAID (t.j. selektívnymi inhibítormi COX-2, kyselinou acetylsalicylovou (> 3 g/deň) a neselektívnymi NSAID), môže dôjsť k oslabeniu antihypertenzívneho účinku. Súbežné užívanie antagonistov angiotenzínu II a NSAID môže viesť k zvýšenému riziku zhoršenia renálnej funkcie a zvýšeniu hladiny draslíka v sére. Preto sa na začiatku liečby odporúča adekvátne hydratácia a sledovanie renálnej funkcie.

#### Diuretiká šetriace draslík, doplnky draslíka, náhrady soli obsahujúce draslík a iné látky, ktoré môžu zvýšiť hladinu draslíka

Súčasné užívanie diuretik šetriacich draslík, doplnkov draslíka, náhrad solí obsahujúcich draslík alebo iných liečiv (napr. heparínu) môže zvýšiť hladinu draslíka. Odporúča sa prísne sledovanie hladiny draslíka v sére (pozri časť 4.4).

#### Ďalšie informácie

Údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa spája s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako sú hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek), v porovnaní s použitím látky ovplyvňujúcej RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

V štúdiách azilsartanu medoxomilu alebo azilsartanu podávaného spolu s amlodipínom, antacidami, chlórtafidonom, digoxínom, flukonazolom, glyburidom, ketokonazolom, metformínom a warfarínom neboli preukázané žiadne klinicky významné interakcie.

Azilsartan medoxomil sa rýchlo hydrolyzuje na aktívnu zložku azilsartan esterázami v tráviacom trakte a/alebo pri absorpcii liečiva (pozri časť 5.2). Štúdie *in vitro* ukázali, že interakcie založené na inhibícii esterázy sú nepravdepodobné.

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

### Gravidita

Užívanie antagonistov receptora angiotenzínu II sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4).

Použitie antagonistov receptora angiotenzínu II je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4).

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití Iprezivu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Epidemiologické dôkazy týkajúce sa rizika teratogenity po vystavení účinku inhibítorov angiotenzín konvertujúceho enzýmu počas prvého trimestra gravidity nie sú preukázané, napriek tomu, malé zvýšenie rizika však nemožno vylúčiť. Pokiaľ neexistujú žiadne kontrolované epidemiologické údaje o riziku antagonistov receptora angiotenzínu II, pre túto triedu liekov môžu existovať podobné riziká. Pokiaľ nie je pokračovanie liečby antagonistami receptora angiotenzínu II považované za nevyhnutné, pacientky, ktoré plánujú graviditu, sa majú prestať na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil pri používaní v gravidite. Ak sa gravidita zistí, liečba antagonistami receptora angiotenzínu II sa musí okamžite ukončiť a ak je vhodné, má sa začať alternatívna liečba.

Expozícia liečbe antagonistami receptora angiotenzínu II počas druhého a tretieho trimestra je známa tým, že indukuje fetotoxicitu u ľudí (znížená funkcia obličiek, oligohydramnión, retardácia osifikácie lebky) neonatálnu toxicitu (renálne zlyhanie, hypotenzia, hyperkaliémia). (Pozri časť 5.3).

Ak došlo od druhého trimestra gravidity k vystaveniu účinkom antagonistov receptora angiotenzínu II, odporúča sa ultrazvukové vyšetrenie obličiek a lebky.

Novorodenci, ktorých matky užívali antagonisty receptora angiotenzínu II, sa majú starostlivo sledovať z dôvodu hypotenzie (pozri časti 4.3 a 4.4).

### Laktácia

Keďže nie sú dostupné žiadne informácie ohľadom používania Iprezivu počas dojčenia, Ipreziv sa neodporúča a vhodnejšie je používať alternatívne liečby s lepšie preukázanými profilmi bezpečnosti pre obdobie dojčenia, najmä počas dojčenia novorodencov alebo predčasne narodených detí.

### Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinkoch Iprezivu na ľudskú fertilitu. Predklinické štúdie preukázali, že azilsartan nemá účinok na samčiu ani samičiu fertilitu u potkanov (pozri časť 5.3).

## 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Na základe farmakodynamických vlastností možno očakávať, že azilsartan medoxomil bude mať zahľadateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Avšak, keď užívate akékoľvek antihypertenzívum, je potrebné si uvedomiť, že sa môže príležitostne objaviť závrat alebo únava.

## 4.8 Nežiaduce účinky

### Súhrn bezpečnostného profilu

V klinických štúdiách u pacientov liečených po dobu 56 týždňov sa vyhodnotila bezpečnosť Iprezivu s dávkovaním 20, 40 alebo 80 mg. V týchto klinických štúdiách boli nežiaduce účinky spojené s liečbou liekom Ipreziv väčšinou mierne alebo stredne závažné s celkovým výskytom podobným ako pri placebe. Najčastejším nežiaducim účinkom bol závrat. Výskyt nežiaducich účinkov lieku Ipreziv sa nelíšil v závislosti od pohlavia, veku ani rasy.

### Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

V nižšie uvedenej tabuľke sú uvedené nežiaduce účinky podľa triedy orgánových systémov a preferovaných podmienok, zistené na základe zozbieraných údajov z (s dávkovaniami 40 a 80 mg). Nežiaduce účinky sú rozdelené podľa frekvencií na základe nasledujúcej konvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10000$ ) vrátane izolovaných hlásení. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. V jednej štúdií Iprezivu s dávkovaním 20 mg s kontrolnou skupinou s placebom sa zistili nežiaduce účinky s podobnou frekvenciou výskytu ako pri dávkovaní 40 a 80 mg.

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Frekvencia</b>	<b>Nežiaduci účinok</b>
Poruchy nervového systému	Časté	Závrat
Poruchy ciev	Menej časté	Hypotenzia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté Menej časté	Diarea Nauzea
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Menej časté Zriedkavé	Vyrážka, svrbenie Angioedém
Poruchy kostrového svalstva a spojivových tkanív	Menej časté	Svalové kŕče
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Menej časté	Únava Periférny edém
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté  Menej časté	Zvýšenie kreatinínfosfokinázy v krvi  Zvýšená hladina kreatinínu v krvi Zvýšená hladina kyseliny močovej v krvi / Hyperurikémia

### Popis vybraných nežiaducich reakcií

Keď sa Ipreziv podával spolu s chlortalidónom, zvýšili sa frekvencie výskytu kreatinínu v krvi a hypotenzie z menej častých na časté.

Keď sa Ipreziv podával spolu s amlodipínom, zvýšila sa frekvencia výskytu periférneho edému z menej častej na častú, ale bola nižšia ako pri samotnom amlodipíne.

### Laboratórne a funkčné vyšetrenia

#### Kreatinín v sére

Po liečbe liekom Ipreziv bol výskyt zvýšenia hladiny kreatinínu v sére podobný ako u placeba v randomizovaných placebom kontrolovaných monoterapeutických štúdiách. Súčasné podávanie Iprezivu spolu s diuretikami, ako je chlortalidón, viedlo k vyššiemu výskytu zvýšenia hladiny kreatinínu, toto pozorovanie je konzistentné s inými antagonistami receptora angiotenzínu II a inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín. Zvýšenie kreatinínu v sére počas súčasného podávania Iprezivu spolu s diuretikami bolo spojené s väčšími zníženiami tlaku krvi v porovnaní s podávaním len jedného liečiva. Mnoho z týchto zvýšení bolo prechodných alebo neprogresívnych počas obdobia, keď dobrovoľníci pokračovali v liečbe. Po ukončení liečby bola väčšina zvýšení, ktoré sa počas liečby nevyriešili, reverzibilná. Hladiny kreatinínu väčšiny dobrovoľníkov sa vrátili na hodnoty základnej úrovne alebo do jej blízkosti.

#### Kyselina močová

Malé priemerné zvýšenie kyseliny močovej v sére bolo pozorované pri Iprezive (10,8  $\mu\text{mol/l}$ ) v porovnaní s placebom (4,3  $\mu\text{mol/l}$ ).

### Hemoglobín a hematokrit

V placebom kontrolovaných monoterapeutických štúdiách sa zistilo malé zníženie množstva hemoglobínu, resp. hematokritu (priemerné zníženia približne 3 g/l, resp. 1 percento objemu). Tento účinok bol zistený aj u iných inhibítorov renín-angiotenzín-aldosterónového systému.

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

## **4.9 Predávkovanie**

### Symptómy

Na základe farmakologických poznatkov sú pravdepodobnými hlavnými prejavmi predávkovania symptomatická hypotenzia a závrat. Počas kontrolovaných klinických štúdií na zdravých dobrovoľníkoch sa podávali raz denne dávky až 320 mg Iprezivu po dobu 7 dní a boli dobre tolerované.

### Liečba

Ak sa vyskytne symptomatická hypotenzia, má sa začať podporná liečba a treba sledovať vitálne funkcie.

Azilsartan sa neodstráni dialýzou.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antagonisty angiotenzínu II, samotné  
ATC kód: C09CA09

### Mechanizmus účinku a farmakodynamický účinok

Azilsartan medoxomil je perorálne aktívny prekurzor, ktorý sa rýchlo konvertuje na aktívnu zložku, azilsartan, ktorý selektívne antagonizuje účinky angiotenzínu II blokovaním jeho väzby na receptor AT<sub>1</sub> vo viacerých tkanivách (pozri časť 5.2). Angiotenzín II je hlavná presorická látka renín-angiotenzínového systému, medzi ktorého účinky patria vazokonstrikcia, stimulácia syntézy a uvoľňovanie aldosterónu, stimuláciu srdca a renálna reabsorpcia sodíka.

Blokáda receptora AT<sub>1</sub> potláča negatívnu regulačnú spätnú väzbu angiotenzínu II na sekréciu renínu, ale výsledné nárasty aktivity plazmového renínu a cirkulačné hladiny angiotenzínu II neprekonávajú antihypertenzívny účinok azilsartanu.

