

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

Arzneimittel nicht länger zugelassen

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ipreziv 20 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Tablette enthält 20 mg Azilsartanmedoxomil (als Kalium).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Weiß bis cremefarbene runde Tabletten, Durchmesser 6,0 mm, mit der Prägung „ASL“ auf der einen Seite und „20“ auf der anderen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ipreziv wird zur Behandlung der essenziellen Hypertonie bei Erwachsenen angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Anfangsdosis ist einmal täglich 40 mg. Die Dosis kann bei Patienten, deren Blutdruck mit der niedrigeren Dosis nicht ausreichend kontrolliert werden kann, auf maximal 80 mg einmal täglich erhöht werden.

Der nahezu maximale blutdrucksenkende Effekt wird innerhalb von 2 Wochen beobachtet, wobei maximale Effekte nach 4 Wochen erreicht werden.

Bei ungenügender Blutdrucksenkung mit Ipreziv als Monotherapie kann eine zusätzliche blutdrucksenkende Wirkung erzielt werden, wenn Ipreziv zusammen mit anderen Antihypertensiva, einschließlich Diuretika (wie Chlortalidon und Hydrochlorothiazid) und Calciumkanalblockern angewendet wird (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1).

Besondere Bevölkerungsgruppen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Bei älteren Patienten ist keine anfängliche Dosisanpassung unter Ipreziv erforderlich (siehe Abschnitt 5.2), obwohl eine Anfangsdosis von 20 mg bei sehr alten Patienten (≥ 75 Jahre), bei denen ein Hypotonierisiko besteht, erwogen werden kann.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Vorsicht ist geboten bei hypertensiven Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung und terminaler Nierenfunktionsstörung, da keine Therapieerfahrungen mit Ipreziv bei diesen Patienten vorliegen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Azilsartan lässt sich durch Hämodialyse nicht aus dem Blutkreislauf entfernen. Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich.

Leberfunktionsstörung

Ipreziv wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Daher wird die Anwendung in dieser Patientenpopulation nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Da nur begrenzte Therapieerfahrungen mit Ipreziv bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung vorliegen, wird eine engmaschige Überwachung empfohlen und eine Anfangsdosis von 20 mg sollte erwogen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Intravaskulärer Volumenmangel

Bei Patienten mit möglichem intravaskulären Volumen- oder Salzverlust (z. B. durch Erbrechen, Diarrhöe oder Patienten, die Diuretika in hohen Dosen einnehmen) sollte die Behandlung mit Ipreziv nur unter sorgfältiger medizinischer Überwachung initiiert und eine Anfangsdosis von 20 mg erwogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Herzinsuffizienz

Vorsicht ist geboten bei hypertensiven Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz, da keine Therapieerfahrungen mit Ipreziv bei diesen Patienten vorliegen (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit schwarzer Hautfarbe

Bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe ist keine Dosisanpassung erforderlich, obwohl bei dieser Population eine weniger starke blutdrucksenkende Wirkung als bei Patienten nicht schwarzer Hautfarbe beobachtet wurde (siehe Abschnitt 5.1). Dies trifft im Allgemeinen auch für andere Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten und Angiotensin-konvertierende-Enzymhemmer zu. Demzufolge könnte eine Auftitration von Ipreziv und eine Begleittherapie zur Blutdruckkontrolle bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe häufiger erforderlich sein.

Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Ipreziv bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht nachgewiesen. Es liegen keine Studien vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Ipreziv kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).
- Die gleichzeitige Anwendung von Ipreziv mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Aktiviertes Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

Bei Patienten, deren Gefäßtonus und Nierenfunktion überwiegend von der Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems abhängig ist (z. B. Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz, schwerer Nierenfunktionsstörung oder Nierenarterienstenose) wurde unter der Behandlung mit Arzneimitteln, die dieses System beeinflussen, wie Angiotensin-konvertierende-Enzymhemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, akute Hypotonie, Azotämie, Oligurie oder selten akute

Niereninsuffizienz beobachtet. Die Möglichkeit ähnlicher Effekte kann für Ipreziv nicht ausgeschlossen werden.

Vorsicht ist geboten bei hypertensiven Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, dekompensierter Herzinsuffizienz oder Nierenarterienstenose, da keine Therapieerfahrungen mit Ipreziv bei diesen Patienten vorliegen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Ein übermäßiger Blutdruckabfall könnte bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie oder ischämischer zerebrovaskulärer Erkrankung zu einem Myokardinfarkt oder Schlaganfall führen.

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)

Es gibt Belege dafür, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren das Risiko für Hypotonie, Hyperkaliämie und eine Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) erhöht. Eine duale Blockade des RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren wird deshalb nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1). Wenn die Therapie mit einer dualen Blockade als absolut notwendig erachtet wird, sollte dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck erfolgen. ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sollten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden

Nierentransplantation

Zur Anwendung von Ipreziv bei Patienten, bei denen vor kurzem eine Nierentransplantation vorgenommen wurde, liegen keine Erfahrungen vor.

Leberfunktionsstörung:

Da keine ausreichenden Untersuchungen über die Anwendung von Ipreziv bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung vorliegen, wird die Anwendung in dieser Population nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Hypotonie bei Patienten mit Volumen- und/oder Salzverlust

Bei Patienten mit deutlichem Volumen- und/oder Salzverlust (z. B. durch Erbrechen, Diarrhöe oder Patienten, die Diuretika in hohen Dosen einnehmen) kann zu Beginn der Behandlung mit Ipreziv eine symptomatische Hypotonie auftreten. Eine Hypovolämie sollte vor der Verabreichung von Ipreziv behandelt oder die Behandlung unter engmaschiger medizinischer Überwachung eingeleitet werden. Eine Anfangsdosis von 20 mg sollte erwogen werden.

Primärer Hyperaldosteronismus

Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus sprechen im Allgemeinen nicht auf eine Behandlung mit blutdrucksenkenden Arzneimitteln an, die über eine Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems wirken. Bei diesen Patienten wird daher die Anwendung von Ipreziv nicht empfohlen.

Hyperkaliämie

Aufgrund der Erfahrungen mit anderen Arzneimitteln, die auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System wirken, kann die gleichzeitige Gabe von Ipreziv mit kaliumsparenden Diuretika, Kaliumpräparaten, kaliumhaltigen Elektrolytsubstitutionen oder anderen Arzneimitteln, die den Kaliumspiegel erhöhen können (z. B. Heparin) bei hypertensiven Patienten zu einer Erhöhung des Serum-Kaliumspiegels führen (siehe Abschnitt 4.5). Bei älteren Patienten, Patienten mit Niereninsuffizienz, diabetischen Patienten und/oder Patienten mit anderen Begleiterkrankungen ist das Risiko des Auftretens einer Hyperkaliämie, die tödlich verlaufen kann, erhöht. Eine Kontrolle des Kaliumspiegels sollte, soweit erforderlich, durchgeführt werden.

Aorten- und Mitralklappenstenose, obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie

Bei Patienten, die unter Aorten- oder Mitralklappenstenose oder hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie (HOCM) leiden, ist besondere Vorsicht angezeigt.

Schwangerschaft

Eine Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sollte nicht während der Schwangerschaft begonnen werden. Bei Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch sollte eine Umstellung auf eine alternative blutdrucksenkende Behandlung mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere erfolgen, es sei denn, eine Fortführung der Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten ist zwingend erforderlich. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitt 4.3 und 4.6).

Lithium

Wie bei anderen Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten wird eine Kombination von Lithium und Ipreziv nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen

Lithium

Bei gleichzeitiger Gabe von Lithium und ACE-Hemmern ist ein reversibler Anstieg der Serum-Lithium-Konzentrationen und der Toxizität berichtet worden. Eine ähnliche Wirkung kann unter Angiotensin-II-Antagonisten auftreten. Da Erfahrungen über die gleichzeitige Anwendung von Azilsartanmedoxomil und Lithium nicht vorliegen, wird diese Kombination nicht empfohlen. Wenn sich die Kombination als erforderlich erweist, wird eine sorgfältige Kontrolle der Serum-Lithium-Spiegel empfohlen.

Vorsicht ist bei gleichzeitiger Anwendung angezeigt

Nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel (NSAIDs), einschließlich selektive COX-2-Hemmer, Acetylsalicylsäure > 3 g/Tag) und nicht-selektive NSAIDs

Wenn Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten gleichzeitig mit NSAIDs gegeben werden (z. B. selektive COX-2-Hemmer, Acetylsalicylsäure (> 3 g/Tag) und nicht-selektive NSAIDs), kann es zu einer Abschwächung der antihypertensiven Wirkung kommen. Außerdem kann die gleichzeitige Anwendung von AIIAs und NSAIDs zu einem erhöhten Risiko einer Verschlechterung der Nierenfunktion und eines Anstiegs des Serum-Kaliumspiegels führen. Daher werden eine ausreichende Hydratierung der Patienten und eine Überwachung der Nierenfunktion nach Beginn der Behandlung empfohlen.

Kaliumsparende Diuretika, Kaliumpräparate, kaliumhaltige Elektrolytsubstitutionen und andere Arzneimittel, die den Kaliumspiegel erhöhen können

Die gleichzeitige Gabe von kaliumsparenden Diuretika, Kaliumpräparaten bzw. kaliumhaltigen Elektrolytsubstitutionen oder anderen Arzneimitteln (z. B. Heparin) kann den Kaliumspiegel erhöhen. Eine Kontrolle des Serum-Kaliumspiegels sollte, soweit erforderlich, durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Zusätzliche Informationen

Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass eine duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) durch gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren im Vergleich zur Anwendung einer einzelnen Substanz, die auf das RAAS wirkt, mit einer höheren Rate an unerwünschten Ereignissen wie Hypotonie, Hyperkaliämie und einer Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) einher geht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

In Studien wurden unter Azilsartanmedoxomil oder Azilsartan keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen mit den folgenden Arzneimitteln beobachtet: Amlodipin, Antazida, Chlortalidon, Digoxin, Fluconazol, Glyburid, Ketoconazol, Metformin und Warfarin.

Azilsartanmedoxomil wird durch Esterasen rasch im Magen-Darmtrakt und/oder während der Resorption des Arzneimittels in den wirksamen Teil Azilsartan hydrolysiert (siehe Abschnitt 5.2). *In vitro* Studien zeigten, dass Wechselwirkungen aufgrund einer Esterasehemmung unwahrscheinlich sind.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Die Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Es liegen keine Daten für die Verwendung von Ipreziv bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Es liegen keine endgültigen epidemiologischen Daten hinsichtlich eines teratogenen Risikos nach Anwendung von Angiotensin-Konversionsenzym-Hemmern während des ersten Schwangerschaftstrimesters vor; ein geringfügig erhöhtes Risiko kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Auch wenn keine kontrollierten epidemiologischen Daten zum Risiko von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten vorliegen, so bestehen möglicherweise für diese Arzneimittelklasse vergleichbare Risiken. Sofern ein Fortsetzen der Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten-Therapie nicht als notwendig erachtet wird, sollten Patientinnen, die planen, schwanger zu werden, auf eine alternative antihypertensive Therapie mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere umgestellt werden. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist eine Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen.

Es ist bekannt, dass eine Therapie mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters fetotoxische Effekte (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Schädelossifikation) und neonatal-toxische Effekte (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) hat (siehe Abschnitt 5.3).

Im Falle einer Exposition mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.

Säuglinge, deren Mütter Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten eingenommen haben, sollten häufig wiederholt auf Hypotonie untersucht werden (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Stillzeit

Da keine Erkenntnisse zur Anwendung von Ipreziv in der Stillzeit vorliegen, wird Ipreziv nicht empfohlen; eine alternative antihypertensive Therapie mit einem besser geeigneten Sicherheitsprofil bei Anwendung in der Stillzeit ist vorzuziehen, insbesondere, wenn Neugeborene oder Frühgeborene gestillt werden.

Fertilität

Es stehen keine Daten über die Auswirkungen von Ipreziv auf die menschliche Fertilität zur Verfügung. Nicht-klinische Studien zeigten, dass Azilsartan offenbar keine Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität von Ratten hat (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Mit Hinsicht auf die pharmakodynamischen Eigenschaften ist zu erwarten, dass Azilsartanmedoxomil vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben sollte. Es sollte jedoch berücksichtigt werden, dass während der Behandlung mit einem antihypertensiven Arzneimittel mitunter Schwindel oder Müdigkeit auftreten können.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Ipreziv wurde in Dosen von 20, 40 bzw. 80 mg in klinischen Studien an Patienten untersucht, die bis zu 56 Wochen behandelt wurden. Die mit der Behandlung mit Ipreziv verbundenen Nebenwirkungen waren in diesen Studien meist leicht oder mittelschwer. Die Gesamtinzidenz war mit Placebo vergleichbar. Die häufigste Nebenwirkung war Schwindel. Die Inzidenz der Nebenwirkungen wies keinen Zusammenhang mit Geschlecht, Alter oder ethnischer Herkunft auf.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen aus einer gepoolten Analyse von Daten (40 und 80 mg Dosierung) werden unten gemäß Systemorganklassen und bevorzugter Bezeichnung aufgelistet. Diese werden nach Häufigkeit wie folgt eingestuft: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), einschließlich beschriebener Einzelfälle. Innerhalb der Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. In einer placebo-kontrollierten Studie wurden Nebenwirkungen unter Ipreziv 20 mg mit einer ähnlichen Häufigkeit wie unter den 40 und 80 mg Dosierungen berichtet.

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Schwindel
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich	Hypotonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig Gelegentlich	Diarrhöe Übelkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich Selten	Ausschlag, Juckreiz Angioödem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Gelegentlich	Muskelspasmen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gelegentlich	Müdigkeit Peripheres Ödem
Untersuchungen	Häufig Gelegentlich	Erhöhte Kreatinphosphokinasespiegel Erhöhter Kreatininspiegel Erhöhter Harnsäurespiegel im Blut (Hyperurikämie)

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Bei gleichzeitiger Gabe von Ipreziv und Chlortalidon stieg die Häufigkeit eines erhöhten Kreatininspiegels, und die einer Hypotonie erhöhte sich von gelegentlich auf häufig.

Bei gleichzeitiger Gabe von Ipreziv und Amlodipin stieg die Häufigkeit eines peripheren Ödems von gelegentlich auf häufig, war jedoch geringer als bei Amlodipin allein.

