

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ipreziv 20 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 20 mg azilsartan medoxomil (som kalium).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Tablet.

Hvide til næsten hvide, runde tabletter, 6,0 mm i diameter, præget med "ASL" på den ene side og "20" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Ipreziv er indiceret til behandling af essentiel hypertension hos voksne.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosering

Den anbefalede startdosis er 40 mg én gang dagligt. Dosis kan øges til maksimalt 80 mg én gang dagligt til patienter, hvis blodtryk ikke er tilstrækkeligt kontrolleret ved den lavere dosis.

Næsten maksimal antihypertensiv virkning opnås efter 2 uger. Maksimal virkning opnås efter 4 uger.

Hvis blodtrykket ikke er tilstrækkeligt kontrolleret med Ipreziv alene, kan der opnås yderligere blodtryksreduktion, når Ipreziv administreres i kombination med andre antihypertensiva, herunder diuretika (såsom chlortalidon og hydrochlorthiazid) og calciumkanalblokkere (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

Særlige patientgrupper

Ældre (65 år og derover)

Det er ikke nødvendigt at justere initialdosis af Ipreziv hos ældre patienter (se pkt. 5.2), selvom det kan overvejes at give 20 mg som startdosis til de noget ældre patienter (≥ 75 år), der kan have risiko for hypotension.

Nedsat nyrefunktion

Der bør udvises forsigtighed hos hypertensive patienter med svært nedsat nyrefunktion og terminal nyresygdom, da der ikke er erfaring med brug af Ipreziv til disse patienter (se pkt. 4.4 og 5.2).

Hæmodialyse fjerner ikke azilsartan fra den systemiske cirkulation.

Det er ikke nødvendigt at justere dosis til patienter med mild eller moderat nedsat nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion

Ipreziv er ikke blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion, og derfor bør Ipreziv ikke anvendes hos denne patientgruppe (se pkt. 4.2 og 5.2).

Da der er begrænset erfaring med brug af Ipreziv til patienter med mild eller moderat nedsat leverfunktion, anbefales tæt monitorering, og det bør overvejes at give 20 mg som startdosis (se pkt. 5.2).

Nedsat intravaskulær volumen

Ipreziv bør initieres under tæt lægelig overvågning hos patienter med muligt nedsat intravaskulært volumen eller saltmangel (f.eks. patienter med opkastninger, diarré, eller patienter, som har taget høje doser diuretika). Det kan overvejes at give 20 mg som startdosis (se pkt. 4.4).

Hjertesvigt

Der bør udvises forsigtighed hos hypertensive patienter med kongestivt hjertesvigt, da der ikke er erfaring med brug af Ipreziv til disse patienter (se pkt. 4.4).

Negroide population

Der er ikke behov for dosisjustering hos den negroide population, selvom der er observeret mindre blodtryks-sænkende virkning hos denne population sammenlignet med den ikke-negroide population (se pkt. 5.1). Dette har generelt været tilfældet for andre angiotensin II-receptor- (AT₁) antagonist og angiotensin-konverterende enzyminhibitorer. Der kan, som følge heraf, hyppigere være behov for optitrering af Ipreziv samt samtidig behandling ved blodtrykskontrol hos negroide patienter.

Pædiatrisk population

Iprezivs sikkerhed og virkning hos børn og unge i alderen 0 til < 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Indgivelsesmåde

Ipreziv er til oral brug og kan tages med eller uden mad (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.
- 2. og 3. trimester af graviditeten (se pkt. 4.4 og 4.6).
- Samtidig brug af Ipreziv og lægemidler indeholdende aliskiren er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion (GFR < 60 ml/min/1,73m²) (se pkt 4.5 og 5.1).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Aktiveret renin-angiotensin-aldosteronsystem

Hos patienter, hvis vaskulære tonus og nyrefunktion overvejende afhænger af aktiviteten af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (f.eks. patienter med kongestivt hjertesvigt, svært nedsat nyrefunktion eller nyrearteriestenose), har behandling med lægemidler, som påvirker dette system, såsom angiotensin-konverterende enzyminhibitorer og angiotensin II-receptorantagonister, været forbundet med akut hypotension, azotæmi, oliguri eller i sjældne tilfælde med akut nyresvigt. Risikoen for tilsvarende virkninger med Ipreziv kan ikke udelukkes.

Der bør udvises forsigtighed hos hypertensive patienter med svært nedsat nyrefunktion, kongestivt hjertesvigt eller nyrearteriestenose, da der ikke er erfaring med brug af Ipreziv til disse patienter (se pkt. 4.2 og 5.2).

Kraftigt blodtryksfald hos patienter med iskæmisk kardiomyopati eller iskæmisk cerebrovaskulær sygdom kan resultere i myokardieinfarkt eller apopleksi.

Dobbelt hæmning af renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)

Der er tegn på, at samtidig brug af ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren øger risikoen for hypotension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt). Dobbelt hæmning af RAAS ved kombination af ACE-hæmmere med angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren frarådes derfor (se pkt. 4.5 og 5.1).

Hvis dobbelt hæmmende behandling anses for absolut nødvendig, bør dette kun ske under supervision af en speciallæge og under tæt monitorering af patientens nyrefunktion, elektrolytter og blodtryk.

ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister bør ikke anvendes samtidigt hos patienter med diabetisk nefropati.

Nyretransplantation

Der er på nuværende tidspunkt ingen erfaring med anvendelse af Ipreziv til patienter, der for nylig har fået foretaget en nyretransplantation.

Nedsat leverfunktion

Ipreziv er ikke blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion, og derfor bør Ipreziv ikke anvendes hos denne patientgruppe (se pkt. 4.2 og 5.2).

Hypotension hos volumen- og/eller saltdepleterede patienter

Hos patienter med markant volumen- og saltdepletering (f.eks. patienter med opkastninger, diarré, eller patienter, som har taget høje doser diuretika), kan der forekomme symptomatisk hypotension efter initiering af behandling med Ipreziv. Hypovolæmi bør korrigeres før behandling med Ipreziv, eller behandlingen bør starte under tæt lægelig overvågning. Det kan overvejes at give 20 mg som startdosis.

Primær hyperaldosteronisme

Patienter med primær hyperaldosteronisme vil normalt ikke respondere på antihypertensiva, som virker ved at hæmme renin-angiotensin-systemet. Derfor bør Ipreziv ikke anvendes til disse patienter.

Hyperkaliæmi

Baseret på erfaringen med brug af andre lægemidler, der påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet, kan samtidig anvendelse af Ipreziv med kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud, salterstatninger indeholdende kalium eller andre lægemidler, der kan øge kaliumniveauet (f.eks. heparin) medføre stigninger i serumkalium hos hypertensive patienter (se pkt. 4.5). Hos ældre patienter, patienter med nedsat nyrefunktion, diabetiske patienter og/eller patienter med andre komorbiditeter, er risikoen for hyperkalæmi, der kan være fatal, forhøjet. Der bør foretages passende monitorering af kalium.

Aorta- og mitralklapstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Der skal udvises ekstra forsigtighed hos patienter med aorta- eller mitralklapstenose eller hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati.

Graviditet

Angiotensin II-receptorantagonister bør ikke anvendes under graviditet. Patienter, som planlægger graviditet, bør skifte til en alternativ antihypertensiv behandling, der er sikker at anvende for gravide, medmindre den fortsatte behandling med angiotensin II-receptorantagonist er påkrævet. I tilfælde af konstateret graviditet skal behandling med angiotensin II-receptorantagonister straks seponeres, og alternativ behandling påbegyndes (se pkt. 4.3 og 4.6).

Lithium

Som for andre angiotensin II-receptorantagonister frarådes kombinationen af lithium og Ipreziv (se pkt. 4.5).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Samtidig anvendelse kontraindiceret

Aliskiren

Samtidig anvendelse af azilsartan medoxomil og aliskiren er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$) og frarådes hos andre patienter (se pkt. 4.3 og 4.4).

Samtidig anvendelse frarådes

Lithium

Der er rapporteret reversible stigninger i serum-lithiumkoncentrationerne samt toksicitet ved samtidig anvendelse af lithium og angiotensin-konverterende enzyminhibitorer. En tilsvarende virkning kan forekomme med angiotensin II-receptorantagonister. Denne kombination frarådes på grund af manglende erfaring med samtidig anvendelse af azilsartan medoxomil og lithium. Såfremt denne kombination skønnes nødvendig, tilrådes tæt monitorering af serum-lithiumniveauet.

Forsigtighed bør udvises ved samtidig anvendelse

Nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler (NSAID), inklusive selektive COX-2 hæmmere, acetylsalicylsyre > 3 g/dag) og nonselektive NSAID

Når angiotensin II-receptorantagonister administreres samtidig med NSAID (f.eks. selektive COX-2 hæmmere, acetylsalicylsyre (> 3 g/dag) og nonselektive NSAID), kan den antihypertensive virkning svækkes. Ydermere kan samtidig brug af angiotensin II-receptorantagonister og NSAID medføre øget risiko for svækkelse af nyrefunktionen samt øgning af serumkalium. Det tilrådes derfor at sørge for adækvat hydrering samt monitorering af nyrefunktionen, når behandlingen initieres.

Kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud, salterstatninger indeholdende kalium og andre stoffer, der kan øge kaliumniveauet

Samtidig brug af kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud, salterstatninger, der indeholder kalium, eller andre lægemidler (f.eks. heparin) kan øge kaliumniveauet. Der bør foretages passende monitorering af serumkalium (se pkt. 4.4).

Supplerende oplysninger

Der er ikke rapporteret signifikante interaktioner i studier med azilsartan medoxomil eller azilsartan administreret sammen med amlodipin, antacider, chlortalidon, digoxin, fluconazol, glyburid, ketoconazol, metformin og warfarin.

Azilsartan medoxomil hydrolyseres hurtigt af esteraser til den aktive del af azilsartan i mave-tarmkanalen og/eller under optagelsen af medicin (se pkt. 5.2). *In vitro*-studier indikerede, at interaktioner baseret på hæmning af esterase er usandsynlige.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

I 1. trimester kan behandling med angiotensin II-receptorantagonister ikke anbefales (se pkt. 4.4).
I 2. og 3. trimester er behandling med angiotensin II-receptorantagonister kontraindiceret (se pkt. 4.3 og 4.4).

Der foreligger ingen data om brugen af Ipreziv hos gravide kvinder. Dyreforsøg har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Ud fra de epidemiologiske data, kan man ikke konkludere, at behandling med angiotensin-konverterende enzyminhibitorer i 1. trimester medfører en risiko for teratogenicitet. Det kan dog ikke udelukkes, at der er en lille risiko. Selvom der ikke findes kontrollerede epidemiologiske data for angiotensin II-receptorantagonister, kan der være en lignende risiko for denne lægemiddelklasse. Patienter, som planlægger graviditet, bør skifte til alternativ antihypertensiv behandling, der er sikker at anvende for gravide, med mindre fortsat behandling med angiotensin II-receptorantagonister er påkrævet. I tilfælde af graviditet bør behandling med angiotensin II-receptorantagonister straks seponeres, og alternativ behandling påbegyndes.

Behandling i 2. og 3. trimester med angiotensin II-receptorantagonister kan medføre human føtotoxicitet (nedsat nyrefunktion, oligohydramnios, forsinkelse af knogledannelsen i kraniet) og neonatal toksicitet (nyresvigt, hypotension, hyperkaliæmi) (se pkt. 5.3).

Hvis angiotensin II-receptorantagonister har været anvendt efter start af 2. trimester, bør nyrefunktionen og kraniet kontrolleres ved hjælp af ultralyd.

Spædbørn, hvis mødre har anvendt angiotensin II-receptorantagonister, bør observeres nøje for hypertension (se pkt. 4.3 og 4.4).

Amning

Det frarådes at anvende Ipreziv ved amning, idet der ikke findes tilgængelige data vedrørende brug af Ipreziv ved amning. Som alternativ anbefales behandlingsregimer med bedre etablerede sikkerhedsprofiler ved amning, specielt ved amning af nyfødte og præmature spædbørn.

Fertilitet

Der er ingen tilgængelige data om virkningen af Ipreziv på den humane fertilitet. Non-kliniske studier viser, at azilsartan ikke synes at påvirke fertiliteten hos han- eller hunrotter (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Baseret på azilsartan medoxomils farmakodynamiske egenskaber kan det forventes, at azilsartan medoxomil vil have ubetydelig indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Man skal dog være opmærksom på, at der ved antihypertensiv behandling kan forekomme lejlighedsvis svimmelhed eller træthed.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Ipreziv i doser à 20, 40 eller 80 mg er blevet undersøgt for sikkerhed i kliniske studier hos patienter behandlet i op til 56 uger. I disse kliniske studier var bivirkningerne forbundet med behandling med Ipreziv overvejende milde eller moderate, med en generel forekomst svarende til forekomsten for placebo. Den mest almindelige bivirkning var svimmelhed. Incidensen af bivirkninger med Ipreziv var ikke påvirket af køn, alder eller race.

Liste over bivirkninger i tabelform

Bivirkninger baseret på sammenfattede data (40 mg og 80 mg doser) er angivet i nedenstående tabel i henhold til systemorganklasse og foretrukne termer.