### Esenciálna hypertenzia

V siedmich dvojitéch slepých kontrolovaných štúdiách sa vyhodnotilo spolu 5 941 pacientov (3 672 dostalo Ipreziv, 801 dostalo placebo a 1 468 dostalo aktívny komparátor). 51 % pacientov boli muži, 26 % malo vek aspoň 65 rokov (5 %  $\geq$  75 rokov); 67 % bolo belochov a 19 % bolo černochoch.

Ipreziv sa porovnával s placebom a aktívnymi komparátormi v dvoch 6-týždňových randomizovaných, dvojito zaslepých štúdiách. Zníženie krvného tlaku v porovnaní s placebom pomocou 24-hodinovej strednej hodnoty krvného tlaku pri ambulantnom sledovaní krvného tlaku (ABPM) a klinickom meraní krvného tlaku sú uvedené v nasledujúcej tabuľke pre obe štúdie. Ipreziv s dávkovaním 80 mg navyše viedol k významne väčším zníženiám SBP ako pri najvyššom schválenom dávkovaní olmesartanu medoxomilu a valsartanu.



	Placebo	Ipreziv 20 mg	Ipreziv 40 mg#	Ipreziv 80 mg#	OLM-M 40 mg#	Valsartan 320 mg#
<b>Primárny koncový bod:</b> <b>24-hod. stredná hodnota SBP: Zmena priemeru odhadnutého metódou LS od základnej úrovne (BL) po 6. týždeň (mm Hg)</b>						
<b>Štúdia 1</b>						
<b>Zmena od BL</b>	-1.4	-12.2 *	-13.5 *	-14.6 *□	-12.6	-
<b>Štúdia 2</b>						
<b>Zmena od BL</b>	-0.3	-	-13.4 *	-14.5 *□	-12.0	-10.2
<b>Hlavný sekundárny koncový bod:</b> <b>Klinické SBP: Zmena priemeru odhadnutého metódou LS od základnej úrovne (BL) po 6. týždeň (mm Hg) (LOCF)</b>						
<b>Štúdia 1</b>						
<b>Zmena od BL</b>	-2,1	-14,3 *	-14,5 *	-17,6 *	-14,9	
<b>Štúdia 2</b>						
<b>Zmena od BL</b>	-1,8	-	-16,4 *†	-16,7 *†	-13,2	-11,3

OLM-M = olmesartan medoxomil, LS = výpočet „least squares“, LOCF = posledné sledovanie

\* Významný rozdiel vs. Placebo na hladine 0,05 v rámci krokovej analýzy

† Významný rozdiel vs. komparátor(y) na hladine významnosti 0,05 v rámci krokovej analýzy

# Maximálne dávkovanie dosiahnuté v štúdiu 2. Dávky boli v 2. týždni nútené titrované od 20 do 40 mg a od 40 do 80 mg pri Iprezive, a od 20 do 40 mg a od 160 do 320 mg pri olmesartane medoxomile a valsartane

V týchto dvoch štúdiách patrilo medzi klinicky dôležité a najčastejšie nežiaduce účinky závrat, bolesť hlavy a dyslipidémia. Pri Iprezive, olmesartane medoxomile a valsartane bol pozorovaný závrat s mierou výskytu 3,0 %, 3,3 % a 1,8 %, bolesť hlavy s 4,8%, 5,5% a 7,6% a dyslipidémia s 3,5%, 2,4% a 1,1%.

V aktívnych štúdiách s komparátormi s valsartanom alebo ramiprilom, bol účinok počas dlhodobej liečby zníženia krvného tlaku s Iprezivom zachovaný. Ipreziv mal nižší výskyt kašľa (1,2 %) v porovnaní s ramiprilom (8,2 %).

Antihypertenzívny účinok Iprezivu sa dostavil v prvých 2 týždňoch podávania lieku, úplný účinok sa prejavil do 4 týždňov. Účinok Iprezivu na zníženie krvného tlaku sa udržal aj počas 24-hodinového intervalu podávania. Pomery SBP a DBP od sedla po vrchol boli pri placebe približne 80 % alebo vyššie.

Po náhlom prerušení liečby liekom Ipreziv po 6 mesiacoch liečby nebol pozorovaný opätovný nárast hypertenzie.

Medzi staršími a mladšími pacientmi neboli z hľadiska bezpečnosti a účinnosti pozorované žiadne rozdiely, ale u niektorých starších jednotlivcov nemožno vylúčiť väčšiu citlivosť na účinky zníženia tlaku v krvi (pozri časť 4.2). Tak ako pri iných antagonistoch receptora angiotenzínu II a inhibítoroch angiotenzín konvertujúceho enzýmu bol u pacientov s čiernou farbou pleti nižší antihypertenzívny účinok (obvykle ide o populáciu s nízkym množstvom renínu).

Súčasné podávanie Iprezivu 40 a 80 mg spolu s blokátorom vápnikových kanálov (amlodipínom) alebo tiazidovými diuretikami (chlórtalidónom) viedlo v porovnaní s inými samostatne podávanými antihypertenzívami k ďalšiemu zníženiu tlaku krvi. Pri súčasnom podávaní Iprezivu spolu s diuretikami došlo v porovnaní so samotným podávaním Iprezivu k častejšiemu výskytu vedľajších účinkov závislých od dávky, okrem iného závratu, hypotenzie a zvýšenia hladiny kreatinínu v sére, zatiaľ čo v porovnaní so samotným podávaním diuretik došlo k menej častejšiemu výskytu hypokalémie.