Untersuchungen

Serumkreatinin

Die Häufigkeit einer Serum-Kreatinin-Erhöhung war in randomisierten, placebo-kontrollierten Monotherapie-Studien nach der Behandlung mit Ipreziv ähnlich wie unter Placebo. Die gleichzeitige Gabe von Ipreziv und Diuretika, wie Chlortalidon, führte zu einem häufigeren Auftreten erhöhter Kreatininspiegel. Diese Beobachtung stimmt mit den Erfahrungen mit anderen Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten und Angiotensin konvertierenden Enzymhemmern überein. Die erhöhten Serum-Kreatininspiegel bei gleichzeitiger Gabe von Ipreziv und Diuretika waren im Vergleich zur Monotherapie mit einer höheren Blutdrucksenkung verbunden. Viele der Serum-Kreatinin-Erhöingungen waren im Laufe der weiteren Behandlung der Patienten vorübergehend oder nicht-progressiv. Nach Absetzen der Therapie war die Mehrzahl der Erhöhungen, die nicht während der Behandlung zurückgegangen waren, reversibel und die Serum-Kreatinin-Spiegel der meisten Patienten kehrte wieder auf den Baselinewert oder einen Wert nahe Baseline zurück.

Harnsäure

Es wurden unter Ipreziv im Mittel geringfügige Erhöhungen der Serum-Harnsäurespiegel beobachtet (10,8 µmol/l) verglichen mit Placebo (4,3 µmol/l).

Hämoglobin und Hämatokrit

Ein geringer Abfall des Hämoglobins und Hämatokrits (mittlerer Abfall von ca. 3 g/l bzw. 1 Volumenprozent) wurde in placebo-kontrollierten Monotherapie-Studien beobachtet. Dieser Effekt wird auch bei anderen Hemmern des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems beobachtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Aufgrund pharmakologischer Überlegungen ist zu erwarten, dass eine Überdosierung von Ipreziv sich hauptsächlich als symptomatische Hypotonie und als Schwindel manifestiert. In kontrollierten klinischen Studien an gesunden Probanden wurden Dosierungen von bis zu einmal täglich 320 mg Ipreziv für 7 Tage verabreicht und gut vertragen.

Maßnahmen

Eine eventuell auftretende symptomatische Hypotonie sollte symptomatisch und unter Überwachung der Vitalfunktionen behandelt werden.

Azilsartan lässt sich durch Hämodialyse nicht aus dem Blutkreislauf entfernen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Angiotensin-II-Antagonisten, rein
ATC-Code: C09CA09

Wirkmechanismus und Pharmakodynamische Wirkungen

Azilsartanmedoxomil ist ein Prodrug zur oralen Anwendung, das rasch in den aktiven Teil, Azilsartan, umgewandelt wird, ein für den AT₁-Rezeptor selektiver Angiotensin-II-Antagonist, der stark an den Rezeptor in zahlreichem Gewebe bindet (siehe Abschnitt 5.2). Angiotensin-II ist das primäre

vasoaktive Hormon des RAAS und bewirkt unter anderem Vasokonstriktion, Aldosteronsynthese und -freisetzung, Herzstimulation und die renale Natrium-Reabsorption.

Die Blockade des AT₁-Rezeptors hemmt das negative regulatorische Feedback von Angiotensin II auf die Reninsekretion, jedoch reichen der daraus resultierende Anstieg der Reninaktivität im Plasma und der Angiotensin-II-Spiegel im Blut nicht aus, um die antihypertensive Wirkung von Azilsartan auszugleichen.

Essentielle Hypertonie

Insgesamt 5941 Patienten (3672 unter Ipreziv, 801 unter Placebo und 1468 die eine aktive Vergleichssubstanz erhielten) wurden im Rahmen von 7 kontrollierten Doppelblindstudien verglichen. 51 % der Patienten waren männlich und 26 % waren 65 Jahre oder älter (5 % ≥ 75 Jahre); 67 % hatten eine nicht-schwarze und 19 % eine schwarze Hautfarbe.

Ipreziv wurde in zwei 6-wöchigen randomisierten Doppelblindstudien mit Placebo und aktiven Vergleichssubstanzen verglichen. In der nachstehenden Tabelle werden für beide Studien die erzielten Blutdrucksenkungen im Vergleich zu Placebo auf Grundlage der mittleren Blutdruckwerte bei 24-Stunden-Blutdruckmonitoring (ABPM) und klinischen Blutdruckmessungen am Ende des Dosierungsintervalls dargestellt. Außerdem wurde unter Ipreziv 80 mg eine signifikant höhere Senkung des SYS als unter den zugelassenen Höchstdosen von Olmesartanmedoxomil und Valsartan erreicht.

	Placebo	Ipreziv 20 mg	Ipreziv 40 mg#	Ipreziv 80 mg#	OLM-M 40 mg#	Valsartan 320 mg#
Primärer Endpunkt: mittlerer 24h SYS: Veränderung der angepassten Mittelwerte (LS) zur Baseline (BL) bis Woche 6 (mm Hg)						
Studie 1						
Veränderung zur BL	-1,4	-12,2 *	-13,5 *	-14,6 *†	-12,6	-
Studie 2						
Veränderung zur BL	-0,3	-	-13,4 *	-14,5 *†	-12,0	-10,2
Wichtigster sekundärer Endpunkt: Klinischer SYS: Veränderung der angepassten Mittelwerte (LS) zur Baseline (BL) bis Woche 6 (mm Hg) (LOCF)						
Studie 1						
Veränderung zur BL	-2,1	-14,3 *	-14,5 *	-17,6 *	-14,9	-
Studie 2						
Veränderung zur BL	-1,8	-	-16,4 *†	-16,7 *†	-13,2	-11,3

OLM-M = Olmesartanmedoxomil, LS = least squares (Methode der kleinsten Quadrate),

LOCF = last observation carried forward (letzter verfügbarer Befund)

* Signifikanter Unterschied vs. Placebo bei 0,05 innerhalb des Rahmens der Stufenanalyse

† Signifikanter Unterschied vs. Vergleichssubstanz(en) bei 0,05 innerhalb des Rahmens der Stufenanalyse

Maximale Dosierung wurde in Studie 2 erreicht. Dosierungen wurden in Woche 2 von 20 auf 40 mg und 40 auf 80 mg (Ipreziv) sowie 20 auf 40 mg bzw. 160 auf 320 mg (Olmesartanmedoxomil und Valsartan) zwangstitriert.

In diesen beiden Studien gehörten Schwindel, Kopfschmerzen und Dyslipidämie zu den klinisch bedeutsamen und häufigsten unerwünschten Ereignissen. Unter Ipreziv, Olmesartanmedoxomil und Valsartan wurde Schwindel jeweils mit einer Häufigkeit von 3,0 %, 3,3 % bzw. 1,8 %, Kopfschmerzen mit einer Häufigkeit von 4,8 %, 5,5 % bzw. 7,6 % und Dyslipidämie mit einer Häufigkeit von 3,5 %, 2,4 % bzw. 1,1 % beobachtet.

In aktiven Vergleichsstudien mit entweder Valsartan oder Ramipril wurde die blutdrucksenkende Wirkung unter Ipreziv bei Langzeitbehandlung aufrechterhalten. Unter Ipreziv kam Reizhusten seltener vor (1,2 %) als unter Ramipril (8,2 %).

Die antihypertensive Wirkung von Ipreziv trat innerhalb der ersten 2 Wochen nach Behandlungsbeginn ein, wobei die vollständige Wirkung nach 4 Wochen erreicht wurde. Die blutdrucksenkende Wirkung von Ipreziv wurde auch während des 24-Stunden Dosierungsintervalls aufrechterhalten. Der placebobereinigte Trough-to-peak-Ratio von SYS und DIA lag bei ca. 80 % oder höher.

Es gibt keine Hinweise auf einen Rebound-Effekt nach abruptem Absetzen der Ipreziv-Behandlung nach 6 Monaten.

Es wurden insgesamt keine Unterschiede bezüglich der Sicherheit und der Wirksamkeit zwischen älteren und jüngeren Patienten beobachtet, ein erhöhtes Ansprechen auf die blutdrucksenkenden Effekte bei einigen älteren Patienten kann jedoch nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.2). Wie auch bei anderen Angiotensin-II-Antagonisten und ACE-Hemmern, ist der blutdrucksenkende Effekt von Ipreziv bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe geringer (im Allgemeinen eine Bevölkerungsgruppe mit einem niedrigem Renin-Status).

Die gleichzeitige Gabe von Ipreziv 40 bzw. 80 mg und einem Calciumkanalblocker (Amlodipin) oder einem Thiazid-Diuretikum (Chlortalidon) führte zu einer zusätzlichen blutdrucksenkenden Wirkung im Vergleich zu dem jeweils anderen Antihypertonikum als Monotherapie. Dosisabhängige unerwünschte Ereignisse wie Schwindel, Hypotonie und ein Anstieg des Serum-Kreatinin-Spiegels traten bei gleichzeitiger Gabe von Diuretika häufiger als unter Ipreziv allein, während eine Hypokaliämie weniger häufiger zu beobachten war als im Vergleich zum Diuretikum als Monotherapie.

Es liegen derzeit keine Erkenntnisse über vorteilhafte Effekte von Ipreziv auf Mortalität und kardiovaskuläre Morbidität sowie Zielorganschädigung vor.

Effekte auf die kardiale Repolisation

Eine eingehende QT/QTc-Studie wurde durchgeführt um zu beurteilen, ob Ipreziv potenziell eine Verlängerung des QT/QTc-Intervalls bei gesunden Probanden bewirken kann. Ipreziv zeigte in einer Dosierung von 320 mg keine Anzeichen einer QT-QTc-Verlängerung.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittelagentur hat Ipreziv von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen von Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Gruppierungen in Hypertonie zurückgestellt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen über die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Zusätzliche Informationen

In zwei großen randomisierten, kontrollierten Studien („ONTARGET“ [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] und „VA NEPHRON-D“ [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) wurde die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten untersucht.

Die „ONTARGET“-Studie wurde bei Patienten mit einer kardiovaskulären oder einer zerebrovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder mit Diabetes mellitus Typ 2 mit nachgewiesenen Endorganschäden durchgeführt. Die „VA NEPHRON-D“-Studie wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie durchgeführt.

Diese Studien zeigten keinen signifikanten vorteilhaften Effekt auf renale und/oder kardiovaskuläre Endpunkte und Mortalität, während ein höheres Risiko für Hyperkaliämie, akute Nierenschädigung und/oder Hypotonie im Vergleich zur Monotherapie beobachtet wurde. Aufgrund vergleichbarer

pharmakodynamischer Eigenschaften sind diese Ergebnisse auch auf andere ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten übertragbar.

Aus diesem Grund sollten ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

In der „ALTITUDE“-Studie (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) wurde untersucht, ob die Anwendung von Aliskiren zusätzlich zu einer Standardtherapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sowie chronischer Nierenerkrankung und/oder kardiovaskulärer Erkrankung einen Zusatznutzen hat. Die Studie wurde wegen eines erhöhten Risikos unerwünschter Ereignisse vorzeitig beendet. Sowohl kardiovaskuläre Todesfälle als auch Schlaganfälle traten in der Aliskiren-Gruppe numerisch häufiger auf als in der Placebo-Gruppe, ebenso unerwünschte Ereignisse und besondere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Hyperkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Gabe wird Azilsartanmedoxomil rasch im Magen-Darmtrakt und/oder während der Resorption in den wirksamen Teil Azilsartan hydrolysiert. Beruhend auf *in vitro* Studien, ist die Carboxymethylenbutenolidase an der Hydrolyse im Darm und in der Leber beteiligt. Des Weiteren sind Plasmaesterasen an der Hydrolyse von Azilsartanmedoxomil zu Azilsartan beteiligt.

Resorption

Die geschätzte absolute orale Bioverfügbarkeit von Azilsartanmedoxomil beträgt basierend auf dem Plasmaspiegel von Azilsartan etwa 60 %. Die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) von Azilsartan wird 1,5 bis 3 Stunden nach der oralen Gabe von Azilsartanmedoxomil erreicht. Die Bioverfügbarkeit von Azilsartan wird durch Nahrungsmittel nicht beeinflusst (siehe Abschnitt 4.2).

Verteilung

Das Verteilungsvolumen von Azilsartan beträgt etwa 16 Liter. Azilsartan wird stark an Plasmaproteine (> 99 %), vor allem an Albumin, gebunden. Die Proteinbindung ist bei Azilsartan Plasmakonzentrationen, die weit über den Bereich liegen, der mit den empfohlenen Dosierungen erreicht wird, konstant.

Biotransformation

Azilsartan wird in zwei primäre Metaboliten verstoffwechselt. Der Hauptmetabolit im Plasma wird durch *O*-Dealkylierung, Metabolit M-II genannt, und der Nebenmetabolit wird durch Decarboxylierung, Metabolit M-I genannt, gebildet. Die systemische Exposition gegenüber dem Haupt- und dem Nebenmetaboliten im Menschen betrug etwa 50 %, beziehungsweise weniger als 1 % der von Azilsartan. M-I und M-II tragen nicht zur pharmakologischen Aktivität von Ipreziv bei. Das Hauptenzym, das für den Metabolismus von Azilsartan verantwortlich ist, ist CYP2C9.

Elimination

Nach der oralen Gabe von ^{14}C -radioaktiv markiertem Azilsartanmedoxomil werden ungefähr 55 % der Radioaktivität in den Faeces und ungefähr 42 % im Urin wiedergefunden, wobei 15 % der Dosis mit dem Urin als Azilsartan ausgeschieden wird. Die Eliminationshalbwertszeit von Azilsartan beträgt ungefähr 11 Stunden und die renale Clearance beträgt ungefähr 2,3 ml/min. Steady-state Plasmakonzentrationen von Azilsartan werden innerhalb von 5 Tagen erreicht, eine weitere Akkumulierung bei wiederholter täglicher Anwendung findet nicht statt.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Dosisproportionalität für Azilsartan wurde im Azilsartanmedoxomil Dosierungsbereich von 20 mg bis 320 mg nach einzelner oder mehrfacher Dosierung festgestellt.

Besonderheiten bei speziellen Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine pharmakokinetischen Daten bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren vor.