Bivirkningerne er opdelt efter frekvens ud fra følgende konvention: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), herunder isolerede indberetninger. Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først. I et placebokontrolleret studie blev der indberettet samme hyppighed af bivirkninger ved Ipreziv 20 mg dosis, som ved doser på 40 mg og 80 mg.

Systemorganklasse	Frekvens	Bivirkning
Nervesystemet	Almindelig	Svimmelhed
Vaskulære sygdomme	Ikke almindelig	Hypotension
Mave-tarm-kanalen	Almindelig	Diarré
	Ikke almindelig	Kvalme
Hud og subkutane væv	Ikke almindelig	Udslæt, pruritus
	Sjælden	Angioødem
Knogler, led, muskler og bindevæv	Ikke almindelig	Muskelspasmer
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Ikke almindelig	Træthed Perifert ødem
Undersøgelser	Almindelig	Forhøjet blodkreatininfosfokinase
	Ikke almindelig	Forhøjet blodkreatinin Forhøjet urinsyre i blodet/hyperurikæmi

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Når Ipreziv blev administreret samtidig med chlortalidon, forhøjedes frekvensen af blodkreatinin, og frekvensen af hypotension blev forhøjet fra ikke almindelig til almindelig.

Når Ipreziv blev administreret samtidig med amlodipin, blev frekvensen af perifere ødemer forhøjet fra ikke almindelig til almindelig, men frekvensen var lavere end for amlodipin alene.

Undersøgelser

Serumkreatinin

Incidensen af forhøjet serumkreatinin efter behandling med Ipreziv svarede til placebo i de randomiserede, placebokontrollerede monoterapistudier. Samtidig administration af Ipreziv med diuretika, såsom chlortalidon, resulterede i en større forekomst af kreatininforhøjelser, hvilket er en observation, der stemmer overens med observationen for andre angiotensin II-receptorantagonister og angiotensin-konverterende enzyminhibitorer. Stigningerne i serum-kreatinin var forbundet med en større blodtryksreduktion ved samtidig administration af Ipreziv og diuretika sammenlignet med administration af et enkelt lægemiddel alene. Mange af disse forhøjelser var forbigående eller ikke-progressive, mens patienterne fortsat modtog behandling. Efter seponering af behandlingen var den overvejende del af forhøjelserne, der ikke var forsvundet under behandlingen, reversible, og kreatininniveauet for størstedelen af patienterne vendte tilbage til baseline- eller næsten til baselineniveauet.

Urinsyre

Der blev observeret en lille gennemsnitlig stigning af urinsyre i serum med Ipreziv (10,8 µmol/l) sammenlignet med placebo (4,3 µmol/l).

Hæmoglobin og hæmatokrit

Det blev observeret små fald i hæmoglobin og hæmatokritværdier (gennemsnitligt fald på henholdsvis ca. 3 g/l og 1 volumenprocent) i placebokontrollerede monoterapistudier. Denne virkning er også set med andre inhibitorer af renin-angiotensin-aldosteronsystemet.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

Ud fra farmakologiske betragtninger vil de sandsynlige tegn på en overdosering være symptomatisk hypotension og svimmelhed. I kontrollerede, kliniske studier med raske personer blev daglige doser på op til 320 mg Ipreziv administreret i 7 dage og var veltolererede.

Behandling

Hvis der skulle opstå symptomatisk hypotension, skal der iværksættes understøttende behandling, og de vitale tegn skal monitoreres.

Azilsartan kan ikke fjernes ved dialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Angiotensin II-antagonist, almindelig
ATC-kode: C09CA09

Virkningsmekanisme og farmakodynamisk virkning

Azilsartan medoxomil er et oralt aktivt prodrug, der hurtigt omdannes til den aktive del, azilsartan, som selektivt antagoniserer virkningerne af angiotensin II ved at blokere bindingen heraf til AT₁-receptoren i mange vævstyper (se pkt. 5.2). Angiotensin II er det primære pressorstof af renin-angiotensinsystemet med virkninger, der omfatter vasokonstriktion, stimulering af syntese og frigivelse af aldosteron, hjertestimulering og renal reabsorption af natrium.

Blokering af AT₁-receptoren hæmmer reguleringen af angiotensin IIs negative feedback på reninsekretionen, men de resulterende stigninger i plasmareninaktiviteten og det cirkulerende angiotensin II-niveau overvinde ikke azilsartans antihypertensive virkning.

Essentiell hypertension

I syv dobbeltblinde, kontrollerede studier blev i alt 5941 patienter vurderet (3672 fik Ipreziv, 801 fik placebo og 1468 fik en aktiv komparator). 51 % af patienterne var mænd og 26 % var 65 år eller ældre (5 % ≥ 75 år); 67 % var hvide og 19 % var negroide.

Ipreziv blev sammenlignet med placebo og aktive komparatorer i to randomiserede, dobbeltblinde 6-ugers studier. Blodtryksreduktionerne sammenlignet med placebo baseret på 24-timers gennemsnitligt blodtryk ved ambulant blodtryksmåling (ABPM) og kliniske blodtryksmålinger for begge studier er vist i tabellen nedenfor.

Ipreziv 80 mg resulterede endvidere i signifikant større reduktioner i SBP end de højeste godkendte doser af olmesartan medoxomil og valsartan.

	Placebo	Ipreziv 20 mg	Ipreziv 40 mg#	Ipreziv 80 mg#	OLM-M 40 mg#	Valsartan 320 mg#
Primært endepunkt: 24-timers middel SBP: LS middel ændring fra baseline (BL) til uge 6 (mm Hg)						
Studie 1						
Ændring fra BL	-1,4	-12,2 *	-13,5 *	-14,6 *†	-12,6	-
Studie 2						
Ændring fra BL	-0,3	-	-13,4 *	-14,5 *†	-12,0	-10,2
Centralt sekundært endepunkt: KlinikSBP: LS middel ændring fra baseline (BL) til uge 6 (mm Hg) (LOCF)						
Studie 1						
Ændring fra BL	-2,1	-14,3 *	-14,5 *	-17,6 *	-14,9	-
Studie 2						
Ændring fra BL	-1,8	-	-16,4 *†	-16,7 *†	-13,2	-11,3

OLM-M = olmesartan medoxomil, LS= least squares (mindste kvadraters metode), LOCF= Last observation Carried Forward (sidste udførte observation)

* Signifikant forskel vs. placebo ved 0,05 niveau inden for rammerne af den trinvis analyse

† Signifikant forskel vs. Komparator(er) ved 0,05 niveau inden for rammerne af den trinvis analyse

Maksimal dosis opnået i studie 2. Doserne blev optitreret ved uge 2 fra 20 til 40 mg og 40 til 80 mg for Ipreziv, og 20 til 40 mg og 160 til 320 mg for henholdsvis olmesartan medoxomil og valsartan

I disse to studier omfattede klinisk vigtige og mest almindelige bivirkninger svimmelhed, hovedpine og dyslipædemi. Svimmelhed blev observeret med en hyppighed på 3,0 %, 3,3 % og 1,8 %, hovedpine med en hyppighed på 4,8 %, 5,5 % og 7,6 % og dyslipædemi med en hyppighed på 3,5 %, 2,4 % og 1,1 % for henholdsvis Ipreziv, olmesartan medoxomil og valsartan.

I studier med aktive komparatorer med enten valsartan eller ramipril blev Iprezivs antihypertensive virkning opretholdt ved langtidsbehandling. Der var en lavere forekomst af hoste med Ipreziv (1,2 %) sammenlignet med ramipril (8,2 %).

Iprezivs antihypertensive virkning viste sig inden for de 2 første uger efter dosering, med fuld opnået virkning efter 4 uger. Iprezivs blodtryksreducerende virkning blev også opretholdt over hele doseringsintervallet på 24 timer. Den placebokorrigerede *trough-to-peak* ratio for SBP og DBP var ca. 80 % eller højere.

Der blev ikke observeret rebound-hypertension efter brat ophør med Ipreziv efter 6 måneders behandling.

Der blev ikke observeret generelle forskelle i sikkerhed og virkning mellem ældre patienter og yngre patienter, men det kan ikke udelukkes, at nogle ældre er mere følsomme over for den blodtryksnænkende virkning (se pkt. 4.2). Som det også er tilfældet for andre angiotensin II-receptorantagonister og angiotensin-konverterende enzyminhibitorer, var den antihypertensive virkning lavere hos negroide patienter (normalt en population med lav-renin tilstande).

Samtidig administration af Ipreziv 40 og 80 mg med en kalciumkanalblokker (amlodipin) eller et diuretikum af thiazid-typen (chlortalidon) resulterede i yderligere blodtryksreduktion sammenlignet med de andre antihypertensiva alene. Dosisafhængige bivirkninger, herunder svimmelhed, hypotension og forhøjet serumkreatininniveau, forekom hyppigere med samtidig administration af et diuretikum sammenlignet med Ipreziv alene. Hypokaliæmi forekom mindre hyppigt sammenlignet med et diuretikum alene.

De gavnlige virkninger af Ipreziv på mortalitet og kardiovaskulær morbiditet og målorganskade kendes ikke på nuværende tidspunkt.

Påvirkning af kardial repolarisering

Der blev udført et indgående QT/QTc-studie for at vurdere Iprezivs potentiale for at forlænge QT/QTc-intervallet hos raske forsøgspersoner. Der var ikke evidens for QT/QTc-forlængelse ved en dosis på 320 mg Ipreziv.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat kravet om fremlæggelse af resultaterne af studier med Ipreziv hos en eller flere undergrupper af den pædiatriske population med hypertension (se pkt. 4.2 for information om pædiatrisk anvendelse).

Supplerende oplysninger

Kombinationen af en ACE-hæmmer og en angiotensin II-receptorantagonist er undersøgt i to store randomiserede, kontrollerede studier (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) og VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).

ONTARGET var et studie med patienter, der havde en anamnese med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sygdom, eller som havde type 2-diabetes mellitus med tegn på organpåvirkning. VA NEPHRON-D var et studie med patienter med type 2-diabetes mellitus og diabetisk nefropati.

Disse studier viste ikke signifikant bedre effekt på renal og/eller kardiovaskulære mål og mortalitet sammenlignet med monoterapi, mens en øget risiko for hyperkaliæmi, akut nyrepåvirkning og/eller forhøjet blodtryk observeredes. På baggrund af de fælles farmakodynamiske egenskaber er disse resultater også relevante for andre ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister.

ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister bør derfor ikke anvendes samtidigt hos patienter med diabetisk nefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var et studie, der skulle undersøge fordelene ved at tilføje aliskiren til standardbehandling med en ACE-hæmmer eller en angiotensin II-receptorantagonist hos patienter med type 2-diabetes mellitus og kronisk nyresygdom, kardiovaskulær sygdom eller begge. Dette studie blev afsluttet tidligt pga. en øget risiko for bivirkninger. Både kardiovaskulære dødsfald og apopleksi var numerisk hyppigere forekommende i aliskiren-gruppen end i placebogruppen, og bivirkninger og relevante alvorlige bivirkninger (såsom hyperkaliæmi, hypotension og nedsat nyrefunktion) blev rapporteret hyppigere i aliskiren-gruppen end i placebogruppen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Efter oral administration hydrolyseres azilsartan medoxomil hurtigt til den aktive del azilsartan i mave-tarm-kanalen og/eller under absorption. Baseret på *in vitro*-studier, er carboxymethylenbutenolidase involveret i hydrolysen i tarmen og leveren. Derudover er plasmaesteraser involveret i hydrolysen af azilsartan medoxomil til azilsartan.

Absorption

Azilsartan medoxomils estimerede absolutte orale biotilgængelighed baseret på plasmaniveauet af azilsartan er ca. 60 %. Efter oral administration af azilsartan medoxomil nås azilsartans peak-plasmakonzentration (C_{max}) inden for 1,5 til 3 timer. Føde påvirker ikke azilsartans biotilgængelighed (se pkt. 4.2).

Fordeling

Azilsartans fordelingsvolumen er ca. 16 liter. Azilsartan er i høj grad bundet til plasmaproteiner (> 99 %), hovedsagelig til serumalbumin. Proteinbindingen er konstant når plasmakonzentrationen af azilsartan er noget over det niveau, der blev opnået med de anbefalede doser.

Biotransformation

Azilsartan metaboliseres til to primære metabolitter. Den største metabolit i plasma dannes ved O-dealkylering, denne kaldes metabolit M-II, og den mindste metabolit dannes ved decarboxylering, denne kaldes metabolit M-I. Systemisk eksponering for de større og mindre metabolitter hos mennesker var henholdsvis ca. 50 % og mindre end 1 % for eksponeringen af azilsartan. M-I og M-II bidrager ikke til Iprezivs farmakologiske aktivitet. Det største enzym, der er ansvarligt for metabolisme af azilsartan, er CYP2C9.

Eliminering

Efter en oral dosis på ¹⁴C-mærket azilsartan medoxomil blev ca. 55 % af radioaktiviteten genfundet i fæces og ca. 42 % i urinen. 15 % af dosen blev udskilt i urinen som azilsartan.