V súčasnosti nie sú známe priaznivé účinky Iprezivu na mortalitu, kardiovaskulárnu morbiditu a poškodenie cieľových orgánov.

### Vplyv na srdcovú repolarizáciu

Dôkladná štúdia QT/QTc bola vykonaná na posúdenie potenciálu Iprezivu na predĺženie intervalu QT/QTc u zdravých dobrovoľníkov. Pri dávkovaní 320 mg Iprezivu sa nevyskytovalo predĺženie QT/QTc.

### Pediatrická populácia

Európska lieková agentúra udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdie pre Ipreziv s ohľadom na všetky vekové podskupiny detí s hypertenziou (pozri časť 4.2, informácie o pediatrickom použití).

### Ďalšie informácie

Dve rozsiahle randomizované, kontrolované klinické skúšania (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) skúmali použitie kombinácie inhibítora ACE a blokátora receptorov angiotenzínu II.

Skúšanie ONTARGET sa vykonalo u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou.

Tieto skúšania neukázali významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, zatiaľ čo v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie. Vzhľadom na podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II.

Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa preto nemajú používať súbežne u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Skúšanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bolo navrhnuté na otestovanie prínosu pridania aliskirenu k štandardnej liečbe inhibítormi ACE alebo blokátormi receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bolo predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirenu bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placebo a v skupine aliskirenu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placebo.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Po perorálnom podaní a/alebo počas vstrebávania sa azilsartan medoxomil v tráviacom trakte rýchlo hydrolyzuje na aktívnu formu azilsartan. Na základe štúdií *in vitro*, karboxymetylénbutenolidáza sa podieľa na hydrolyze v čreve a pečeni. Okrem toho sa plazmové esterázy podieľajú na hydrolyze azilsartanu medoxomilu na azilsartan.

### Absorpcia

Odhadovaná absolútna perorálna biologická dostupnosť azilsartanu medoxomilu je na základe plazmatických hladín azilsartanu približne 60 %. Po perorálnom podaní azilsartanu medoxomilu sa maximálne plazmatické koncentrácie ( $C_{max}$ ) azilsartanu dosiahnu do 1,5 až 3 hodín. Jedlo nemá vplyv na biologickú dostupnosť azilsartanu (pozri časť 4.2).

### Distribúcia

Distribučný objem azilsartanu je približne 16 litrov. Azilsartan je silne viazaný na plazmatické proteíny (> 99 %), najmä na sérový albumín. Pri plazmatických koncentráciách azilsartanu výrazne nad rozsah dosiahnutý pri odporúčanom dávkovaní je väzba na proteíny konštantná.

### Biotransformácia

Azilsartan sa metabolizuje na dva hlavné metabolity. Hlavný metabolit v plazme sa vytvára pomocou O-dealkylácie a označuje sa metabolit M-II a vedľajší metabolit sa vytvára pomocou dekarboxylácie a označuje sa metabolit M-I. Systémové expozície hlavného a vedľajšieho metabolitu boli u ľudí približne 50 % a z toho menej ako 1 % bol azilsartan. M-I a M-II neprispievajú k farmakologickej aktivite Iprezivu. Hlavným enzýmom zodpovedným za metabolizmus azilsartanu je CYP2C9.

### Eliminácia

Po perorálnej dávke azilsartanu medoxomilu značeného <sup>14</sup>C sa v stolici našlo približne 55 % rádioaktivity, v moči to bolo približne 42 %, 15 % dávky sa vylúčilo v moči ako azilsartan. Eliminačný polčas azilsartanu je približne 11 hodín a renálny klírens je približne 2,3 ml/min. Hladiny rovnovážneho stavu azilsartanu sa dosahujú do 5 dní a pri dávkovaní raz denne nedochádza k jeho akumulácii v plazme.

### Linearita/nelinearita

Proporcionalita dávky v expozícii bola pre azilsartan v dávke azilsartanu medoxomilu stanovená v rozmedzí 20 mg až 320 mg po jednorazovom alebo opakovanom podaní.

### Charakteristiky osobitných skupín pacientov

#### Pediatrická populácia

U detí do 18 rokov neboli vykonané žiadne štúdie farmakokinetických vlastností azilsartanu.

#### Starší pacienti

Farmakokinetické vlastnosti azilsartanu sa významne nelíšia medzi mladými pacientmi (vekový rozsah 18-45 rokov) a staršími pacientmi (vekový rozsah 65-85 rokov).

#### Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou, stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie obličiek bola celková expozícia azilsartanu (AUC) zvýšená o +30 %, +25 % a +95 %. U dialyzovaných pacientov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek nebol pozorovaný žiadny nárast (+5 %). U pacientov s vážnou poruchou obličiek alebo v terminálnom štádiu ochorenia obličiek neexistujú klinické skúsenosti (pozri časť 4.2). Hemodialýzou sa azilsartan neodstráni zo systémovej cirkulácie.

