

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Ipreziv 20 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 20 mg medoksomilazilsartanata (v obliki kalijeve soli).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Bele do skoraj bele okrogle tablete, premera 6,0 mm, z vtisnjeno oznako "ASL" na eni in oznako "20" na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Ipreziv je indicirano za zdravljenje esencialne hipertenzije pri odraslih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni začetni odmerek je 40 mg enkrat na dan. Odmerek se lahko poveča do največ 80 mg enkrat na dan za bolnike, pri katerih krvni tlak ni ustrezno urejen z nižjimi odmerki.

Skoraj najvišji antihipertenzivni učinek se pokaže v 2 tednih, največji učinki pa so doseženi po 4 tednih.

Če zdravilo Ipreziv samo ne zagotovi ustreznega uravnavanja krvnega tlaka, se lahko dodatno znižanje krvnega tlaka doseže tako, da se zdravilo Ipreziv daje skupaj z drugimi antihipertenzivi, vključno z diuretiki (kot sta klortalidon in hidroklorotiazid) in zaviralci kalcijevih kanalčkov (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1).

Posebne populacije

Starejši (65 let in starejši)

Pri starejših bolnikih ni potrebna prilagoditev začetnega odmerka (glejte poglavje 5.2). Pri zelo starih bolnikih (≥ 75 let), pri katerih obstaja nevarnost hipotenzije, lahko začnete z začetnim odmerkom 20 mg.

Ledvična okvara

Pri hipertenzivnih bolnikih s hudo ledvično okvaro in končno stopnjo ledvične bolezni je potrebna previdnost, ker ni izkušenj z uporabo zdravila Ipreziv pri teh bolnikih (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Hemodializa ne odstrani azilsartana iz sistemskega obtoka. Pri bolnikih z blago ali zmerno ledvično okvaro prilagoditev odmerka ni potrebna.

Jetrna okvara

Uporabe zdravila Ipreziv pri bolnikih s hudo jetrno okvaro niso preučevali, zato njegove uporabe pri tej skupini bolnikov ne priporočamo (glejte poglavji 4.4. in 5.2). Izkušnje z uporabo zdravila Ipreziv pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro so omejene, zato priporočamo natančno spremljanje. Razmislite o začetnem odmerku 20 mg (glejte poglavje 5.2).

Zmanjšan intravaskularni volumen

Pri bolnikih z možnim zmanjšanim intravaskularnim volumenom ali z izgubo soli (npr. pri bolnikih, ki bruhamo, imajo drisko ali jemljejo visoke odmerke diuretikov) je treba zdravljenje z zdravilom Ipreziv uvesti pod skrbnim zdravniškim nadzorom. Razmislite o začetnem odmerku 20 mg (glejte poglavje 4.4).

Srčno popuščanje

Pri hipertenzivnih bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem je potrebna previdnost, ker ni izkušenj z uporabo zdravila Ipreziv pri teh bolnikih (glejte poglavje 4.4).

Temnopolta populacija

Prilagajanje odmerka pri temnopolti populaciji ni potrebna, opaženo pa je bilo, da je zmanjšanje krvnega tlaka v primerjavi z ne-temnopolto populacijo manjše (glejte poglavje 5.1). To na splošno velja tudi za druge antagonist angiotenzina II (AT_1) in zaviralce angiotenzinske konvertaze. Zato je pri temnopoltnih bolnikih za nadzor krvnega tlaka pogosteje potrebno povečanje odmerka zdravila Ipreziv in sočasno zdravljenje.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Ipreziv pri otrocih in mladostnikih starih 0 do < 18 let še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Ipreziv se jemlje peroralno, s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2).

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Sočasna zdravila Ipreziv in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije < 60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Aktiviran sistem renin-angiotenzin-aldosteron

Pri bolnikih, pri katerih sta žilni tonus in delovanje ledvic odvisna predvsem od delovanja sistema renin-angiotenzin-aldosteron (npr. pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem, hudo ledvično okvaro ali stenozo ledvične arterije) je bilo zdravljenje z zdravili, ki vplivajo na ta sistem, kot so zaviralci angiotenzinske konvertaze ali antagonist angiotenzina II, povezano z akutno hipotenzijo, azotemijo, oligurijo ali redkeje, z akutno odpovedjo ledvic. Tudi pri zdravilu Ipreziv podobnih učinkov ni mogoče izključiti.

Pri hipertenzivnih bolnikih s hudo ledvično okvaro, kongestivnim srčnim popuščanjem ali stenozo ledvične arterije je potrebna previdnost, ker ni izkušenj z uporabo zdravila Ipreziv pri teh bolnikih (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Velik padec krvnega tlaka pri bolnikih z ishemično kardiomiopatijo ali ishemično cerebrovaskularno boleznijo lahko povzroči infarkt miokarda ali možgansko kap.

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojna blokada sistema RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka.

Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralcev ACE in blokatorjev receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Presaditev ledvic

Trenutno ni nobenih izkušenj z uporabo zdravila Ipreziv pri bolnikih, ki so imeli pred kratkim presaditev ledvic.

Jetrna okvara

Uporabe zdravila Ipreziv pri bolnikih s hudo jetrno okvaro niso preučevali, zato njegove uporabe pri tej skupini bolnikov ne priporočamo (glejte poglavji 4.2. in 5.2).

Hipotenzija in bolniki z zmanjšanim volumnom in/ali izgubo soli

Pri bolnikih z izrazitim zmanjšanim volumnom ali z izgubo soli (npr. pri bolnikih, ki bruhaajo, imajo drisko ali jemljejo visoke odmerke diuretikov) lahko po začetku zdravljenja z zdravilom Ipreziv pride do pojava simptomatične hipotenzije. Hipovolemijo je potrebno pred dajanjem zdravila Ipreziv odpraviti, ali pa je treba zdravljenje uvesti pod skrbnim zdravniškim nadzorom. Razmislite o začetnem odmerku 20 mg.

Primarni hiperaldosteronizem

Bolniki s primarnim hiperaldosteronizmom običajno ne reagirajo na zdravila proti hipertenziji, ki delujejo z zaviranjem sistema renin-angiotenzin. Uporabe zdravila Ipreziv pri teh bolnikih zato ne priporočamo.

Hiperkaliemija

Na osnovi izkušenj pri uporabi drugih zdravil, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, lahko pri bolnikih s povišanim krvnim tlakom sočasno dajanje zdravila Ipreziv z diuretiki, ki zadržujejo kalij, z dodatki kalija, z nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, ali z drugimi učinkovinami, ki lahko povečujejo koncentracijo kalija (npr. heparin), vodi k povečani serumski koncentraciji kalija (glejte poglavje 4.5). Pri starejših bolnikih, bolnikih z ledvično odpovedjo, s sladkorno boleznijo in/ali bolnikih z drugimi sočasnimi boleznimi se tveganje za hiperkaliemijo, ki je lahko smrtna, poveča. Potrebno je stalno spremljanje kalija.

Stenoza aortne in mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Pri bolnikih s stenozo aortne ali mitralne zaklopke ali s hipertrofično obstruktivno kardiomiopatijo je potrebna posebna previdnost.

Nosečnost

Zdravljenja z antagonisti angiotenzina II se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čimprej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen, če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonisti angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonisti

angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Litij

Kot pri vseh drugih antagonistih angiotenzina II, kombinacije litija in zdravila Ipreziv ne priporočamo (glejte poglavje 4.5).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasna uporaba ni priporočljiva

Litij

Poročajo o reverzibilnem povečanju serumske koncentracije in toksičnosti litija med sočasno uporabo litija in zaviralcev angiotenzinske konvertaze. Do podobnega pojava lahko pride tudi pri antagonistih angiotenzina II. Zaradi pomanjkanja izkušenj s sočasno uporabo medoksomilazilsartanata in litija te kombinacije ne priporočamo. Če se kombinacija izkaže za potrebno, priporočamo skrbno spremljanje koncentracije litija v serumu.

Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost

Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID), vključno s selektivnimi zaviralci COX-2, acetilsalicilno kislino (> 3 g/dan) in neselektivnimi NSAID

Če se antagonisti angiotenzina II dajejo sočasno z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (npr. selektivnimi zaviralci COX-2, acetilsalicilno kislino (> 3 g/dan) in neselektivnimi NSAID), se lahko njihov antihipertenzivni učinek zmanjša. Poleg tega lahko sočasna uporaba antagonistov angiotenzina II in nesteroidnih protivnetnih zdravil poveča tveganje za poslabšanje delovanja ledvic ter povečanje kalija v serumu. Zato je na začetku zdravljenja priporočljiv nadzor delovanje ledvic, potrebna pa je tudi ustrezna hidracija bolnika.

Diuretiki, ki varčujejo s kalijem, dodatki kalija, nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, in druge snovi, ki lahko povečajo koncentracijo kalija

Sočasno dajanje diuretikov, ki varčujejo s kalijem, dodatkov kalija, nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali drugih učinkovin (npr. heparina) lahko poveča koncentracijo kalija. Potrebno je stalno spremljanje koncentracije kalija v serumu (glejte poglavje 4.4).

Dodatne informacije

Podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povezana z večjo pogostnostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšane delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).

Študije zdravljenja z medoksomilazilsartanom ali azilsartanom niso odkrile klinično pomembnih interakcij ob sočasnem dajanju z naslednjimi učinkovinami: amlodipin, antacidi, klortalidon, digoksin, flukonazol, gliburid, ketokonazol, metformin in varfarin.

Medoksomilazilsartanat se hitro hidrolizira v aktivno obliko azilsartan, s pomočjo esteraz v prebavnem traktu in/ali med absorpcijo zdravila (glejte poglavje 5.2). *In vitro* študije so pokazale, da so interakcije na osnovi zaviranja esteraze, malo verjetne.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Uporaba antagonistov angiotenzina II v prvem trimesečju ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).
Uporaba antagonistov angiotenzina II je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Ni podatkov o uporabi zdravila Ipreziv pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju izpostavljene zaviralcem angiotenzinske konvertaze, vendar pa majhnega povečanega tveganja ni možno izključiti. Čeprav ni na voljo kontroliranih epidemioloških podatkov glede tveganja pri uporabi antagonistov angiotenzina II, lahko podobno tveganje obstaja tudi za to skupino zdravil. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonistom angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonistom angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, uvesti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost antagonistom angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (ledvična odpoved, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3).

V primeru izpostavljenosti antagonistom angiotenzina II od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic.

Otroke, katerih matere so prejemale antagonistom angiotenzina II, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Dojenje

Ker o uporabi zdravila Ipreziv med dojenjem ni podatkov, ga ne priporočajo, zato je treba med dojenjem, še zlasti med dojenjem novorojenčkov ali prezgodaj rojenih dojenčkov, dati prednost alternativnim zdravilom z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo med dojenjem.

Plodnost

Podatkov o vplivu zdravila Ipreziv na plodnost pri ljudeh ni. Ne-klinične študije o vplivu azilsartana na moško ali žensko plodnost pri podganah vpliva niso pokazale (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Na podlagi farmakodinamičnih lastnosti je pričakovati, da bi lahko imel medoksomilazilsartanat zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Vendar pa je pri uporabi kateregakoli antihipertenziva treba upoštevati, da se lahko občasno pojavi omotica ali utrujenost.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnost zdravila Ipreziv v odmerkih po 20, 40 ali 80 mg je bilo opredeljena s kliničnimi študijami pri bolnikih v trajanju do 56 tednov. Te klinične študije so pokazale pretežno blage do srednje močne neželene učinke, povezane z dajanjem zdravila Ipreziv, katerih skupna pogostnost je bila podobna pogostnosti pri placebo. Najpogostejši neželeni učinek je bila omotica. Spol, starost ali rasa niso vplivali na pogostnost neželenih učinkov zdravila Ipreziv.

Tabelarni prikaz neželenih učinkov

Glede na zbrane podatke (v odmerkih 40 in 80 mg) so neželeni učinki prikazani spodaj, glede na organski sistem in preferenčni izraz. Razvrščeni so po pogostnosti ob uporabi naslednjega dogovora: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$), vključno s posameznimi primeri. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. V eni s placebom kontrolirani študiji z 20 mg odmerkom zdravila Ipreziv so bili ugotovljeni neželeni učinki s podobno pogostnostjo, kot pri 40 in 80 mg odmerkih.