Eliminationshalveringstiden for azilsartan er ca. 11 timer og renal clearance er ca. 2,3 ml/min.

Azilsartans steady-stateniveau opnås inden for 5 dage og der forekommer ingen ophobning i plasma ved gentagne dosering 1 gang dagligt.

Linearitet/ikke-linearitet

Dosisproportionaliteten ved eksponering blev fastslået for azilsartan i doseringsintervallet af azilsartan medoxomil fra 20 mg til 320 mg efter en enkelt- dosering eller efter flere doseringer.

Karakteristika hos specifikke patientgrupper

Pædiatrisk population

Azilsartans farmakokinetik er ikke undersøgt hos børn under 18 år.

Ældre

Azilsartans farmakokinetik adskiller sig ikke signifikant mellem yngre (aldersinterval 18-45 år) og ældre (aldersinterval 65-85 år) patienter.

Nedsat nyrefunktion

Hos patienter med mild, moderat og svært nedsat nyrefunktion var den totale azilsartaneksponering (AUC) forøget med +30 %, +25 % og +95 %. Der blev ikke observeret en stigning (+5 %) hos patienter med terminal nyresygdom, der havde været i dialyse. Der er imidlertid ingen klinisk erfaring med patienter med svært nedsat nyrefunktion og terminal nyresygdom (se pkt. 4.2). Hæmodialyse fjerner ikke azilsartan fra den systemiske cirkulation.

Nedsat leverfunktion

Administration af Ipreziv op til 5 dage hos patienter med mild (Child-Pugh A) eller moderat (Child-Pugh B) nedsat leverfunktion resulterede i en let stigning i azilsartaneksponering (AUC steg med 1,3 til 1,6 gange, se pkt. 4.2). Ipreziv er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion.

Køn

Der er ikke en signifikant forskel i azilsartans farmakokinetik hos mænd og kvinder. Der er ikke behov for dosisjustering på baggrund af køn.

Race

Der er ikke en signifikant forskel i azilsartans farmakokinetik mellem negroide og ikke-negroide populationer. Der er ikke behov for dosisjustering på baggrund af race.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Azilsartan medoxomil og M-II, den største humane metabolit, blev undersøgt for toksicitet ved gentagne doser, reproduktionstoksicitet, mutagenicitet og carcinogenicitet i prækliniske sikkerhedsstudier.

I toksicitetsstudier med gentagne doser i normotensive dyr, frembringer eksponering, som kan sammenlignes med eksponeringen i det kliniske, terapeutiske interval, reduktion af de røde

blodlegemer, ændringer i nyre- og leverhæmodynamik, såvel som forhøjet serumkalium. Disse virkninger, der blev forebygget ved hjælp af oral saltvandstilskud, har ingen klinisk signifikans for behandlingen af hypertension.

I rotter og hunde blev der observeret forhøjet plasmareninaktivitet og hypertrofi/hyperplasi af de juxtaglomerulære nyreceller. Disse ændringer, der også er en klassevirkning for angiotensin-konverterende enzyminhibitorer og andre angiotensin II-receptorantagonister, forekommer ikke at have klinisk signifikans.

Azilsartan og M-II krydsede placenta og blev fundet i fostrene hos drægtige rotter og blev udskilt i mælken hos diegivende rotter. Der sås ingen påvirkning af fertiliteten hos han- eller hunrotter i reproduktionsstudier. Der er ikke evidens for en teratogen effekt, men dyrestudier viste en potentiel risiko i forhold til den postnatale udvikling af afkommet, såsom lav legemsvægt, lettere forsinket fysisk udvikling (forsinket gennembrud af gnavertænder, frigørelse af det ydre øre, åbning af øjne) og højere mortalitet.

Azilsartan og M-II viste ingen tegn på mutagenicitet og relevant klastogen aktivitet *in vitro*- studier og ingen tegn på carcinogenicitet i rotter og mus.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Mannitol (E 421)
Fumarsyre (E 297)
Natriumhydroxid
Hydroxypropylcellulose (E 463)
Croscarmellosennatrium
Cellulose, mikrokrySTALLINSK (E 460)
Magnesiumstearat (E 572)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den original pakning for at beskytte mod lys og fugt.
Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Æsker med aluminiumblisterpakninger og tørremiddel.

Pakningsstørrelser:
En blisterpakning indeholder enten 14 eller 15 tabletter.

14, 28, 30, 56, 90 eller 98 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS NUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

7. december 2011

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om Ipreziv findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ipreziv 40 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 40 mg azilsartan medoxomil (som kalium).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Tablet.

Hvide til næsten hvide, runde tabletter, 7,6 mm i diameter, præget med "ASL" på den ene side og "40" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Ipreziv er indiceret til behandling af essentiel hypertension hos voksne.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosering

Den anbefalede startdosis er 40 mg én gang dagligt. Dosis kan øges til maksimalt 80 mg én gang dagligt til patienter, hvis blodtryk ikke er tilstrækkeligt kontrolleret ved den lavere dosis.

Næsten maksimal antihypertensiv virkning opnås efter 2 uger. Maksimal virkning opnås efter 4 uger.

Hvis blodtrykket ikke er tilstrækkeligt kontrolleret med Ipreziv alene, kan der opnås yderligere blodtryksreduktion, når Ipreziv administreres i kombination med andre antihypertensiva, herunder diuretika (såsom chlortalidon og hydrochlorthiazid) og calciumkanalblokkere (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

Særlige patientgrupper

Ældre (65 år og derover)

Det er ikke nødvendigt at justere initialdosis af Ipreziv hos ældre patienter (se pkt. 5.2), selvom det kan overvejes at give 20 mg som startdosis til de noget ældre patienter (≥ 75 år), der kan have risiko for hypotension.

Nedsat nyrefunktion

Der bør udvises forsigtighed hos hypertensive patienter med svært nedsat nyrefunktion og terminal nyresygdom, da der ikke er erfaring med brug af Ipreziv til disse patienter (se pkt. 4.4 og 5.2).

Hæmodialyse fjerner ikke azilsartan fra den systemiske cirkulation.

Det er ikke nødvendigt at justere dosis til patienter med mild eller moderat nedsat nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion

Ipreziv er ikke blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion, og derfor bør Ipreziv ikke anvendes hos denne patientgruppe (se pkt. 4.2 og 5.2).

Da der er begrænset erfaring med brug af Ipreziv til patienter med mild eller moderat nedsat leverfunktion, anbefales tæt monitorering, og det bør overvejes at give 20 mg som startdosis (se pkt. 5.2).

Nedsat intravaskulær volumen

Ipreziv bør initieres under tæt lægelig overvågning hos patienter med muligt nedsat intravaskulært volumen eller saltmangel (f.eks. patienter med opkastninger, diarré, eller patienter, som har taget høje doser diuretika). Det kan overvejes at give 20 mg som startdosis (se pkt. 4.4).

Hjertesvigt

Der bør udvises forsigtighed hos hypertensive patienter med kongestivt hjertesvigt, da der ikke er erfaring med brug af Ipreziv til disse patienter (se pkt. 4.4).

Negroide population

Der er ikke behov for dosisjustering hos den negroide population, selvom der er observeret mindre blodtryks-sænkende virkning hos denne population sammenlignet med den ikke-negroide population (se pkt. 5.1). Dette har generelt været tilfældet for andre angiotensin II-receptor- (AT₁) antagonist og angiotensin-konverterende enzyminhibitorer. Der kan, som følge heraf, hyppigere være behov for optitrering af Ipreziv samt samtidig behandling ved blodtrykskontrol hos negroide patienter.

Pædiatrisk population

Iprezivs sikkerhed og virkning hos børn og unge i alderen 0 til < 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Indgivelsesmåde

Ipreziv er til oral brug og kan tages med eller uden mad (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.
- 2. og 3. trimester af graviditeten (se pkt. 4.4 og 4.6).
- Samtidig brug af Ipreziv og lægemidler indeholdende aliskiren er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$) (se pkt. 4.5 og 5.1).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Aktiveret renin-angiotensin-aldosteronsystem

Hos patienter, hvis vaskulære tonus og nyrefunktion overvejende afhænger af aktiviteten af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (f.eks. patienter med kongestivt hjertesvigt, svært nedsat nyrefunktion eller nyrearteriestenose), har behandling med lægemidler, som påvirker dette system, såsom angiotensin-konverterende enzyminhibitorer og angiotensin II-receptorantagonister, været forbundet med akut hypotension, azotæmi, oliguri eller i sjældne tilfælde med akut nyresvigt. Risikoen for tilsvarende virkninger med Ipreziv kan ikke udelukkes.

Der bør udvises forsigtighed hos hypertensive patienter med svært nedsat nyrefunktion, kongestivt hjertesvigt eller nyrearteriestenose, da der ikke er erfaring med brug af Ipreziv til disse patienter (se pkt. 4.2 og 5.2).

Kraftigt blodtryksfald hos patienter med iskæmisk kardiomyopati eller iskæmisk cerebrovaskulær sygdom kan resultere i myokardieinfarkt eller apopleksi.

Dobbelt hæmning af renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)

Der er tegn på, at samtidig brug af ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren øger risikoen for hypotension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt). Dobbelt hæmning af RAAS ved kombination af ACE-hæmmere med angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren frarådes derfor (se pkt. 4.5 og 5.1).

Hvis dobbelt hæmmende behandling anses for absolut nødvendig, bør dette kun ske under supervision af en speciallæge og under tæt monitorering af patientens nyrefunktion, elektrolytter og blodtryk.

ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister bør ikke anvendes samtidigt hos patienter med diabetisk nefropati.

Nyretransplantation

Der er på nuværende tidspunkt ingen erfaring med anvendelse af Ipreziv til patienter, der for nylig har fået foretaget en nyretransplantation.

Nedsat leverfunktion

Ipreziv er ikke blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion, og derfor bør Ipreziv ikke anvendes hos denne patientgruppe (se pkt. 4.2 og 5.2).

Hypotension hos volumen- og/eller saltdepleterede patienter

Hos patienter med markant volumen- og saltdepletering (f.eks. patienter med opkastninger, diarré, eller patienter, som har taget høje doser diuretika), kan der forekomme symptomatisk hypotension efter initiering af behandling med Ipreziv. Hypovolæmi bør korrigeres før behandling med Ipreziv, eller behandlingen bør starte under tæt lægelig overvågning. Det kan overvejes at give 20 mg som startdosis.

Primær hyperaldosteronisme

Patienter med primær hyperaldosteronisme vil normalt ikke respondere på antihypertensiva, som virker ved at hæmme renin-angiotensin-systemet. Derfor bør Ipreziv ikke anvendes til disse patienter.

Hyperkaliæmi

Baseret på erfaringen med brug af andre lægemidler, der påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet, kan samtidig anvendelse af Ipreziv med kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud, salterstatninger indeholdende kalium eller andre lægemidler, der kan øge kaliumniveauet (f.eks. heparin) medføre stigninger i serumkalium hos hypertensive patienter (se pkt. 4.5). Hos ældre patienter, patienter med nedsat nyrefunktion, diabetiske patienter og/eller patienter med andre komorbiditeter, er risikoen for hyperkalæmi, der kan være fatal, forhøjet. Der bør foretages passende monitorering af kalium.

Aorta- og mitralklapstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Der skal udvises ekstra forsigtighed hos patienter med aorta- eller mitralklapstenose eller hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati.

Graviditet

Angiotensin II-receptorantagonister bør ikke anvendes under graviditet. Patienter, som planlægger graviditet, bør skifte til en alternativ antihypertensiv behandling, der er sikker at anvende for gravide, medmindre den fortsatte behandling med angiotensin II-receptorantagonist er påkrævet. I tilfælde af konstateret graviditet skal behandling med angiotensin II-receptorantagonister straks seponeres, og alternativ behandling påbegyndes (se pkt. 4.3 og 4.6).

Lithium

Som for andre angiotensin II-receptorantagonister frarådes kombinationen af lithium og Ipreziv (se pkt. 4.5).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Samtidig anvendelse frarådes

Lithium

Der er rapporteret reversible stigninger i serum-lithiumkoncentrationerne samt toksicitet ved samtidig anvendelse af lithium og angiotensin-konverterende enzyminhibitorer. En tilsvarende virkning kan forekomme med angiotensin II-receptorantagonister. Denne kombination frarådes på grund af manglende erfaring med samtidig anvendelse af azilsartan medoxomil og lithium. Såfremt denne kombination skønnes nødvendig, tilrådes tæt monitorering af serum-lithiumniveauet.

Forsigtighed bør udvises ved samtidig anvendelse

Nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler (NSAID), inklusive selektive COX-2 hæmmere, acetylsalicylsyre > 3 g/dag) og nonselektive NSAID

Når angiotensin II-receptorantagonister administreres samtidig med NSAID (f.eks. selektive COX-2 hæmmere, acetylsalicylsyre (> 3 g/dag) og nonselektive NSAID), kan den antihypertensive virkning svækkes. Ydermere kan samtidig brug af angiotensin II-receptorantagonister og NSAID medføre øget risiko for svækkelse af nyrefunktionen samt øgning af serumkalium. Det tilrådes derfor at sørge for adækvat hydrering samt monitorering af nyrefunktionen, når behandlingen initieres.

Kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud, salterstatninger indeholdende kalium og andre stoffer, der kan øge kaliumniveauet

Samtidig brug af kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud, salterstatninger, der indeholder kalium, eller andre lægemidler (f.eks. heparin) kan øge kaliumniveauet. Der bør foretages passende monitorering af serumkalium (se pkt. 4.4).

Supplerende oplysninger

Data fra kliniske studier har vist, at dobbelthæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) gennem kombinationsbehandling med ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren, er forbundet med en højere hyppighed af bivirkninger som hypotension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt) sammenlignet med brug af et enkelt RAAS-virkende lægemiddel (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Der er ikke rapporteret signifikante interaktioner i studier med azilsartan medoxomil eller azilsartan administreret sammen med amlodipin, antacider, chlortalidon, digoxin, fluconazol, glyburid, ketoconazol, metformin og warfarin.

Azilsartan medoxomil hydrolyseres hurtigt af esteraser til den aktive del af azilsartan i mave-tarmkanalen og/eller under optagelsen af medicin (se pkt. 5.2). *In vitro*-studier indikerede, at interaktioner baseret på hæmning af esterase er usandsynlige.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

I 1. trimester kan behandling med angiotensin II-receptorantagonister ikke anbefales (se pkt. 4.4).
I 2. og 3. trimester er behandling med angiotensin II-receptorantagonister kontraindiceret (se pkt. 4.3 og 4.4).

Der foreligger ingen data om brugen af Ipreziv hos gravide kvinder. Dyreforsøg har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Ud fra de epidemiologiske data, kan man ikke konkludere, at behandling med angiotensin-konverterende enzyminhibitorer i 1. trimester medfører en risiko for teratogenicitet. Det kan dog ikke udelukkes, at der er en lille risiko. Selvom der ikke findes kontrollerede epidemiologiske data for angiotensin II-receptorantagonister, kan der være en lignende risiko for denne lægemiddelklasse. Patienter, som planlægger graviditet, bør skifte til alternativ antihypertensiv behandling, der er sikker at anvende for gravide, med mindre fortsat behandling med angiotensin II-receptorantagonister er påkrævet. I tilfælde af graviditet bør behandling med angiotensin II-receptorantagonister straks seponeres, og alternativ behandling påbegyndes.

Behandling i 2. og 3. trimester med angiotensin II-receptorantagonister kan medføre human føtotoxicitet (nedsat nyrefunktion, oligohydramnios, forsinkelse af knogledannelsen i kraniet) og neonatal toksicitet (nyresvigt, hypotension, hyperkaliæmi) (se pkt. 5.3).

Hvis angiotensin II-receptorantagonister har været anvendt efter start af 2. trimester, bør nyrefunktionen og kraniet kontrolleres ved hjælp af ultralyd.

Spædbørn, hvis mødre har anvendt angiotensin II-receptorantagonister, bør observeres nøje for hypertension (se pkt. 4.3 og 4.4).

Amning

Det frarådes at anvende Ipreziv ved amning, idet der ikke findes tilgængelige data vedrørende brug af Ipreziv ved amning. Som alternativ anbefales behandlingsregimer med bedre etablerede sikkerhedsprofiler ved amning, specielt ved amning af nyfødte og præmature spædbørn.

Fertilitet

Der er ingen tilgængelige data om virkningen af Ipreziv på den humane fertilitet. Non-kliniske studier viser, at azilsartan ikke synes at påvirke fertiliteten hos han- eller hunrotter (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Baseret på azilsartan medoxomils farmakodynamiske egenskaber kan det forventes, at azilsartan medoxomil vil have ubetydelig indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Man skal dog være opmærksom på, at der ved antihypertensiv behandling kan forekomme lejlighedsvis svimmelhed eller træthed.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Ipreziv i doser à 20, 40 eller 80 mg er blevet undersøgt for sikkerhed i kliniske studier hos patienter behandlet i op til 56 uger. I disse kliniske studier var bivirkningerne forbundet med behandling med Ipreziv overvejende milde eller moderate, med en generel forekomst svarende til forekomsten for placebo. Den mest almindelige bivirkning var svimmelhed. Incidensen af bivirkninger med Ipreziv var ikke påvirket af køn, alder eller race.

Liste over bivirkninger i tabelform

Bivirkninger baseret på sammenfattede data (40 mg og 80 mg doser) er angivet i nedenstående tabel i henhold til systemorganklasse og foretrukne termer.

Bivirkningerne er opdelt efter frekvens ud fra følgende konvention: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), herunder isolerede indberetninger. Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først. I et placebokontrolleret studie blev der indberettet samme hyppighed af bivirkninger ved Ipreziv 20 mg dosis, som ved doser på 40 mg og 80 mg.

Systemorganklasse	Frekvens	Bivirkning
Nervesystemet	Almindelig	Svimmelhed
Vaskulære sygdomme	Ikke almindelig	Hypotension
Mave-tarm-kanalen	Almindelig	Diarré
	Ikke almindelig	Kvalme
Hud og subkutane væv	Ikke almindelig	Udslæt, pruritus
	Sjælden	Angioødem
Knogler, led, muskler og bindevæv	Ikke almindelig	Muskelspasmer
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Ikke almindelig	Træthed Perifert ødem
Undersøgelser	Almindelig	Forhøjet blodkreatininfosfokinase
	Ikke almindelig	Forhøjet blodkreatinin Forhøjet urinsyre i blodet/hyperurikæmi

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Når Ipreziv blev administreret samtidig med chlortalidon, forhøjedes frekvensen af blodkreatinin, og frekvensen af hypotension blev forhøjet fra ikke almindelig til almindelig.

Når Ipreziv blev administreret samtidig med amlodipin, blev frekvensen af perifere ødemer forhøjet fra ikke almindelig til almindelig, men frekvensen var lavere end for amlodipin alene.

Undersøgelser

Serumkreatinin

Incidensen af forhøjet serumkreatinin efter behandling med Ipreziv svarede til placebo i de randomiserede, placebokontrollerede monoterapistudier. Samtidig administration af Ipreziv med diuretika, såsom chlortalidon, resulterede i en større forekomst af kreatininforhøjelser, hvilket er en observation, der stemmer overens med observationen for andre angiotensin II-receptorantagonister og angiotensin-konverterende enzyminhibitorer. Stigningerne i serum-kreatinin var forbundet med en større blodtryksreduktion ved samtidig administration af Ipreziv og diuretika sammenlignet med administration af et enkelt lægemiddel alene. Mange af disse forhøjelser var forbigående eller ikke-progressive, mens patienterne fortsat modtog behandling. Efter seponering af behandlingen var den overvejende del af forhøjelserne, der ikke var forsvundet under behandlingen, reversible, og kreatininniveauet for størstedelen af patienterne vendte tilbage til baseline- eller næsten til baselineniveauet.

Urinsyre

Der blev observeret en lille gennemsnitlig stigning af urinsyre i serum med Ipreziv (10,8 µmol/l) sammenlignet med placebo (4,3 µmol/l).

Hæmoglobin og hæmatokrit

Det blev observeret små fald i hæmoglobin og hæmatokritværdier (gennemsnitligt fald på henholdsvis ca. 3 g/l og 1 volumenprocent) i placebokontrollerede monoterapistudier. Denne virkning er også set med andre inhibitorer af renin-angiotensin-aldosteronsystemet.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

Ud fra farmakologiske betragtninger vil de sandsynlige tegn på en overdosering være symptomatisk hypotension og svimmelhed. I kontrollerede, kliniske studier med raske personer blev daglige doser på op til 320 mg Ipreziv administreret i 7 dage og var veltolererede.

Behandling

Hvis der skulle opstå symptomatisk hypotension, skal der iværksættes understøttende behandling, og de vitale tegn skal monitoreres.

Azilsartan kan ikke fjernes ved dialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Angiotensin II-antagonist, almindelig
ATC-kode: C09CA09

Virkningsmekanisme og farmakodynamisk virkning

Azilsartan medoxomil er et oralt aktivt prodrug, der hurtigt omdannes til den aktive del, azilsartan, som selektivt antagoniserer virkningerne af angiotensin II ved at blokere bindingen heraf til AT₁-receptoren i mange vævstyper (se pkt. 5.2). Angiotensin II er det primære pressorstof af renin-angiotensinsystemet med virkninger, der omfatter vasokonstriktion, stimulering af syntese og frigivelse af aldosteron, hjertestimulering og renal reabsorption af natrium.

Blokering af AT₁-receptoren hæmmer reguleringen af angiotensin IIs negative feedback på reninsekretionen, men de resulterende stigninger i plasmareninaktiviteten og det cirkulerende angiotensin II-niveau overvinde ikke azilsartans antihypertensive virkning.

Essentiell hypertension

I syv dobbeltblinde, kontrollerede studier blev i alt 5941 patienter vurderet (3672 fik Ipreziv, 801 fik placebo og 1468 fik en aktiv komparator). 51 % af patienterne var mænd og 26 % var 65 år eller ældre (5 % ≥ 75 år); 67 % var hvide og 19 % var negroide.

Ipreziv blev sammenlignet med placebo og aktive komparatorer i to randomiserede, dobbeltblinde 6-ugers studier. Blodtryksreduktionerne sammenlignet med placebo baseret på 24-timers gennemsnitligt blodtryk ved ambulant blodtryksmåling (ABPM) og kliniske blodtryksmålinger for begge studier er vist i tabellen nedenfor.

Ipreziv 80 mg resulterede endvidere i signifikant større reduktioner i SBP end de højeste godkendte doser af olmesartan medoxomil og valsartan.

	Placebo	Ipreziv 20 mg	Ipreziv 40 mg#	Ipreziv 80 mg#	OLM-M 40 mg#	Valsartan 320 mg#
Primært endepunkt: 24-timers middel SBP: LS middel ændring fra baseline (BL) til uge 6 (mm Hg)						
Studie 1						
Ændring fra BL	-1,4	-12,2 *	-13,5 *	-14,6 *†	-12,6	-
Studie 2						
Ændring fra BL	-0,3	-	-13,4 *	-14,5 *†	-12,0	-10,2
Centralt sekundært endepunkt: KlinikSBP: LS middel ændring fra baseline (BL) til uge 6 (mm Hg) (LOCF)						
Studie 1						
Ændring fra BL	-2,1	-14,3 *	-14,5 *	-17,6 *	-14,9	-
Studie 2						
Ændring fra BL	-1,8	-	-16,4 *†	-16,7 *†	-13,2	-11,3

OLM-M = olmesartan medoxomil, LS= least squares (mindste kvadraters metode), LOCF= Last observation Carried Forward (sidste udførte observation)

* Signifikant forskel vs. placebo ved 0,05 niveau inden for rammerne af den trinvis analyse

† Signifikant forskel vs. Komparator(er) ved 0,05 niveau inden for rammerne af den trinvis analyse

Maksimal dosis opnået i studie 2. Doserne blev optitreret ved uge 2 fra 20 til 40 mg og 40 til 80 mg for Ipreziv, og 20 til 40 mg og 160 til 320 mg for henholdsvis olmesartan medoxomil og valsartan

I disse to studier omfattede klinisk vigtige og mest almindelige bivirkninger svimmelhed, hovedpine og dyslipædemi. Svimmelhed blev observeret med en hyppighed på 3,0 %, 3,3 % og 1,8 %, hovedpine med en hyppighed på 4,8 %, 5,5 % og 7,6 % og dyslipædemi med en hyppighed på 3,5 %, 2,4 % og 1,1 % for henholdsvis Ipreziv, olmesartan medoxomil og valsartan.

I studier med aktive komparatorer med enten valsartan eller ramipril blev Iprezivs antihypertensive virkning opretholdt ved langtidsbehandling. Der var en lavere forekomst af hoste med Ipreziv (1,2 %) sammenlignet med ramipril (8,2 %).

Iprezivs antihypertensive virkning viste sig inden for de 2 første uger efter dosering, med fuld opnået virkning efter 4 uger. Iprezivs blodtryksreducerende virkning blev også opretholdt over hele doseringsintervallet på 24 timer. Den placebokorrigerede *trough-to-peak* ratio for SBP og DBP var ca. 80 % eller højere.

Der blev ikke observeret rebound-hypertension efter brat ophør med Ipreziv efter 6 måneders behandling.

Der blev ikke observeret generelle forskelle i sikkerhed og virkning mellem ældre patienter og yngre patienter, men det kan ikke udelukkes, at nogle ældre er mere følsomme over for den blodtryksnænkende virkning (se pkt. 4.2). Som det også er tilfældet for andre angiotensin II-receptorantagonister og angiotensin-konverterende enzyminhibitorer, var den antihypertensive virkning lavere hos negroide patienter (normalt en population med lav-renin tilstande).

Samtidig administration af Ipreziv 40 og 80 mg med en kalciumkanalblokker (amlodipin) eller et diuretikum af thiazid-typen (chlortalidon) resulterede i yderligere blodtryksreduktion sammenlignet med de andre antihypertensiva alene. Dosisafhængige bivirkninger, herunder svimmelhed, hypotension og forhøjet serumkreatininniveau, forekom hyppigere med samtidig administration af et diuretikum sammenlignet med Ipreziv alene. Hypokaliæmi forekom mindre hyppigt sammenlignet med et diuretikum alene.