#### Porucha funkcie pečene

Podávanie Iprezivu po dobu až 5 dní dobrovoľníkom s miernou (škála Child-Pugh A) alebo stredne závažnou (škála Child-Pugh B) poruchou funkcie pečene viedlo k nepatrnému zvýšeniu expozície azilsartanom (AUC zvýšené 1,3 až 1,6-násobne (pozri časť 4.2)). U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene sa nevykonali štúdie Iprezivu.

#### Pohlavie

Farmakokinetické vlastnosti azilsartanu sa významne nelíšia medzi mužmi a ženami. Nie je potrebná úprava dávkovania v závislosti od pohlavia.

#### Rasa

Farmakokinetické vlastnosti azilsartanu sa významne nelíšia medzi černochochmi a belochmi. Nie je potrebná úprava dávkovania v závislosti od rasy.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Azilsartan medoxomil a M-II, hlavný ľudský metabolit boli skúmané v predklinických štúdiách bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, reprodukčnej toxicity, mutagenity a karcinogénneho potenciálu.

V štúdiách toxicity pri opakovanom podávaní spôsobili dávky vytvárajúce expozíciu porovnateľnú s klinickým terapeutickým rozsahom zhoršenie parametrov červených krviniek, zmeny v obličkách a v renálnej hemodynamike, ako aj zvýšenie hladiny draslíka v sére u normotenzných zvierat. Tieto účinky, ktorým sa predchádzalo perorálnym podaním fyziologického roztoku, nemajú klinický význam v liečbe hypertenzie.

U potkanov a psov bola pozorovaná zvýšená aktivita renínu v plazme a hypertrofia/hyperplázia renálnych juxtaglomerulárných buniek. Tieto zmeny, ktoré patria k účinkom triedy inhibítorov angiotenzín konvertujúceho enzýmu a iných antagonistov receptora angiotenzínu II, nemajú klinický význam.

Azilsartan a M-II prechádza cez placentu a našli sa v plodoch gravidných samíc potkanov, vylučovali sa do mlieka laktujúcich potkanov. V štúdiách reprodukčnej toxicity sa nenašli žiadne účinky na samčiu alebo samičiu fertilitu. Neexistuje žiadny dôkaz o teratogénnom účinku, ale štúdie na zvieratách poukázali na potenciálne riziko postnatálneho vývoja potomkov, ako je nižšia telesná hmotnosť, mierne oneskorenie vo fyzickom vývoji (oneskorené prerezávanie rezákov, oddelenie ušnic, otvorenie očí) a vyššia mortalita.

Azilsartan a M-II v štúdiách *in vitro* nepreukázali mutagenitu a významnú klastogénnu aktivitu a u potkanov a myši nie sú žiadne dôkazy o karcinogénnom potenciáli.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

Manitol (E 421)  
Kyselina fumarová (E 297)  
Hydroxid sodný  
Hydroxypropylcelulóza (E 463)  
Sodná soľ kroskarmelózy  
Celulóza, mikrokryštalická (E 460)  
Magnéziumstearát (E 572)

### 6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

### 6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

### 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.  
Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

### 6.5 Druh obalu a obsah balenia

Škatule obsahujúce hliníkové blistre s integrovaným sikatívom.

Veľkosti balenia:

Jeden blister obsahuje 14 tabliet alebo 15 tabliet.

14, 28, 30, 56, 90 alebo 98 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Dánsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(-A)**

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

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

7. decembra 2011

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.

**PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA)  
ZODPOVEDNÝ(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE  
ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE  
SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. OSOBITNÉ PODMIENKY A POŽIADAVKY  
REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE  
SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA  
LIEKU**

**A. VÝROBCA(VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného(zodpovedných) za uvoľnenie šarže

Takeda Ireland Ltd.  
Bray Business Park  
Kilruddery  
Co Wicklow  
Írsko

**B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**C. OSOBITNÉ PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

• **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží periodicky aktualizované správy o bezpečnosti tohto lieku v súlade s požiadavkami stanovenými v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) uvedenom v ods. 7 článku 107c smernice 2001/83/ES a uverejnenom na európskom internetovom portáli pre lieky

**D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

• **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky.
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

V prípade, že sa dátum predloženia periodicky aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) zhoduje s dátumom aktualizácie RMP, môžu sa predložiť súčasne.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**



Liek s ukončenou platnosťou registrácie

**A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

Škatuľa

**1. NÁZOV LIEKU**

Ipreziv 20 mg tablety  
azilsartan medoxomil

**2. LIEČIVO**

Každá tableta obsahuje 20 mg azilsartanu medoxomilu (ako draslík)

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

14 tabliet  
28 tabliet  
30 tabliet  
56 tabliet  
90 tabliet  
98 tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA PODANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Perorálne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ**

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Dánsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(-A)**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Ipreziv 20 mg

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**Blister**

**1. NÁZOV LIEKU**

Ipreziv 20 mg tablety  
azilsartan medoxomil

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Takeda Logo

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**5. INÉ**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

Škatuľa

**1. NÁZOV LIEKU**

Ipreziv 40 mg tablety  
azilsartan medoxomil

**2. LIEČIVO**

Každá tableta obsahuje 40 mg azilsartanu medoxomilu (ako draslík)