Ältere Patienten

Die Pharmakokinetik von Azilsartan unterscheidet sich zwischen jungen (Altersbereich 18 - 45 Jahre) und älteren (Altersbereich 65 - 85 Jahre) Patienten nicht signifikant.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter, mäßiger und schwerer Nierenfunktionsstörung wurde eine Zunahme der AUC von Azilsartan um + 30 %, + 25 % und + 95 % beobachtet. Keine Erhöhung (+ 5 %) wurde bei Patienten mit terminaler Nierenfunktionsstörung unter Hämodialyse beobachtet. Es liegen jedoch keine klinische Erfahrungen bei Patienten mit schwerer oder terminaler Nierenfunktionsstörung vor (siehe Abschnitt 4.2). Azilsartan lässt sich durch Hämodialyse nicht aus dem Blutkreislauf entfernen.

Leberfunktionsstörung:

Die Anwendung von Ipreziv für bis zu 5 Tagen bei Patienten mit leichter (Child-Pugh A) oder mäßiger (Child-Pugh B) Leberfunktionsstörung führte zu einem leichten Anstieg der Azilsartan-Exposition (AUC um das 1,3 bis 1,6fache erhöht) (siehe Abschnitt 4.2). Es wurden keine Studien an Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen durchgeführt.

Geschlecht

Die Pharmakokinetik von Azilsartan unterscheidet sich zwischen Männern und Frauen nicht signifikant. Es ist keine geschlechtsspezifische Dosisanpassung erforderlich.

Ethnische Herkunft

Die Pharmakokinetik von Azilsartan unterscheidet sich zwischen Populationen mit schwarzer Hautfarbe und Populationen mit nicht-schwarzer Hautfarbe nicht signifikant. Eine Dosisanpassung aufgrund der ethnischen Herkunft ist nicht erforderlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In präklinischen Sicherheitsstudien wurde die Toxizität bei wiederholter Gabe, die Reproduktionstoxizität, Mutagenität und Kanzerogenität von Azilsartanmedoxomil und M-II, dem Hauptmetaboliten, untersucht.

In Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe in normotensiven Tiermodellen führten Dosierungen, die eine Exposition vergleichbar dem klinischen therapeutischen Bereich bewirkten, zu einer Verringerung der roten Blutzellparameter, Veränderungen in den Nieren und der renalen Hämodynamik, sowie zu einem Anstieg des Serum-Kaliumspiegels. Diese Effekte, die durch orale Kochsalzzufuhr verhindert wurden, haben keine klinische Bedeutung für die Behandlung der Hypertonie.

An Ratten und Hunden wurden eine erhöhte Reninaktivität im Plasma und Hypertrophie/Hyperplasie der renalen juxtaglomerulären Zellen beobachtet. Diese Veränderungen, auch ein Klasseneffekt von ACE-Hemmern und anderen Angiotensin-II-Antagonisten, scheinen keine klinische Bedeutung zu haben.

Azilsartan und M-II sind plazentagängig und wurden in den Föten trächtiger Ratten vorgefunden und gingen ebenfalls in die Milch säugender Ratten über. In den Reproduktionstoxizitätsstudien waren keine Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität zu beobachten. Es gibt keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung, in Tierversuchen wurde jedoch ein gewisses Gefährdungspotenzial für die postnatale Entwicklung der Nachkommen, wie geringeres Körpergewicht, ein leichter Entwicklungsrückstand (verzögerter Schneidezahndurchbruch, Ohrmuschelablösung, Augenöffnung) und eine höhere Mortalität festgestellt.

In vitro-Studien mit Azilsartan und M-II an Ratten und Mäusen gaben keine Hinweise auf Mutagenität, relevante Klastogenität und Karzinogenität.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (Ph.Eur.) (E 421)
Fumarsäure (E 297)
Natriumhydroxid
Hyprolose (E 463)
Croscarmellose-Natrium
Mikrokristalline Cellulose (E 460)
Magnesiumstearat (E 572)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen. Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Faltschachteln enthalten Aluminium-Blisterpackungen mit Trockenmittel.

Packungsgrößen:

Eine Blisterpackung enthält entweder 14 Tabletten oder 15 Tabletten.

14, 28, 30, 56, 90 oder 98 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dänemark

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

7. Dezember 2011

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ipreziv 40 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Tablette enthält 40 mg Azilsartanmedoxomil (als Kalium).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Weiß bis cremefarbene runde Tabletten, Durchmesser 7,6 mm, mit der Prägung „ASL“ auf der einen Seite und „40“ auf der anderen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ipreziv wird zur Behandlung der essenziellen Hypertonie bei Erwachsenen angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Anfangsdosis ist einmal täglich 40 mg. Die Dosis kann bei Patienten, deren Blutdruck mit der niedrigeren Dosis nicht ausreichend kontrolliert werden kann, auf maximal 80 mg einmal täglich erhöht werden.

Der nahezu maximale blutdrucksenkende Effekt wird innerhalb von 2 Wochen beobachtet, wobei maximale Effekte nach 4 Wochen erreicht werden.

Bei ungenügender Blutdrucksenkung mit Ipreziv als Monotherapie kann eine zusätzliche blutdrucksenkende Wirkung erzielt werden, wenn Ipreziv zusammen mit anderen Antihypertensiva, einschließlich Diuretika (wie Chlortalidon und Hydrochlorothiazid) und Calciumkanalblockern angewendet wird (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1).

Besondere Bevölkerungsgruppen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Bei älteren Patienten ist keine anfängliche Dosisanpassung unter Ipreziv erforderlich (siehe Abschnitt 5.2), obwohl eine Anfangsdosis von 20 mg bei sehr alten Patienten (≥ 75 Jahre), bei denen ein Hypotonierisiko besteht, erwogen werden kann.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Vorsicht ist geboten bei hypertensiven Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung und terminaler Nierenfunktionsstörung, da keine Therapieerfahrungen mit Ipreziv bei diesen Patienten vorliegen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Azilsartan lässt sich durch Hämodialyse nicht aus dem Blutkreislauf entfernen. Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich.

Leberfunktionsstörung

Ipreziv wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Daher wird die Anwendung in dieser Patientenpopulation nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Da nur begrenzte Therapieerfahrungen mit Ipreziv bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung vorliegen, wird eine engmaschige Überwachung empfohlen und eine Anfangsdosis von 20 mg sollte erwogen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Intravaskulärer Volumenmangel

Bei Patienten mit möglichem intravaskulären Volumen- oder Salzverlust (z. B. durch Erbrechen, Diarrhöe oder Patienten, die Diuretika in hohen Dosen einnehmen) sollte die Behandlung mit Ipreziv nur unter sorgfältiger medizinischer Überwachung initiiert und eine Anfangsdosis von 20 mg erwogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Herzinsuffizienz

Vorsicht ist geboten bei hypertensiven Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz, da keine Therapieerfahrungen mit Ipreziv bei diesen Patienten vorliegen (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit schwarzer Hautfarbe

Bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe ist keine Dosisanpassung erforderlich, obwohl bei dieser Population eine weniger starke blutdrucksenkende Wirkung als bei Patienten nicht schwarzer Hautfarbe beobachtet wurde (siehe Abschnitt 5.1). Dies trifft im Allgemeinen auch für andere Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten und Angiotensin-konvertierende-Enzymhemmer zu. Demzufolge könnte eine Auftitration von Ipreziv und eine Begleittherapie zur Blutdruckkontrolle bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe häufiger erforderlich sein.

Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Ipreziv bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht nachgewiesen. Es liegen keine Studien vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Ipreziv kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).
- Die gleichzeitige Anwendung von Ipreziv mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Aktiviertes Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

Bei Patienten, deren Gefäßtonus und Nierenfunktion überwiegend von der Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems abhängig ist (z. B. Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz, schwerer Nierenfunktionsstörung oder Nierenarterienstenose) wurde unter der Behandlung mit Arzneimitteln, die dieses System beeinflussen, wie Angiotensin-konvertierende-Enzymhemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, akute Hypotonie, Azotämie, Oligurie oder selten akute

Niereninsuffizienz beobachtet. Die Möglichkeit ähnlicher Effekte kann für Ipreziv nicht ausgeschlossen werden.

Vorsicht ist geboten bei hypertensiven Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, dekompensierter Herzinsuffizienz oder Nierenarterienstenose, da keine Therapieerfahrungen mit Ipreziv bei diesen Patienten vorliegen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Ein übermäßiger Blutdruckabfall könnte bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie oder ischämischer zerebrovaskulärer Erkrankung zu einem Myokardinfarkt oder Schlaganfall führen.

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)

Es gibt Belege dafür, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren das Risiko für Hypotonie, Hyperkaliämie und eine Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) erhöht. Eine duale Blockade des RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren wird deshalb nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1). Wenn die Therapie mit einer dualen Blockade als absolut notwendig erachtet wird, sollte dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck erfolgen. ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sollten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

Nierentransplantation

Zur Anwendung von Ipreziv bei Patienten, bei denen vor kurzem eine Nierentransplantation vorgenommen wurde, liegen keine Erfahrungen vor.

Leberfunktionsstörung:

Da keine ausreichenden Untersuchungen über die Anwendung von Ipreziv bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung vorliegen, wird die Anwendung in dieser Population nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Hypotonie bei Patienten mit Volumen- und/oder Salzverlust

Bei Patienten mit deutlichem Volumen- und/oder Salzverlust (z. B. durch Erbrechen, Diarrhöe oder Patienten, die Diuretika in hohen Dosen einnehmen) kann zu Beginn der Behandlung mit Ipreziv eine symptomatische Hypotonie auftreten. Eine Hypovolämie sollte vor der Verabreichung von Ipreziv behandelt oder die Behandlung unter engmaschiger medizinischer Überwachung eingeleitet werden. Eine Anfangsdosis von 20 mg sollte erwogen werden.

Primärer Hyperaldosteronismus

Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus sprechen im Allgemeinen nicht auf eine Behandlung mit blutdrucksenkenden Arzneimitteln an, die über eine Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems wirken. Bei diesen Patienten wird daher die Anwendung von Ipreziv nicht empfohlen.

Hyperkaliämie

Aufgrund der Erfahrungen mit anderen Arzneimitteln, die auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System wirken, kann die gleichzeitige Gabe von Ipreziv mit kaliumsparenden Diuretika, Kaliumpräparaten, kaliumhaltigen Elektrolytsubstitutionen oder anderen Arzneimitteln, die den Kaliumspiegel erhöhen können (z. B. Heparin) bei hypertensiven Patienten zu einer Erhöhung des Serum-Kaliumspiegels führen (siehe Abschnitt 4.5). Bei älteren Patienten, Patienten mit Niereninsuffizienz, diabetischen Patienten und/oder Patienten mit anderen Begleiterkrankungen ist das Risiko des Auftretens einer Hyperkaliämie, die tödlich verlaufen kann, erhöht. Eine Kontrolle des Kaliumspiegels sollte, soweit erforderlich, durchgeführt werden.

Aorten- und Mitralklappenstenose, obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie

Bei Patienten, die unter Aorten- oder Mitralklappenstenose oder hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie (HOCM) leiden, ist besondere Vorsicht angezeigt.

Schwangerschaft

Eine Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sollte nicht während der Schwangerschaft begonnen werden. Bei Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch sollte eine Umstellung auf eine alternative blutdrucksenkende Behandlung mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere erfolgen, es sei denn, eine Fortführung der Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten ist zwingend erforderlich. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitt 4.3 und 4.6).

Lithium

Wie bei anderen Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten wird eine Kombination von Lithium und Ipreziv nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen

Lithium

Bei gleichzeitiger Gabe von Lithium und ACE-Hemmern ist ein reversibler Anstieg der Serum-Lithium-Konzentrationen und der Toxizität berichtet worden. Eine ähnliche Wirkung kann unter Angiotensin-II-Antagonisten auftreten. Da Erfahrungen über die gleichzeitige Anwendung von Azilsartanmedoxomil und Lithium nicht vorliegen, wird diese Kombination nicht empfohlen. Wenn sich die Kombination als erforderlich erweist, wird eine sorgfältige Kontrolle der Serum-Lithium-Spiegel empfohlen.

Vorsicht ist bei gleichzeitiger Anwendung angezeigt

Nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel (NSAIDs), einschließlich selektive COX-2-Hemmer, Acetylsalicylsäure > 3 g/Tag) und nicht-selektive NSAIDs

Wenn Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten gleichzeitig mit NSAIDs gegeben werden (z. B. selektive COX-2-Hemmer, Acetylsalicylsäure (> 3 g/Tag) und nicht-selektive NSAIDs), kann es zu einer Abschwächung der antihypertensiven Wirkung kommen. Außerdem kann die gleichzeitige Anwendung von AIIAs und NSAIDs zu einem erhöhten Risiko einer Verschlechterung der Nierenfunktion und eines Anstiegs des Serum-Kaliumspiegels führen. Daher werden eine ausreichende Hydratierung der Patienten und eine Überwachung der Nierenfunktion nach Beginn der Behandlung empfohlen.

Kaliumsparende Diuretika, Kaliumpräparate, kaliumhaltige Elektrolytsubstitutionen und andere Arzneimittel, die den Kaliumspiegel erhöhen können

Die gleichzeitige Gabe von kaliumsparenden Diuretika, Kaliumpräparaten bzw. kaliumhaltigen Elektrolytsubstitutionen oder anderen Arzneimitteln (z. B. Heparin) kann den Kaliumspiegel erhöhen. Eine Kontrolle des Serum-Kaliumspiegels sollte, soweit erforderlich, durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Zusätzliche Informationen

Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass eine duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) durch gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren im Vergleich zur Anwendung einer einzelnen Substanz, die auf das RAAS wirkt, mit einer höheren Rate an unerwünschten Ereignissen wie Hypotonie, Hyperkaliämie und einer Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) einher geht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

In Studien wurden unter Azilsartanmedoxomil oder Azilsartan keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen mit den folgenden Arzneimitteln beobachtet: Amlodipin, Antazida, Chlortalidon, Digoxin, Fluconazol, Glyburid, Ketoconazol, Metformin und Warfarin.