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Bolezni živčevja	Pogosti	omotica
Žilne bolezni	Občasni	hipotenzija
Bolezni prebavil	pogosti občasni	driska navzea
Bolezni kože in podkožja	občasni redki	izpuščaj, srbenje angioedem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Občasni	mišični krči
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Občasni	utrujenost periferni edem
Preiskave	pogosti občasni	zvišana koncentracija kreatin- fosfokinaze v krvi zvišana koncentracija kreatinina v krvi zvišana koncentracija sečne kisline / hiperurikemija

Opis izbranih neželenih učinkov

Pri sočasni uporabi zdravila Ipreziv in klortalidona se je pogostnost zvišane koncentracije kreatinina v krvi in hipotenzije z občasne povečala na pogosto.

Pri sočasni uporabi zdravila Ipreziv in amlodipina se je pogostnost perifernega edema z občasne povečala na pogosto, vendar pa je bila nižja kot pri uporabi amlodipina samega.

Preiskave

Koncentracija kreatinina v serumu

Pogostnost zvišanih koncentracij serumskega kreatinina po zdravljenju z zdravilom Ipreziv je bila v randomizirani, s placebom kontrolirani študiji monoterapije podobna kot pri placebu. Sočasno dajanje zdravila Ipreziv z diuretiki, kot je klortalidon, je povzročilo večjo pogostnost dviga koncentracije kreatinina. To opažanje je skladno z drugimi antagonisti angiotenzina II in zaviralci angiotenzinske konvertaze. Dvigi koncentracij serumskega kreatinina pri sočasnem jemanju zdravila Ipreziv z diuretiki so bili povezani z večjimi znižanji krvnega tlaka, v primerjavi z jemanjem enega samega zdravila. Mnogi od teh dvigov koncentracije so bili prehodni ali neprogresivni v času, ko so udeleženci nadaljevali s terapijo. Po prenehanju terapije je bila večina dvigov, ki se niso uredili že med terapijo, reverzibilna. Koncentracije kreatinina večine udeležencev so se vrnile na izhodiščne vrednosti ali blizu njim.

Sečna kislina

Manjše povečanje srednje vrednosti sečne kisline v serumu so opazili pri zdravilu Ipreziv (10,8 mol/l) v primerjavi s placebom (4,3 mol/l).

Hemoglobin in hematokrit

V s placebom kontroliranih študijah monoterapije so bila opažena manjša zmanjšanja vrednosti hemoglobina in hematokrita (srednje zmanjšanje približno 3 g/l oz. 1 volumski odstotek). Ta učinek je bil opažen tudi pri drugih zaviralcih sistema renin-angiotenzin-aldosteron.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Ob upoštevanju farmakoloških lastnosti sta glavna znaka prevelikega odmerjanja simptomatična hipotenzija in omotica. V kontroliranih kliničnih študijah so udeleženci 7 dni prejeli enkratni dnevni odmerek 320 mg zdravila Ipreziv, ki so ga dobro prenašali.

Zdravljenje

Če pride do simptomatične hipotenzije, je treba uvesti podporno zdravljenje in nadzirati vitalne znake.

Z dializo se azilsartan ne odstrani.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antagonisti angiotenzina II, enokomponentna zdravila, oznaka ATC: C09CA09

Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinek

Medoksomilazilsartan je peroralno aktivno predzdravilo, ki se hitro spremeni v aktivni del – azilsartan, ki selektivno nasprotuje učinkom angiotenzina II tako, da preprečuje, da bi se le-ta vezal na AT₁ receptorje v več tkivih (glejte poglavje 5.2). Angiotenzin II je glavni agens zvišanja tlaka v sistemu renin-angiotenzin in povzroča vazokonstrikcijo, stimulacijo tvorbe in sproščanja aldosterona, kardialno stimulacijo in ponovno absorpcijo natrija v ledvicah.

Blokada AT₁ receptorjev zavira negativni regulacijski povratni vpliv angiotenzina II na izločanje renina, vendar posledično povečanje aktivnosti renina v plazmi in koncentracije angiotenzina II v obtoku ne presegajo antihipertenzivnega učinka azilsartana.

Esencialna hipertenzija

V sedmih dvojno slepih kontroliranih študijah je bilo skupaj vključenih 5.941 bolnikov (3.672 jih je prejelo zdravilo Ipreziv, 801 jih je prejelo placebo, 1.468 pa jih je prejelo primerjalno učinkovino). 51 % bolnikov je bilo moškega spola, 26 % jih je bilo starih 65 let ali več (5 % ≥ 75 let), 67 % je bilo belcev, 19 % temnopoltih.

Zdravilo Ipreziv so primerjali s placebom in primerjalnimi učinkovinami v dveh 6-tedenskih randomiziranih, dvojno slepih študijah. Znižanja krvnega tlaka v primerjavi s placebom, ki temeljijo na 24 urnem srednjem krvnem tlaku, pri ambulantnem spremljanju krvnega tlaka in kliničnem merjenju krvnega tlaka, so prikazana v spodnji tabeli za obe študije. Poleg tega je zdravilo Ipreziv 80 mg pokazalo pomembno večje znižanje sistoličnega krvnega tlaka (SKT) kot največji dovoljeni odmerki medoksomilolmesartanata in valsartana.

	Placebo	Ipreziv 20 mg	Ipreziv 40 mg#	Ipreziv 80 mg#	OLM-M 40 mg#	Valsartan 320 mg#
Primarni opazovani dogodek: 24-urni srednji SKT: Povprečna sprememba NK od izhodišča do 6. tedna (mm Hg)						
Študija 1						
Sprememba od izhodišča	-1,4	-12,2 *	-13,5 *	-14,6 *†	-12,6	-
Študija 2						
Sprememba od izhodišča	-0,3	-	-13,4 *	-14,5 *†	-12,0	-10,2
Ključni sekundarni opazovani dogodek: Klinični SKT: Povprečna sprememba NK od izhodišča do 6. tedna (mm Hg) (ZOPN)						
Študija 1						
Sprememba od izhodišča	-2,1	-14,3 *	-14,5 *	-17,6 *	-14,9	-
Študija 2						
Sprememba od izhodišča	-1,8	-	-16,4 *†	-16,7 *†	-13,2	-11,3

OLM-M = medoksomilolmesartanat, NK = najmanjši kvadrati, ZOPN = zadnje opazovanje preneseno naprej

* Pomembna razlika v primerjavi s placebom na nivoju 0,05 v okviru postopne analize

† Pomembna razlika v primerjavi s primerjalno učinkovino(nami) na nivoju 0,05 v okviru postopne analize

Največji odmerek, dosežen v študiji 2. Odmerki so se v 2. tednu povečali z 20 na 40 mg in s 40 na 80 mg zdravila Ipreziv, ter z 20 na 40 mg medoksomilolmesartanata oz. s 160 na 320 mg valsartana.

V teh dveh študijah so klinično pomembni in najpogostejši neželeni učinki vključevali omotico, glavobol in dislipidemijo. Za zdravilo Ipreziv, medoksomilolmesartanat in valsartan je bila omotica opažena s pogostnostjo 3,0 %, 3,3 % in 1,8 %, glavobol s pogostnostjo 4,8 %, 5,5 % in 7,6 % ter dislipidemija s pogostnostjo 3,5 %, 2,4 % in 1,1 %.

V primerjalnih študijah z valsartanom ali ramiprilom, se je učinek znižanja krvnega tlaka z zdravilom Ipreziv ohranjal pri dolgotrajnem zdravljenju. Zdravilo Ipreziv je imelo nižjo pogostnost kašlja (1,2 %) kot ramipril (8,2 %).

Antihipertenzivni učinek zdravila Ipreziv se je pokazal v prvih dveh tednih zdravljenja, poln učinek pa je bil dosežen v štirih tednih. Učinek znižanja krvnega tlaka zdravila Ipreziv se je ohranjal v vsem 24-urnem intervalu jemanja odmerka. Za placebo popravljeno razmerje celodnevnega proti največjemu znižanju sistoličnega krvnega tlaka in diastoličnega krvnega tlaka je bilo približno 80 % ali višje.

Po nenadni prekinitvi 6 mesečnega zdravljenja z zdravilom Ipreziv ni bil opažen povratni hipertenzivni učinek.

Med mlajšimi in starejšimi bolniki ni bila opažena splošna razlika v varnosti in učinkovitosti, vendar pa ni mogoče izključiti večje občutljivosti za učinke znižanja krvnega tlaka pri nekaterih starejših posameznikih (glejte poglavje 4.2). Kot pri drugih antagonistih angiotenzina II in zaviralcih angiotenzinske konvertaze je antihipertenzivni učinek nižji pri temnopoltih bolnikih (običajno je to populacija z nizkim reninom).

Sočasna uporaba 40 in 80 mg zdravila Ipreziv z zaviralci kalcijevih kanalčkov (amlodipin) ali z diuretiki tiazidnega tipa (klortalidon) je v primerjavi z zdravljenjem z drugim antihipertenzivom samim pokazala dodatna znižanja krvnega tlaka. Od odmerka odvisni neželeni učinki, kot so omotica, hipotenzija in zvišana serumska koncentracija kreatinina, so bili pogostejši pri sočasnem dajanju

diuretika kot pri zdravljenju samo z zdravilom Ipreziv, medtem ko je bila hipokaliemija manj pogosta kot pri zdravljenju samo z diuretikom.

Ugodni vplivi zdravila Ipreziv na umrljivost in srčno-žilno obolevnost ter na poškodbe ciljnega organa trenutno niso poznani.

Vpliv na srčno repolarizacijo

Izvedena je bila temeljita QT/QTc študija, katere cilj je bila ocena zmožnosti zdravila Ipreziv, da pri zdravih osebah podaljša QT/QTc interval. Pri odmerku 320 mg zdravila Ipreziv podaljšanje QT/QTc intervala ni bilo ugotovljeno.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Ipreziv za eno ali več podskupin pediatrične populacije s hipertenzijo (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Dodatne informacije

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z blokatorjem receptorjev angiotenzina II so raziskali v dveh velikih randomiziranih, kontroliranih preskušanjih: ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) in VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).

Študijo ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare končnih organov. Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo.

Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali kardiovaskularnih izidov ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opažali večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in blokatorje receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in blokatorjev receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Študija ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je preučevala koristi dodatka aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali blokatorjem receptorjev angiotenzina II pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, kardiovaskularno boleznijo ali obojim. Študija se je končala predčasno zaradi večjega tveganja za neželene izide. Kardiovaskularna smrt in možganska kap sta bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo. Tudi resni interesantni neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po peroralni uporabi se medoksomilazilsartanat v gastrointestinalnem traktu in/ali med absorpcijo hitro hidrolizira v aktivno obliko azilsartan. Glede na *in vitro* študije pri hidrolizi v črevesu in jetrih sodeluje karboksimetilenebutenolidaza. Poleg tega pri hidrolizi medoksomilazilsartanata v azilsartan sodelujejo tudi plazemske esteraze.

Absorpcija

Na osnovi koncentracij azilsartana v plazmi je izračunana peroralna biološka uporabnost medoksomilazilsartanata približno 60 %. Najvišja koncentracija (C_{max}) azilsartana v plazmi je dosežena 1,5 do 3 ure po peroralni uporabi medoksomilazilsartanata. Hrana ne vpliva na biološko uporabnost azilsartana (glejte poglavje 4.2).

Porazdelitev

Volumen porazdelitve azilsartana je približno 16 litrov. Azilsartan se močno veže na beljakovine v plazmi (> 99 %), v glavnem na serumski albumin. Vežava na beljakovine je konstantna tudi pri koncentracijah azilsartana v plazmi, ki so daleč nad območjem, doseženim s priporočenimi odmerki.

Biotransformacija

Azilsartan se presnovi v dva primarna presnovka. Glavni presnovek v plazmi, presnovek M-II, nastane z O-dealkilacijo, stranski presnovek M-I nastane z dekarboksilacijo. Sistemska izpostavljenost glavnemu in stranskemu presnovku v primerjavi z azilsartanom je bila pri človeku 50 % oz. manj kot 1 %. Presnovka M-I in M-II ne prispevata k farmakološki aktivnosti zdravila Ipreziv. Glavni encim, odgovoren za presnovo azilsartana, je CYP2C9.

Izločanje

Po peroralnem odmerku s ¹⁴C-označenega medoksomilazilsartana je bilo 55 % radioaktivnosti ugotovljene v blatu in približno 42 % v urinu. 15 % v urinu izločenega odmerka je bilo v obliki azilsartana. Razpolovni čas izločanja azilsartana je približno 11 ur, ledvični očistek pa je približno 2,3 ml/min. Dinamično ravnovesje koncentracij azilsartana je doseženo v 5-ih dneh, pri ponavljajočih se dnevni odmerkih v plazmi pa ne prihaja do akumulacije.

Linearnost/Nelinearnost

Sorazmernost odmerka in izpostavljenosti je bila dokazana za azilsartan in medoksomilazilsartan za območje odmerkov od 20 do 320 mg po enkratnem ali večkratnem dajanju.