**3. ZOZNAM POMOČNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

14 tabliet  
28 tabliet  
30 tabliet  
56 tabliet  
90 tabliet  
98 tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA PODANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Perorálne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DEŤÍ**

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Dánsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(-A)**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Ipreziv 40 mg

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**Blister**

**1. NÁZOV LIEKU**

Ipreziv 40 mg tablety  
azilsartan medoxomil

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Takeda Logo

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**5. INÉ**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

Škatuľa

**1. NÁZOV LIEKU**

Ipreziv 80 mg tablety  
azilsartan medoxomil

**2. LIEČIVO**

Každá tableta obsahuje 80 mg azilsartanu medoxomilu (ako draslík)

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

14 tabliet  
28 tabliet  
30 tabliet  
56 tabliet  
90 tabliet  
98 tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA PODANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Perorálne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DEŤÍ**

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.



**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Dánsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(-A)**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Ipreziv 80 mg

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**Blister**

**1. NÁZOV LIEKU**

Ipreziv 80 mg tablety  
azilsartan medoxomil

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Takeda Logo

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**5. INÉ**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

**B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

## Písomná informácia pre používateľa

### **IPREZIV 20 MG TABLETY** **IPREZIV 40 MG TABLETY** **IPREZIV 80 MG TABLETY** azilsartan medoxomil

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy. Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4

**V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:**

1. Čo je Ipreziv a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Ipreziv
3. Ako užívať Ipreziv
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Ipreziv
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### **1. Čo je Ipreziv a na čo sa používa**

Ipreziv obsahuje liečivo nazývané azilsartan medoxomil a patrí do skupiny liekov nazývaných antagonisti receptora angiotenzínu II (AIIA). Angiotenzín II je látka, ktorá sa prirodzene vyskytuje v ľudskom tele a ktorá spôsobuje stiahnutie krvných ciev, čím sa zvyšuje tlak krvi. Ipreziv blokuje tento účinok tak, že rozširuje cievy, čím pomáha znižovať tlak krvi.

Tento liek sa používa na liečbu vysokého krvného tlaku (primárnej hypertenzie) u dospelých pacientov (starších ako 18 rokov).

### **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Ipreziv**

**Neužívajte Ipreziv ak**

- **keď ste alergický** (precitlivený) na azilsartan medoxomil alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek Iprezivu (pozri časť 6).
- **keď ste tehotná dlhšie ako 3 mesiace.** (Vhodnejšie je vyhnúť sa tiež užívaniu Iprezivu na začiatku tehotenstva – pozri časť Tehotenstvo).
- máte cukrovku alebo poruchu funkcie obličiek a užívate liek na zníženie krvného tlaku obsahujúci **aliskiren**.

**Upozornenia a opatrenia** Pred liečbou Iprezivom alebo počas jeho užívania informujte svojho lekára, ak:

- máte problémy s obličkami
- ste na dialýze alebo ste v nedávnej minulosti podstúpili transplantáciu obličky

- trpíte závažným ochorením pečene
- máte problémy so srdcom (vrátane srdcového zlyhania, nedávneho infarktu myokardu)
- ste prekonali mozgovú príhodu
- máte nízky tlak alebo máte pocit závratu alebo slabosti
- vraciate, alebo ak ste prednedávnom vracali alebo ak máte hnačku
- máte zvýšenú hladinu draslíka v krvi
- máte ochorenie nadobličiek s názvom primárny hyperaldosteronizmus
- vám bolo oznámené, že máte zúženie chlopni v srdci (tzv. „stenózu aortálnej alebo mitrálnej chlopne“), alebo že máte abnormálne zväčšenú hrúbku srdcového svalu (tzv. „obštrukčnú hypertrofickú kardiomyopatiu“)
- užívate niektorý z nasledujúcich liekov, ktoré sa používajú na liečbu vysokého tlaku krvi:
  - o blokátor receptorov angiotenzínu II (ARB) (tiež známe ako sartany - napríklad valsartan, telmisartan, irbesartan), najmä ak máte problémy s obličkami súvisiace s cukrovkou.
  - o aliskiren

Lekár vám môže pravidelne kontrolovať funkciu obličiek, krvný tlak a množstvo elektrolytov (napríklad draslíka) v krvi.

Pozri tiež informácie v časti „Neužívajte Ipreziv“.

Ak si myslíte, že ste (alebo môžete byť) tehotná, musíte to povedať svojmu lekárovi. Ipreziv sa neodporúča užívať na začiatku tehotenstva a NESMIE sa užívať, keď ste tehotná dlhšie ako 3 mesiace, pretože to môže spôsobiť závažné poškodenie vášho dieťaťa, ak sa používa v tomto štádiu (pozri časť tehotenstvo).

Tak ako pri iných liekoch s antagonistami receptora angiotenzínu II môže byť azilsartan menej účinný v znižovaní tlaku krvi u pacientov s čiernou farbou pleti.

### **Deti a dospelávajúci**

Neexistuje žiadna skúsenosť s užívaním Iprezivu u detí a dospelávajúcich mladších ako 18 rokov. Preto sa Ipreziv nemá podávať deťom ani mladistvým.