Azilsartanmedoxomil wird durch Esterasen rasch im Magen-Darmtrakt und/oder während der Resorption des Arzneimittels in den wirksamen Teil Azilsartan hydrolysiert (siehe Abschnitt 5.2). *In vitro* Studien zeigten, dass Wechselwirkungen aufgrund einer Esterasehemmung unwahrscheinlich sind.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Die Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Es liegen keine Daten für die Verwendung von Ipreziv bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Es liegen keine endgültigen epidemiologischen Daten hinsichtlich eines teratogenen Risikos nach Anwendung von Angiotensin-Konversionsenzym-Hemmern während des ersten Schwangerschaftstrimesters vor; ein geringfügig erhöhtes Risiko kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Auch wenn keine kontrollierten epidemiologischen Daten zum Risiko von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten vorliegen, so bestehen möglicherweise für diese Arzneimittelklasse vergleichbare Risiken. Sofern ein Fortsetzen der Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten-Therapie nicht als notwendig erachtet wird, sollten Patientinnen, die planen, schwanger zu werden, auf eine alternative antihypertensive Therapie mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere umgestellt werden. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist eine Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen.

Es ist bekannt, dass eine Therapie mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters fetotoxische Effekte (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Schädelossifikation) und neonatal-toxische Effekte (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) hat (siehe Abschnitt 5.3).

Im Falle einer Exposition mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.

Säuglinge, deren Mütter Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten eingenommen haben, sollten häufig wiederholt auf Hypotonie untersucht werden (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Stillzeit

Da keine Erkenntnisse zur Anwendung von Ipreziv in der Stillzeit vorliegen, wird Ipreziv nicht empfohlen; eine alternative antihypertensive Therapie mit einem besser geeigneten Sicherheitsprofil bei Anwendung in der Stillzeit ist vorzuziehen, insbesondere, wenn Neugeborene oder Frühgeborene gestillt werden.

Fertilität

Es stehen keine Daten über die Auswirkungen von Ipreziv auf die menschliche Fertilität zur Verfügung. Nicht-klinische Studien zeigten, dass Azilsartan offenbar keine Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität von Ratten hat (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Mit Hinsicht auf die pharmakodynamischen Eigenschaften ist zu erwarten, dass Azilsartanmedoxomil vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben sollte. Es sollte jedoch berücksichtigt werden, dass während der Behandlung mit einem antihypertensiven Arzneimittel mitunter Schwindel oder Müdigkeit auftreten können.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Ipreziv wurde in Dosen von 20, 40 bzw. 80 mg in klinischen Studien an Patienten untersucht, die bis zu 56 Wochen behandelt wurden. Die mit der Behandlung mit Ipreziv verbundenen Nebenwirkungen waren in diesen Studien meist leicht oder mittelschwer. Die Gesamtinzidenz war mit Placebo vergleichbar. Die häufigste Nebenwirkung war Schwindel. Die Inzidenz der Nebenwirkungen wies keinen Zusammenhang mit Geschlecht, Alter oder ethnischer Herkunft auf.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen aus einer gepoolten Analyse von Daten (40 und 80 mg Dosierung) werden unten gemäß Systemorganklassen und bevorzugter Bezeichnung aufgelistet. Diese werden nach Häufigkeit wie folgt eingestuft: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), einschließlich beschriebener Einzelfälle. Innerhalb der Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. In einer placebo-kontrollierten Studie wurden Nebenwirkungen unter Ipreziv 20 mg mit einer ähnlichen Häufigkeit wie unter den 40 und 80 mg Dosierungen berichtet.

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Schwindel
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich	Hypotonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig Gelegentlich	Diarrhöe Übelkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich Selten	Ausschlag, Juckreiz Angioödem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Gelegentlich	Muskelspasmen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gelegentlich	Müdigkeit Peripheres Ödem
Untersuchungen	Häufig Gelegentlich	Erhöhte Kreatinphosphokinasespiegel Erhöhter Kreatininspiegel Erhöhter Harnsäurespiegel im Blut (Hyperurikämie)

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Bei gleichzeitiger Gabe von Ipreziv und Chlortalidon stieg die Häufigkeit eines erhöhten Kreatininspiegels, und die einer Hypotonie erhöhte sich von gelegentlich auf häufig.

Bei gleichzeitiger Gabe von Ipreziv und Amlodipin stieg die Häufigkeit eines peripheren Ödems von gelegentlich auf häufig, war jedoch geringer als bei Amlodipin allein.

Untersuchungen

Serumkreatinin

Die Häufigkeit einer Serum-Kreatinin-Erhöhung war in randomisierten, placebo-kontrollierten Monotherapie-Studien nach der Behandlung mit Ipreziv ähnlich wie unter Placebo. Die gleichzeitige Gabe von Ipreziv und Diuretika, wie Chlortalidon, führte zu einem häufigeren Auftreten erhöhter Kreatininspiegel. Diese Beobachtung stimmt mit den Erfahrungen mit anderen Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten und Angiotensin konvertierenden Enzymhemmern überein. Die erhöhten Serum-Kreatininspiegel bei gleichzeitiger Gabe von Ipreziv und Diuretika waren im Vergleich zur Monotherapie mit einer höheren Blutdrucksenkung verbunden. Viele der Serum-Kreatinin-Erhöhdungen waren im Laufe der weiteren Behandlung der Patienten vorübergehend oder nicht-progressiv. Nach Absetzen der Therapie war die Mehrzahl der Erhöhungen, die nicht während der Behandlung zurückgegangen waren, reversibel und die Serum-Kreatinin-Spiegel der meisten Patienten kehrte wieder auf den Baselinewert oder einen Wert nahe Baseline zurück.

Harnsäure

Es wurden unter Ipreziv im Mittel geringfügige Erhöhungen der Serum-Harnsäurespiegel beobachtet (10,8 µmol/l) verglichen mit Placebo (4,3 µmol/l).

Hämoglobin und Hämatokrit

Ein geringer Abfall des Hämoglobins und Hämatokrits (mittlerer Abfall von ca. 3 g/l bzw. 1 Volumenprozent) wurde in placebo-kontrollierten Monotherapie-Studien beobachtet. Dieser Effekt wird auch bei anderen Hemmern des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems beobachtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Aufgrund pharmakologischer Überlegungen ist zu erwarten, dass eine Überdosierung von Ipreziv sich hauptsächlich als symptomatische Hypotonie und als Schwindel manifestiert. In kontrollierten klinischen Studien an gesunden Probanden wurden Dosierungen von bis zu einmal täglich 320 mg Ipreziv für 7 Tage verabreicht und gut vertragen.

Maßnahmen

Eine eventuell auftretende symptomatische Hypotonie sollte symptomatisch und unter Überwachung der Vitalfunktionen behandelt werden.

Azilsartan lässt sich durch Hämodialyse nicht aus dem Blutkreislauf entfernen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Angiotensin-II-Antagonisten, rein
ATC-Code: C09CA09

Wirkmechanismus und Pharmakodynamische Wirkungen

Azilsartanmedoxomil ist ein Prodrug zur oralen Anwendung, das rasch in den aktiven Teil, Azilsartan, umgewandelt wird, ein für den AT₁-Rezeptor selektiver Angiotensin-II-Antagonist, der stark an den Rezeptor in zahlreichem Gewebe bindet (siehe Abschnitt 5.2). Angiotensin-II ist das primäre

vasoaktive Hormon des RAAS und bewirkt unter anderem Vasokonstriktion, Aldosteronsynthese und -freisetzung, Herzstimulation und die renale Natrium-Reabsorption.

Die Blockade des AT₁-Rezeptors hemmt das negative regulatorische Feedback von Angiotensin II auf die Reninsekretion, jedoch reichen der daraus resultierende Anstieg der Reninaktivität im Plasma und der Angiotensin-II-Spiegel im Blut nicht aus, um die antihypertensive Wirkung von Azilsartan auszugleichen.

Essentielle Hypertonie

Insgesamt 5941 Patienten (3672 unter Ipreziv, 801 unter Placebo und 1468 die eine aktive Vergleichssubstanz erhielten) wurden im Rahmen von 7 kontrollierten Doppelblindstudien verglichen. 51 % der Patienten waren männlich und 26 % waren 65 Jahre oder älter (5 % ≥ 75 Jahre); 67 % hatten eine nicht-schwarze und 19 % eine schwarze Hautfarbe.

Ipreziv wurde in zwei 6-wöchigen randomisierten Doppelblindstudien mit Placebo und aktiven Vergleichssubstanzen verglichen. In der nachstehenden Tabelle werden für beide Studien die erzielten Blutdrucksenkungen im Vergleich zu Placebo auf Grundlage der mittleren Blutdruckwerte bei 24-Stunden-Blutdruckmonitoring (ABPM) und klinischen Blutdruckmessungen am Ende des Dosierungsintervalls dargestellt. Außerdem wurde unter Ipreziv 80 mg eine signifikant höhere Senkung des SYS als unter den zugelassenen Höchstdosen von Olmesartanmedoxomil und Valsartan erreicht.

	Placebo	Ipreziv 20 mg	Ipreziv 40 mg#	Ipreziv 80 mg#	OLM-M 40 mg#	Valsartan 320 mg#
Primärer Endpunkt: mittlerer 24h SYS: Veränderung der angepassten Mittelwerte (LS) zur Baseline (BL) bis Woche 6 (mm Hg)						
Studie 1						
Veränderung zur BL	-1,4	-12,2 *	-13,5 *	-14,6 *†	-12,6	-
Studie 2						
Veränderung zur BL	-0,3	-	-13,4 *	-14,5 *†	-12,0	-10,2
Wichtigster sekundärer Endpunkt: Klinischer SYS: Veränderung der angepassten Mittelwerte (LS) zur Baseline (BL) bis Woche 6 (mm Hg) (LOCF)						
Studie 1						
Veränderung zur BL	-2,1	-14,3 *	-14,5 *	-17,6 *	-14,9	-
Studie 2						
Veränderung zur BL	-1,8	-	-16,4 *†	-16,7 *†	-13,2	-11,3

OLM-M = Olmesartanmedoxomil, LS = least squares (Methode der kleinsten Quadrate),

LOCF = last observation carried forward (letzter verfügbarer Befund)

* Signifikanter Unterschied vs. Placebo bei 0,05 innerhalb des Rahmens der Stufenanalyse

† Signifikanter Unterschied vs. Vergleichssubstanz(en) bei 0,05 innerhalb des Rahmens der Stufenanalyse

Maximale Dosierung wurde in Studie 2 erreicht. Dosierungen wurden in Woche 2 von 20 auf 40 mg und 40 auf 80 mg (Ipreziv) sowie 20 auf 40 mg bzw. 160 auf 320 mg (Olmesartanmedoxomil und Valsartan) zwangstitriert.

In diesen beiden Studien gehörten Schwindel, Kopfschmerzen und Dyslipidämie zu den klinisch bedeutsamen und häufigsten unerwünschten Ereignissen. Unter Ipreziv, Olmesartanmedoxomil und Valsartan wurde Schwindel jeweils mit einer Häufigkeit von 3,0 %, 3,3 % bzw. 1,8 %, Kopfschmerzen mit einer Häufigkeit von 4,8 %, 5,5 % bzw. 7,6 % und Dyslipidämie mit einer Häufigkeit von 3,5 %, 2,4 % bzw. 1,1 % beobachtet.

In aktiven Vergleichsstudien mit entweder Valsartan oder Ramipril wurde die blutdrucksenkende Wirkung unter Ipreziv bei Langzeitbehandlung aufrechterhalten. Unter Ipreziv kam Reizhusten seltener vor (1,2 %) als unter Ramipril (8,2 %).

Die antihypertensive Wirkung von Ipreziv trat innerhalb der ersten 2 Wochen nach Behandlungsbeginn ein, wobei die vollständige Wirkung nach 4 Wochen erreicht wurde. Die blutdrucksenkende Wirkung von Ipreziv wurde auch während des 24-Stunden Dosierungsintervalls aufrechterhalten. Der placebobereinigte Trough-to-peak-Ratio von SYS und DIA lag bei ca. 80 % oder höher.

Es gibt keine Hinweise auf einen Rebound-Effekt nach abruptem Absetzen der Ipreziv-Behandlung nach 6 Monaten.

Es wurden insgesamt keine Unterschiede bezüglich der Sicherheit und der Wirksamkeit zwischen älteren und jüngeren Patienten beobachtet, ein erhöhtes Ansprechen auf die blutdrucksenkenden Effekte bei einigen älteren Patienten kann jedoch nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.2). Wie auch bei anderen Angiotensin-II-Antagonisten und ACE-Hemmern, ist der blutdrucksenkende Effekt von Ipreziv bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe geringer (im Allgemeinen eine Bevölkerungsgruppe mit einem niedrigem Renin-Status).

Die gleichzeitige Gabe von Ipreziv 40 bzw. 80 mg und einem Calciumkanalblocker (Amlodipin) oder einem Thiazid-Diuretikum (Chlortalidon) führte zu einer zusätzlichen blutdrucksenkenden Wirkung im Vergleich zu dem jeweils anderen Antihypertonikum als Monotherapie. Dosisabhängige unerwünschte Ereignisse wie Schwindel, Hypotonie und ein Anstieg des Serum-Kreatinin-Spiegels traten bei gleichzeitiger Gabe von Diuretika häufiger als unter Ipreziv allein, während eine Hypokaliämie weniger häufiger zu beobachten war als im Vergleich zum Diuretikum als Monotherapie.

Es liegen derzeit keine Erkenntnisse über vorteilhafte Effekte von Ipreziv auf Mortalität und kardiovaskuläre Morbidität sowie Zielorganschädigung vor.

Effekte auf die kardiale Repolisation

Eine eingehende QT/QTc-Studie wurde durchgeführt um zu beurteilen, ob Ipreziv potenziell eine Verlängerung des QT/QTc-Intervalls bei gesunden Probanden bewirken kann. Ipreziv zeigte in einer Dosierung von 320 mg keine Anzeichen einer QT-QTc-Verlängerung.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittelagentur hat Ipreziv von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen von Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Gruppierungen in Hypertonie zurückgestellt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen über die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Zusätzliche Informationen

In zwei großen randomisierten, kontrollierten Studien („ONTARGET“ [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] und „VA NEPHRON-D“ [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) wurde die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten untersucht.

Die „ONTARGET“-Studie wurde bei Patienten mit einer kardiovaskulären oder einer zerebrovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder mit Diabetes mellitus Typ 2 mit nachgewiesenen Endorganschäden durchgeführt. Die „VA NEPHRON-D“-Studie wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie durchgeführt.