De gavnlige virkninger af Ipreziv på mortalitet og kardiovaskulær morbiditet og målorganskade kendes ikke på nuværende tidspunkt.

Påvirkning af kardial repolarisering

Der blev udført et indgående QT/QTc-studie for at vurdere Iprezivs potentiale for at forlænge QT/QTc-intervallet hos raske forsøgspersoner. Der var ikke evidens for QT/QTc-forlængelse ved en dosis på 320 mg Ipreziv.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat kravet om fremlæggelse af resultaterne af studier med Ipreziv hos en eller flere undergrupper af den pædiatriske population med hypertension (se pkt. 4.2 for information om pædiatrisk anvendelse).

Supplerende oplysninger

Kombinationen af en ACE-hæmmer og en angiotensin II-receptorantagonist er undersøgt i to store randomiserede, kontrollerede studier (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) og VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).

ONTARGET var et studie med patienter, der havde en anamnese med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sygdom, eller som havde type 2-diabetes mellitus med tegn på organpåvirkning. VA NEPHRON-D var et studie med patienter med type 2-diabetes mellitus og diabetisk nefropati.

Disse studier viste ikke signifikant bedre effekt på renal og/eller kardiovaskulære mål og mortalitet sammenlignet med monoterapi, mens en øget risiko for hyperkaltæmi, akut nyrepåvirkning og/eller forhøjet blodtryk observeredes. På baggrund af de fælles farmakodynamiske egenskaber er disse resultater også relevante for andre ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister.

ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister bør derfor ikke anvendes samtidigt hos patienter med diabetisk nefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var et studie, der skulle undersøge fordelene ved at tilføje aliskiren til standardbehandling med en ACE-hæmmer eller en angiotensin II-receptorantagonist hos patienter med type 2-diabetes mellitus og kronisk nyresygdom, kardiovaskulær sygdom eller begge. Dette studie blev afsluttet tidligt pga. en øget risiko for bivirkninger. Både kardiovaskulære dødsfald og apopleksi var numerisk hyppigere forekommende i aliskiren-gruppen end i placebogruppen, og bivirkninger og relevante alvorlige bivirkninger (såsom hyperkaltæmi, hypotension og nedsat nyrefunktion) blev rapporteret hyppigere i aliskiren-gruppen end i placebogruppen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Efter oral administration hydrolyseres azilsartan medoxomil hurtigt til den aktive del azilsartan i mave-tarm-kanalen og/eller under absorption. Baseret på *in vitro*-studier, er carboxymethylenbutenolidase involveret i hydrolysen i tarmen og leveren. Derudover er plasmaesteraser involveret i hydrolysen af azilsartan medoxomil til azilsartan.

Absorption

Azilsartan medoxomils estimerede absolutte orale biotilgængelighed baseret på plasmaniveauet af azilsartan er ca. 60 %. Efter oral administration af azilsartan medoxomil nås azilsartans peak-plasmakonzentration (C_{max}) inden for 1,5 til 3 timer. Føde påvirker ikke azilsartans biotilgængelighed (se pkt. 4.2).

Fordeling

Azilsartans fordelingsvolumen er ca. 16 liter. Azilsartan er i høj grad bundet til plasmaproteiner (> 99 %), hovedsagelig til serumalbumin. Proteinbindingen er konstant når plasmakonzentrationen af azilsartan er noget over det niveau, der blev opnået med de anbefalede doser.

Biotransformation

Azilsartan metaboliseres til to primære metabolitter. Den største metabolit i plasma dannes ved O-dealkylering, denne kaldes metabolit M-II, og den mindste metabolit dannes ved decarboxylering, denne kaldes metabolit M-I. Systemisk eksponering for de større og mindre metabolitter hos mennesker var henholdsvis ca. 50 % og mindre end 1 % for eksponeringen af azilsartan. M-I og M-II bidrager ikke til Iprezivs farmakologiske aktivitet. Det største enzym, der er ansvarligt for metabolisme af azilsartan, er CYP2C9.

Eliminering

Efter en oral dosis på ^{14}C -mærket azilsartan medoxomil blev ca. 55 % af radioaktiviteten genfundet i fæces og ca. 42 % i urinen. 15 % af dosen blev udskilt i urinen som azilsartan.

Eliminationshalveringstiden for azilsartan er ca. 11 timer og renal clearance er ca. 2,3 ml/min. Azilsartans steady-stateniveau opnås inden for 5 dage og der forekommer ingen ophobning i plasma ved gentagen dosering 1 gang dagligt.

Linearitet/ikke-linearitet

Dosisproportionaliteten ved eksponering blev fastslået for azilsartan i doseringsintervallet af azilsartan medoxomil fra 20 mg til 320 mg efter en enkelt- dosering eller efter flere doseringer.

Karakteristika hos specifikke patientgrupper

Pædiatrisk population

Azilsartans farmakokinetik er ikke undersøgt hos børn under 18 år.

Ældre

Azilsartans farmakokinetik adskiller sig ikke signifikant mellem yngre (aldersinterval 18-45 år) og ældre (aldersinterval 65-85 år) patienter.

Nedsat nyrefunktion

Hos patienter med mild, moderat og svært nedsat nyrefunktion var den totale azilsartaneksponering (AUC) forøget med +30 %, +25 % og +95 %. Der blev ikke observeret en stigning (+5 %) hos patienter med terminal nyresygdom, der havde været i dialyse. Der er imidlertid ingen klinisk erfaring med patienter med svært nedsat nyrefunktion og terminal nyresygdom (se pkt. 4.2). Hæmodialyse fjerner ikke azilsartan fra den systemiske cirkulation.

Nedsat leverfunktion

Administration af Ipreziv i op til 5 dage hos patienter med mild (Child-Pugh A) eller moderat (Child-Pugh B) nedsat leverfunktion resulterede i en let stigning i azilsartaneksponering (AUC steg med 1,3 til 1,6 gange, se pkt. 4.2). Ipreziv er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion.

Køn

Der er ikke en signifikant forskel i azilsartans farmakokinetik hos mænd og kvinder. Der er ikke behov for dosisjustering på baggrund af køn.

Race

Der er ikke en signifikant forskel i azilsartans farmakokinetik mellem negroide og ikke-negroide populationer. Der er ikke behov for dosisjustering på baggrund af race.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Azilsartan medoxomil og M-II, den største humane metabolit, blev undersøgt for toksicitet ved gentagne doser, reproduktionstoksicitet, mutagenicitet og carcinogenicitet i prækliniske sikkerhedsstudier.

I toksicitetsstudier med gentagne doser i normotensive dyr, frembringer eksponering, som kan sammenlignes med eksponeringen i det kliniske, terapeutiske interval, reduktion af de røde blodlegemer, ændringer i nyre- og leverhæmodynamik, såvel som forhøjet serumkalium. Disse virkninger, der blev forebygget ved hjælp af oral saltvandstilskud, har ingen klinisk signifikans for behandlingen af hypertension.

I rotter og hunde blev der observeret forhøjet plasmareninaktivitet og hypertrofi/hyperplasi af de juxtaglomerulære nyreceller. Disse ændringer, der også er en klassevirkning for angiotensin-konverterende enzyminhibitorer og andre angiotensin II-receptorantagonister, forekommer ikke at have klinisk signifikans.

Azilsartan og M-II krydsede placenta og blev fundet i fostrene hos drægtige rotter og blev udskilt i mælken hos diegivende rotter. Der sås ingen påvirkning af fertiliteten hos han- eller hunrotter i reproduktionsstudier. Der er ikke evidens for en teratogen effekt, men dyrestudier viste en potentiel risiko i forhold til den postnatale udvikling af afkommet, såsom lav legemsvægt, lettere forsinket fysisk udvikling (forsinket gennembrud af gnavertænder, frigørelse af det ydre øre, åbning af øjne) og højere mortalitet.

Azilsartan og M-II viste ingen tegn på mutagenicitet og relevant klastogen aktivitet i *in vitro*- studier og ingen tegn på carcinogenicitet i rotter og mus.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Mannitol (E 421)
Fumarsyre (E 297)
Natriumhydroxid
Hydroxypropylcellulose (E 463)
Croscarmellosematrium
Cellulose, mikrokrySTALLINSK (E 460)
Magnesiumstearat (E 572)

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringsbetingelser

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den original pakning for at beskytte mod lys og fugt.
Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Æsker med aluminiumblisterpakninger og tørremiddel.

Pakningsstørrelser:
En blisterpakning indeholder enten 14 eller 15 tabletter.

14, 28, 30, 56, 90 eller 98 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS NUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

7. december 2011

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om Jpreziv findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside
<http://www.ema.europa.eu>

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ipreziv 80 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 80 mg azilsartan medoxomil (som kalium).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Tablet.

Hvide til næsten hvide, runde tabletter, 9,6 mm i diameter, præget med "ASL" på den ene side og "80" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Ipreziv er indiceret til behandling af essentiel hypertension hos voksne.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosering

Den anbefalede startdosis er 40 mg én gang dagligt. Dosis kan øges til maksimalt 80 mg én gang dagligt til patienter, hvis blodtryk ikke er tilstrækkeligt kontrolleret ved den lavere dosis.

Næsten maksimal antihypertensiv virkning opnås efter 2 uger. Maksimal virkning opnås efter 4 uger.

Hvis blodtrykket ikke er tilstrækkeligt kontrolleret med Ipreziv alene, kan der opnås yderligere blodtryksreduktion, når Ipreziv administreres i kombination med andre antihypertensiva, herunder diuretika (såsom chlortalidon og hydrochlorthiazid) og calciumkanalblokkere (se pkt. . 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

Særlige patientgrupper

Ældre (65 år og derover)

Det er ikke nødvendigt at justere initialdosis af Ipreziv hos ældre patienter (se pkt. 5.2), selvom det kan overvejes at give 20 mg som startdosis til de noget ældre patienter (≥ 75 år), der kan have risiko for hypotension.

Nedsat nyrefunktion

Der bør udvises forsigtighed hos hypertensive patienter med svært nedsat nyrefunktion og terminal nyresygdom, da der ikke er erfaring med brug af Ipreziv til disse patienter (se pkt. 4.4 og 5.2).

Hæmodialyse fjerner ikke azilsartan fra den systemiske cirkulation.

Det er ikke nødvendigt at justere dosis til patienter med mild eller moderat nedsat nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion

Ipreziv er ikke blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion, og derfor bør Ipreziv ikke anvendes hos denne patientgruppe (se pkt. 4.2 og 5.2).

Da der er begrænset erfaring med brug af Ipreziv til patienter med mild eller moderat nedsat leverfunktion, anbefales tæt monitorering, og det bør overvejes at give 20 mg som startdosis (se pkt. 5.2).

Nedsat intravaskulær volumen

Ipreziv bør initieres under tæt lægelig overvågning hos patienter med muligt nedsat intravaskulært volumen eller saltmangel (f.eks. patienter med opkastninger, diarré, eller patienter, som har taget høje doser diuretika). Det kan overvejes at give 20 mg som startdosis (se pkt. 4.4).

Hjertesvigt

Der bør udvises forsigtighed hos hypertensive patienter med kongestivt hjertesvigt, da der ikke er erfaring med brug af Ipreziv til disse patienter (se pkt. 4.4).

Negroide population

Der er ikke behov for dosisjustering hos den negroide population, selvom der er observeret mindre blodtryks-sænkende virkning hos denne population sammenlignet med den ikke-negroide population (se pkt. 5.1). Dette har generelt været tilfældet for andre angiotensin II-receptor- (AT₁) antagonist og angiotensin-konverterende enzyminhibitorer. Der kan, som følge heraf, hyppigere være behov for optitrering af Ipreziv samt samtidig behandling ved blodtrykskontrol hos negroide patienter.

Pædiatrisk population

Iprezivs sikkerhed og virkning hos børn og unge i alderen 0 til < 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Indgivelsesmåde

Ipreziv er til oral brug og kan tages med eller uden mad (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.
- 2. og 3. trimester af graviditeten (se pkt. 4.4 og 4.6).
- Samtidig brug af Ipreziv og lægemidler indeholdende aliskiren er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$) (se pkt. 4.5 og 5.1).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Aktiveret renin-angiotensin-aldosteronsystem

Hos patienter, hvis vaskulære tonus og nyrefunktion overvejende afhænger af aktiviteten af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (f.eks. patienter med kongestivt hjertesvigt, svært nedsat nyrefunktion eller nyrearteriestenose), har behandling med lægemidler, som påvirker dette system, såsom angiotensin-konverterende enzyminhibitorer og angiotensin II-receptorantagonister, været forbundet med akut hypotension, azotæmi, oliguri eller i sjældne tilfælde med akut nyresvigt. Risikoen for tilsvarende virkninger med Ipreziv kan ikke udelukkes.

Der bør udvises forsigtighed hos hypertensive patienter med svært nedsat nyrefunktion, kongestivt hjertesvigt eller nyrearteriestenose, da der ikke er erfaring med brug af Ipreziv til disse patienter (se pkt. 4.2 og 5.2).