Karakteristike pri posebnih skupinah bolnikov

Pediatrična populacija

Farmakokinetika azilsartana ni bila preučevana pri otrocih, mlajših od 18 let.

Starejši

Farmakokinetika azilsartana se ni pomembno razlikovala med mlajšimi (18-45 let) in starejšimi (65-85 let) bolniki.

Ledvična okvara

Pri bolnikih z blago, zmerno in hudo ledvično okvaro se je skupna izpostavljenost (AUC) azilsartana povečala za +30 %, oz. za +25 %, oz. za +95 %. Pri bolnikih na dializi v zaključni fazi bolezni ledvic povečanje ni bilo opaženo (+5 %). Kliničnih izkušenj pri bolnikih s hudo ledvično okvaro ali s končno stopnjo ledvične bolezni ni (glejte poglavje 4.2). Hemodializa ne odstrani azilsartana iz sistemskega obtoka.

Jetrna okvara

Dajanje zdravila Ipreziv bolnikom z blago (Child-Pugh A) ali zmerno (Child-Pugh B) jetrno okvaro v trajanju 5 dni, je pokazalo majhno povečanje izpostavljenosti azilsartanu (AUC se je povečala za 1,3 do 1,6-krat, glejte poglavje 4.2). Zdravilo Ipreziv ni bilo raziskano pri bolnikih s hudo jetrno okvaro.

Spol

Farmakokinetika azilsartana se med moškimi in ženskami ni pomembno razlikovala. Na osnovi spola prilagoditev odmerka ni potrebna.

Rasa

Farmakokinetika azilsartana se med temnopolto in belo populacijo pomembno ne razlikuje. Na osnovi rase prilagoditev odmerka ni potrebna.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V okviru predkliničnih študij varnosti so raziskovali toksičnost pri ponovljenih odmerkih, vpliv na sposobnost razmnoževanja, mutagenost in kancerogenost medoksomilazilsartanata in glavnega presnovka pri človeku M-II.

V študijah toksičnosti pri ponovljenih odmerkih so odmerki, ki so povzročili izpostavljenost, primerljivo s tisto v kliničnem terapevtskem območju, povzročili zmanjšanje parametrov rdečih krvničk, spremembe v ledvicah in hemodinamike ledvic, kakor tudi povečanje koncentracije kalija v serumu pri živalih z normalnim krvnim tlakom. Ti učinki, ki so bili preprečeni s peroralnim dajanjem raztopine NaCl, nimajo kliničnega pomena pri zdravljenju hipertenzije.

Pri podganah in psih je bila opažena povečana aktivnost renina v plazmi in hipertrofija/hiperplazija jukstaglomerulnih celic. Videti je, da te spremembe, ki so značilni učinki zaviralcev angiotenzinske konvertaze in drugih antagonistov angiotenzina II, nimajo kliničnega pomena.

Azilsartan in M-II prehajata preko placent in sta bila najdena v fetusih nosečih podgan in izločena v mleko doječih podgan. V študijah vplivov na sposobnost razmnoževanja niso bili ugotovljeni vplivi na moško ali žensko plodnost. Dokazov za teratogene vplive ni, študije na živalih pa so pokazale nekaj potencialne nevarnosti v postnatalnem razvoju potomcev, kot je nižja telesna masa, blag zaostanek v telesnem razvoju (zakasnjena rast sekalcev, odstopanje uhlja, odpiranje oči) in večja umrljivost.

V *in vitro* študijah azilsartana in M-II niso odkrili znakov mutagenosti ali pomembne klastogene aktivnosti. Pri podganah in miših niso odkrili znakov kancerogenosti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol (E 421)
fumarna kislina (E 297)
natrijev hidroksid
hidroksipropilceluloza (E 463)
premreženi natrijev karmelozat
mikrokristalna celuloza (E 460)
magnezijev stearat (E 572)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.
Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatle z aluminijastimi pretisnimi omoti z integriranim sušilnim sredstvom.

Velikosti pakiranj:
En pretisni omot vsebuje 14 ali 15 tablet.

14, 28, 30, 56, 90 ali 98 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

7. december 2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Ipreziv 40 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 40 mg medoksomilazilsartanata (v obliki kalijeve soli).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Bele do skoraj bele okrogle tablete, premera 7,6 mm, z vtisnjeno oznako "ASL" na eni in oznako "40" na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Ipreziv je indicirano za zdravljenje esencialne hipertenzije pri odraslih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni začetni odmerek je 40 mg enkrat na dan. Odmerek se lahko poveča do največ 80 mg enkrat na dan za bolnike, pri katerih krvni tlak ni ustrezno urejen z nižjimi odmerki.

Skoraj najvišji antihipertenzivni učinek se pokaže v 2 tednih, največji učinki pa so doseženi po 4 tednih.

Če zdravilo Ipreziv samo ne zagotovi ustreznega uravnavanja krvnega tlaka, se lahko dodatno znižanje krvnega tlaka doseže tako, da se zdravilo Ipreziv daje skupaj z drugimi antihipertenzivi, vključno z diuretiki (kot sta klortalidon in hidroklorotiazid) in zaviralci kalcijevih kanalčkov (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1).

Posebne populacije

Starejši (65 let in starejši)

Pri starejših bolnikih ni potrebna prilagoditev začetnega odmerka (glejte poglavje 5.2). Pri zelo starih bolnikih (≥ 75 let), pri katerih obstaja nevarnost hipotenzije, lahko začnete z začetnim odmerkom 20 mg.

Ledvična okvara

Pri hipertenzivnih bolnikih s hudo ledvično okvaro in končno stopnjo ledvične bolezni je potrebna previdnost, ker ni izkušenj z uporabo zdravila Ipreziv pri teh bolnikih (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Hemodializa ne odstrani azilsartana iz sistemskega obtoka. Pri bolnikih z blago ali zmerno ledvično okvaro prilagoditev odmerka ni potrebna.

Jetrna okvara

Uporabe zdravila Ipreziv pri bolnikih s hudo jetrno okvaro niso preučevali, zato njegove uporabe pri tej skupini bolnikov ne priporočamo (glejte poglavji 4.4. in 5.2). Izkušnje z uporabo zdravila Ipreziv pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro so omejene, zato priporočamo natančno spremljanje. Razmislite o začetnem odmerku 20 mg (glejte poglavje 5.2).

Zmanjšan intravaskularni volumen

Pri bolnikih z možnim zmanjšanim intravaskularnim volumenom ali z izgubo soli (npr. pri bolnikih, ki bruhamo, imajo drisko ali jemljejo visoke odmerke diuretikov) je treba zdravljenje z zdravilom Ipreziv uvesti pod skrbnim zdravniškim nadzorom. Razmislite o začetnem odmerku 20 mg (glejte poglavje 4.4).

Srčno popuščanje

Pri hipertenzivnih bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem je potrebna previdnost, ker ni izkušenj z uporabo zdravila Ipreziv pri teh bolnikih (glejte poglavje 4.4).

Temnopolta populacija

Prilagajanje odmerka pri temnopolti populaciji ni potrebna, opaženo pa je bilo, da je zmanjšanje krvnega tlaka v primerjavi z ne-temnopolto populacijo manjše (glejte poglavje 5.1). To na splošno velja tudi za druge antagonist angiotenzina II (AT₁) in zaviralce angiotenzinske konvertaze. Zato je pri temnopoltnih bolnikih za nadzor krvnega tlaka pogosteje potrebno povečanje odmerka zdravila Ipreziv in sočasno zdravljenje.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Ipreziv pri otrocih in mladostnikih starih 0 do < 18 let še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Ipreziv se jemlje peroralno, s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2).

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Sočasna zdravila Ipreziv in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije < 60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Aktiviran sistem renin-angiotenzin-aldosteron

Pri bolnikih, pri katerih sta žilni tonus in delovanje ledvic odvisna predvsem od delovanja sistema renin-angiotenzin-aldosteron (npr. pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem, hudo ledvično okvaro ali stenozo ledvične arterije) je bilo zdravljenje z zdravili, ki vplivajo na ta sistem, kot so zaviralci angiotenzinske konvertaze ali antagonist angiotenzina II, povezano z akutno hipotenzijo, azotemijo, oligurijo ali redkeje, z akutno odpovedjo ledvic. Tudi pri zdravilu Ipreziv podobnih učinkov ni mogoče izključiti.

Pri hipertenzivnih bolnikih s hudo ledvično okvaro, kongestivnim srčnim popuščanjem ali stenozo ledvične arterije je potrebna previdnost, ker ni izkušenj z uporabo zdravila Ipreziv pri teh bolnikih (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Velik padec krvnega tlaka pri bolnikih z ishemično kardiomiopatijo ali ishemično cerebrovaskularno boleznijo lahko povzroči infarkt miokarda ali možgansko kap.

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojna blokada sistema RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka.

Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralcev ACE in blokatorjev receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Presaditev ledvic

Trenutno ni nobenih izkušenj z uporabo zdravila Ipreziv pri bolnikih, ki so imeli pred kratkim presaditev ledvic.

Jetrna okvara

Uporabe zdravila Ipreziv pri bolnikih s hudo jetrno okvaro niso preučevali, zato njegove uporabe pri tej skupini bolnikov ne priporočamo (glejte poglavji 4.2. in 5.2).

Hipotenzija in bolniki z zmanjšanim volumnom in/ali izgubo soli

Pri bolnikih z izrazitim zmanjšanim volumnom ali z izgubo soli (npr. pri bolnikih, ki bruhaajo, imajo drisko ali jemljejo visoke odmerke diuretikov) lahko po začetku zdravljenja z zdravilom Ipreziv pride do pojava simptomatične hipotenzije. Hipovolemijo je potrebno pred dajanjem zdravila Ipreziv odpraviti, ali pa je treba zdravljenje uvesti pod skrbnim zdravniškim nadzorom. Razmislite o začetnem odmerku 20 mg.

Primarni hiperaldosteronizem

Bolniki s primarnim hiperaldosteronizmom običajno ne reagirajo na zdravila proti hipertenziji, ki delujejo z zaviranjem sistema renin-angiotenzin. Uporabe zdravila Ipreziv pri teh bolnikih zato ne priporočamo.

Hiperkaliemija

Na osnovi izkušenj pri uporabi drugih zdravil, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, lahko pri bolnikih s povišanim krvnim tlakom sočasno dajanje zdravila Ipreziv z diuretiki, ki zadržujejo kalij, z dodatki kalija, z nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, ali z drugimi učinkovinami, ki lahko povečujejo koncentracijo kalija (npr. heparin), vodi k povečani serumski koncentraciji kalija (glejte poglavje 4.5). Pri starejših bolnikih, bolnikih z ledvično odpovedjo, s sladkorno boleznijo in/ali bolnikih z drugimi sočasnimi boleznimi se tveganje za hiperkaliemijo, ki je lahko smrtna, poveča. Potrebno je stalno spremljanje kalija.

Stenoza aortne in mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Pri bolnikih s stenozo aortne ali mitralne zaklopke ali s hipertrofično obstruktivno kardiomiopatijo je potrebna posebna previdnost.

Nosečnost

Zdravljenja z antagonisti angiotenzina II se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čimprej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen, če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonisti angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonisti

angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Litij

Kot pri vseh drugih antagonistih angiotenzina II, kombinacije litija in zdravila Ipreziv ne priporočamo (glejte poglavje 4.5).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasna uporaba ni priporočljiva

Litij

Poročajo o reverzibilnem povečanju serumske koncentracije in toksičnosti litija med sočasno uporabo litija in zaviralcev angiotenzinske konvertaze. Do podobnega pojava lahko pride tudi pri antagonistih angiotenzina II. Zaradi pomanjkanja izkušenj s sočasno uporabo medoksomilazilsartanata in litija te kombinacije ne priporočamo. Če se kombinacija izkaže za potrebno, priporočamo skrbno spremljanje koncentracije litija v serumu.

Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost

Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID), vključno s selektivnimi zaviralci COX-2, acetilsalicilno kislino (> 3 g/dan) in neselektivnimi NSAID

Če se antagonisti angiotenzina II dajejo sočasno z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (npr. selektivnimi zaviralci COX-2, acetilsalicilno kislino (> 3 g/dan) in neselektivnimi NSAID), se lahko njihov antihipertenzivni učinek zmanjša. Poleg tega lahko sočasna uporaba antagonistov angiotenzina II in nesteroidnih protivnetnih zdravil poveča tveganje za poslabšanje delovanja ledvic ter povečanje kalija v serumu. Zato je na začetku zdravljenja priporočljiv nadzor delovanje ledvic, potrebna pa je tudi ustrezna hidracija bolnika.