Diese Studien zeigten keinen signifikanten vorteilhaften Effekt auf renale und/oder kardiovaskuläre Endpunkte und Mortalität, während ein höheres Risiko für Hyperkaliämie, akute Nierenschädigung und/oder Hypotonie im Vergleich zur Monotherapie beobachtet wurde. Aufgrund vergleichbarer

pharmakodynamischer Eigenschaften sind diese Ergebnisse auch auf andere ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten übertragbar.

Aus diesem Grund sollten ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

In der „ALTITUDE“-Studie (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) wurde untersucht, ob die Anwendung von Aliskiren zusätzlich zu einer Standardtherapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sowie chronischer Nierenerkrankung und/oder kardiovaskulärer Erkrankung einen Zusatznutzen hat. Die Studie wurde wegen eines erhöhten Risikos unerwünschter Ereignisse vorzeitig beendet. Sowohl kardiovaskuläre Todesfälle als auch Schlaganfälle traten in der Aliskiren-Gruppe numerisch häufiger auf als in der Placebo-Gruppe, ebenso unerwünschte Ereignisse und besondere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Hyperkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Gabe wird Azilsartanmedoxomil rasch im Magen-Darmtrakt und/oder während der Resorption in den wirksamen Teil Azilsartan hydrolysiert. Beruhend auf *in vitro* Studien, ist die Carboxymethylenbutenolidase an der Hydrolyse im Darm und in der Leber beteiligt. Des Weiteren sind Plasmaesterasen an der Hydrolyse von Azilsartanmedoxomil zu Azilsartan beteiligt.

Resorption

Die geschätzte absolute orale Bioverfügbarkeit von Azilsartanmedoxomil beträgt basierend auf dem Plasmaspiegel von Azilsartan etwa 60 %. Die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) von Azilsartan wird 1,5 bis 3 Stunden nach der oralen Gabe von Azilsartanmedoxomil erreicht. Die Bioverfügbarkeit von Azilsartan wird durch Nahrungsmittel nicht beeinflusst (siehe Abschnitt 4.2).

Verteilung

Das Verteilungsvolumen von Azilsartan beträgt etwa 16 Liter. Azilsartan wird stark an Plasmaproteine (> 99 %), vor allem an Albumin, gebunden. Die Proteinbindung ist bei Azilsartan Plasmakonzentrationen, die weit über den Bereich liegen, der mit den empfohlenen Dosierungen erreicht wird, konstant.

Biotransformation

Azilsartan wird in zwei primäre Metaboliten verstoffwechselt. Der Hauptmetabolit im Plasma wird durch *O*-Dealkylierung, Metabolit M-II genannt, und der Nebenmetabolit wird durch Decarboxylierung, Metabolit M-I genannt, gebildet. Die systemische Exposition gegenüber dem Haupt- und dem Nebenmetaboliten im Menschen betrug etwa 50 %, beziehungsweise weniger als 1 % der von Azilsartan. M-I und M-II tragen nicht zur pharmakologischen Aktivität von Ipreziv bei. Das Hauptenzym, das für den Metabolismus von Azilsartan verantwortlich ist, ist CYP2C9.

Elimination

Nach der oralen Gabe von ^{14}C -radioaktiv markiertem Azilsartanmedoxomil werden ungefähr 55 % der Radioaktivität in den Faeces und ungefähr 42 % im Urin wiedergefunden, wobei 15 % der Dosis mit dem Urin als Azilsartan ausgeschieden wird. Die Eliminationshalbwertszeit von Azilsartan beträgt ungefähr 11 Stunden und die renale Clearance beträgt ungefähr 2,3 ml/min. Steady-state Plasmakonzentrationen von Azilsartan werden innerhalb von 5 Tagen erreicht, eine weitere Akkumulierung bei wiederholter täglicher Anwendung findet nicht statt.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Dosisproportionalität für Azilsartan wurde im Azilsartanmedoxomil Dosierungsbereich von 20 mg bis 320 mg nach einzelner oder mehrfacher Dosierung festgestellt.

Besonderheiten bei speziellen Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine pharmakokinetischen Daten bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren vor.

Ältere Patienten

Die Pharmakokinetik von Azilsartan unterscheidet sich zwischen jungen (Altersbereich 18 - 45 Jahre) und älteren (Altersbereich 65 - 85 Jahre) Patienten nicht signifikant.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter, mäßiger und schwerer Nierenfunktionsstörung wurde eine Zunahme der AUC von Azilsartan um + 30 %, + 25 % und + 95 % beobachtet. Keine Erhöhung (+ 5 %) wurde bei Patienten mit terminaler Nierenfunktionsstörung unter Hämodialyse beobachtet. Es liegen jedoch keine klinische Erfahrungen bei Patienten mit schwerer oder terminaler Nierenfunktionsstörung vor (siehe Abschnitt 4.2). Azilsartan lässt sich durch Hämodialyse nicht aus dem Blutkreislauf entfernen.

Leberfunktionsstörung:

Die Anwendung von Ipreziv für bis zu 5 Tagen bei Patienten mit leichter (Child-Pugh A) oder mäßiger (Child-Pugh B) Leberfunktionsstörung führte zu einem leichten Anstieg der Azilsartan-Exposition (AUC um das 1,3 bis 1,6fache erhöht) (siehe Abschnitt 4.2). Es wurden keine Studien an Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen durchgeführt.

Geschlecht

Die Pharmakokinetik von Azilsartan unterscheidet sich zwischen Männern und Frauen nicht signifikant. Es ist keine geschlechtsspezifische Dosisanpassung erforderlich.

Ethnische Herkunft

Die Pharmakokinetik von Azilsartan unterscheidet sich zwischen Populationen mit schwarzer Hautfarbe und Populationen mit nicht-schwarzer Hautfarbe nicht signifikant. Eine Dosisanpassung aufgrund der ethnischen Herkunft ist nicht erforderlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In präklinischen Sicherheitsstudien wurde die Toxizität bei wiederholter Gabe, die Reproduktionstoxizität, Mutagenität und Kanzerogenität von Azilsartanmedoxomil und M-II, dem Hauptmetaboliten, untersucht.

In Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe in normotensiven Tiermodellen führten Dosierungen, die eine Exposition vergleichbar dem klinischen therapeutischen Bereich bewirkten, zu einer Verringerung der roten Blutzellparameter, Veränderungen in den Nieren und der renalen Hämodynamik, sowie zu einem Anstieg des Serum-Kaliumspiegels. Diese Effekte, die durch orale Kochsalzzufuhr verhindert wurden, haben keine klinische Bedeutung für die Behandlung der Hypertonie.

An Ratten und Hunden wurden eine erhöhte Reninaktivität im Plasma und Hypertrophie/Hyperplasie der renalen juxtaglomerulären Zellen beobachtet. Diese Veränderungen, auch ein Klasseneffekt von ACE-Hemmern und anderen Angiotensin-II-Antagonisten, scheinen keine klinische Bedeutung zu haben.

Azilsartan und M-II sind plazentagängig und wurden in den Föten trächtiger Ratten vorgefunden und gingen ebenfalls in die Milch säugender Ratten über. In den Reproduktionstoxizitätsstudien waren keine Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität zu beobachten. Es gibt keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung, in Tierversuchen wurde jedoch ein gewisses Gefährdungspotenzial für die postnatale Entwicklung der Nachkommen, wie geringeres Körpergewicht, ein leichter Entwicklungsrückstand (verzögerter Schneidezahndurchbruch, Ohrmuschelablösung, Augenöffnung) und eine höhere Mortalität festgestellt.

In vitro-Studien mit Azilsartan und M-II an Ratten und Mäusen gaben keine Hinweise auf Mutagenität, relevante Klastogenität und Karzinogenität.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (Ph.Eur.) (E 421)
Fumarsäure (E 297)
Natriumhydroxid
Hyprolose (E 463)
Croscarmellose-Natrium
Mikrokristalline Cellulose (E 460)
Magnesiumstearat (E 572)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen. Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Faltschachteln enthalten Aluminium-Blisterpackungen mit Trockenmittel.

Packungsgrößen:

Eine Blisterpackung enthält entweder 14 Tabletten oder 15 Tabletten.

14, 28, 30, 56, 90 oder 98 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dänemark

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

7. Dezember 2011

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ipreziv 80 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Tablette enthält 80 mg Azilsartanmedoxomil (als Kalium).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Weiß bis cremefarbene runde Tabletten, Durchmesser 9,6 mm, mit der Prägung „ASL“ auf der einen Seite und „80“ auf der anderen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ipreziv wird zur Behandlung der essenziellen Hypertonie bei Erwachsenen angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Anfangsdosis ist einmal täglich 40 mg. Die Dosis kann bei Patienten, deren Blutdruck mit der niedrigeren Dosis nicht ausreichend kontrolliert werden kann, auf maximal 80 mg einmal täglich erhöht werden.

Der nahezu maximale blutdrucksenkende Effekt wird innerhalb von 2 Wochen beobachtet, wobei maximale Effekte nach 4 Wochen erreicht werden.

Bei ungenügender Blutdrucksenkung mit Ipreziv als Monotherapie kann eine zusätzliche blutdrucksenkende Wirkung erzielt werden, wenn Ipreziv zusammen mit anderen Antihypertensiva, einschließlich Diuretika (wie Chlortalidon und Hydrochlorothiazid) und Calciumkanalblockern angewendet wird (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1).

Besondere Bevölkerungsgruppen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Bei älteren Patienten ist keine anfängliche Dosisanpassung unter Ipreziv erforderlich (siehe Abschnitt 5.2), obwohl eine Anfangsdosis von 20 mg bei sehr alten Patienten (≥ 75 Jahre), bei denen ein Hypotonierisiko besteht, erwogen werden kann.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Vorsicht ist geboten bei hypertensiven Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung und terminaler Nierenfunktionsstörung, da keine Therapieerfahrungen mit Ipreziv bei diesen Patienten vorliegen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Azilsartan lässt sich durch Hämodialyse nicht aus dem Blutkreislauf entfernen. Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich.

Leberfunktionsstörung

Ipreziv wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Daher wird die Anwendung in dieser Patientenpopulation nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Da nur begrenzte Therapieerfahrungen mit Ipreziv bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung vorliegen, wird eine engmaschige Überwachung empfohlen und eine Anfangsdosis von 20 mg sollte erwogen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Intravaskulärer Volumenmangel

Bei Patienten mit möglichem intravaskulären Volumen- oder Salzverlust (z. B. durch Erbrechen, Diarrhöe oder Patienten, die Diuretika in hohen Dosen einnehmen) sollte die Behandlung mit Ipreziv nur unter sorgfältiger medizinischer Überwachung initiiert und eine Anfangsdosis von 20 mg erwogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Herzinsuffizienz

Vorsicht ist geboten bei hypertensiven Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz, da keine Therapieerfahrungen mit Ipreziv bei diesen Patienten vorliegen (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit schwarzer Hautfarbe

Bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe ist keine Dosisanpassung erforderlich, obwohl bei dieser Population eine weniger starke blutdrucksenkende Wirkung als bei Patienten nicht schwarzer Hautfarbe beobachtet wurde (siehe Abschnitt 5.1). Dies trifft im Allgemeinen auch für andere Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten und Angiotensin-konvertierende-Enzymhemmer zu. Demzufolge könnte eine Auftitration von Ipreziv und eine Begleittherapie zur Blutdruckkontrolle bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe häufiger erforderlich sein.

Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Ipreziv bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht nachgewiesen. Es liegen keine Studien vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Ipreziv kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).
- Die gleichzeitige Anwendung von Ipreziv mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Aktiviertes Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

Bei Patienten, deren Gefäßtonus und Nierenfunktion überwiegend von der Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems abhängig ist (z. B. Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz, schwerer Nierenfunktionsstörung oder Nierenarterienstenose) wurde unter der Behandlung mit Arzneimitteln, die dieses System beeinflussen, wie Angiotensin-konvertierende-Enzymhemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, akute Hypotonie, Azotämie, Oligurie oder selten akute

Niereninsuffizienz beobachtet. Die Möglichkeit ähnlicher Effekte kann für Ipreziv nicht ausgeschlossen werden.

Vorsicht ist geboten bei hypertensiven Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, dekompensierter Herzinsuffizienz oder Nierenarterienstenose, da keine Therapieerfahrungen mit Ipreziv bei diesen Patienten vorliegen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Ein übermäßiger Blutdruckabfall könnte bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie oder ischämischer zerebrovaskulärer Erkrankung zu einem Myokardinfarkt oder Schlaganfall führen.

Doppelte/Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)

Es gibt Belege dafür, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren das Risiko für Hypotonie, Hyperkaliämie und eine Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) erhöht. Eine duale Blockade des RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren wird deshalb nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1). Wenn die Therapie mit einer dualen Blockade als absolut notwendig erachtet wird, sollte dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck erfolgen. ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sollten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

Nierentransplantation

Zur Anwendung von Ipreziv bei Patienten, bei denen vor kurzem eine Nierentransplantation vorgenommen wurde, liegen keine Erfahrungen vor.

Leberfunktionsstörung:

Da keine ausreichenden Untersuchungen über die Anwendung von Ipreziv bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung vorliegen, wird die Anwendung in dieser Population nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Hypotonie bei Patienten mit Volumen- und/oder Salzverlust

Bei Patienten mit deutlichem Volumen- und/oder Salzverlust (z. B. durch Erbrechen, Diarrhöe oder Patienten, die Diuretika in hohen Dosen einnehmen) kann zu Beginn der Behandlung mit Ipreziv eine symptomatische Hypotonie auftreten. Eine Hypovolämie sollte vor der Verabreichung von Ipreziv behandelt oder die Behandlung unter engmaschiger medizinischer Überwachung eingeleitet werden. Eine Anfangsdosis von 20 mg sollte erwogen werden.

Primärer Hyperaldosteronismus

Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus sprechen im Allgemeinen nicht auf eine Behandlung mit blutdrucksenkenden Arzneimitteln an, die über eine Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems wirken. Bei diesen Patienten wird daher die Anwendung von Ipreziv nicht empfohlen.