### **Iné lieky a Edarbi**

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, oznámte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Ipreziv môže ovplyvniť spôsob pôsobenia niektorých iných liekov a niektoré lieky môžu mať vplyv na Ipreziv.

Informujte svojho lekára najmä vtedy, ak užívate niektorý z nasledovných liekov:

- Lítium (liek na duševné zdravotné problémy)
- Nesterooidné protizápalové lieky (NSAID), napr. ibuprofén, diklofenak alebo celecoxib (lieky na zmiernenie bolesti a zápalu)
- Aspirín (kyselina acetylsalicylová), ak užívate viac ako 3 g za deň (liek na úľavu od bolesti a zápalu)
- Lieky, ktoré zvyšujú množstvo draslíka v krvi, medzi ne patria potravinové doplnky draslíka, lieky šetriace draslík (niektoré tablety na odvodnenie) alebo náhrady solí obsahujúce draslík
- Heparín (liek na riedenie krvi)
- Diuretiká (tablety na odvodnenie)
- Aliskiren alebo iné lieky na zníženie tlaku krvi (inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu, blokátory receptorov angiotenzínu II, ako je enalapril, lisinopril, ramipril alebo valsartan, telmisartan, irbesartan).

Lekár vám možno bude musieť zmeniť dávku a/alebo urobiť iné opatrenia ak užívate blokátor receptorov angiotenzínu II (ARB) alebo aliskiren (pozri tiež informácie v častiach „Neužívajte Ipreziv“ a „Upozornenia a opatrenia“).

## **Tehotenstvo a dojčenie**

### **Tehotenstvo**

Ak si myslíte, že ste (alebo môžete byť) tehotná, musíte to povedať svojmu lekárovi. Váš lekár vám zvyčajne odporučí ukončiť užívanie Iprezivu pred otehotnením alebo čo najskôr ak zistíte, že ste tehotná a odporučí vám užívať iný liek namiesto Iprezivu.

Ipreziv sa neodporúča na začiatku tehotenstva a NESMIE sa užívať, ak ste tehotná dlhšie ako 3 mesiace, pretože to môže spôsobiť závažné poškodenie vášho dieťaťa, ak sa používa po tretom mesiaci tehotenstva.

### **Dojčenie**

Povedzte svojmu lekárovi ak dojčíte alebo o tom, že začínate dojčiť. Ipreziv sa neodporúča matkám, ktoré dojčia a váš lekár môže pre vás vybrať inú liečbu, ak chcete dojčiť, najmä ak je vaše dieťa novorodenec alebo sa narodilo predčasne.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Je nepravdepodobné, že Ipreziv má vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Avšak, niektorí ľudia môžu mať pri užívaní Iprezivu pocit únavy alebo závratu a ak sa vám to stane, nevedzte vozidlo, nepoužívajte žiadne nástroje ani neobsluhujte stroje.

## **3. Ako užívať Ipreziv**

Vždy užívajte Ipreziv presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika. Je dôležité užívať Ipreziv každý deň.

Ipreziv je určený na perorálne použitie. Tabletú zapite s veľkým množstvom vody.

Ipreziv sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

- Zvyčajná počiatočná dávka je 40 mg jedenkrát denne. Váš lekár môže v závislosti od reakcie krvného tlaku zvýšiť túto dávku na maximálnu dávku 80 mg jedenkrát denne.
- U pacientov, ako sú veľmi starí ľudia (75 rokov a viac), môže lekár odporučiť nižšiu počiatočnú dávku 20 mg jedenkrát denne.
- Ak trpíte miernym alebo stredne závažným ochorením pečene, váš lekár vám môže odporučiť nižšiu počiatočnú dávku 20 mg jedenkrát denne.
- U pacientov, ktorí nedávno stratili telesné tekutiny, napríklad pri vracaní, hnačke alebo užívaním tabliet na odvodnenie, môže lekár odporučiť nižšiu počiatočnú dávku 20 mg jedenkrát denne.
- Ak trpíte ďalšími súvisiacimi ochoreniami, ako je závažné ochorenie obličiek alebo srdcové zlyhanie, váš lekár rozhodne o najvhodnejšej počiatočnej dávke.

Zníženie krvného tlaku sa dostaví v prvých 2 týždňoch po začatí liečby a úplný účinok sa dostaví do 4 týždňov.

### **Ak užijete viac Iprezivu, ako máte**

Ak užijete príliš veľa tabliet, alebo ak niekto iný užije váš liek, ihneď kontaktujte svojho lekára. Ak užijete viac lieku ako ste mali, môžete mať pocit na omdlenie alebo závrat.

### **Ak zabudnete užiť Ipreziv**

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Zoberte si len ďalšiu dávku v obvyklom čase.

### **Ak prestanete užívať liek Ipreziv**

Ak prestanete užívať liek Ipreziv, váš tlak krvi sa môže opäť zvýšiť. Preto neprestaňte užívať Ipreziv bez porady s lekárom o alternatívnej možnosti liečby.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

#### 4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj Ipreziv môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavajú u každého.