Kraftigt blodtryksfald hos patienter med iskæmisk kardiomyopati eller iskæmisk cerebrovaskulær sygdom kan resultere i myokardieinfarkt eller apopleksi.

Dobbelt hæmning af renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)

Der er tegn på, at samtidig brug af ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren øger risikoen for hypotension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt). Dobbelt hæmning af RAAS ved kombination af ACE-hæmmere med angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren frarådes derfor (se pkt. 4.5 og 5.1).

Hvis dobbelt hæmmende behandling anses for absolut nødvendig, bør dette kun ske under supervision af en speciallæge og under tæt monitorering af patientens nyrefunktion, elektrolytter og blodtryk.

ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister bør ikke anvendes samtidigt hos patienter med diabetisk nefropati.

Nyretransplantation

Der er på nuværende tidspunkt ingen erfaring med anvendelse af Ipreziv til patienter, der for nylig har fået foretaget en nyretransplantation.

Nedsat leverfunktion

Ipreziv er ikke blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion, og derfor bør Ipreziv ikke anvendes hos denne patientgruppe (se pkt. 4.2 og 5.2).

Hypotension hos volumen- og/eller saltdepleterede patienter

Hos patienter med markant volumen- og saltdepletering (f.eks. patienter med opkastninger, diarré, eller patienter, som har taget høje doser diuretika), kan der forekomme symptomatisk hypotension efter initiering af behandling med Ipreziv. Hypovolæmi bør korrigeres før behandling med Ipreziv, eller behandlingen bør starte under tæt lægelig overvågning. Det kan overvejes at give 20 mg som startdosis.

Primær hyperaldosteronisme

Patienter med primær hyperaldosteronisme vil normalt ikke respondere på antihypertensiva, som virker ved at hæmme renin-angiotensin-systemet. Derfor bør Ipreziv ikke anvendes til disse patienter.

Hyperkaliæmi

Baseret på erfaringen med brug af andre lægemidler, der påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet, kan samtidig anvendelse af Ipreziv med kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud, salterstatninger indeholdende kalium eller andre lægemidler, der kan øge kaliumniveauet (f.eks. heparin) medføre stigninger i serumkalium hos hypertensive patienter (se pkt. 4.5). Hos ældre patienter, patienter med nedsat nyrefunktion, diabetiske patienter og/eller patienter med andre komorbiditeter, er risikoen for hyperkalæmi, der kan være fatal, forhøjet. Der bør foretages passende monitorering af kalium.

Aorta- og mitralklapstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Der skal udvises ekstra forsigtighed hos patienter med aorta- eller mitralklapstenose eller hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati.

Graviditet

Angiotensin II-receptorantagonister bør ikke anvendes under graviditet. Patienter, som planlægger graviditet, bør skifte til en alternativ antihypertensiv behandling, der er sikker at anvende for gravide, medmindre den fortsatte behandling med angiotensin II-receptorantagonist er påkrævet. I tilfælde af konstateret graviditet skal behandling med angiotensin II-receptorantagonister straks seponeres, og alternativ behandling påbegyndes (se pkt. 4.3 og 4.6).

Lithium

Som for andre angiotensin II-receptorantagonister frarådes kombinationen af lithium og Ipreziv (se pkt. 4.5).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Samtidig anvendelse frarådes

Lithium

Der er rapporteret reversible stigninger i serum-lithiumkoncentrationerne samt toksicitet ved samtidig anvendelse af lithium og angiotensin-konverterende enzyminhibitorer. En tilsvarende virkning kan forekomme med angiotensin II-receptorantagonister. Denne kombination frarådes på grund af manglende erfaring med samtidig anvendelse af azilsartan medoxomil og lithium. Såfremt denne kombination skønnes nødvendig, tilrådes tæt monitorering af serum-lithiumniveauet.

Forsigtighed bør udvises ved samtidig anvendelse

Nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler (NSAID), inklusive selektive COX-2 hæmmere, acetylsalicylsyre > 3 g/dag) og nonselektive NSAID

Når angiotensin II-receptorantagonister administreres samtidig med NSAID (f.eks. selektive COX-2 hæmmere, acetylsalicylsyre (> 3 g/dag) og nonselektive NSAID), kan den antihypertensive virkning svækkes. Ydermere kan samtidig brug af angiotensin II-receptorantagonister og NSAID medføre øget risiko for svækkelse af nyrefunktionen samt øgning af serumkalium. Det tilrådes derfor at sørge for adækvat hydrering samt monitorering af nyrefunktionen, når behandlingen initieres.

Kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud, salterstatninger indeholdende kalium og andre stoffer, der kan øge kaliumniveauet

Samtidig brug af kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud, salterstatninger, der indeholder kalium, eller andre lægemidler (f.eks. heparin) kan øge kaliumniveauet. Der bør foretages passende monitorering af serumkalium (se pkt. 4.4).

Supplerende oplysninger

Data fra kliniske studier har vist, at dobbelthæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) gennem kombinationsbehandling med ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren, er forbundet med en højere hyppighed af bivirkninger som hypotension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt) sammenlignet med brug af et enkelt RAAS-virkende lægemiddel (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Der er ikke rapporteret signifikante interaktioner i studier med azilsartan medoxomil eller azilsartan administreret sammen med amlodipin, antacider, chlortalidon, digoxin, fluconazol, glyburid, ketoconazol, metformin og warfarin.

Azilsartan medoxomil hydrolyseres hurtigt af esteraser til den aktive del af azilsartan i mave-tarmkanalen og/eller under optagelsen af medicin (se pkt. 5.2). *In vitro*-studier indikerede, at interaktioner baseret på hæmning af esterase er usandsynlige.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

I 1. trimester kan behandling med angiotensin II-receptorantagonister ikke anbefales (se pkt. 4.4).
I 2. og 3. trimester er behandling med angiotensin II-receptorantagonister kontraindiceret (se pkt. 4.3 og 4.4).

Der foreligger ingen data om brugen af Ipreziv hos gravide kvinder. Dyreforsøg har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Ud fra de epidemiologiske data, kan man ikke konkludere, at behandling med angiotensin-konverterende enzyminhibitorer i 1. trimester medfører en risiko for teratogenicitet. Det kan dog ikke udelukkes, at der er en lille risiko. Selvom der ikke findes kontrollerede epidemiologiske data for angiotensin II-receptorantagonister, kan der være en lignende risiko for denne lægemiddelklasse. Patienter, som planlægger graviditet, bør skifte til alternativ antihypertensiv behandling, der er sikker at anvende for gravide, med mindre fortsat behandling med angiotensin II-receptorantagonister er påkrævet. I tilfælde af graviditet bør behandling med angiotensin II-receptorantagonister straks seponeres, og alternativ behandling påbegyndes.

Behandling i 2. og 3. trimester med angiotensin II-receptorantagonister kan medføre human føtotoxicitet (nedsat nyrefunktion, oligohydramnios, forsinkelse af knogledannelsen i kraniet) og neonatal toksicitet (nyresvigt, hypotension, hyperkaliæmi) (se pkt. 5.3).

Hvis angiotensin II-receptorantagonister har været anvendt efter start af 2. trimester, bør nyrefunktionen og kraniet kontrolleres ved hjælp af ultralyd.

Spædbørn, hvis mødre har anvendt angiotensin II-receptorantagonister, bør observeres nøje for hypertension (se pkt. 4.3 og 4.4).

Amning

Det frarådes at anvende Ipreziv ved amning, idet der ikke findes tilgængelige data vedrørende brug af Ipreziv ved amning. Som alternativ anbefales behandlingsregimer med bedre etablerede sikkerhedsprofiler ved amning, specielt ved amning af nyfødte og præmature spædbørn.

Fertilitet

Der er ingen tilgængelige data om virkningen af Ipreziv på den humane fertilitet. Non-kliniske studier viser, at azilsartan ikke synes at påvirke fertiliteten hos han- eller hunrotter (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Baseret på azilsartan medoxomils farmakodynamiske egenskaber kan det forventes, at azilsartan medoxomil vil have ubetydelig indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Man skal dog være opmærksom på, at der ved antihypertensiv behandling kan forekomme lejlighedsvis svimmelhed eller træthed.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Ipreziv i doser à 20, 40 eller 80 mg er blevet undersøgt for sikkerhed i kliniske studier hos patienter behandlet i op til 56 uger. I disse kliniske studier var bivirkningerne forbundet med behandling med Ipreziv overvejende milde eller moderate, med en generel forekomst svarende til forekomsten for placebo. Den mest almindelige bivirkning var svimmelhed. Incidensen af bivirkninger med Ipreziv var ikke påvirket af køn, alder eller race.

Liste over bivirkninger i tabelform

Bivirkninger baseret på sammenfattede data (40 mg og 80 mg doser) er angivet i nedenstående tabel i henhold til systemorganklasse og foretrukne termer.

Bivirkningerne er opdelt efter frekvens ud fra følgende konvention: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), herunder isolerede indberetninger. Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først. I et placebokontrolleret studie blev der indberettet samme hyppighed af bivirkninger ved Ipreziv 20 mg dosis, som ved doser på 40 mg og 80 mg.

Systemorganklasse	Frekvens	Bivirkning
Nervesystemet	Almindelig	Svimmelhed
Vaskulære sygdomme	Ikke almindelig	Hypotension
Mave-tarm-kanalen	Almindelig	Diarré
	Ikke almindelig	Kvalme
Hud og subkutane væv	Ikke almindelig	Udslæt, pruritus
	Sjælden	Angioødem
Knogler, led, muskler og bindevæv	Ikke almindelig	Muskelspasmer
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Ikke almindelig	Træthed Perifert ødem
Undersøgelser	Almindelig	Forhøjet blodkreatininfosfokinase
	Ikke almindelig	Forhøjet blodkreatinin Forhøjet urinsyre i blodet/hyperurikæmi

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Når Ipreziv blev administreret samtidig med chlortalidon, forhøjedes frekvensen af blodkreatinin, og frekvensen af hypotension blev forhøjet fra ikke almindelig til almindelig.

Når Ipreziv blev administreret samtidig med amlodipin, blev frekvensen af perifere ødemer forhøjet fra ikke almindelig til almindelig, men frekvensen var lavere end for amlodipin alene.

Undersøgelser

Serumkreatinin

Incidensen af forhøjet serumkreatinin efter behandling med Ipreziv svarede til placebo i de randomiserede, placebokontrollerede monoterapistudier. Samtidig administration af Ipreziv med diuretika, såsom chlortalidon, resulterede i en større forekomst af kreatininførhøjelser, hvilket er en observation, der stemmer overens med observationen for andre angiotensin II-receptorantagonister og angiotensin-konverterende enzyminhibitorer. Stigningerne i serum-kreatinin var forbundet med en større blodtryksreduktion ved samtidig administration af Ipreziv og diuretika sammenlignet med administration af et enkelt lægemiddel alene. Mange af disse forhøjelser var forbigående eller ikke-progressive, mens patienterne fortsat modtog behandling. Efter seponering af behandlingen var den overvejende del af forhøjelserne, der ikke var forsvundet under behandlingen, reversible, og kreatininniveauet for størstedelen af patienterne vendte tilbage til baseline- eller næsten til baselineniveauet.

Urinsyre

Der blev observeret en lille gennemsnitlig stigning af urinsyre i serum med Ipreziv (10,8 µmol/l) sammenlignet med placebo (4,3 µmol/l).

Hæmoglobin og hæmatokrit

Det blev observeret små fald i hæmoglobin og hæmatokritværdier (gennemsnitligt fald på henholdsvis ca. 3 g/l og 1 volumenprocent) i placebokontrollerede monoterapistudier. Denne virkning er også set med andre inhibitorer af renin-angiotensin-aldosteronsystemet.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

Ud fra farmakologiske betragtninger vil de sandsynlige tegn på en overdosering være symptomatisk hypotension og svimmelhed. I kontrollerede, kliniske studier med raske personer blev daglige doser på op til 320 mg Ipreziv administreret i 7 dage og var veltolererede.

Behandling

Hvis der skulle opstå symptomatisk hypotension, skal der iværksættes understøttende behandling, og de vitale tegn skal monitoreres.

Azilsartan kan ikke fjernes ved dialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Angiotensin II-antagonist, almindelig
ATC-kode: C09CA09

Virkningsmekanisme og farmakodynamisk virkning

Azilsartan medoxomil er et oralt aktivt prodrug, der hurtigt omdannes til den aktive del, azilsartan, som selektivt antagoniserer virkningerne af angiotensin II ved at blokere bindingen heraf til AT₁-receptoren i mange vævstyper (se pkt. 5.2). Angiotensin II er det primære pressorstof af renin-angiotensinsystemet med virkninger, der omfatter vasokonstriktion, stimulering af syntese og frigivelse af aldosteron, hjertestimulering og renal reabsorption af natrium.

Blokering af AT₁-receptoren hæmmer reguleringen af angiotensin IIs negative feedback på reninsekretionen, men de resulterende stigninger i plasmareninaktiviteten og det cirkulerende angiotensin II-niveau overvinde ikke azilsartans antihypertensive virkning.

Essentiell hypertension

I syv dobbeltblinde, kontrollerede studier blev i alt 5941 patienter vurderet (3672 fik Ipreziv, 801 fik placebo og 1468 fik en aktiv komparator). 51 % af patienterne var mænd og 26 % var 65 år eller ældre (5 % ≥ 75 år); 67 % var hvide og 19 % var negroide.

Ipreziv blev sammenlignet med placebo og aktive komparatorer i to randomiserede, dobbeltblinde 6-ugers studier. Blodtryksreduktionerne sammenlignet med placebo baseret på 24-timers gennemsnitligt blodtryk ved ambulant blodtryksmåling (ABPM) og kliniske blodtryksmålinger for begge studier er vist i tabellen nedenfor.

Ipreziv 80 mg resulterede endvidere i signifikant større reduktioner i SBP end de højeste godkendte doser af olmesartan medoxomil og valsartan.

	Placebo	Ipreziv 20 mg	Ipreziv 40 mg#	Ipreziv 80 mg#	OLM-M 40 mg#	Valsartan 320 mg#
Primært endepunkt: 24-timers middel SBP: LS middel ændring fra baseline (BL) til uge 6 (mm Hg)						
Studie 1						
Ændring fra BL	-1,4	-12,2 *	-13,5 *	-14,6 *†	-12,6	-
Studie 2						
Ændring fra BL	-0,3	-	-13,4 *	-14,5 *†	-12,0	-10,2
Centralt sekundært endepunkt: KlinikSBP: LS middel ændring fra baseline (BL) til uge 6 (mm Hg) (LOCF)						
Studie 1						
Ændring fra BL	-2,1	-14,3 *	-14,5 *	-17,6 *	-14,9	-
Studie 2						
Ændring fra BL	-1,8	-	-16,4 *†	-16,7 *†	-13,2	-11,3

OLM-M = olmesartan medoxomil, LS= least squares (mindste kvadraters metode), LOCF= Last observation Carried Forward (sidste udførte observation)

* Signifikant forskel vs. placebo ved 0,05 niveau inden for rammerne af den trinvis analyse

† Signifikant forskel vs. Komparator(er) ved 0,05 niveau inden for rammerne af den trinvis analyse

Maksimal dosis opnået i studie 2. Doserne blev optitreret ved uge 2 fra 20 til 40 mg og 40 til 80 mg for Ipreziv, og 20 til 40 mg og 160 til 320 mg for henholdsvis olmesartan medoxomil og valsartan

I disse to studier omfattede klinisk vigtige og mest almindelige bivirkninger svimmelhed, hovedpine og dyslipædemi. Svimmelhed blev observeret med en hyppighed på 3,0 %, 3,3 % og 1,8 %, hovedpine med en hyppighed på 4,8 %, 5,5 % og 7,6 % og dyslipædemi med en hyppighed på 3,5 %, 2,4 % og 1,1 % for henholdsvis Ipreziv, olmesartan medoxomil og valsartan.

I studier med aktive komparatorer med enten valsartan eller ramipril blev Iprezivs antihypertensive virkning opretholdt ved langtidsbehandling. Der var en lavere forekomst af hoste med Ipreziv (1,2 %) sammenlignet med ramipril (8,2 %).

Iprezivs antihypertensive virkning viste sig inden for de 2 første uger efter dosering, med fuld opnået virkning efter 4 uger. Iprezivs blodtryksreducerende virkning blev også opretholdt over hele doseringsintervallet på 24 timer. Den placebokorrigerede *trough-to-peak* ratio for SBP og DBP var ca. 80 % eller højere.

Der blev ikke observeret rebound-hypertension efter brat ophør med Ipreziv efter 6 måneders behandling.

Der blev ikke observeret generelle forskelle i sikkerhed og virkning mellem ældre patienter og yngre patienter, men det kan ikke udelukkes, at nogle ældre er mere følsomme over for den blodtryksnænkende virkning (se pkt. 4.2). Som det også er tilfældet for andre angiotensin II-receptorantagonister og angiotensin-konverterende enzyminhibitorer, var den antihypertensive virkning lavere hos negroide patienter (normalt en population med lav-renin tilstande).

Samtidig administration af Ipreziv 40 og 80 mg med en kalciumkanalblokker (amlodipin) eller et diuretikum af thiazid-typen (chlortalidon) resulterede i yderligere blodtryksreduktion sammenlignet med de andre antihypertensiva alene. Dosisafhængige bivirkninger, herunder svimmelhed, hypotension og forhøjet serumkreatininniveau, forekom hyppigere med samtidig administration af et diuretikum sammenlignet med Ipreziv alene. Hypokaliæmi forekom mindre hyppigt sammenlignet med et diuretikum alene.

De gavnlige virkninger af Ipreziv på mortalitet og kardiovaskulær morbiditet og målorganskade kendes ikke på nuværende tidspunkt.

Påvirkning af kardial repolarisering

Der blev udført et indgående QT/QTc-studie for at vurdere Iprezivs potentiale for at forlænge QT/QTc-intervallet hos raske forsøgspersoner. Der var ikke evidens for QT/QTc-forlængelse ved en dosis på 320 mg Ipreziv.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat kravet om fremlæggelse af resultaterne af studier med Ipreziv hos en eller flere undergrupper af den pædiatriske population med hypertension (se pkt. 4.2 for information om pædiatrisk anvendelse).

Supplerende oplysninger

Kombinationen af en ACE-hæmmer og en angiotensin II-receptorantagonist er undersøgt i to store randomiserede, kontrollerede studier (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) og VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).

ONTARGET var et studie med patienter, der havde en anamnese med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sygdom, eller som havde type 2-diabetes mellitus med tegn på organpåvirkning. VA NEPHRON-D var et studie med patienter med type 2-diabetes mellitus og diabetisk nefropati.

Disse studier viste ikke signifikant bedre effekt på renal og/eller kardiovaskulære mål og mortalitet sammenlignet med monoterapi, mens en øget risiko for hyperkaliæmi, akut nyrepåvirkning og/eller forhøjet blodtryk observeredes. På baggrund af de fælles farmakodynamiske egenskaber er disse resultater også relevante for andre ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister.

ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister bør derfor ikke anvendes samtidigt hos patienter med diabetisk nefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var et studie, der skulle undersøge fordelene ved at tilføje aliskiren til standardbehandling med en ACE-hæmmer eller en angiotensin II-receptorantagonist hos patienter med type 2-diabetes mellitus og kronisk nyresygdom, kardiovaskulær sygdom eller begge. Dette studie blev afsluttet tidligt pga. en øget risiko for bivirkninger. Både kardiovaskulære dødsfald og apopleksi var numerisk hyppigere forekommende i aliskiren-gruppen end i placebogruppen, og bivirkninger og relevante alvorlige bivirkninger (såsom hyperkaliæmi, hypotension og nedsat nyrefunktion) blev rapporteret hyppigere i aliskiren-gruppen end i placebogruppen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Efter oral administration hydrolyseres azilsartan medoxomil hurtigt til den aktive del azilsartan i mave-tarm-kanalen og/eller under absorption. Baseret på *in vitro*-studier, er carboxymethylenbutenolidase involveret i hydrolysen i tarmen og leveren. Derudover er plasmaesteraser involveret i hydrolysen af azilsartan medoxomil til azilsartan.

Absorption

Azilsartan medoxomils estimerede absolutte orale biotilgængelighed baseret på plasmaniveauet af azilsartan er ca. 60 %. Efter oral administration af azilsartan medoxomil nås azilsartans peak-plasmakonzentration (C_{max}) inden for 1,5 til 3 timer. Føde påvirker ikke azilsartans biotilgængelighed (se pkt. 4.2).

Fordeling

Azilsartans fordelingsvolumen er ca. 16 liter. Azilsartan er i høj grad bundet til plasmaproteiner (> 99 %), hovedsagelig til serumalbumin. Proteinbindingen er konstant når plasmakonzentrationen af azilsartan er noget over det niveau, der blev opnået med de anbefalede doser.

Biotransformation

Azilsartan metaboliseres til to primære metabolitter. Den største metabolit i plasma dannes ved O-dealkylering, denne kaldes metabolit M-II, og den mindste metabolit dannes ved decarboxylering, denne kaldes metabolit M-I. Systemisk eksponering for de større og mindre metabolitter hos mennesker var henholdsvis ca. 50 % og mindre end 1 % for eksponeringen af azilsartan. M-I og M-II bidrager ikke til Iprezivs farmakologiske aktivitet. Det største enzym, der er ansvarligt for metabolisme af azilsartan, er CYP2C9.

Eliminering

Efter en oral dosis på ^{14}C -mærket azilsartan medoxomil blev ca. 55 % af radioaktiviteten genfundet i fæces og ca. 42 % i urinen. 15 % af dosen blev udskilt i urinen som azilsartan.

Eliminationshalveringstiden for azilsartan er ca. 11 timer og renal clearance er ca. 2,3 ml/min.

Azilsartans steady-stateniveau opnås inden for 5 dage og der forekommer ingen ophobning i plasma ved gentagne dosering 1 gang dagligt.

Linearitet/ikke-linearitet

Dosisproportionaliteten ved eksponering blev fastslået for azilsartan i doseringsintervallet af azilsartan medoxomil fra 20 mg til 320 mg efter en enkelt- dosering eller efter flere doseringer.

Karakteristika hos specifikke patientgrupper

Pædiatrisk population

Azilsartans farmakokinetik er ikke undersøgt hos børn under 18 år.

Ældre

Azilsartans farmakokinetik adskiller sig ikke signifikant mellem yngre (aldersinterval 18-45 år) og ældre (aldersinterval 65-85 år) patienter.

Nedsat nyrefunktion

Hos patienter med mild, moderat og svært nedsat nyrefunktion var den totale azilsartaneksponering (AUC) forøget med +30 %, +25 % og +95 %. Der blev ikke observeret en stigning (+5 %) hos patienter med terminal nyresygdom, der havde været i dialyse. Der er imidlertid ingen klinisk erfaring med patienter med svært nedsat nyrefunktion og terminal nyresygdom (se pkt. 4.2). Hæmodialyse fjerner ikke azilsartan fra den systemiske cirkulation.

Nedsat leverfunktion

Administration af Ipreziv op til 5 dage hos patienter med mild (Child-Pugh A) eller moderat (Child-Pugh B) nedsat leverfunktion resulterede i en let stigning i azilsartaneksponering (AUC steg med 1,3 til 1,6 gange, se pkt. 4.2). Ipreziv er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion.

Køn

Der er ikke en signifikant forskel i azilsartans farmakokinetik hos mænd og kvinder. Der er ikke behov for dosisjustering på baggrund af køn.

Race

Der er ikke en signifikant forskel i azilsartans farmakokinetik mellem negroide og ikke-negroide populationer. Der er ikke behov for dosisjustering på baggrund af race.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Azilsartan medoxomil og M-II, den største humane metabolit, blev undersøgt for toksicitet ved gentagne doser, reproduktionstoksicitet, mutagenicitet og carcinogenicitet i prækliniske sikkerhedsstudier.

I toksicitetsstudier med gentagne doser i normotensive dyr, frembringer eksponering, som kan sammenlignes med eksponeringen i det kliniske, terapeutiske interval, reduktion af de røde

blodlegemer, ændringer i nyre- og leverhæmodynamik, såvel som forhøjet serumkalium. Disse virkninger, der blev forebygget ved hjælp af oral saltvandstilskud, har ingen klinisk signifikans for behandlingen af hypertension.

I rotter og hunde blev der observeret forhøjet plasmareninaktivitet og hypertrofi/hyperplasi af de juxtaglomerulære nyreceller. Disse ændringer, der også er en klassevirkning for angiotensin-konverterende enzyminhibitorer og andre angiotensin II-receptorantagonister, forekommer ikke at have klinisk signifikans.

Azilsartan og M-II krydsede placenta og blev fundet i fostrene hos drægtige rotter og blev udskilt i mælken hos diegivende rotter. Der sås ingen påvirkning af fertiliteten hos han- eller hunrotter i reproduktionsstudier. Der er ikke evidens for en teratogen effekt, men dyrestudier viste en potentiel risiko i forhold til den postnatale udvikling af afkommet, såsom lav legemsvægt, lettere forsinket fysisk udvikling (forsinket gennembrud af gnavertænder, frigørelse af det ydre øre, åbning af øjne) og højere mortalitet.

Azilsartan og M-II viste ingen tegn på mutagenicitet og relevant klastogen aktivitet *in vitro*- studier og ingen tegn på carcinogenicitet i rotter og mus.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Mannitol (E 421)
Fumarsyre (E 297)
Natriumhydroxid
Hydroxypropylcellulose (E 463)
Croscarmellosenatrium
Cellulose, mikrokrySTALLINSK (E 460)
Magnesiumstearat (E 572)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den original pakning for at beskytte mod lys og fugt.
Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Æsker med aluminiumblisterpakninger og tørremiddel.

Pakningsstørrelser:
En blisterpakning indeholder enten 14 eller 15 tabletter.