Hyperkaliämie

Aufgrund der Erfahrungen mit anderen Arzneimitteln, die auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System wirken, kann die gleichzeitige Gabe von Ipreziv mit kaliumsparenden Diuretika, Kaliumpräparaten, kaliumhaltigen Elektrolytsubstitutionen oder anderen Arzneimitteln, die den Kaliumspiegel erhöhen können (z. B. Heparin) bei hypertensiven Patienten zu einer Erhöhung des Serum-Kaliumspiegels führen (siehe Abschnitt 4.5). Bei älteren Patienten, Patienten mit Niereninsuffizienz, diabetischen Patienten und/oder Patienten mit anderen Begleiterkrankungen ist das Risiko des Auftretens einer Hyperkaliämie, die tödlich verlaufen kann, erhöht. Eine Kontrolle des Kaliumspiegels sollte, soweit erforderlich, durchgeführt werden.

Aorten- und Mitralklappenstenose, obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie

Bei Patienten, die unter Aorten- oder Mitralklappenstenose oder hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie (HOCM) leiden, ist besondere Vorsicht angezeigt.

Schwangerschaft

Eine Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sollte nicht während der Schwangerschaft begonnen werden. Bei Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch sollte eine Umstellung auf eine alternative blutdrucksenkende Behandlung mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere erfolgen, es sei denn, eine Fortführung der Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten ist zwingend erforderlich. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitt 4.3 und 4.6).

Lithium

Wie bei anderen Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten wird eine Kombination von Lithium und Ipreziv nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen

Lithium

Bei gleichzeitiger Gabe von Lithium und ACE-Hemmern ist ein reversibler Anstieg der Serum-Lithium-Konzentrationen und der Toxizität berichtet worden. Eine ähnliche Wirkung kann unter Angiotensin-II-Antagonisten auftreten. Da Erfahrungen über die gleichzeitige Anwendung von Azilsartanmedoxomil und Lithium nicht vorliegen, wird diese Kombination nicht empfohlen. Wenn sich die Kombination als erforderlich erweist, wird eine sorgfältige Kontrolle der Serum-Lithium-Spiegel empfohlen.

Vorsicht ist bei gleichzeitiger Anwendung angezeigt

Nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel (NSAIDs), einschließlich selektive COX-2-Hemmer, Acetylsalicylsäure > 3 g/Tag) und nicht-selektive NSAIDs

Wenn Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten gleichzeitig mit NSAIDs gegeben werden (z. B. selektive COX-2-Hemmer, Acetylsalicylsäure (> 3 g/Tag) und nicht-selektive NSAIDs), kann es zu einer Abschwächung der antihypertensiven Wirkung kommen. Außerdem kann die gleichzeitige Anwendung von AIIAs und NSAIDs zu einem erhöhten Risiko einer Verschlechterung der Nierenfunktion und eines Anstiegs des Serum-Kaliumspiegels führen. Daher werden eine ausreichende Hydratierung der Patienten und eine Überwachung der Nierenfunktion nach Beginn der Behandlung empfohlen.

Kaliumsparende Diuretika, Kaliumpräparate, kaliumhaltige Elektrolytsubstitutionen und andere Arzneimittel, die den Kaliumspiegel erhöhen können

Die gleichzeitige Gabe von kaliumsparenden Diuretika, Kaliumpräparaten bzw. kaliumhaltigen Elektrolytsubstitutionen oder anderen Arzneimitteln (z. B. Heparin) kann den Kaliumspiegel erhöhen. Eine Kontrolle des Serum-Kaliumspiegels sollte, soweit erforderlich, durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Zusätzliche Informationen

Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass eine duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) durch gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren im Vergleich zur Anwendung einer einzelnen Substanz, die auf das RAAS wirkt, mit einer höheren Rate an unerwünschten Ereignissen wie Hypotonie, Hyperkaliämie und einer Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) einher geht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

In Studien wurden unter Azilsartanmedoxomil oder Azilsartan keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen mit den folgenden Arzneimitteln beobachtet: Amlodipin, Antazida, Chlortalidon, Digoxin, Fluconazol, Glyburid, Ketoconazol, Metformin und Warfarin.

Azilsartanmedoxomil wird durch Esterasen rasch im Magen-Darmtrakt und/oder während der Resorption des Arzneimittels in den wirksamen Teil Azilsartan hydrolysiert (siehe Abschnitt 5.2). *In vitro* Studien zeigten, dass Wechselwirkungen aufgrund einer Esterasehemmung unwahrscheinlich sind.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Die Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Es liegen keine Daten für die Verwendung von Ipreziv bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Es liegen keine endgültigen epidemiologischen Daten hinsichtlich eines teratogenen Risikos nach Anwendung von Angiotensin-Konversionsenzym-Hemmern während des ersten Schwangerschaftstrimesters vor; ein geringfügig erhöhtes Risiko kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Auch wenn keine kontrollierten epidemiologischen Daten zum Risiko von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten vorliegen, so bestehen möglicherweise für diese Arzneimittelklasse vergleichbare Risiken. Sofern ein Fortsetzen der Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten-Therapie nicht als notwendig erachtet wird, sollten Patientinnen, die planen, schwanger zu werden, auf eine alternative antihypertensive Therapie mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere umgestellt werden. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist eine Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen.

Es ist bekannt, dass eine Therapie mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters fetotoxische Effekte (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Schädelossifikation) und neonatal-toxische Effekte (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) hat (siehe Abschnitt 5.3).

Im Falle einer Exposition mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.

Säuglinge, deren Mütter Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten eingenommen haben, sollten häufig wiederholt auf Hypotonie untersucht werden (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Stillzeit

Da keine Erkenntnisse zur Anwendung von Ipreziv in der Stillzeit vorliegen, wird Ipreziv nicht empfohlen; eine alternative antihypertensive Therapie mit einem besser geeigneten Sicherheitsprofil bei Anwendung in der Stillzeit ist vorzuziehen, insbesondere, wenn Neugeborene oder Frühgeborene gestillt werden.

Fertilität

Es stehen keine Daten über die Auswirkungen von Ipreziv auf die menschliche Fertilität zur Verfügung. Nicht-klinische Studien zeigten, dass Azilsartan offenbar keine Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität von Ratten hat (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Mit Hinsicht auf die pharmakodynamischen Eigenschaften ist zu erwarten, dass Azilsartanmedoxomil vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben sollte. Es sollte jedoch berücksichtigt werden, dass während der Behandlung mit einem antihypertensiven Arzneimittel mitunter Schwindel oder Müdigkeit auftreten können.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Ipreziv wurde in Dosen von 20, 40 bzw. 80 mg in klinischen Studien an Patienten untersucht, die bis zu 56 Wochen behandelt wurden. Die mit der Behandlung mit Ipreziv verbundenen Nebenwirkungen waren in diesen Studien meist leicht oder mittelschwer. Die Gesamtinzidenz war mit Placebo vergleichbar. Die häufigste Nebenwirkung war Schwindel. Die Inzidenz der Nebenwirkungen wies keinen Zusammenhang mit Geschlecht, Alter oder ethnischer Herkunft auf.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen aus einer gepoolten Analyse von Daten (40 und 80 mg Dosierung) werden unten gemäß Systemorganklassen und bevorzugter Bezeichnung aufgelistet. Diese werden nach Häufigkeit wie folgt eingestuft: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), einschließlich beschriebener Einzelfälle. Innerhalb der Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. In einer placebo-kontrollierten Studie wurden Nebenwirkungen unter Ipreziv 20 mg mit einer ähnlichen Häufigkeit wie unter den 40 und 80 mg Dosierungen berichtet.

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Schwindel
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich	Hypotonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig Gelegentlich	Diarrhöe Übelkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich Selten	Ausschlag, Juckreiz Angioödem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Gelegentlich	Muskelspasmen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gelegentlich	Müdigkeit Peripheres Ödem
Untersuchungen	Häufig Gelegentlich	Erhöhte Kreatinphosphokinasespiegel Erhöhter Kreatininspiegel Erhöhter Harnsäurespiegel im Blut (Hyperurikämie)

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Bei gleichzeitiger Gabe von Ipreziv und Chlortalidon stieg die Häufigkeit eines erhöhten Kreatininspiegels, und die einer Hypotonie erhöhte sich von gelegentlich auf häufig.

Bei gleichzeitiger Gabe von Ipreziv und Amlodipin stieg die Häufigkeit eines peripheren Ödems von gelegentlich auf häufig, war jedoch geringer als bei Amlodipin allein.

Untersuchungen

Serumkreatinin

Die Häufigkeit einer Serum-Kreatinin-Erhöhung war in randomisierten, placebo-kontrollierten Monotherapie-Studien nach der Behandlung mit Ipreziv ähnlich wie unter Placebo. Die gleichzeitige Gabe von Ipreziv und Diuretika, wie Chlortalidon, führte zu einem häufigeren Auftreten erhöhter Kreatininspiegel. Diese Beobachtung stimmt mit den Erfahrungen mit anderen Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten und Angiotensin konvertierenden Enzymhemmern überein. Die erhöhten Serum-Kreatininspiegel bei gleichzeitiger Gabe von Ipreziv und Diuretika waren im Vergleich zur Monotherapie mit einer höheren Blutdrucksenkung verbunden. Viele der Serum-Kreatinin-Erhöhdungen waren im Laufe der weiteren Behandlung der Patienten vorübergehend oder nicht-progressiv. Nach Absetzen der Therapie war die Mehrzahl der Erhöhungen, die nicht während der Behandlung zurückgegangen waren, reversibel und die Serum-Kreatinin-Spiegel der meisten Patienten kehrte wieder auf den Baselinewert oder einen Wert nahe Baseline zurück.

Harnsäure

Es wurden unter Ipreziv im Mittel geringfügige Erhöhungen der Serum-Harnsäurespiegel beobachtet (10,8 µmol/l) verglichen mit Placebo (4,3 µmol/l).

Hämoglobin und Hämatokrit

Ein geringer Abfall des Hämoglobins und Hämatokrits (mittlerer Abfall von ca. 3 g/l bzw. 1 Volumenprozent) wurde in placebo-kontrollierten Monotherapie-Studien beobachtet. Dieser Effekt wird auch bei anderen Hemmern des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems beobachtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Aufgrund pharmakologischer Überlegungen ist zu erwarten, dass eine Überdosierung von Ipreziv sich hauptsächlich als symptomatische Hypotonie und als Schwindel manifestiert. In kontrollierten klinischen Studien an gesunden Probanden wurden Dosierungen von bis zu einmal täglich 320 mg Ipreziv für 7 Tage verabreicht und gut vertragen.

Maßnahmen

Eine eventuell auftretende symptomatische Hypotonie sollte symptomatisch und unter Überwachung der Vitalfunktionen behandelt werden.

Azilsartan lässt sich durch Hämodialyse nicht aus dem Blutkreislauf entfernen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Angiotensin-II-Antagonisten, rein
ATC-Code: C09CA09

Wirkmechanismus und Pharmakodynamische Wirkungen

Azilsartanmedoxomil ist ein Prodrug zur oralen Anwendung, das rasch in den aktiven Teil, Azilsartan, umgewandelt wird, ein für den AT₁-Rezeptor selektiver Angiotensin-II-Antagonist, der stark an den Rezeptor in zahlreichem Gewebe bindet (siehe Abschnitt 5.2). Angiotensin-II ist das primäre

vasoaktive Hormon des RAAS und bewirkt unter anderem Vasokonstriktion, Aldosteronsynthese und -freisetzung, Herzstimulation und die renale Natrium-Reabsorption.

Die Blockade des AT₁-Rezeptors hemmt das negative regulatorische Feedback von Angiotensin II auf die Reninsekretion, jedoch reichen der daraus resultierende Anstieg der Reninaktivität im Plasma und der Angiotensin-II-Spiegel im Blut nicht aus, um die antihypertensive Wirkung von Azilsartan auszugleichen.

Essentielle Hypertonie

Insgesamt 5941 Patienten (3672 unter Ipreziv, 801 unter Placebo und 1468 die eine aktive Vergleichssubstanz erhielten) wurden im Rahmen von 7 kontrollierten Doppelblindstudien verglichen. 51 % der Patienten waren männlich und 26 % waren 65 Jahre oder älter (5 % ≥ 75 Jahre); 67 % hatten eine nicht-schwarze und 19 % eine schwarze Hautfarbe.

Ipreziv wurde in zwei 6-wöchigen randomisierten Doppelblindstudien mit Placebo und aktiven Vergleichssubstanzen verglichen. In der nachstehenden Tabelle werden für beide Studien die erzielten Blutdrucksenkungen im Vergleich zu Placebo auf Grundlage der mittleren Blutdruckwerte bei 24-Stunden-Blutdruckmonitoring (ABPM) und klinischen Blutdruckmessungen am Ende des Dosierungsintervalls dargestellt. Außerdem wurde unter Ipreziv 80 mg eine signifikant höhere Senkung des SYS als unter den zugelassenen Höchstdosen von Olmesartanmedoxomil und Valsartan erreicht.

	Placebo	Ipreziv 20 mg	Ipreziv 40 mg#	Ipreziv 80 mg#	OLM-M 40 mg#	Valsartan 320 mg#
Primärer Endpunkt: mittlerer 24h SYS: Veränderung der angepassten Mittelwerte (LS) zur Baseline (BL) bis Woche 6 (mm Hg)						
Studie 1						
Veränderung zur BL	-1,4	-12,2 *	-13,5 *	-14,6 *†	-12,6	-
Studie 2						
Veränderung zur BL	-0,3	-	-13,4 *	-14,5 *†	-12,0	-10,2
Wichtigster sekundärer Endpunkt: Klinischer SYS: Veränderung der angepassten Mittelwerte (LS) zur Baseline (BL) bis Woche 6 (mm Hg) (LOCF)						
Studie 1						
Veränderung zur BL	-2,1	-14,3 *	-14,5 *	-17,6 *	-14,9	-
Studie 2						
Veränderung zur BL	-1,8	-	-16,4 *†	-16,7 *†	-13,2	-11,3

OLM-M = Olmesartanmedoxomil, LS = least squares (Methode der kleinsten Quadrate),

LOCF = last observation carried forward (letzter verfügbarer Befund)

* Signifikanter Unterschied vs. Placebo bei 0,05 innerhalb des Rahmens der Stufenanalyse

† Signifikanter Unterschied vs. Vergleichssubstanz(en) bei 0,05 innerhalb des Rahmens der Stufenanalyse

Maximale Dosierung wurde in Studie 2 erreicht. Dosierungen wurden in Woche 2 von 20 auf 40 mg und 40 auf 80 mg (Ipreziv) sowie 20 auf 40 mg bzw. 160 auf 320 mg (Olmesartanmedoxomil und Valsartan) zwangstitriert.