Diuretiki, ki varčujejo s kalijem, dodatki kalija, nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, in druge snovi, ki lahko povečajo koncentracijo kalija

Sočasno dajanje diuretikov, ki varčujejo s kalijem, dodatkov kalija, nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali drugih učinkovin (npr. heparina) lahko poveča koncentracijo kalija. Potrebno je stalno spremljanje koncentracije kalija v serumu (glejte poglavje 4.4).

Dodatne informacije

Podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povezana z večjo pogostnostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšane delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).

Študije zdravljenja z medoksomilazilsartanatom ali azilsartanom niso odkrile klinično pomembnih interakcij ob sočasnem dajanju z naslednjimi učinkovinami: amlodipin, antacidi, klortalidon, digoksin, flukonazol, gliburid, ketokonazol, metformin in varfarin.

Medoksomilazilsartanat se hitro hidrolizira v aktivno obliko azilsartan, s pomočjo esteraz v prebavnem traktu in/ali med absorpcijo zdravila (glejte poglavje 5.2). *In vitro* študije so pokazale, da so interakcije na osnovi zaviranja esteraze, malo verjetne.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Uporaba antagonistov angiotenzina II v prvem trimesečju ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).
Uporaba antagonistov angiotenzina II je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Ni podatkov o uporabi zdravila Ipreziv pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju izpostavljene zaviralcem angiotenzinske konvertaze, vendar pa majhnega povečanega tveganja ni možno izključiti. Čeprav ni na voljo kontroliranih epidemioloških podatkov glede tveganja pri uporabi antagonistov angiotenzina II, lahko podobno tveganje obstaja tudi za to skupino zdravil. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonistom angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonistom angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, uvesti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost antagonistom angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (ledvična odpoved, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3).

V primeru izpostavljenosti antagonistom angiotenzina II od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic.

Otroke, katerih matere so prejemale antagonistom angiotenzina II, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Dojenje

Ker o uporabi zdravila Ipreziv med dojenjem ni podatkov, ga ne priporočajo, zato je treba med dojenjem, še zlasti med dojenjem novorojenčkov ali prezgodaj rojenih dojenčkov, dati prednost alternativnim zdravilom z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo med dojenjem.

Plodnost

Podatkov o vplivu zdravila Ipreziv na plodnost pri ljudeh ni. Ne-klinične študije o vplivu azilsartana na moško ali žensko plodnost pri podganah vpliva niso pokazale (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Na podlagi farmakodinamičnih lastnosti je pričakovati, da bi lahko imel medoksomilazilsartanat zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Vendar pa je pri uporabi kateregakoli antihipertenziva treba upoštevati, da se lahko občasno pojavi omotica ali utrujenost.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnost zdravila Ipreziv v odmerkih po 20, 40 ali 80 mg je bilo opredeljena s kliničnimi študijami pri bolnikih v trajanju do 56 tednov. Te klinične študije so pokazale pretežno blage do srednje močne neželene učinke, povezane z dajanjem zdravila Ipreziv, katerih skupna pogostnost je bila podobna pogostnosti pri placebo. Najpogostejši neželeni učinek je bila omotica. Spol, starost ali rasa niso vplivali na pogostnost neželenih učinkov zdravila Ipreziv.

Tabelarni prikaz neželenih učinkov

Glede na zbrane podatke (v odmerkih 40 in 80 mg) so neželeni učinki prikazani spodaj, glede na organski sistem in preferenčni izraz. Razvrščeni so po pogostnosti ob uporabi naslednjega dogovora: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$), vključno s posameznimi primeri. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. V eni s placebom kontrolirani študiji z 20 mg odmerkom zdravila Ipreziv so bili ugotovljeni neželeni učinki s podobno pogostnostjo, kot pri 40 in 80 mg odmerkih.

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Bolezni živčevja	Pogosti	omotica
Žilne bolezni	Občasni	hipotenzija
Bolezni prebavil	pogosti občasni	driska navzea
Bolezni kože in podkožja	občasni redki	izpuščaj, srbenje angioedem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Občasni	mišični krči
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Občasni	utrujenost periferni edem
Preiskave	pogosti občasni	zvišana koncentracija kreatin- fosfokinaze v krvi zvišana koncentracija kreatinina v krvi zvišana koncentracija sečne kisline / hiperurikemija

Opis izbranih neželenih učinkov

Pri sočasni uporabi zdravila Ipreziv in klortalidona se je pogostnost zvišane koncentracije kreatinina v krvi in hipotenzije z občasne povečala na pogosto.

Pri sočasni uporabi zdravila Ipreziv in amlodipina se je pogostnost perifernega edema z občasne povečala na pogosto, vendar pa je bila nižja kot pri uporabi amlodipina samega.

Preiskave

Koncentracija kreatinina v serumu

Pogostnost zvišanih koncentracij serumskega kreatinina po zdravljenju z zdravilom Ipreziv je bila v randomizirani, s placebom kontrolirani študiji monoterapije podobna kot pri placebu. Sočasno dajanje zdravila Ipreziv z diuretiki, kot je klortalidon, je povzročilo večjo pogostnost dviga koncentracije kreatinina. To opažanje je skladno z drugimi antagonisti angiotenzina II in zaviralci angiotenzinske konvertaze. Dvigi koncentracij serumskega kreatinina pri sočasnem jemanju zdravila Ipreziv z diuretiki so bili povezani z večjimi znižanji krvnega tlaka, v primerjavi z jemanjem enega samega zdravila. Mnogi od teh dvigov koncentracije so bili prehodni ali neprogresivni v času, ko so udeleženci nadaljevali s terapijo. Po prenehanju terapije je bila večina dvigov, ki se niso uredili že med terapijo, reverzibilna. Koncentracije kreatinina večine udeležencev so se vrnile na izhodiščne vrednosti ali blizu njim.

Sečna kislina

Manjše povečanje srednje vrednosti sečne kisline v serumu so opazili pri zdravilu Ipreziv (10,8 mol/l) v primerjavi s placebom (4,3 mol/l).

Hemoglobin in hematokrit

V s placebom kontroliranih študijah monoterapije so bila opažena manjša zmanjšanja vrednosti hemoglobina in hematokrita (srednje zmanjšanje približno 3 g/l oz. 1 volumski odstotek). Ta učinek je bil opažen tudi pri drugih zaviralcih sistema renin-angiotenzin-aldosteron.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Ob upoštevanju farmakoloških lastnosti sta glavna znaka prevelikega odmerjanja simptomatična hipotenzija in omotica. V kontroliranih kliničnih študijah so udeleženci 7 dni prejeli enkratni dnevni odmerek 320 mg zdravila Ipreziv, ki so ga dobro prenašali.

Zdravljenje

Če pride do simptomatične hipotenzije, je treba uvesti podporno zdravljenje in nadzirati vitalne znake.

Z dializo se azilsartan ne odstrani.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antagonisti angiotenzina II, enokomponentna zdravila, oznaka ATC: C09CA09

Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinek

Medoksomilazilsartan je peroralno aktivno predzdravilo, ki se hitro spremeni v aktivni del – azilsartan, ki selektivno nasprotuje učinkom angiotenzina II tako, da preprečuje, da bi se le-ta vezal na AT₁ receptorje v več tkivih (glejte poglavje 5.2). Angiotenzin II je glavni agens zvišanja tlaka v sistemu renin-angiotenzin in povzroča vazokonstrikcijo, stimulacijo tvorbe in sproščanja aldosterona, kardialno stimulacijo in ponovno absorpcijo natrija v ledvicah.

Blokada AT₁ receptorjev zavira negativni regulacijski povratni vpliv angiotenzina II na izločanje renina, vendar posledično povečanje aktivnosti renina v plazmi in koncentracije angiotenzina II v obtoku ne presegajo antihipertenzivnega učinka azilsartana.

Esencialna hipertenzija

V sedmih dvojno slepih kontroliranih študijah je bilo skupaj vključenih 5.941 bolnikov (3.672 jih je prejelo zdravilo Ipreziv, 801 jih je prejelo placebo, 1.468 pa jih je prejelo primerjalno učinkovino). 51 % bolnikov je bilo moškega spola, 26 % jih je bilo starih 65 let ali več (5 % ≥ 75 let), 67 % je bilo belcev, 19 % temnopoltih.

Zdravilo Ipreziv so primerjali s placebom in primerjalnimi učinkovinami v dveh 6-tedenskih randomiziranih, dvojno slepih študijah. Znižanja krvnega tlaka v primerjavi s placebom, ki temeljijo na 24 urnem srednjem krvnem tlaku, pri ambulantnem spremljanju krvnega tlaka in kliničnem merjenju krvnega tlaka, so prikazana v spodnji tabeli za obe študije. Poleg tega je zdravilo Ipreziv 80 mg pokazalo pomembno večje znižanje sistoličnega krvnega tlaka (SKT) kot največji dovoljeni odmerki medoksomilolmesartanata in valsartana.

	Placebo	Ipreziv 20 mg	Ipreziv 40 mg#	Ipreziv 80 mg#	OLM-M 40 mg#	Valsartan 320 mg#
Primarni opazovani dogodek: 24-urni srednji SKT: Povprečna sprememba NK od izhodišča do 6. tedna (mm Hg)						
Študija 1						
Sprememba od izhodišča	-1,4	-12,2 *	-13,5 *	-14,6 *†	-12,6	-
Študija 2						
Sprememba od izhodišča	-0,3	-	-13,4 *	-14,5 *†	-12,0	-10,2
Ključni sekundarni opazovani dogodek: Klinični SKT: Povprečna sprememba NK od izhodišča do 6. tedna (mm Hg) (ZOPN)						
Študija 1						
Sprememba od izhodišča	-2,1	-14,3 *	-14,5 *	-17,6 *	-14,9	-
Študija 2						
Sprememba od izhodišča	-1,8	-	-16,4 *†	-16,7 *†	-13,2	-11,3

OLM-M = medoksomilolmesartanat, NK = najmanjši kvadrati, ZOPN = zadnje opazovanje preneseno naprej

* Pomembna razlika v primerjavi s placebom na nivoju 0,05 v okviru postopne analize

† Pomembna razlika v primerjavi s primerjalno učinkovino(nami) na nivoju 0,05 v okviru postopne analize

Največji odmerek, dosežen v študiji 2. Odmerki so se v 2. tednu povečali z 20 na 40 mg in s 40 na 80 mg zdravila Ipreziv, ter z 20 na 40 mg medoksomilolmesartanata oz. s 160 na 320 mg valsartana.

V teh dveh študijah so klinično pomembni in najpogostejši neželeni učinki vključevali omotico, glavobol in dislipidemijo. Za zdravilo Ipreziv, medoksomilolmesartanat in valsartan je bila omotica opažena s pogostnostjo 3,0 %, 3,3 % in 1,8 %, glavobol s pogostnostjo 4,8 %, 5,5 % in 7,6 % ter dislipidemija s pogostnostjo 3,5 %, 2,4 % in 1,1 %.

V primerjalnih študijah z valsartanom ali ramiprilom, se je učinek znižanja krvnega tlaka z zdravilom Ipreziv ohranjal pri dolgotrajnem zdravljenju. Zdravilo Ipreziv je imelo nižjo pogostnost kašlja (1,2 %) kot ramipril (8,2 %).

Antihipertenzivni učinek zdravila Ipreziv se je pokazal v prvih dveh tednih zdravljenja, poln učinek pa je bil dosežen v štirih tednih. Učinek znižanja krvnega tlaka zdravila Ipreziv se je ohranjal v vsem 24-urnem intervalu jemanja odmerka. Za placebo popravljeno razmerje celodnevnega proti največjemu znižanju sistoličnega krvnega tlaka in diastoličnega krvnega tlaka je bilo približno 80 % ali višje.

Po nenadni prekinitvi 6 mesečnega zdravljenja z zdravilom Ipreziv ni bil opažen povratni hipertenzivni učinek.

Med mlajšimi in starejšimi bolniki ni bila opažena splošna razlika v varnosti in učinkovitosti, vendar pa ni mogoče izključiti večje občutljivosti za učinke znižanja krvnega tlaka pri nekaterih starejših posameznikih (glejte poglavje 4.2). Kot pri drugih antagonistih angiotenzina II in zaviralcih angiotenzinske konvertaze je antihipertenzivni učinek nižji pri temnopoltih bolnikih (običajno je to populacija z nizkim reninom).

Sočasna uporaba 40 in 80 mg zdravila Ipreziv z zaviralci kalcijevih kanalčkov (amlodipin) ali z diuretiki tiazidnega tipa (klortalidon) je v primerjavi z zdravljenjem z drugim antihipertenzivom samim pokazala dodatna znižanja krvnega tlaka. Od odmerka odvisni neželeni učinki, kot so omotica, hipotenzija in zvišana serumska koncentracija kreatinina, so bili pogostejši pri sočasnem dajanju

diuretika kot pri zdravljenju samo z zdravilom Ipreziv, medtem ko je bila hipokaliemija manj pogosta kot pri zdravljenju samo z diuretikom.

Ugodni vplivi zdravila Ipreziv na umrljivost in srčno-žilno obolevnost ter na poškodbe ciljnega organa trenutno niso poznani.

Vpliv na srčno repolarizacijo

Izvedena je bila temeljita QT/QTc študija, katere cilj je bila ocena zmožnosti zdravila Ipreziv, da pri zdravih osebah podaljša QT/QTc interval. Pri odmerku 320 mg zdravila Ipreziv podaljšanje QT/QTc intervala ni bilo ugotovljeno.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Ipreziv za eno ali več podskupin pediatrične populacije s hipertenzijo (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Dodatne informacije

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z blokatorjem receptorjev angiotenzina II so raziskali v dveh velikih randomiziranih, kontroliranih preskušanjih: ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) in VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).

Študijo ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare končnih organov. Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo.

Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali kardiovaskularnih izidov ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opažali večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in blokatorje receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in blokatorjev receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Študija ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je preučevala koristi dodatka aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali blokatorjem receptorjev angiotenzina II pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, kardiovaskularno boleznijo ali obojim. Študija se je končala predčasno zaradi večjega tveganja za neželene izide. Kardiovaskularna smrt in možganska kap sta bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo. Tudi resni interesantni neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po peroralni uporabi se medoksomilazilsartanat v gastrointestinalnem traktu in/ali med absorpcijo hitro hidrolizira v aktivno obliko azilsartan. Glede na *in vitro* študije pri hidrolizi v črevesu in jetrih sodeluje karboksimetilenebutenolidaza. Poleg tega pri hidrolizi medoksomilazilsartanata v azilsartan sodelujejo tudi plazemske esterase.

Absorpcija

Na osnovi koncentracij azilsartana v plazmi je izračunana peroralna biološka uporabnost medoksomilazilsartanata približno 60 %. Najvišja koncentracija (C_{max}) azilsartana v plazmi je dosežena 1,5 do 3 ure po peroralni uporabi medoksomilazilsartanata. Hrana ne vpliva na biološko uporabnost azilsartana (glejte poglavje 4.2).

Porazdelitev

Volumen porazdelitve azilsartana je približno 16 litrov. Azilsartan se močno veže na beljakovine v plazmi (> 99 %), v glavnem na serumski albumin. Vežava na beljakovine je konstantna tudi pri koncentracijah azilsartana v plazmi, ki so daleč nad območjem, doseženim s priporočenimi odmerki.

Biotransformacija

Azilsartan se presnovi v dva primarna presnovka. Glavni presnovek v plazmi, presnovek M-II, nastane z O-dealkilacijo, stranski presnovek M-I nastane z dekarboksilacijo. Sistemska izpostavljenost glavnemu in stranskemu presnovku v primerjavi z azilsartanom je bila pri človeku 50 % oz. manj kot 1 %. Presnovka M-I in M-II ne prispevata k farmakološki aktivnosti zdravila Ipreziv. Glavni encim, odgovoren za presnovo azilsartana, je CYP2C9.

Izločanje

Po peroralnem odmerku s ¹⁴C-označenega medoksomilazilsartana je bilo 55 % radioaktivnosti ugotovljene v blatu in približno 42 % v urinu. 15 % v urinu izločenega odmerka je bilo v obliki azilsartana. Razpolovni čas izločanja azilsartana je približno 11 ur, ledvični očistek pa je približno 2,3 ml/min. Dinamično ravnovesje koncentracij azilsartana je doseženo v 5-ih dneh, pri ponavljajočih se dnevni odmerkih v plazmi pa ne prihaja do akumulacije.

Linearnost/Nelinearnost

Sorazmernost odmerka in izpostavljenosti je bila dokazana za azilsartan in medoksomilazilsartan za območje odmerkov od 20 do 320 mg po enkratnem ali večkratnem dajanju.

Karakteristike pri posebnih skupinah bolnikov

Pediatrična populacija

Farmakokinetika azilsartana ni bila preučevana pri otrocih, mlajših od 18 let.

Starejši

Farmakokinetika azilsartana se ni pomembno razlikovala med mlajšimi (18-45 let) in starejšimi (65-85 let) bolniki.

Ledvična okvara

Pri bolnikih z blago, zmerno in hudo ledvično okvaro se je skupna izpostavljenost (AUC) azilsartana povečala za +30 %, oz. za +25 %, oz. za +95 %. Pri bolnikih na dializi v zaključni fazi bolezni ledvic povečanje ni bilo opaženo (+5 %). Kliničnih izkušenj pri bolnikih s hudo ledvično okvaro ali s končno stopnjo ledvične bolezni ni (glejte poglavje 4.2). Hemodializa ne odstrani azilsartana iz sistemskega obtoka.

Jetrna okvara

Dajanje zdravila Ipreziv bolnikom z blago (Child-Pugh A) ali zmerno (Child-Pugh B) jetrno okvaro v trajanju 5 dni, je pokazalo majhno povečanje izpostavljenosti azilsartanu (AUC se je povečala za 1,3 do 1,6-krat, glejte poglavje 4.2). Zdravilo Ipreziv ni bilo raziskano pri bolnikih s hudo jetrno okvaro.

Spol

Farmakokinetika azilsartana se med moškimi in ženskami ni pomembno razlikovala. Na osnovi spola prilagoditev odmerka ni potrebna.

Rasa

Farmakokinetika azilsartana se med temnopolto in belo populacijo pomembno ne razlikuje. Na osnovi rase prilagoditev odmerka ni potrebna.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V okviru predkliničnih študij varnosti so raziskovali toksičnost pri ponovljenih odmerkih, vpliv na sposobnost razmnoževanja, mutagenost in kancerogenost medoksomilazilsartanata in glavnega presnovka pri človeku M-II.

V študijah toksičnosti pri ponovljenih odmerkih so odmerki, ki so povzročili izpostavljenost, primerljivo s tisto v kliničnem terapevtskem območju, povzročili zmanjšanje parametrov rdečih krvničk, spremembe v ledvicah in hemodinamike ledvic, kakor tudi povečanje koncentracije kalija v serumu pri živalih z normalnim krvnim tlakom. Ti učinki, ki so bili preprečeni s peroralnim dajanjem raztopine NaCl, nimajo kliničnega pomena pri zdravljenju hipertenzije.

Pri podganah in psih je bila opažena povečana aktivnost renina v plazmi in hipertrofija/hiperplazija jukstaglomerulnih celic. Videti je, da te spremembe, ki so značilni učinki zaviralcev angiotenzinske konvertaze in drugih antagonistov angiotenzina II, nimajo kliničnega pomena.

Azilsartan in M-II prehajata preko placent in sta bila najdena v fetusih nosečih podgan in izločena v mleko doječih podgan. V študijah vplivov na sposobnost razmnoževanja niso bili ugotovljeni vplivi na moško ali žensko plodnost. Dokazov za teratogene vplive ni, študije na živalih pa so pokazale nekaj potencialne nevarnosti v postnatalnem razvoju potomcev, kot je nižja telesna masa, blag zaostanek v telesnem razvoju (zakasnjena rast sekalcev, odstopanje uhlja, odpiranje oči) in večja umrljivost.

V *in vitro* študijah azilsartana in M-II niso odkrili znakov mutagenosti ali pomembne klastogene aktivnosti. Pri podganah in miših niso odkrili znakov kancerogenosti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol (E 421)
fumarna kislina (E 297)
natrijev hidroksid
hidroksipropilceluloza (E 463)
premreženi natrijev karmelozat
mikrokristalna celuloza (E 460)
magnezijev stearat (E 572)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.
Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatle z aluminijastimi pretisnimi omoti z integriranim sušilnim sredstvom.

Velikosti pakiranj:
En pretisni omot vsebuje 14 ali 15 tablet.

14, 28, 30, 56, 90 ali 98 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

7. december 2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Ipreziv 80 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 80 mg medoksomilazilsartanata (v obliki kalijeve soli).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Bele do skoraj bele okrogle tablete, premera 9,6 mm, z vtisnjeno oznako "ASL" na eni in oznako "80" na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Ipreziv je indicirano za zdravljenje esencialne hipertenzije pri odraslih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni začetni odmerek je 40 mg enkrat na dan. Odmerek se lahko poveča do največ 80 mg enkrat na dan za bolnike, pri katerih krvni tlak ni ustrezno urejen z nižjimi odmerki.

Skoraj najvišji antihipertenzivni učinek se pokaže v 2 tednih, največji učinki pa so doseženi po 4 tednih.

Če zdravilo Ipreziv samo ne zagotovi ustreznega uravnavanja krvnega tlaka, se lahko dodatno znižanje krvnega tlaka doseže tako, da se zdravilo Ipreziv daje skupaj z drugimi antihipertenzivi, vključno z diuretiki (kot sta klortalidon in hidroklorotiazid) in zaviralci kalcijevih kanalčkov (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1).

Posebne populacije

Starejši (65 let in starejši)

Pri starejših bolnikih ni potrebna prilagoditev začetnega odmerka (glejte poglavje 5.2). Pri zelo starih bolnikih (≥ 75 let), pri katerih obstaja nevarnost hipotenzije, lahko začnete z začetnim odmerkom 20 mg.

Ledvična okvara

Pri hipertenzivnih bolnikih s hudo ledvično okvaro in končno stopnjo ledvične bolezni je potrebna previdnost, ker ni izkušenj z uporabo zdravila Ipreziv pri teh bolnikih (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Hemodializa ne odstrani azilsartana iz sistemskega obtoka. Pri bolnikih z blago ali zmerno ledvično okvaro prilagoditev odmerka ni potrebna.

Jetrna okvara

Uporabe zdravila Ipreziv pri bolnikih s hudo jetrno okvaro niso preučevali, zato njegove uporabe pri tej skupini bolnikov ne priporočamo (glejte poglavji 4.4. in 5.2). Izkušnje z uporabo zdravila Ipreziv pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro so omejene, zato priporočamo natančno spremljanje. Razmislite o začetnem odmerku 20 mg (glejte poglavje 5.2).

Zmanjšan intravaskularni volumen

Pri bolnikih z možnim zmanjšanim intravaskularnim volumenom ali z izgubo soli (npr. pri bolnikih, ki bruhamo, imajo drisko ali jemljejo visoke odmerke diuretikov) je treba zdravljenje z zdravilom Ipreziv uvesti pod skrbnim zdravniškim nadzorom. Razmislite o začetnem odmerku 20 mg (glejte poglavje 4.4).

Srčno popuščanje

Pri hipertenzivnih bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem je potrebna previdnost, ker ni izkušenj z uporabo zdravila Ipreziv pri teh bolnikih (glejte poglavje 4.4).

Temnopolta populacija

Prilagajanje odmerka pri temnopolti populaciji ni potrebna, opaženo pa je bilo, da je zmanjšanje krvnega tlaka v primerjavi z ne-temnopolto populacijo manjše (glejte poglavje 5.1). To na splošno velja tudi za druge antagoniste angiotenzina II (AT₁) in zaviralce angiotenzinske konvertaze. Zato je pri temnopoltnih bolnikih za nadzor krvnega tlaka pogosteje potrebno povečanje odmerka zdravila Ipreziv in sočasno zdravljenje.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Ipreziv pri otrocih in mladostnikih starih 0 do < 18 let še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Ipreziv se jemlje peroralno, s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2).

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Sočasna uporaba zdravila Ipreziv in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije < 60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Aktiviran sistem renin-angiotenzin-aldosteron

Pri bolnikih, pri katerih sta žilni tonus in delovanje ledvic odvisna predvsem od delovanja sistema renin-angiotenzin-aldosteron (npr. pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem, hudo ledvično okvaro ali stenozo ledvične arterije) je bilo zdravljenje z zdravili, ki vplivajo na ta sistem, kot so zaviralci angiotenzinske konvertaze ali antagonisti angiotenzina II, povezano z akutno hipotenzijo, azotemijo, oligurijo ali redkeje, z akutno odpovedjo ledvic. Tudi pri zdravilu Ipreziv podobnih učinkov ni mogoče izključiti.

Pri hipertenzivnih bolnikih s hudo ledvično okvaro, kongestivnim srčnim popuščanjem ali stenozo ledvične arterije je potrebna previdnost, ker ni izkušenj z uporabo zdravila Ipreziv pri teh bolnikih (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Velik padec krvnega tlaka pri bolnikih z ishemično kardiomiopatijo ali ishemično cerebrovaskularno boleznijo lahko povzroči infarkt miokarda ali možgansko kap.

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojna blokada sistema RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka.

Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralcev ACE in blokatorjev receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Presaditev ledvic

Trenutno ni nobenih izkušenj z uporabo zdravila Ipreziv pri bolnikih, ki so imeli pred kratkim presaditev ledvic.

Jetrna okvara

Uporabe zdravila Ipreziv pri bolnikih s hudo jetrno okvaro niso preučevali, zato njegove uporabe pri tej skupini bolnikov ne priporočamo (glejte poglavji 4.2. in 5.2).

Hipotenzija in bolniki z zmanjšanim volumnom in/ali izgubo soli

Pri bolnikih z izrazitim zmanjšanim volumnom ali z izgubo soli (npr. pri bolnikih, ki bruhamo, imajo drisko ali jemljejo visoke odmerke diuretikov) lahko po začetku zdravljenja z zdravilom Ipreziv pride do pojava simptomatične hipotenzije. Hipovolemijo je potrebno pred dajanjem zdravila Ipreziv odpraviti, ali pa je treba zdravljenje uvesti pod skrbnim zdravniškim nadzorom. Razmislite o začetnem odmerku 20 mg.

Primarni hiperaldosteronizem

Bolniki s primarnim hiperaldosteronizmom običajno ne reagirajo na zdravila proti hipertenziji, ki delujejo z zaviranjem sistema renin-angiotenzin. Uporabe zdravila Ipreziv pri teh bolnikih zato ne priporočamo.

Hiperkaliemija

Na osnovi izkušenj pri uporabi drugih zdravil, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, lahko pri bolnikih s povišanim krvnim tlakom sočasno dajanje zdravila Ipreziv z diuretiki, ki zadržujejo kalij, z dodatki kalija, z nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, ali z drugimi učinkovinami, ki lahko povečujejo koncentracijo kalija (npr. heparin), vodi k povečani serumski koncentraciji kalija (glejte poglavje 4.5). Pri starejših bolnikih, bolnikih z ledvično odpovedjo, s sladkorno boleznijo in/ali bolnikih z drugimi sočasnimi boleznimi se tveganje za hiperkaliemijo, ki je lahko smrtna, poveča. Potrebno je stalno spremljanje kalija.

Stenoza aortne in mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Pri bolnikih s stenozo aortne ali mitralne zaklopke ali s hipertrofično obstruktivno kardiomiopatijo je potrebna posebna previdnost.

Nosečnost

Zdravljenja z antagonisti angiotenzina II se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čimprej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen, če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonisti angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonisti

angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Litij

Kot pri vseh drugih antagonistih angiotenzina II, kombinacije litija in zdravila Ipreziv ne priporočamo (glejte poglavje 4.5).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasna uporaba ni priporočljiva

Litij

Poročajo o reverzibilnem povečanju serumske koncentracije in toksičnosti litija med sočasno uporabo litija in zaviralcev angiotenzinske konvertaze. Do podobnega pojava lahko pride tudi pri antagonistih angiotenzina II. Zaradi pomanjkanja izkušenj s sočasno uporabo medoksomilazilsartanata in litija te kombinacije ne priporočamo. Če se kombinacija izkaže za potrebno, priporočamo skrbno spremljanje koncentracije litija v serumu.

Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost

Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID), vključno s selektivnimi zaviralci COX-2, acetilsalicilno kislino (> 3 g/dan) in neselektivnimi NSAID

Če se antagonisti angiotenzina II dajejo sočasno z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (npr. selektivnimi zaviralci COX-2, acetilsalicilno kislino (> 3 g/dan) in neselektivnimi NSAID), se lahko njihov antihipertenzivni učinek zmanjša. Poleg tega lahko sočasna uporaba antagonistov angiotenzina II in nesteroidnih protivnetnih zdravil poveča tveganje za poslabšanje delovanja ledvic ter povečanje kalija v serumu. Zato je na začetku zdravljenja priporočljiv nadzor delovanje ledvic, potrebna pa je tudi ustrezna hidracija bolnika.

Diuretiki, ki varčujejo s kalijem, dodatki kalija, nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, in druge snovi, ki lahko povečajo koncentracijo kalija

Sočasno dajanje diuretikov, ki varčujejo s kalijem, dodatkov kalija, nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali drugih učinkovin (npr. heparina) lahko poveča koncentracijo kalija. Potrebno je stalno spremljanje koncentracije kalija v serumu (glejte poglavje 4.4).

Dodatne informacije

Podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povezana z večjo pogostnostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšane delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).

Študije zdravljenja z medoksomilazilsartanatom ali azilsartanom niso odkrile klinično pomembnih interakcij ob sočasnem dajanju z naslednjimi učinkovinami: amlodipin, antacidi, klortalidon, digoksin, flukonazol, gliburid, ketokonazol, metformin in varfarin.

Medoksomilazilsartanat se hitro hidrolizira v aktivno obliko azilsartan, s pomočjo esteraz v prebavnem traktu in/ali med absorpcijo zdravila (glejte poglavje 5.2). *In vitro* študije so pokazale, da so interakcije na osnovi zaviranja esteraze, malo verjetne.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Uporaba antagonistov angiotenzina II v prvem trimesečju ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba antagonistov angiotenzina II je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Ni podatkov o uporabi zdravila Ipreziv pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju izpostavljene zaviralcem angiotenzinske konvertaze, vendar pa majhnega povečanega tveganja ni možno izključiti. Čeprav ni na voljo kontroliranih epidemioloških podatkov glede tveganja pri uporabi antagonistov angiotenzina II, lahko podobno tveganje obstaja tudi za to skupino zdravil. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonistom angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonistom angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, uvesti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost antagonistom angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (ledvična odpoved, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3).

V primeru izpostavljenosti antagonistom angiotenzina II od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic.

Otroke, katerih matere so prejemale antagonistom angiotenzina II, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Dojenje

Ker o uporabi zdravila Ipreziv med dojenjem ni podatkov, ga ne priporočajo, zato je treba med dojenjem, še zlasti med dojenjem novorojenčkov ali prezgodaj rojenih dojenčkov, dati prednost alternativnim zdravilom z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo med dojenjem.

Plodnost

Podatkov o vplivu zdravila Ipreziv na plodnost pri ljudeh ni. Ne-klinične študije o vplivu azilsartana na moško ali žensko plodnost pri podganah vpliva niso pokazale (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Na podlagi farmakodinamičnih lastnosti je pričakovati, da bi lahko imel medoksomilazilsartanat zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Vendar pa je pri uporabi kateregakoli antihipertenziva treba upoštevati, da se lahko občasno pojavi omotica ali utrujenost.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnost zdravila Ipreziv v odmerkih po 20, 40 ali 80 mg je bilo opredeljena s kliničnimi študijami pri bolnikih v trajanju do 56 tednov. Te klinične študije so pokazale pretežno blage do srednje močne neželene učinke, povezane z dajanjem zdravila Ipreziv, katerih skupna pogostnost je bila podobna pogostnosti pri placebo. Najpogostejši neželeni učinek je bila omotica. Spol, starost ali rasa niso vplivali na pogostnost neželenih učinkov zdravila Ipreziv.

Tabelarni prikaz neželenih učinkov

Glede na zbrane podatke (v odmerkih 40 in 80 mg) so neželeni učinki prikazani spodaj, glede na organski sistem in preferenčni izraz. Razvrščeni so po pogostnosti ob uporabi naslednjega dogovora: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$), vključno s posameznimi primeri. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. V eni s placebom kontrolirani študiji z 20 mg odmerkom zdravila Ipreziv so bili ugotovljeni neželeni učinki s podobno pogostnostjo, kot pri 40 in 80 mg odmerkih.

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Bolezni živčevja	Pogosti	omotica
Žilne bolezni	Občasni	hipotenzija
Bolezni prebavil	pogosti občasni	driska navzea
Bolezni kože in podkožja	občasni redki	izpuščaj, srbenje angioedem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Občasni	mišični krči
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Občasni	utrujenost periferni edem
Preiskave	pogosti občasni	zvišana koncentracija kreatin- fosfokinaze v krvi zvišana koncentracija kreatinina v krvi zvišana koncentracija sečne kisline / hiperurikemija

Opis izbranih neželenih učinkov

Pri sočasni uporabi zdravila Ipreziv in klortalidona se je pogostnost zvišane koncentracije kreatinina v krvi in hipotenzije z občasne povečala na pogosto.

Pri sočasni uporabi zdravila Ipreziv in amlodipina se je pogostnost perifernega edema z občasne povečala na pogosto, vendar pa je bila nižja kot pri uporabi amlodipina samega.

Preiskave

Koncentracija kreatinina v serumu

Pogostnost zvišanih koncentracij serumskega kreatinina po zdravljenju z zdravilom Ipreziv je bila v randomizirani, s placebom kontrolirani študiji monoterapije podobna kot pri placebu. Sočasno dajanje zdravila Ipreziv z diuretiki, kot je klortalidon, je povzročilo večjo pogostnost dviga koncentracije kreatinina. To opažanje je skladno z drugimi antagonisti angiotenzina II in zaviralci angiotenzinske konvertaze. Dvigi koncentracij serumskega kreatinina pri sočasnem jemanju zdravila Ipreziv z diuretiki so bili povezani z večjimi znižanji krvnega tlaka, v primerjavi z jemanjem enega samega zdravila. Mnogi od teh dvigov koncentracije so bili prehodni ali neprogresivni v času, ko so udeleženci nadaljevali s terapijo. Po prenehanju terapije je bila večina dvigov, ki se niso uredili že med terapijo, reverzibilna. Koncentracije kreatinina večine udeležencev so se vrnile na izhodiščne vrednosti ali blizu njim.

Sečna kislina

Manjše povečanje srednje vrednosti sečne kisline v serumu so opazili pri zdravilu Ipreziv (10,8 mol/l) v primerjavi s placebom (4,3 mol/l).

Hemoglobin in hematokrit

V s placebom kontroliranih študijah monoterapije so bila opažena manjša zmanjšanja vrednosti hemoglobina in hematokrita (srednje zmanjšanje približno 3 g/l oz. 1 volumski odstotek). Ta učinek je bil opažen tudi pri drugih zaviralcih sistema renin-angiotenzin-aldosteron.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Ob upoštevanju farmakoloških lastnosti sta glavna znaka prevelikega odmerjanja simptomatična hipotenzija in omotica. V kontroliranih kliničnih študijah so udeleženci 7 dni prejeli enkratni dnevni odmerek 320 mg zdravila Ipreziv, ki so ga dobro prenašali.

Zdravljenje

Če pride do simptomatične hipotenzije, je treba uvesti podporno zdravljenje in nadzirati vitalne znake.

Z dializo se azilsartan ne odstrani.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antagonisti angiotenzina II, enokomponentna zdravila, oznaka ATC: C09CA09

Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinek

Medoksomilazilsartan je peroralno aktivno predzdravilo, ki se hitro spremeni v aktivni del – azilsartan, ki selektivno nasprotuje učinkom angiotenzina II tako, da preprečuje, da bi se le-ta vezal na AT₁ receptorje v več tkivih (glejte poglavje 5.2). Angiotenzin II je glavni agens zvišanja tlaka v sistemu renin-angiotenzin in povzroča vazokonstrikcijo, stimulacijo tvorbe in sproščanja aldosterona, kardialno stimulacijo in ponovno absorpcijo natrija v ledvicah.

Blokada AT₁ receptorjev zavira negativni regulacijski povratni vpliv angiotenzina II na izločanje renina, vendar posledično povečanje aktivnosti renina v plazmi in koncentracije angiotenzina II v obtoku ne presegajo antihipertenzivnega učinka azilsartana.

Esencialna hipertenzija

V sedmih dvojno slepih kontroliranih študijah je bilo skupaj vključenih 5.941 bolnikov (3.672 jih je prejelo zdravilo Ipreziv, 801 jih je prejelo placebo, 1.468 pa jih je prejelo primerjalno učinkovino). 51 % bolnikov je bilo moškega spola, 26 % jih je bilo starih 65 let ali več (5 % ≥ 75 let), 67 % je bilo belcev, 19 % temnopoltih.

Zdravilo Ipreziv so primerjali s placebom in primerjalnimi učinkovinami v dveh 6-tedenskih randomiziranih, dvojno slepih študijah. Znižanja krvnega tlaka v primerjavi s placebom, ki temeljijo na 24 urnem srednjem krvnem tlaku, pri ambulantnem spremljanju krvnega tlaka in kliničnem merjenju krvnega tlaka, so prikazana v spodnji tabeli za obe študije. Poleg tega je zdravilo Ipreziv 80 mg pokazalo pomembno večje znižanje sistoličnega krvnega tlaka (SKT) kot največji dovoljeni odmerki medoksomilolmesartanata in valsartana.