14, 28, 30, 56, 90 eller 98 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS NUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

7. december 2011

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om Ipreziv findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Takeda Ireland Ltd.
Bray Business Park
Kilruddery
Co Wicklow
Irland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende PSUR'er for dette lægemiddel i overensstemmelse med kravene på listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Æske

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ipreziv 20 mg tabletter
Azilsartan medoxomil

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 20 mg azilsartan medoxomil (som kalium)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 tabletter
28 tabletter
30 tabletter
56 tabletter
90 tabletter
98 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys og fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danmark

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS NUMMER (NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Ipreziv 20 mg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS**Blisterpakning****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ipreziv 20 mg tabletter
Azilsartan medoxomil

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Takeda Logo

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Batch

5. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Æske

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ipreziv 40 mg tabletter
Azilsartan medoxomil

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 40 mg azilsartan medoxomil (som kalium)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 tabletter
28 tabletter
30 tabletter
56 tabletter
90 tabletter
98 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys og fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danmark

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS NUMMER (NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Ipreziv 40 mg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS**Blisterpakning****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ipreziv 40 mg tabletter
Azilsartan medoxomil

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Takeda Logo

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Batch

5. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Æske

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ipreziv 80 mg tabletter
Azilsartan medoxomil

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 80 mg azilsartan medoxomil (som kalium)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 tabletter
28 tabletter
30 tabletter
56 tabletter
90 tabletter
98 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys og fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danmark

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS NUMMER (NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Ipreziv 80 mg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS**Blisterpakning****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ipreziv 80 mg tabletter
Azilsartan medoxomil

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Takeda Logo

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Batch

5. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

B. INDLÆGSSEDDEL

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

IPREZIV 20 MG TABLETTER

IPREZIV 40 MG TABLETTER

IPREZIV 80 MG TABLETTER

azilsartan medoxomil

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her (se punkt 4).

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Ipreziv
3. Sådan skal du tage Ipreziv
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

Ipreziv indeholder et aktivt stof, der kaldes azilsartan medoxomil og hører til en gruppe af lægemidler, der kaldes angiotensin-II receptorantagonister. Angiotensin-II er et stof, der findes naturligt i kroppen, og som får blodårerne til at trække sig sammen. Dette medfører, at blodtrykket øges. Ipreziv blokerer for denne virkning, således at blodkarrene kan slappe af, hvilket bidrager til at sænke dit blodtryk.

Denne medicin anvendes til behandling af forhøjet blodtryk (essentiell hypertension) hos voksne patienter (over 18 år).

2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT TAGE IPREZIV

Tag IKKE Ipreziv, hvis du

- **er overfølsom** (allergisk) over for azilsartan-medoxomil eller et af de øvrige indholdsstoffer i Ipreziv (se punkt 6).
- **er mere end 3 måneder henne i graviditeten.** (Du skal desuden helst undgå at tage Ipreziv tidligt i graviditeten - se afsnittet om graviditet.)
- har sukkersyge eller nedsat nyrefunktion, og du også tager et blodtrykssænkende lægemiddel, der indeholder aliskiren.

Advarsler og forsigtighedsregler

Inden du tager, eller mens du tager Ipreziv, skal du fortælle det til din læge, hvis du:

- har nyreproblemer
- er i dialyse eller har fået en nyretransplantation for nylig
- har en alvorlig leversygdom

- har hjerteproblemer (herunder dårligt hjerte, nyligt hjerteanfald)
- har eller tidligere har haft et slagtilfælde
- har lavt blodtryk eller føler dig svimmel eller uklar
- kaster op, har haft svære opkastninger for nylig eller har diarré
- har forhøjet kaliumindhold i blodet
- har en sygdom i binyren, som kaldes primær hyperaldosteronisme
- har fået at vide, at du har en indsnævring i dine hjerteklapper (såkaldt "aorta- eller mitralklapstenose"), eller at tykkelsen på din hjertemuskel er unormalt forøget (såkaldt "obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati").
- samtidig tager et af følgende lægemidler til behandling af for højt blodtryk:
 - o en ACE-hæmmer (f.eks. enalapril, lisinopril, ramipril), især hvis du har nyrerproblemer i forbindelse med sukkersyge
 - o aliskiren

Din læge vil eventuelt måle din nyrefunktion, dit blodtryk og elektrolytter (f.eks. kalium) i dit blod med jævne mellemrum.

Se også information under overskriften "Tag ikke Ipreziv"

Du skal fortælle det til din læge, hvis du er gravid (eller kan være gravid/planlægger at blive gravid). Ipreziv bør ikke anvendes tidligt i graviditeten, og Ipreziv må IKKE anvendes, hvis du er længere end 3 måneder henne i graviditeten. Ipreziv kan skade dit barn alvorligt, hvis det anvendes i denne periode (se afsnittet om graviditet).

Ligesom andre angiotensin II-receptorantagonister, kan azilsartan medoxomil være mindre effektivt til at sænke blodtrykket hos negroide patienter.

Børn og unge

Der er ingen erfaring med brug af Ipreziv til børn eller unge under 18 år. Ipreziv må derfor ikke bruges til børn eller unge.

Brug af anden medicin sammen med Ipreziv

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Ipreziv kan påvirke den måde andre lægemidler virker på, og andre lægemidler kan påvirke den måde Ipreziv virker på.

Det er især vigtigt, at du fortæller det til din læge, hvis du tager et eller flere af følgende lægemidler:

- Lithium (lægemiddel mod psykiske problemer)
- Non-steroidale anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID), såsom ibuprofen, diclofenac eller celecoxib (smertestillende eller betændelseshæmmende lægemidler)
- Aspirin (acetylsalicylsyre), hvis du tager mere end 3 g dagligt (smertestillende eller betændelseshæmmende lægemiddel)
- Lægemidler, der øger mængden af kalium i dit blod; disse lægemidler omfatter kaliumtilskud, kaliumbesparende lægemidler (visse vanddrivende lægemidler) eller salterstatninger, som indeholder kalium
- Heparin (blodfortyndende lægemiddel)
- Diuretika (vanddrivende lægemidler)
- Aliskiren eller andre blodtryks-sænkende lægemidler (angiotensin-konverteringsenzym-hæmmere eller angiotensin-II-receptor-blokkere, såsom enalapril, lisinopril, ramipril eller valsartan, telmisartan, irbesartan).

Det er muligt, at lægen er nødt til at ændre din dosis og/eller tage andre forholdsregler:

Hvis du samtidig tager en ACE-hæmmer eller aliskiren (se også information under overskrifterne ”Tag ikke Ipreziv” og ”Advarsler og forsigtighedsregler”).

Graviditet og amning

Graviditet

Du skal fortælle det til din læge, hvis du er gravid (eller kan være gravid/planlægger at blive gravid). Din læge vil normalt anbefale, at du stopper med at tage Ipreziv, inden du bliver gravid, eller så snart du ved, at du er gravid. Din læge vil anbefale, at du tager et andet lægemiddel i stedet for Ipreziv. Du bør ikke anvende Ipreziv tidligt i graviditeten, og du må IKKE tage Ipreziv, hvis du er længere end 3 måneder henne i graviditeten. Ipreziv kan skade dit barn alvorligt, hvis det anvendes i denne periode.

Amning

Fortæl det til lægen, hvis du ammer eller planlægger at amme. Brug af Ipreziv anbefales ikke til mødre, der ammer. Din læge vil sædvanligvis anbefale en anden behandling til dig, hvis du ønsker at amme dit barn, især hvis dit barn er nyfødt eller født for tidligt.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det er usandsynligt, at Ipreziv har en indvirkning på evnen til at føre motor køretøj eller betjene maskiner. Nogle kan dog føle sig trætte eller svimle, når de tager Ipreziv, og hvis du får disse symptomer, må du ikke køre bil, motorcykel, cykle eller anvende værktøj eller maskiner.

3. SÅDAN SKAL DU TAGE IPREZIV

Tag altid Ipreziv nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket. Det er vigtigt, at fortsætte med at tage Ipreziv hver dag. Ipreziv skal tages gennem munden. Tabletten skal synkes med rigeligt vand. Du kan tage Ipreziv med eller uden mad.

- Den sædvanlige dosis er 40 mg én gang dagligt. Afhængigt af Iprezivs påvirkning af dit blodtryk, kan din læge vælge at øge denne dosis til højst 80 mg én gang dagligt.
- Din læge kan anbefale en lavere startdosis på 20 mg én gang dagligt, specielt til ældre patienter (75 år og derover).
- Din læge kan anbefale en lavere startdosis på 20 mg én gang dagligt, hvis du lider af en mild eller moderat leversygdom.
- Din læge kan anbefale en lavere startdosis på 20 mg én gang dagligt, til patienter, der har haft et væsketab for nylig, f.eks. gennem opkastning eller diarré, eller ved at tage vanddrivende lægemidler.
- Din læge vil ordinere den bedst egnede startdosis, hvis du lider af andre sygdomme, såsom svær nysesygdom eller dårligt hjerte.

En blodtryksreduktion vil være målbar inden for 2 uger efter behandlingsstart, og den fulde virkning af dosen vil kunne ses i løbet af 4 uger.

Hvis du har taget for mange Ipreziv tabletter

Kontakt lægen, skadestuen eller apoteket, hvis du har taget for mange tabletter, eller hvis en anden har taget din medicin. Du kan føle dig svag eller svimmel, hvis du tager flere Ipreziv tabletter, end du skal.

Hvis du har glemt at tage Ipreziv

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Du skal blot tage den næste dosis til sædvanlig tid.

Hvis du holder op med at tage Ipreziv

Hvis du holder op med at tage Ipreziv, kan dit blodtryk stige igen. Du må derfor ikke stoppe med at tage Ipreziv uden først at have talt med din læge om andre behandlingsmuligheder.

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. BIVIRKNINGER

Ipreziv kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

STOP med at tage Ipreziv og kontakt omgående læge eller skadestue, hvis du får en eller flere af følgende overfølsomhedsreaktioner som forekommer sjældent (hos færre end 1 ud af 1.000 personer):

- Vejrtrækningsbesvær, eller synkebesvær, eller en hævelse i ansigt, læber, tunge og/eller svælg (angioødem)
- Hudkløe med hævelser.

Andre mulige bivirkninger omfatter:

Almindelige bivirkninger (forekommer hos færre end 1 ud af 10 personer):

- Svimmelhed
- Diarré
- Forhøjet blodkreatinfosfokinase (viser muskelskade).

Ikke almindelige bivirkninger (forekommer hos færre end 1 ud af 100 personer):

- Lavt blodtryk, der kan bevirke, at du føler dig svag eller svimmel
- Træthedsfølelse
- Hævede hænder, ankler eller fødder (perifert ødem)
- Hududslæt og kløe
- Kvalme
- Muskelspasmer
- Forhøjet indhold af serumkreatinin i blodet (viser hvordan nyrerne fungerer)
- Forhøjet indhold af urinsyre i blodet (tegn på hvordan nyrerne fungerer).

Sjældne bivirkninger (forekommer hos færre end 1 ud af 1.000 personer):

- Ændringer i blodprøveresultater, herunder nedsat indhold af et protein i de røde blodceller (hæmoglobin).

Der er ofte (forekommer hos færre end 1 ud af 10 brugere) set forhøjet indhold af visse stoffer i blodet (såsom kreatinin), hvilket viser hvordan nyrerne fungerer, når Ipreziv tages sammen med chlortalidon (vanddrivende lægemiddel). Lavt blodtryk er også almindeligt.

Hævelser i hænder, ankler og fødder er mere almindelige (forekommer hos færre end 1 ud af 10 brugere), når Ipreziv tages sammen med amlodipin (en kalciumkanalblokker til behandling af forhøjet blodtryk), end når Ipreziv tages alene (forekommer hos færre end 1 ud af 100 brugere). Hyppigheden for denne hændelse er størst, når amlodipin tages alene.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. OPBEVARING

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke Ipreziv efter den udløbsdato, der står på æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys og fugt.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Spørg på apoteket, hvordan du skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. PAKNINGSSTØRRELSER OG YDERLIGERE OPLYSNINGER

Ipreziv indeholder:

- **Aktivt stof:** azilsartan medoxomil (som kalium) enten 20 mg, 40 mg eller 80 mg
- **Øvrige indholdsstoffer:** mannitol, fumarsyre, natriumhydroxid, hydroxypropylcellulose, croscarmellosenatrium, mikrokrySTALLinsk cellulose og magnesiumstearat.

Udseende og pakningsstørrelser

Ipreziv er hvide, runde tabletter mærket med "ASL" på den ene side og enten "20", "40" eller "80" på den anden side.

Ipreziv leveres i blisterpakninger med enten 14 eller 15 tabletter pakket i æsker, der indeholder:

- 14, 28, 30, 56, 90 eller 98 tabletter for 20 mg tabletter
- 14, 28, 30, 56, 90 eller 98 tabletter for 40 mg tabletter
- 14, 28, 30, 56, 90 eller 98 tabletter for 80 mg tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller:

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

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

Fremstiller:

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

Hvis du vil have yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant:

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

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

Malta

Takeda Italia Farmaceutici SpA
Tel: +39 06 5026 01

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Denne indlægsseddel blev senest godkendt den {MM/YYYY}

Du kan finde yderligere information om Ipreziv på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside:
<http://www.ema.europa.eu>.