In diesen beiden Studien gehörten Schwindel, Kopfschmerzen und Dyslipidämie zu den klinisch bedeutsamen und häufigsten unerwünschten Ereignissen. Unter Ipreziv, Olmesartanmedoxomil und Valsartan wurde Schwindel jeweils mit einer Häufigkeit von 3,0 %, 3,3 % bzw. 1,8 %, Kopfschmerzen mit einer Häufigkeit von 4,8 %, 5,5 % bzw. 7,6 % und Dyslipidämie mit einer Häufigkeit von 3,5 %, 2,4 % bzw. 1,1 % beobachtet.

In aktiven Vergleichsstudien mit entweder Valsartan oder Ramipril wurde die blutdrucksenkende Wirkung unter Ipreziv bei Langzeitbehandlung aufrechterhalten. Unter Ipreziv kam Reizhusten seltener vor (1,2 %) als unter Ramipril (8,2 %).

Die antihypertensive Wirkung von Ipreziv trat innerhalb der ersten 2 Wochen nach Behandlungsbeginn ein, wobei die vollständige Wirkung nach 4 Wochen erreicht wurde. Die blutdrucksenkende Wirkung von Ipreziv wurde auch während des 24-Stunden Dosierungsintervalls aufrechterhalten. Der placebobereinigte Trough-to-peak-Ratio von SYS und DIA lag bei ca. 80 % oder höher.

Es gibt keine Hinweise auf einen Rebound-Effekt nach abruptem Absetzen der Ipreziv-Behandlung nach 6 Monaten.

Es wurden insgesamt keine Unterschiede bezüglich der Sicherheit und der Wirksamkeit zwischen älteren und jüngeren Patienten beobachtet, ein erhöhtes Ansprechen auf die blutdrucksenkenden Effekte bei einigen älteren Patienten kann jedoch nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.2). Wie auch bei anderen Angiotensin-II-Antagonisten und ACE-Hemmern, ist der blutdrucksenkende Effekt von Ipreziv bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe geringer (im Allgemeinen eine Bevölkerungsgruppe mit einem niedrigem Renin-Status).

Die gleichzeitige Gabe von Ipreziv 40 bzw. 80 mg und einem Calciumkanalblocker (Amlodipin) oder einem Thiazid-Diuretikum (Chlortalidon) führte zu einer zusätzlichen blutdrucksenkenden Wirkung im Vergleich zu dem jeweils anderen Antihypertonikum als Monotherapie. Dosisabhängige unerwünschte Ereignisse wie Schwindel, Hypotonie und ein Anstieg des Serum-Kreatinin-Spiegels traten bei gleichzeitiger Gabe von Diuretika häufiger als unter Ipreziv allein, während eine Hypokaliämie weniger häufiger zu beobachten war als im Vergleich zum Diuretikum als Monotherapie.

Es liegen derzeit keine Erkenntnisse über vorteilhafte Effekte von Ipreziv auf Mortalität und kardiovaskuläre Morbidität sowie Zielorganschädigung vor.

Effekte auf die kardiale Repolisation

Eine eingehende QT/QTc-Studie wurde durchgeführt um zu beurteilen, ob Ipreziv potenziell eine Verlängerung des QT/QTc-Intervalls bei gesunden Probanden bewirken kann. Ipreziv zeigte in einer Dosierung von 320 mg keine Anzeichen einer QT-QTc-Verlängerung.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittelagentur hat Ipreziv von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen von Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Gruppierungen in Hypertonie zurückgestellt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen über die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Zusätzliche Informationen

In zwei großen randomisierten, kontrollierten Studien („ONTARGET“ [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] und „VA NEPHRON-D“ [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) wurde die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten untersucht.

Die „ONTARGET“-Studie wurde bei Patienten mit einer kardiovaskulären oder einer zerebrovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder mit Diabetes mellitus Typ 2 mit nachgewiesenen Endorganschäden durchgeführt. Die „VA NEPHRON-D“-Studie wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie durchgeführt.

Diese Studien zeigten keinen signifikanten vorteilhaften Effekt auf renale und/oder kardiovaskuläre Endpunkte und Mortalität, während ein höheres Risiko für Hyperkaliämie, akute Nierenschädigung und/oder Hypotonie im Vergleich zur Monotherapie beobachtet wurde. Aufgrund vergleichbarer

pharmakodynamischer Eigenschaften sind diese Ergebnisse auch auf andere ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten übertragbar.

Aus diesem Grund sollten ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

In der „ALTITUDE“-Studie (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) wurde untersucht, ob die Anwendung von Aliskiren zusätzlich zu einer Standardtherapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sowie chronischer Nierenerkrankung und/oder kardiovaskulärer Erkrankung einen Zusatznutzen hat. Die Studie wurde wegen eines erhöhten Risikos unerwünschter Ereignisse vorzeitig beendet. Sowohl kardiovaskuläre Todesfälle als auch Schlaganfälle traten in der Aliskiren-Gruppe numerisch häufiger auf als in der Placebo-Gruppe, ebenso unerwünschte Ereignisse und besondere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Hyperkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Gabe wird Azilsartanmedoxomil rasch im Magen-Darmtrakt und/oder während der Resorption in den wirksamen Teil Azilsartan hydrolysiert. Beruhend auf *in vitro* Studien, ist die Carboxymethylenbutenolidase an der Hydrolyse im Darm und in der Leber beteiligt. Des Weiteren sind Plasmaesterasen an der Hydrolyse von Azilsartanmedoxomil zu Azilsartan beteiligt.

Resorption

Die geschätzte absolute orale Bioverfügbarkeit von Azilsartanmedoxomil beträgt basierend auf dem Plasmaspiegel von Azilsartan etwa 60 %. Die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) von Azilsartan wird 1,5 bis 3 Stunden nach der oralen Gabe von Azilsartanmedoxomil erreicht. Die Bioverfügbarkeit von Azilsartan wird durch Nahrungsmittel nicht beeinflusst (siehe Abschnitt 4.2).

Verteilung

Das Verteilungsvolumen von Azilsartan beträgt etwa 16 Liter. Azilsartan wird stark an Plasmaproteine (> 99 %), vor allem an Albumin, gebunden. Die Proteinbindung ist bei Azilsartan Plasmakonzentrationen, die weit über den Bereich liegen, der mit den empfohlenen Dosierungen erreicht wird, konstant.

Biotransformation

Azilsartan wird in zwei primäre Metaboliten verstoffwechselt. Der Hauptmetabolit im Plasma wird durch *O*-Dealkylierung, Metabolit M-II genannt, und der Nebenmetabolit wird durch Decarboxylierung, Metabolit M-I genannt, gebildet. Die systemische Exposition gegenüber dem Haupt- und dem Nebenmetaboliten im Menschen betrug etwa 50 %, beziehungsweise weniger als 1 % der von Azilsartan. M-I und M-II tragen nicht zur pharmakologischen Aktivität von Ipreziv bei. Das Hauptenzym, das für den Metabolismus von Azilsartan verantwortlich ist, ist CYP2C9.

Elimination

Nach der oralen Gabe von ^{14}C -radioaktiv markiertem Azilsartanmedoxomil werden ungefähr 55 % der Radioaktivität in den Faeces und ungefähr 42 % im Urin wiedergefunden, wobei 15 % der Dosis mit dem Urin als Azilsartan ausgeschieden wird. Die Eliminationshalbwertszeit von Azilsartan beträgt ungefähr 11 Stunden und die renale Clearance beträgt ungefähr 2,3 ml/min. Steady-state Plasmakonzentrationen von Azilsartan werden innerhalb von 5 Tagen erreicht, eine weitere Akkumulierung bei wiederholter täglicher Anwendung findet nicht statt.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Dosisproportionalität für Azilsartan wurde im Azilsartanmedoxomil Dosierungsbereich von 20 mg bis 320 mg nach einzelner oder mehrfacher Dosierung festgestellt.

Besonderheiten bei speziellen Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine pharmakokinetischen Daten bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren vor.

Ältere Patienten

Die Pharmakokinetik von Azilsartan unterscheidet sich zwischen jungen (Altersbereich 18 - 45 Jahre) und älteren (Altersbereich 65 - 85 Jahre) Patienten nicht signifikant.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter, mäßiger und schwerer Nierenfunktionsstörung wurde eine Zunahme der AUC von Azilsartan um + 30 %, + 25 % und + 95 % beobachtet. Keine Erhöhung (+ 5 %) wurde bei Patienten mit terminaler Nierenfunktionsstörung unter Hämodialyse beobachtet. Es liegen jedoch keine klinische Erfahrungen bei Patienten mit schwerer oder terminaler Nierenfunktionsstörung vor (siehe Abschnitt 4.2). Azilsartan lässt sich durch Hämodialyse nicht aus dem Blutkreislauf entfernen.

Leberfunktionsstörung:

Die Anwendung von Ipreziv für bis zu 5 Tagen bei Patienten mit leichter (Child-Pugh A) oder mäßiger (Child-Pugh B) Leberfunktionsstörung führte zu einem leichten Anstieg der Azilsartan-Exposition (AUC um das 1,3 bis 1,6fache erhöht) (siehe Abschnitt 4.2). Es wurden keine Studien an Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen durchgeführt.

Geschlecht

Die Pharmakokinetik von Azilsartan unterscheidet sich zwischen Männern und Frauen nicht signifikant. Es ist keine geschlechtsspezifische Dosisanpassung erforderlich.

Ethnische Herkunft

Die Pharmakokinetik von Azilsartan unterscheidet sich zwischen Populationen mit schwarzer Hautfarbe und Populationen mit nicht-schwarzer Hautfarbe nicht signifikant. Eine Dosisanpassung aufgrund der ethnischen Herkunft ist nicht erforderlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In präklinischen Sicherheitsstudien wurde die Toxizität bei wiederholter Gabe, die Reproduktionstoxizität, Mutagenität und Kanzerogenität von Azilsartanmedoxomil und M-II, dem Hauptmetaboliten, untersucht.

In Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe in normotensiven Tiermodellen führten Dosierungen, die eine Exposition vergleichbar dem klinischen therapeutischen Bereich bewirkten, zu einer Verringerung der roten Blutzellparameter, Veränderungen in den Nieren und der renalen Hämodynamik, sowie zu einem Anstieg des Serum-Kaliumspiegels. Diese Effekte, die durch orale Kochsalzzufuhr verhindert wurden, haben keine klinische Bedeutung für die Behandlung der Hypertonie.

An Ratten und Hunden wurden eine erhöhte Reninaktivität im Plasma und Hypertrophie/Hyperplasie der renalen juxtaglomerulären Zellen beobachtet. Diese Veränderungen, auch ein Klasseneffekt von ACE-Hemmern und anderen Angiotensin-II-Antagonisten, scheinen keine klinische Bedeutung zu haben.

Azilsartan und M-II sind plazentagängig und wurden in den Föten trächtiger Ratten vorgefunden und gingen ebenfalls in die Milch säugender Ratten über. In den Reproduktionstoxizitätsstudien waren keine Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität zu beobachten. Es gibt keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung, in Tierversuchen wurde jedoch ein gewisses Gefährdungspotenzial für die postnatale Entwicklung der Nachkommen, wie geringeres Körpergewicht, ein leichter Entwicklungsrückstand (verzögerter Schneidezahndurchbruch, Ohrmuschelablösung, Augenöffnung) und eine höhere Mortalität festgestellt.

In vitro-Studien mit Azilsartan und M-II an Ratten und Mäusen gaben keine Hinweise auf Mutagenität, relevante Klastogenität und Karzinogenität.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (Ph.Eur.) (E 421)
Fumarsäure (E 297)
Natriumhydroxid
Hyprolose (E 463)
Croscarmellose-Natrium
Mikrokristalline Cellulose (E 460)
Magnesiumstearat (E 572)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen. Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Faltschachteln enthalten Aluminium-Blisterpackungen mit Trockenmittel.

Packungsgrößen:

Eine Blisterpackung enthält entweder 14 Tabletten oder 15 Tabletten.

14, 28, 30, 56, 90 oder 98 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dänemark

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

7. Dezember 2011

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG II

- A. **HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. **SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Takeda Ireland Ltd.
Bray Business Park
Kilruddery
Co Wicklow
Irland

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) einzureichen.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verpflichtet sich, die im Pharmakovigilanz-Plan dargestellten Pharmakovigilanz-Aktivitäten und Maßnahmen, wie im RMP vereinbart, dargelegt in Modul 1.8.2. der Zulassung und alle vereinbarten, künftigen Aktualisierungen des RMP, durchzuführen.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur:
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neu erhaltener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Profiles führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ipreziv 20 mg Tabletten
Azilsartanmedoxomil

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Tablette enthält 20 mg Azilsartanmedoxomil (als Kalium).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Tabletten
28 Tabletten
30 Tabletten
56 Tabletten
90 Tabletten
98 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dänemark

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Ipreziv 20 mg

MINDESTANGABEN AUF DER PRIMÄRVERPACKUNG

Blisterpackungen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ipreziv 20 mg Tabletten
Azilsartanmedoxomil

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Takeda Logo

3. VERFALLDATUM

Verw.bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ipreziv 40 mg Tabletten
Azilsartanmedoxomil

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Tablette enthält 40 mg Azilsartanmedoxomil (als Kalium).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Tabletten
28 Tabletten
30 Tabletten
56 Tabletten
90 Tabletten
98 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dänemark

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Ipreziv 40 mg

MINDESTANGABEN AUF DER PRIMÄRVERPACKUNG

Blisterpackungen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ipreziv 40 mg Tabletten
Azilsartanmedoxomil

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Takeda Logo

3. VERFALLDATUM

Verw.bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ipreziv 80 mg Tabletten
Azilsartanmedoxomil

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Tablette enthält 80 mg Azilsartanmedoxomil (als Kalium).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Tabletten
28 Tabletten
30 Tabletten
56 Tabletten
90 Tabletten
98 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dänemark

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Ipreziv 80 mg

MINDESTANGABEN AUF DER PRIMÄRVERPACKUNG

Blisterpackungen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ipreziv 80 mg Tabletten
Azilsartanmedoxomil

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Takeda Logo

3. VERFALLDATUM

Verw.bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

B. PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

IPREZIV 20 MG TABLETTEN IPREZIV 40 MG TABLETTEN IPREZIV 80 MG TABLETTEN Azilsartanmedoxomil

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht:

1. Was ist Ipreziv und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Ipreziv beachten?
3. Wie ist Ipreziv einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Ipreziv aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. WAS IST IPREZIV UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Ipreziv enthält den Wirkstoff Azilsartanmedoxomil und gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIRAs) genannt werden. Angiotensin II ist eine Substanz, die natürlich im Körper vorkommt. Sie bewirkt, dass sich Ihre Blutgefäße verengen, wodurch sich Ihr Blutdruck erhöht. Ipreziv blockiert diesen Effekt und entspannt somit die Blutgefäße. Das hilft, Ihren Blutdruck zu senken.