**PRESTAŇTE užívať Ipreziv a okamžite vyhľadajte lekársku pomoc, ak máte niektoré z týchto alergických reakcií, ktoré sa vyskytujú zriedkavo (menej ako 1 z 1 000 ľudí):**

- Ťažkosti s dýchaním alebo prehltaním alebo opuchy tváre, pier, jazyka a/alebo hrdla (angioedém)
- Svrbenie kože so zväčšenými vyrážkami.

Medzi ďalšie možné nežiaduce účinky patria:

**Časté vedľajšie účinky postihujúce menej ako 1 z 10 ľudí:**

- Závrat
- Hnačka
- Zvýšenie kreatinínfosfokinázy v krvi (ukazovateľ poškodenia svalov).

**Menej časté vedľajšie účinky postihujúce menej ako 1 z 100 ľudí:**

- Nízky krvný tlak, čo môže vyvolať pocit na omdlenie alebo závrat
- Pociť únavy
- Opuchy rúk, členkov alebo nôh (periférny edém)
- Vyrážka a svrbenie
- Pociť na vracanie
- Svalové kŕče
- Zvýšená hladina kreatinínu v sére v krvi (ukazovateľ funkcie obličiek)
- Zvýšená hladina kyseliny močovej v krvi (ukazovateľ funkcie obličiek).

**Zriedkavé vedľajšie účinky postihujúce menej ako 1 z 1 000 ľudí:**

- Zmeny vo výsledkoch vyšetrenia krvi vrátane zníženej hladiny bielkoviny v červených krvinkách (hemoglobínu).

Ak sa Ipreziv užíva s chlortalidónom (tableta na odvodnenie), často (u menej ako 1 z 10 používateľov) sa pozorovali vyššie hladiny určitých chemických látok v krvi (napr. kreatinínu), ktoré sú ukazovateľmi funkcie obličiek a tiež je častý výskyt nízkeho krvného tlaku.

Pri súčasnom užívaní Iprezivu s amlodipínom (blokátorom kalciového kanála pri liečbe hypertenzie) bol v porovnaní so samotným užívaním Iprezivu častejší (u menej ako 1 z 10 používateľov) výskyt opuchov rúk, členkov alebo nôh. Časť výskytu tohto vedľajšieho účinku je najvyššia pri samotnom užívaní amlodipínu.

#### Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V\***. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

#### 5. Ako uchovávať Ipreziv

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

Neužívajte Ipreziv po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli po EXP. Doba expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci

Uchovávajte Ipreziv v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou. Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

Lieky sa nesmú likvidovať odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Opýtajte sa svojho lekárnik, ako zlikvidovať lieky, ktoré už nepotrebuje. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## 6. OBSAH BALENIA A ĎALŠIE INFORMÁCIE

### Čo Ipreziv obsahuje

- **Liečivo** je azilsartan medoxomil (ako draslík) v dávkach po 20 mg, 40 mg alebo 80 mg
- **Ďalšie zložky** sú manitol, kyselina fumarová, hydroxid sodný, hydroxypropylcelulóza, sodná soľ kroskarmelózy, mikrokryštalická celulóza a magnéziumstearát.

### Ako vyzerá Ipreziv a obsah balenia

Ipreziv sú biele okrúhle tablety s vyrazeným nápisom „ASL“ na jednej strane a „20“, „40“ alebo „80“ na druhej strane.

Ipreziv je k dispozícii v blisteroch, každý blister obsahuje buď 14 tabliet, alebo 15 tabliet, blistre sú v škatuliach, ktoré obsahujú:

- 14, 28, 30, 56, 90 alebo 98 tabliet pri 20 mg tabletách
- 14, 28, 30, 56, 90 alebo 98 tabliet pri 40 mg tabletách
- 14, 28, 30, 56, 90 alebo 98 tabliet pri 80 mg tabletách

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

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

Výrobca:

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

#### België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium

Tél/Tel: +32 2 464 06 11

takeda-belgium@takeda.com

#### Lietuva

Takeda Global R & D Centre (Europe)

Tel: +44 (0) 203 116 8000

#### България

Takeda Global R & D Centre (Europe)

Tél/Tel: +44 (0) 203 116 8000

#### Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium

Tél/Tel: +32 2 464 06 11

takeda-belgium@takeda.com

#### Česká republika

Takeda Global R & D Centre (Europe)

Tél/Tel: +44 (0) 203 116 8000

#### Magyarország

Takeda Global R & D Centre (Europe)

Tél/Tel: +44 (0) 203 116 8000

#### Danmark

Takeda Pharmaceuticals Nordics AB

Tlf: +46 (0) 8 5861 3380

#### Malta

Takeda Italia Farmaceutici SpA

Tel: +39 06 5026 01

#### Deutschland

Takeda GmbH

Tel: 0800 825 3325

#### Nederland

Takeda Nederland bv

Tel: +31 (0) 23 566 8777



**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

Takeda Farmacéutica España  
Tel: +34 93 184 5730

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

Takeda Italia Farmaceutici SpA  
Tel: +39 06 5026 01

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**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

**United Kingdom**

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

**Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry:  
<http://www.ema.europa.eu>