	Placebo	Ipreziv 20 mg	Ipreziv 40 mg#	Ipreziv 80 mg#	OLM-M 40 mg#	Valsartan 320 mg#
Primarni opazovani dogodek: 24-urni srednji SKT: Povprečna sprememba NK od izhodišča do 6. tedna (mm Hg)						
Študija 1						
Sprememba od izhodišča	-1,4	-12,2 *	-13,5 *	-14,6 *†	-12,6	-
Študija 2						
Sprememba od izhodišča	-0,3	-	-13,4 *	-14,5 *†	-12,0	-10,2
Ključni sekundarni opazovani dogodek: Klinični SKT: Povprečna sprememba NK od izhodišča do 6. tedna (mm Hg) (ZOPN)						
Študija 1						
Sprememba od izhodišča	-2,1	-14,3 *	-14,5 *	-17,6 *	-14,9	-
Študija 2						
Sprememba od izhodišča	-1,8	-	-16,4 *†	-16,7 *†	-13,2	-11,3

OLM-M = medoksomilolmesartanat, NK = najmanjši kvadrati, ZOPN = zadnje opazovanje preneseno naprej

* Pomembna razlika v primerjavi s placebom na nivoju 0,05 v okviru postopne analize

† Pomembna razlika v primerjavi s primerjalno učinkovino(nami) na nivoju 0,05 v okviru postopne analize

Največji odmerek, dosežen v študiji 2. Odmerki so se v 2. tednu povečali z 20 na 40 mg in s 40 na 80 mg zdravila Ipreziv, ter z 20 na 40 mg medoksomilolmesartanata oz. s 160 na 320 mg valsartana.

V teh dveh študijah so klinično pomembni in najpogostejši neželeni učinki vključevali omotico, glavobol in dislipidemijo. Za zdravilo Ipreziv, medoksomilolmesartanat in valsartan je bila omotica opažena s pogostnostjo 3,0 %, 3,3 % in 1,8 %, glavobol s pogostnostjo 4,8 %, 5,5 % in 7,6 % ter dislipidemija s pogostnostjo 3,5 %, 2,4 % in 1,1 %.

V primerjalnih študijah z valsartanom ali ramiprilom, se je učinek znižanja krvnega tlaka z zdravilom Ipreziv ohranjal pri dolgotrajnem zdravljenju. Zdravilo Ipreziv je imelo nižjo pogostnost kašlja (1,2 %) kot ramipril (8,2 %).

Antihipertenzivni učinek zdravila Ipreziv se je pokazal v prvih dveh tednih zdravljenja, poln učinek pa je bil dosežen v štirih tednih. Učinek znižanja krvnega tlaka zdravila Ipreziv se je ohranjal v vsem 24-urnem intervalu jemanja odmerka. Za placebo popravljeno razmerje celodnevnega proti največjemu znižanju sistoličnega krvnega tlaka in diastoličnega krvnega tlaka je bilo približno 80 % ali višje.

Po nenadni prekinitvi 6 mesečnega zdravljenja z zdravilom Ipreziv ni bil opažen povratni hipertenzivni učinek.

Med mlajšimi in starejšimi bolniki ni bila opažena splošna razlika v varnosti in učinkovitosti, vendar pa ni mogoče izključiti večje občutljivosti za učinke znižanja krvnega tlaka pri nekaterih starejših posameznikih (glejte poglavje 4.2). Kot pri drugih antagonistih angiotenzina II in zaviralcih angiotenzinske konvertaze je antihipertenzivni učinek nižji pri temnopoltih bolnikih (običajno je to populacija z nizkim reninom).

Sočasna uporaba 40 in 80 mg zdravila Ipreziv z zaviralci kalcijevih kanalčkov (amlodipin) ali z diuretiki tiazidnega tipa (klortalidon) je v primerjavi z zdravljenjem z drugim antihipertenzivom samim pokazala dodatna znižanja krvnega tlaka. Od odmerka odvisni neželeni učinki, kot so omotica, hipotenzija in zvišana serumska koncentracija kreatinina, so bili pogostejši pri sočasnem dajanju

diuretika kot pri zdravljenju samo z zdravilom Ipreziv, medtem ko je bila hipokaliemija manj pogosta kot pri zdravljenju samo z diuretikom.

Ugodni vplivi zdravila Ipreziv na umrljivost in srčno-žilno obolevnost ter na poškodbe ciljnega organa trenutno niso poznani.

Vpliv na srčno repolarizacijo

Izvedena je bila temeljita QT/QTc študija, katere cilj je bila ocena zmožnosti zdravila Ipreziv, da pri zdravih osebah podaljša QT/QTc interval. Pri odmerku 320 mg zdravila Ipreziv podaljšanje QT/QTc intervala ni bilo ugotovljeno.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Ipreziv za eno ali več podskupin pediatrične populacije s hipertenzijo (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Dodatne informacije

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z blokatorjem receptorjev angiotenzina II so raziskali v dveh velikih randomiziranih, kontroliranih preskušanjih: ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) in VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).

Študijo ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare končnih organov. Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo.

Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali kardiovaskularnih izidov ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opažali večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in blokatorje receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in blokatorjev receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Študija ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je preučevala koristi dodatka aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali blokatorjem receptorjev angiotenzina II pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, kardiovaskularno boleznijo ali obojim. Študija se je končala predčasno zaradi večjega tveganja za neželene izide. Kardiovaskularna smrt in možganska kap sta bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo. Tudi resni interesantni neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po peroralni uporabi se medoksomilazilsartanat v gastrointestinalnem traktu in/ali med absorpcijo hitro hidrolizira v aktivno obliko azilsartan. Glede na *in vitro* študije pri hidrolizi v črevesu in jetrih sodeluje karboksimetilenebutenolidaza. Poleg tega pri hidrolizi medoksomilazilsartanata v azilsartan sodelujejo tudi plazemske esteraze.

Absorpcija

Na osnovi koncentracij azilsartana v plazmi je izračunana peroralna biološka uporabnost medoksomilazilsartanata približno 60 %. Najvišja koncentracija (C_{max}) azilsartana v plazmi je dosežena 1,5 do 3 ure po peroralni uporabi medoksomilazilsartanata. Hrana ne vpliva na biološko uporabnost azilsartana (glejte poglavje 4.2).

Porazdelitev

Volumen porazdelitve azilsartana je približno 16 litrov. Azilsartan se močno veže na beljakovine v plazmi (> 99 %), v glavnem na serumski albumin. Vežava na beljakovine je konstantna tudi pri koncentracijah azilsartana v plazmi, ki so daleč nad območjem, doseženim s priporočenimi odmerki.

Biotransformacija

Azilsartan se presnovi v dva primarna presnovka. Glavni presnovek v plazmi, presnovek M-II, nastane z O-dealkilacijo, stranski presnovek M-I nastane z dekarboksilacijo. Sistemska izpostavljenost glavnemu in stranskemu presnovku v primerjavi z azilsartanom je bila pri človeku 50 % oz. manj kot 1 %. Presnovka M-I in M-II ne prispevata k farmakološki aktivnosti zdravila Ipreziv. Glavni encim, odgovoren za presnovo azilsartana, je CYP2C9.

Izločanje

Po peroralnem odmerku s ¹⁴C-označenega medoksomilazilsartana je bilo 55 % radioaktivnosti ugotovljene v blatu in približno 42 % v urinu. 15 % v urinu izločenega odmerka je bilo v obliki azilsartana. Razpolovni čas izločanja azilsartana je približno 11 ur, ledvični očistek pa je približno 2,3 ml/min. Dinamično ravnovesje koncentracij azilsartana je doseženo v 5-ih dneh, pri ponavljajočih se dnevni odmerkih v plazmi pa ne prihaja do akumulacije.

Linearnost/Nelinearnost

Sorazmernost odmerka in izpostavljenosti je bila dokazana za azilsartan in medoksomilazilsartan za območje odmerkov od 20 do 320 mg po enkratnem ali večkratnem dajanju.

Karakteristike pri posebnih skupinah bolnikov

Pediatrična populacija

Farmakokinetika azilsartana ni bila preučevana pri otrocih, mlajših od 18 let.

Starejši

Farmakokinetika azilsartana se ni pomembno razlikovala med mlajšimi (18-45 let) in starejšimi (65-85 let) bolniki.

Ledvična okvara

Pri bolnikih z blago, zmerno in hudo ledvično okvaro se je skupna izpostavljenost (AUC) azilsartana povečala za +30 %, oz. za +25 %, oz. za +95 %. Pri bolnikih na dializi v zaključni fazi bolezni ledvic povečanje ni bilo opaženo (+5 %). Kliničnih izkušenj pri bolnikih s hudo ledvično okvaro ali s končno stopnjo ledvične bolezni ni (glejte poglavje 4.2). Hemodializa ne odstrani azilsartana iz sistemskega obtoka.

Jetrna okvara

Dajanje zdravila Ipreziv bolnikom z blago (Child-Pugh A) ali zmerno (Child-Pugh B) jetrno okvaro v trajanju 5 dni, je pokazalo majhno povečanje izpostavljenosti azilsartanu (AUC se je povečala za 1,3 do 1,6-krat, glejte poglavje 4.2). Zdravilo Ipreziv ni bilo raziskano pri bolnikih s hudo jetrno okvaro.

Spol

Farmakokinetika azilsartana se med moškimi in ženskami ni pomembno razlikovala. Na osnovi spola prilagoditev odmerka ni potrebna.

Rasa

Farmakokinetika azilsartana se med temnopolto in belo populacijo pomembno ne razlikuje. Na osnovi rase prilagoditev odmerka ni potrebna.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V okviru predkliničnih študij varnosti so raziskovali toksičnost pri ponovljenih odmerkih, vpliv na sposobnost razmnoževanja, mutagenost in kancerogenost medoksomilazilsartanata in glavnega presnovka pri človeku M-II.

V študijah toksičnosti pri ponovljenih odmerkih so odmerki, ki so povzročili izpostavljenost, primerljivo s tisto v kliničnem terapevtskem območju, povzročili zmanjšanje parametrov rdečih krvničk, spremembe v ledvicah in hemodinamike ledvic, kakor tudi povečanje koncentracije kalija v serumu pri živalih z normalnim krvnim tlakom. Ti učinki, ki so bili preprečeni s peroralnim dajanjem raztopine NaCl, nimajo kliničnega pomena pri zdravljenju hipertenzije.

Pri podganah in psih je bila opažena povečana aktivnost renina v plazmi in hipertrofija/hiperplazija jukstaglomerulnih celic. Videti je, da te spremembe, ki so značilni učinki zaviralcev angiotenzinske konvertaze in drugih antagonistov angiotenzina II, nimajo kliničnega pomena.

Azilsartan in M-II prehajata preko placent in sta bila najdena v fetusih nosečih podgan in izločena v mleko doječih podgan. V študijah vplivov na sposobnost razmnoževanja niso bili ugotovljeni vplivi na moško ali žensko plodnost. Dokazov za teratogene vplive ni, študije na živalih pa so pokazale nekaj potencialne nevarnosti v postnatalnem razvoju potomcev, kot je nižja telesna masa, blag zaostanek v telesnem razvoju (zakasnjena rast sekalcev, odstopanje uhlja, odpiranje oči) in večja umrljivost.

V *in vitro* študijah azilsartana in M-II niso odkrili znakov mutagenosti ali pomembne klastogene aktivnosti. Pri podganah in miših niso odkrili znakov kancerogenosti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol (E 421)
fumarna kislina (E 297)
natrijev hidroksid
hidroksipropilceluloza (E 463)
premreženi natrijev karmelozat
mikrokristalna celuloza (E 460)
magnezijev stearat (E 572)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.
Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatle z aluminijastimi pretisnimi omoti z integriranim sušilnim sredstvom.

Velikosti pakiranj:
En pretisni omot vsebuje 14 ali 15 tablet.

14, 28, 30, 56, 90 ali 98 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

7. december 2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

Takeda Ireland Ltd.
Bray Business Park
Kilruddery
Co Wicklow
Irska

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora redno posodobljena poročila o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v skladu z zahtevami, določenimi v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in objavljenem na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitve PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**Škatla****1. IME ZDRAVILA**

Ipreziv 20 mg tablete
medoksomilazilsartanat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 20 mg medoksomilazilsartanata (v obliki kalijeve soli).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

14 tablet
28 tablet
30 tablet
56 tablet
90 tablet
98 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Ipreziv 20 mg

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA STIČNI OVOJNINI

Pretisni omot

1. IME ZDRAVILA

Ipreziv 20 mg tablete
medoksomilazilsartanat

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Takeda Logo

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla

1. IME ZDRAVILA

Ipreziv 40 mg tablete
medoksomilazilsartanat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 40 mg medoksomilazilsartanata (v obliki kalijeve soli).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

14 tablet
28 tablet
30 tablet
56 tablet
90 tablet
98 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Ipreziv 40 mg

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA STIČNI OVOJNINI

Pretisni omot

1. IME ZDRAVILA

Ipreziv 40 mg tablete
medoksomilazilsartanat

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Takeda Logo

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla

1. IME ZDRAVILA

Ipreziv 80 mg tablete
medoksomilazilsartanat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 80 mg medoksomilazilsartanata (v obliki kalijeve soli).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

14 tablet
28 tablet
30 tablet
56 tablet
90 tablet
98 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Ipreziv 80 mg

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA STIČNI OVOJNINI

Pretisni omot

1. IME ZDRAVILA

Ipreziv 80 mg tablete
medoksomilazilsartanat

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Takeda Logo

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Ipreziv 20 mg tablete
Ipreziv 40 mg tablete
Ipreziv 80 mg tablete
medoksomilazilsartanat

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Ipreziv in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Ipreziv
3. Kako jemati zdravilo Ipreziv
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Ipreziv
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Ipreziv in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Ipreziv vsebuje zdravilno učinkovino medoksomilazilsartanat in sodi v razred zdravil, ki se imenujejo antagonisti angiotenzina II. Angiotenzin II je snov, ki se naravno pojavlja v telesu in povzroča oženje krvnih žil in s tem povečanje krvnega tlaka. Zdravilo Ipreziv preprečuje ta vpliv, krvne žile se sprostijo in to prispeva k znižanju krvnega tlaka.

To zdravilo se uporablja za zdravljenje visokega krvnega tlaka (esencialne hipertenzije) pri odraslih (starejših od 18 let).

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Ipreziv

NE jemljite zdravila Ipreziv, če

- ste **alergični** na medoksomilazilsartanat ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- ste **noseči dlje kot 3 mesece**. (Zdravilu Ipreziv se je boljše izogibati tudi v zgodnji nosečnosti - glejte poglavje Nosečnost).
- imate sladkorno bolezen ali okvarjeno delovanje ledvic in se zdravite z zdravilom za znižanje krvnega tlaka, ki vsebuje **aliskiren**.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Ipreziv ali med zdravljenjem se posvetujte z zdravnikom, če:

- imate težave z ledvicami,

- ste na dializi ali vam je bila pred kratkim presajena ledvica,
- imate hudo bolezen jeter,
- imate težave s srcem (vključno s srčnim popuščanjem, nedavnim srčnim infarktom),
- vas je že kdaj zadela možganska kap,
- imate nizek krvni tlak, čutite omotico ali ste vrtoglavji,
- bruha ali ste pred kratkim veliko bruha ali imate drisko,
- imate povišane vrednosti kalija v krvi,
- imate bolezen nadledvičnih žlez, ki se imenuje primarni hiperaldosteronizem,
- vam je zdravnik povedal, da imate zožene srčne zaklopke (t.i. aortno ali mitralno stenozo) ali nenormalno zadebeljeno srčno mišico (t. i. obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo),
- jemljete katero od naslednjih zdravil, ki se uporabljajo za zdravljenje visokega krvnega tlaka:
 - o zaviralec ACE (na primer enalapril, lizinopril ali ramipril), zlasti če imate kakšne težave z ledvicami, ki so povezane s sladkorno boleznijo,
 - o aliskiren.

Zdravnik vam bo morda v rednih presledkih kontroliral delovanje ledvic, krvni tlak in količino elektrolitov (npr. kalija) v krvi.

Glejte tudi informacije pod naslovom "Ne jemljite zdravila Ipreziv"

Zdravniku morate povedati, če ste noseči, menite da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev. Uporaba zdravila Ipreziv ni priporočljiva v zgodnjem obdobju nosečnosti in ga NE smete jemati, če ste noseči dlje kot 3 mesece, ker lahko v tem obdobju resno škoduje vašemu otroku (glejte poglavje o nosečnosti).

Kot velja za vse druge antagoniste angiotenzina II, je tudi medoksomilazilsartanat lahko manj učinkovit pri nižanju krvnega tlaka pri temnopoltih bolnikih.

Otroci in mladostniki

Izkušenj z uporabo zdravila Ipreziv pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ni. Zdravila Ipreziv se ne sme dajati otrokom ali mladostnikom.

Druga zdravila in zdravilo Ipreziv

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravilo Ipreziv lahko vpliva na delovanje nekaterih drugih zdravil in nekatera druga zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila Ipreziv.

Še posebej ne pozabite povedati svojemu zdravniku, če jemljete katero od naslednjih zdravil:

- litij (zdravilo za težave z mentalnim zdravjem),
- nesteroidna protivnetna zdravila, kot so ibuprofen, diklofenak ali celekoksib (zdravila za lajšanje bolečine in vnetja),
- aspirin (acetilsalicilna kislina), če jemljete več kot 3 grame na dan (zdravilo za lajšanje bolečine in vnetja),
- zdravila, ki povečujejo količino kalija v krvi, vključno z dodatki kalija, zdravili, ki zadržujejo kalij (nekatera "zdravila za odvajanje vode") ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij,
- heparin (zdravilo za redčenje krvi),
- diuretike (zdravila za odvajanje vode),
- aliskiren ali druga zdravila za nižanje krvnega tlaka (zaviralci angiotenzinske konvertaze ali antagonisti angiotenzina II, kot so enalapril, lizinopril, ramipril ali valsartan, telmisartan, irbesartan).

Zdravnik vam bo morda moral spremeniti odmere in/ali upoštevati druge previdnostne ukrepe:

Če jemljete zaviralec ACE ali aliskiren (glejte tudi informacije pod naslovoma "Ne jemljite zdravila Ipreziv" in "Opozorila in previdnostni ukrepi")

Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravniku morate povedati, če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev. Zdravnik vam bo praviloma svetoval, da zdravilo Ipreziv prenehate jemati, preden boste zanosili ali takoj ko boste vedeli, da ste noseči, in vam svetoval, da namesto zdravila Ipreziv jemljete drugo zdravilo.

Zdravilo Ipreziv v zgodnji nosečnosti ne priporočajo; NE smete pa ga jemati, ko boste noseči dlje kot 3 mesece, ker lahko po tretjem mesecu nosečnosti resno škoduje vašemu otroku.

Dojenje

Povejte zdravniku, če dojite ali nameravate začeti dojiti. Zdravilo Ipreziv ne priporočajo materam, ki dojijo. Če boste želeli dojiti, bo zdravnik za vas izbral drugo zdravilo, še zlasti, če je vaš otrok novorojenček ali se je prezgodaj rodil.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Ipreziv verjetno ne bo imelo vpliva na vožnjo ali upravljanje strojev. Vendar lahko nekateri bolniki med jemanjem zdravila Ipreziv čutijo utrujenost ali omotico in če se to dogaja vam, ne vozite in ne uporabljajte orodij ali strojev.

3. Kako jemati zdravilo Ipreziv

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom. Pomembno je, da zdravilo Ipreziv vzamete vsak dan.

Zdravilo Ipreziv je za peroralno uporabo. Tableto zaužijte z veliko vode.

Zdravilo Ipreziv lahko jemljete skupaj s hrano ali brez nje.

- Običajni začetni odmerek je 40 mg enkrat na dan. Zdravnik lahko ta odmerek glede na reakcijo vašega krvnega tlaka poveča na največ 80 mg enkrat na dan.
- Pri starejših starostnikih (75 let in več) lahko zdravnik priporoči nižji začetni odmerek 20 mg enkrat na dan.
- Če imate blago ali zmerno jetrno bolezen, vam bo zdravnik morda priporočil nižji začetni odmerek 20 mg enkrat na dan.
- Če ste pred kratkim izgubili več telesnih tekočin, npr. zaradi bruhanja, driske ali zaradi zdravil za odvajanje vode, vam bo zdravnik morda priporočil nižji začetni odmerek 20 mg enkrat na dan.
- Če imate drugo sočasno bolezen kot npr. hudo ledvično bolezen ali srčno popuščanje, se bo zdravnik odločil za najbolj primeren začetni odmerek.

Znižanje krvnega tlaka se bo dalo izmeriti v 2 tednih po začetku zdravljenja in polni učinek vašega odmerka bo opaziti čez 4 tedne.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Ipreziv, kot bi smeli

Če ste vzeli preveč tablet ali če je kdo drug vzel vaše zdravilo, takoj pokličite svojega zdravnika. Če ste vzeli več zdravila, kot bi smeli, boste morda čutili slabost ali omotico.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Ipreziv

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek. Vzemite samo naslednji odmerek ob običajni uri.

Če ste prenehali jemati zdravilo Ipreziv

Če prenehate z jemanjem zdravila Ipreziv, lahko krvni tlak znova naraste. Zdravila Ipreziv ne nehajte jemati, ne da bi se prej s svojim zdravnikom pogovorili o alternativnih možnostih zdravljenja.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila, ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

PRENEHAJTE z jemanjem zdravila Ipreziv in takoj poiščite zdravniško pomoč, če opazite katero od naslednjih alergičnih reakcij, ki se pojavijo redko (pri manj kot 1 od 1.000 bolnikov):

- težave pri dihanju ali požiranju, zatekanje obraza, ustnic, jezika in/ali žrela (angioedem).
- srbenje kože z izpuščaji.

Drugi možni neželeni učinki vključujejo:

Pogosti neželeni učinki (pojavi se pri manj kot 1 od 10 bolnikov):

- omotica
- driska
- zvišanje vrednosti kreatin-fosfokinaze (pokazatelj poškodbe mišic).

Občasni neželeni učinki (pojavi se pri manj kot 1 od 100 bolnikov):

- nizek krvni tlak, zaradi katerega se lahko pojavi omedlevica ali omotica
- utrujenost
- zatekanje rok, gležnjev ali nog (periferni edem)
- kožni izpuščaj in srbenje
- siljenje na bruhanje
- mišični krči
- zvišanje vrednosti serumskega kreatinina v krvi (pokazatelj delovanja ledvic)
- zvišanje vrednosti sečne kisline v krvi (pokazatelj delovanja ledvic)

Redki neželeni učinki (pojavi se pri manj kot 1 od 1.000 bolnikov):

- spremembe vrednosti krvnih preiskav, vključno z znižanjem vrednosti beljakovine v rdečih krvničkah (hemoglobin).

Če se jemlje zdravilo Ipreziv sočasno s klortalidonom (zdravilo za odvajanje vode), so bile pogosto (pri manj kot 1 od 10 bolnikov) opažene višje vrednosti nekaterih kemičnih snovi v krvi (npr. kreatinina), ki so pokazatelj delovanja ledvic. Prav tako je bil pogost nizek krvni tlak.

Zatekanje rok, gležnjev ali nog je bilo pogostejše (pri manj kot 1 od 10 bolnikov), če so zdravilo Ipreziv jemali sočasno z amlodipinom (zaviralec kalcijevih kanalčkov za zdravljenje hipertenzije), kot pa, če so jemali samo zdravilo Ipreziv (manj kot 1 od 100 bolnikov). Pogostnost tega neželenega učinka je največja, če se jemlje samo amlodipin.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Ipreziv

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Zdravilo Ipreziv shranjujte v originalni obojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Zdravil ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjске odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Ipreziv

- **Zdravilna učinkovina** je medoksomilazilsartanat (v obliki kalijeve soli), 20 mg, 40 mg ali 80 mg.
- **Pomožne snovi** so manitol, fumarna kislina, natrijev hidroksid, hidroksipropilceluloza, premreženi natrijev karmelozat, mikrokristalna celuloza in magnezijev stearat.

Izgled zdravila Ipreziv in vsebina pakiranja

Zdravilo Ipreziv so bele, okrogle tablete z vtisnjeno oznako "ASL" na eni in številko "20", "40" ali "80" na drugi strani.

Zdravilo Ipreziv je na voljo v pretisnih omotih. V enem pretisnem omotu je 14 ali 15 tablet, ena škatla pa vsebuje:

- 14, 28, 30, 56, 90 ali 98 tablet po 20 mg
- 14, 28, 30, 56, 90 ali 98 tablet po 40 mg
- 14, 28, 30, 56, 90 ali 98 tablet po 80 mg

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Izdelovalec:

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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

Nederland

Takeda Nederland bv
Tel: +31 (0) 23 566 8777

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano {MM/LLLL}.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.