Dieses Arzneimittel wird angewendet, um hohen Blutdruck (essenzielle Hypertonie) bei erwachsenen Patienten (über 18 Jahren) zu behandeln.

2. WAS SOLLTEN SIE VOR DER EINNAHME VON IPREZIV BEACHTEN?

Ipreziv darf NICHT eingenommen werden,

- wenn Sie **allergisch** (überempfindlich) gegen Azilsartanmedoxomil oder einen der sonstigen Bestandteile von Ipreziv sind (siehe Abschnitt 6).
- wenn Sie **länger als 3 Monate schwanger sind**. (Es ist jedoch besser Ipreziv in der frühen Phase der Schwangerschaft zu meiden, siehe Abschnitt Schwangerschaft).
- wenn Sie Diabetes mellitus oder eine eingeschränkte Nierenfunktion haben und mit einem blutdrucksenkenden Arzneimittel, das **Aliskiren** enthält, behandelt werden.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Ipreziv Wenn irgendeiner der folgenden Punkte auf Sie zutrifft, informieren Sie Ihren Arzt, bevor oder auch während Sie Ipreziv einnehmen:

- wenn Sie Nierenprobleme haben.
- wenn Sie Dialyse-Patient sind oder bei Ihnen vor kurzem eine Nierentransplantation durchgeführt wurde.
- wenn Sie eine schwere Lebererkrankung haben.
- wenn Sie Herzprobleme haben (einschließlich Herzmuskelschwäche, kürzlicher Herzinfarkt).
- wenn Sie bereits einen Schlaganfall hatten.
- wenn Sie unter niedrigem Blutdruck leiden oder sich schwindelig oder benommen fühlen.
- wenn Sie erbrechen müssen, kürzlich heftig erbrochen haben oder Durchfall haben.
- wenn der Kaliumspiegel in Ihrem Blut erhöht ist.
- wenn Sie unter einer Erkrankung der Nebennieren leiden, die primärer Hyperaldosteronismus genannt wird.
- wenn bekannt ist, dass Sie unter einer Verengung der Herzklappen (Aorten- oder Mitralklappenstenose genannt) leiden, oder Ihr Herzmuskel abnormal verdickt ist (obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie genannt).
- wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel zur Behandlung von hohem Blutdruck einnehmen:
 - einen ACE-Hemmer (z. B. Enalapril, Lisinopril, Ramipril), insbesondere wenn Sie Nierenprobleme aufgrund von Diabetes mellitus haben.
 - Aliskiren

Ihr Arzt wird gegebenenfalls Ihre Nierenfunktion, Ihren Blutdruck und die Elektrolytwerte (z. B. Kalium) in Ihrem Blut in regelmäßigen Abständen überprüfen.

Siehe auch Abschnitt „Ipreziv darf nicht eingenommen werden“.

Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie vermuten, schwanger zu sein (oder schwanger werden könnten). Die Einnahme von Ipreziv in der frühen Phase der Schwangerschaft wird nicht empfohlen, und Ipreziv darf NICHT mehr nach dem dritten Schwangerschaftsmonat eingenommen werden, da die Einnahme von Ipreziv in diesem Stadium zu schweren Schädigungen Ihres ungeborenen Kindes führen kann (siehe Abschnitt Schwangerschaft).

Wie bei allen anderen Angiotensin-II-Antagonisten kann der blutdrucksenkende Effekt von Azilsartanmedoxomil bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe geringer sein.

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine Erfahrungen über die Anwendung von Ipreziv bei Kindern oder Jugendlichen unter 18 Jahren vor. Ipreziv sollte daher nicht an Kinder oder Jugendliche gegeben werden.

Bei Einnahme von Ipreziv mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Ipreziv kann die Wirkung einiger anderer Arzneimittel beeinflussen und einige Arzneimittel können einen Einfluss auf Ipreziv haben.

Informieren Sie Ihren Arzt insbesondere, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- Lithium (ein Arzneimittel gegen psychische Erkrankungen)
- nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel (NSAIDs), wie Ibuprofen, Diclofenac oder Celecoxib (Arzneimittel zur Linderung von Schmerzen und Entzündungen)
- Aspirin (Acetylsalicylsäure), wenn Sie mehr als 3 g pro Tag einnehmen (Arzneimittel zur Linderung von Schmerzen und Entzündungen)
- Arzneimittel, die die Menge an Kalium in Ihrem Blut erhöhen; hierzu gehören Kaliumpräparate, kaliumsparende Diuretika (einige „Entwässerungstabletten“) und kaliumhaltige Salzersatzmittel
- Heparin (ein Arzneimittel zur Blutverdünnung)
- Diuretika (Entwässerungstabletten)
- Aliskiren und andere Arzneimittel, die Ihren Blutdruck senken (Angiotensin-umwandelnde Enzym-Inhibitoren oder Angiotensin-II-Rezeptorblocker, wie Enalapril, Lisinoprol, Ramipril)

oder Valsartan, Telmisartan, Irbesartan).

Ihr Arzt muss unter Umständen Ihre Dosierung anpassen und/oder sonstige Vorsichtsmaßnahmen treffen:

wenn Sie einen ACE-Hemmer oder Aliskiren einnehmen (siehe auch Abschnitte „Ipreziv darf nicht eingenommen werden“ und „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie vermuten, schwanger zu sein (oder schwanger werden könnten). In der Regel wird Ihr Arzt Ihnen empfehlen, Ipreziv vor einer Schwangerschaft bzw. sobald Sie wissen, dass Sie schwanger sind, abzusetzen, und er wird Ihnen ein anderes Arzneimittel empfehlen. Die Einnahme von Ipreziv in der frühen Schwangerschaft wird nicht empfohlen und Ipreziv darf NICHT mehr nach dem dritten Schwangerschaftsmonat eingenommen werden, da die Einnahme von Ipreziv in diesem Stadium zu schweren Schädigungen Ihres ungeborenen Kindes führen kann.

Stillzeit

Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie stillen oder mit dem Stillen beginnen wollen. Ipreziv wird nicht zur Anwendung bei stillenden Müttern empfohlen; Ihr Arzt kann eine andere Behandlung für Sie wählen, wenn Sie stillen wollen, vor allem, solange ihr Kind im Neugeborenenalter ist oder wenn es eine Frühgeburt war.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Ein Einfluss von Ipreziv auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen ist unwahrscheinlich. Einige Personen können sich jedoch während der Einnahme von Ipreziv müde oder schwindelig fühlen. Wenn dies bei Ihnen der Fall ist, führen Sie kein Fahrzeug bzw. bedienen Sie keine Werkzeuge oder Maschinen.

3. WIE IST IPREZIV EINZUNEHMEN?

Nehmen Sie Ipreziv immer genau nach Anweisung des Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind. Es ist wichtig, Ipreziv jeden Tag einzunehmen.

Ipreziv ist zum Einnehmen bestimmt. Schlucken Sie die Tablette mit viel Wasser.

Sie können Ipreziv mit oder ohne Nahrung einnehmen.

- Die übliche Anfangsdosis ist 40 mg einmal täglich. Je nach Ansprechen Ihres Blutdrucks kann Ihr Arzt die Dosierung später bis auf maximal 80 mg einmal täglich erhöhen.
- Bei einigen Patienten, wie z. B. sehr alten Patienten (75 Jahre und älter), kann der Arzt eine niedrigere Anfangsdosis von 20 mg einmal täglich verschreiben.
- Wenn Sie unter leichten oder mäßigen Leberproblemen leiden, kann Ihr Arzt eine niedrigere Anfangsdosis von 20 mg einmal täglich verschreiben.
- Bei Patienten, die vor kurzem Körperflüssigkeiten verloren haben, z. B. durch Erbrechen oder Durchfall, oder aufgrund der Anwendung von Entwässerungstabletten, kann der Arzt eine niedrigere Anfangsdosis von 20 mg einmal täglich verschreiben.
- Wenn Sie an anderen Begleiterkrankungen leiden, wie schwere Nierenprobleme oder Herzmuskelschwäche, wird Ihr Arzt über die am besten geeignete Anfangsdosis entscheiden.

Eine Blutdrucksenkung wird innerhalb von 2 Wochen nach Behandlungsbeginn messbar sein, und die maximale Wirkung der Dosis kann nach 4 Wochen beobachtet werden.

Wenn Sie eine größere Menge von Ipreziv eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie eine größere Menge von Ipreziv eingenommen haben, oder wenn jemand anderes Ihre Tabletten eingenommen hat, informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt. Wenn Sie mehr Tabletten eingenommen haben, als Sie sollten, kann dies bei Ihnen ein Gefühl von Ohnmacht oder Schwindel hervorrufen.

Wenn Sie die Einnahme von Ipreziv vergessen haben

Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Nehmen Sie die nächste Dosis einfach wie üblich ein.

Wenn Sie die Einnahme von Ipreziv abbrechen

Wenn Sie die Einnahme von Ipreziv abbrechen, kann Ihr Blutdruck erneut ansteigen. Brechen Sie daher die Einnahme von Ipreziv nicht ab, ohne zuerst mit Ihrem Arzt über alternative Behandlungsmöglichkeiten zu sprechen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, fragen Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Ipreziv Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Nehmen Sie Ipreziv nicht weiter ein und suchen Sie umgehend ärztliche Hilfe auf, wenn Sie eine der folgenden allergischen Reaktionen haben, die selten auftreten (bei weniger als 1 von 1.000 Anwendern):

- Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken, oder Schwellung von Gesicht, Lippen, Zunge und/oder Rachen (Angioödem)
- starker Juckreiz der Haut mit pustelähnlichen Schwellungen.

Andere mögliche Nebenwirkungen beinhalten:

Häufige Nebenwirkungen (betreffen weniger als 1 von 10 Anwendern):

- Schwindel
- Durchfall
- erhöhte Kreatinphosphokinase (ein Indikator für eine Muskelschädigung).

Gelegentliche Nebenwirkungen (betreffen weniger als 1 von 100 Anwendern):

- Niedriger Blutdruck, mit Ohnmachts- oder Schwindelgefühl
- Müdigkeitsgefühl
- Schwellung von Händen, Knöcheln oder Füßen (peripheres Ödem)
- Hautausschlag und Juckreiz
- Übelkeit
- Muskelspasmen
- Erhöhter Serum-Kreatinin-Spiegel (ein Indikator der Nierenfunktion)
- Erhöhter Harnsäurespiegel im Blut (ein Indikator der Nierenfunktion).

Seltene Nebenwirkungen (betreffen weniger als 1 von 1.000 Anwendern):

- Veränderungen bei Blutuntersuchungsergebnissen, einschließlich einer erniedrigten Menge an Protein in den roten Blutkörperchen (Hämoglobin).

Wenn Ipreziv zusammen mit Chlortalidon (einem Entwässerungsmittel) eingenommen wird, sind häufig höhere Konzentrationen gewisser Substanzen im Blut (wie z. B. Kreatinin), welche Indikatoren der Nierenfunktion sind, beobachtet worden (in weniger als 1 von 10 Anwendern). Ebenso wurde häufig ein niedriger Blutdruck beobachtet.

Schwellung von Händen, Knöcheln und Füßen tritt häufiger auf (in weniger als 1 von 10 Anwendern), wenn Ipreziv zusammen mit Amlodipin (einem Calciumkanalblocker zur Behandlung der Hypertonie) angewendet wird, wie wenn Ipreziv allein gegeben wird (weniger als 1 von 100 Anwendern). Die Häufigkeit ist am höchsten, wenn Amlodipin allein gegeben wird.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. WIE IST IPREZIV AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen Ipreziv nach dem auf dem Umkarton nach Verwendbar bis angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen. Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft, die Umwelt zu schützen.

6. INHALT DER PACKUNG UND WEITERE INFORMATIONEN

Was Ipreziv enthält

- Der **Wirkstoff** ist Azilsartanmedoxomil (als Kalium) und jede Tablette enthält entweder 20mg, 40 mg oder 80 mg
- Die **sonstigen Bestandteile** sind Mannitol (Ph.Eur.), Fumarsäure, Natriumhydroxid, Hyprollose, Croscarmellose-Natrium, Mikrokristalline Cellulose und Magnesiumstearat.

Wie Ipreziv aussieht und Inhalt der Packung

Ipreziv sind weiße runde Tabletten mit der Prägung „ASL“ auf der einen Seite und entweder „20“, „40“ oder „80“ auf der anderen.

Ipreziv wird in Blisterpackungen geliefert. Jede Blisterpackung enthält entweder 14 Tabletten oder 15 Tabletten. Die Packungsgrößen sind:

- 14, 28, 30, 56, 90 oder 98 Tabletten für 20 mg Tabletten.
- 14, 28, 30, 56, 90 oder 98 Tabletten für 40 mg Tabletten.
- 14, 28, 30, 56, 90 oder 98 Tabletten für 80 mg Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer:

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

Hersteller:

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

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
takeda-belgium@takeda.com

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: 0800 825 3325

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

Takeda Farmacéutica España
Tel: +34 93 184 5730

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

Takeda Italia Farmaceutici SpA
Tel: +39 06 5026 01

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
takeda-belgium@takeda.com

Magyarország

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

Malta

Takeda Italia Farmaceutici SpA
Tel: +39 06 5026 01

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt in (MM/JJJJ).

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen