

**I LISA**

**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

Ravimil on müügiluba lõppenud

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ipreziv 20 mg tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga tablett sisaldab 20 mg asilsartaanmedoksomiili (kaaliumina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Tablett.

Valged või peaaegu valged ümmargused tabletid 6 mm diameetriga, mille ühele küljele on sisse pressitud "ASL" ning teisele küljele on graveeritud "20".

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Iprezivi kasutatakse täiskasvanutel essentsiaalse hüpertensiooni raviks.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

Soovitav algannus on 40 mg üks kord päevas. Patsientidel, kelle vererõhk ei ole madalama doosiga adekvaatselt kontrollitav, võib doosi suurendada kuni 80 mg-ni üks kord päevas.

Maksimumilähedane antihüpertensiivne toime on nähtav 2 nädala möödudes, maksimaalsed tulemused on saavutatud 4 nädalaga.

Patsientidel, kellel Iprezivi monoterapiaga ei saada adekvaatset vererõhu langust, on täiendavat vererõhu langust võimalik saavutada Iprezivi koosmanustamisel teiste antihüpertensiivsete ravimitega, sh diureetikumidega (nagu näiteks kloortalidoon ja hüdroklorotiasiid) ning kaltsiumikanali blokaatoritega (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

#### Patsientide erigrupid

##### *Eakad (vanus 65 aastat ja vanemad)*

Iprezivi annuse esialgne kohandamine eakatel patsientidel ei ole vajalik (vt lõik 5.2), kuigi väga vanade ( $\geq 75$  aastased) patsientide puhul, kellel võib esineda hüpotensioonirisk, võib kaaluda algannusena 20 mg.

### Neerukahjustus

Ettevaatlik peab olema raske neerukahjustusega ja lõppstaadiumis neeruhaigusega hüpertensiivsete patsientidega, kuna puudub Iprezivi kasutamise kogemus neil patsientidel (vaadake lõike 4.4 ning 5.2). Hemodialüüs ei eemalda asilsartaani süsteemsest vereringest.

Kerge või keskmise raskusega neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole annuste kohandamine vajalik.

### Maksakahjustus

Iprezivi toimet raske maksakahjustusega patsientidel ei ole uuritud ning seetõttu ei ole selle kasutamine antud patsiendirühmas soovitatav (vaadake lõike 4.4 ja 5.2).

Kuna Iprezivi kasutamisest kerge kuni keskmise raskusega maksafunktsiooni kahjustusega patsientide ravi kohta on olemas väga piiratud kogemused, on soovitatav patsientide hoolikas jälgimine ning kaaluma peaks algdoosi 20 mg (vaadake lõiku 5.2).

### Intravaskulaarse vedeliku mahu vähenemine

Patsientidel, kellel võib esineda intravaskulaarse vedeliku mahu vähenemist või soolakadu (näiteks oksendavad, kõhulahtisusega või suuri diureetikumide doose kasutavad patsiendid), tuleks Iprezivi kasutamisega alustada hoolika meditsiinilise järelevalve all ning kaaluda tuleks 20 mg algdoosi (vaadake lõiku 4.4).

### Südamepuudulikkus

Ettevaatlik peab olema kongestiivse südamepuudulikkusega hüpertensiivsete patsientidega, kuna puudub Iprezivi kasutamise kogemus neil patsientidel (vaadake lõiku 4.4).

### Mustanahaline populatsioon

Mustanahaliste patsientide puhul ei ole dooside kohandamine vajalik, samas võib mitte-mustanahalise populatsiooniga võrreldes täheldada väiksemaid vererõhu langusi (vaadake lõiku 5.1). See on üldiselt olnud tõene ka teiste angiotensiin-II retseptorite (AT<sub>1</sub>) antagonistide ning angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite puhul. Seetõttu võib Iprezivi ja kaasuva ravi annuste üles tiitrimine osutada mustanahaliste patsientide vererõhu kontrollimiseks sagedamini vajalikuks.

### Lapsed

Iprezivi ohutus ning efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses 0 kuni 18 aastat ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

### Manustamisviis

Ipreziv on ette nähtud suukaudseks manustamiseks ning seda võib manustada nii toiduga kui ka ilma (vaadake lõiku 5.2).

## **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.
- Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6).
- Ipreziv samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) patsientidele (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

## **4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

### Aktiveeritud reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteem

Patsientide puhul, kelle vaskulaarne toonus ja neerufunktsioon sõltuvad peamiselt reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi aktiivsusest (nt kongestiivse südamepuudulikkusega või tõsise neeruhaigusega, sh neeruarteri stenoosiga patsiendid), on ravi sellesse süsteemi toimivate ravimitega nagu angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid ja angiotensiin-II retseptorite blokaatorid seostatud ägeda hüpotensiooni, asoteemia, oliguuria ja harva ägeda neerupuudulikkusega. Sarnaste mõjude võimalust ei saa Iprezivi puhul välistada.

Ettevaatlik peab olema raske neerukahjustuse, kongestiivse südamepuudulikkuse või neeruarteri stenoosiga hüpertensiivsete patsientidega, kuna puudub Iprezivi kasutamise kogemus neil patsientidel (vaadake lõike 4.2 ja 5.2).

Tugev vererõhu langus isheemilise kardiomiopaatia või isheemilise tserebrovaskulaarse tõvega patsientidel võib põhjustada müokardiinfarkti või ajuinfarkti.

#### Reniin-angiotensiin-aldosteroon süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

On tõendeid, et AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegne kasutamine suurendab hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a ägeda neerupuudulikkuse) riski. Seetõttu ei soovitata RAAS-i kahekordset blokaadi AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegse kasutamisega (vt lõigud 4.5 ja 5.1). Kui kahekordset blokeerivat ravi peetakse vältimatult vajalikuks, tuleb seda teha ainult spetsialisti järelevalve all, jälgides hoolikalt neerutalitlust, elektrolüüte ja vererõhku. AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

#### Neerusiirdamine

Käesoleval hetkel puuduvad kogemused Iprezivi kasutamisest patsientide ravis, kes on hiljuti läbinud neerusiirdamise.

#### Maksakahjustus

Iprezivi toimet raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole uuritud, seetõttu ei ole selle kasutamine selles patsiendirühmas soovitatav (vaadake lõike 4.2 ja 5.2).

#### Hüpotensioon vedeliku- ja/või soolapuudusega patsientidel

Patsientidel kellel on märgatav vedeliku- ja/või soolapuudus (näiteks oksendavad, kõhulahtisusega või kõrgeid diureetikumide doose kasutavad patsiendid) võib peale Ipreziviga ravi alustamist esineda sümptomaatilist hüpotensiooni. Hüповoleemia korrigeerimine tuleks läbi viia enne Iprezivi manustamist või tuleks ravi alustada hoolika meditsiinilise järelevalve all ning kaaluda tuleks 20 mg aldoosi.

#### Primaarne hüperaldosteronism

Primaarse hüperaldosteronismiga patsiendid ei allu tavaliselt antihüpertensiivsele ravile reniin-angiotensiin-aldosteroon süsteemi pärssivate ravimitega. Seetõttu ei ole Iprezivi kasutamine nendel patsientidel soovitatav.

#### Hüperkaleemia

Reniin-angiotensiin-aldosteroon süsteemi toimivate teiste ravimite kasutamise kogemuste põhjal võib samaaegselt kaaliumi säästvate diureetikumide, kaaliumilisandite, kaaliumit sisaldavate soolaasendajate või teiste kaaliumi sisaldust suurendavate ravimite (nt hepariin) ja Iprezivi kooskasutamine põhjustada kaaliumi sisalduse suurenemist hüpertensiivsete patsientide puhul (vt lõiku 4.5). Eakatel, neerupuudulikkusega patsientidel, suhkurtõbe põdevatel patsientidel ja/või patsientidel kellel esineb teisi kaasuvaid haiguseid, on suurenenud potentsiaalselt surmaga lõppeda võiva hüperkaleemia risk. Kaaliumi taset tuleks vajadusel jälgida.

#### Aordi- ja mitraalklapi stenoos, obstruktiivne hüpertroofiline kardiomiopaatia

Eriti ettevaatlik tuleb olla aordi- või mitraalklapi stenoosi või obstruktiivse hüpertroofilise kardiomiopaatia (OHKM) patsientide ravis.

#### Rasedus

Ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega ei tohi alustada raseduse ajal. Välja arvatud juhul, kui ravi jätkamist angiotensiin II retseptori antagonistiga peetakse oluliseks, tuleb rasedust planeeriv patsient üle viia alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, mille ohutuseprofiil raseduse korral on tõestatud. Kui rasedus on diagnoositud, tuleb ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega koheselt lõpetada ning vajadusel alustada alternatiivset ravi (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

## Liitium

Sarnaselt kõigile teistele angiotensiin II retseptori antagonistidele ei ole liitiumi ja Iprezivi kombinatsioon soovitatav (vt lõiku 4.5).

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav koos järgmiste ravimitega

### Liitium

Liitiumi ja angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite koosmanustamisel on täheldatud liitiumi seerumikontsentratsiooni ja toksilisuse pöörduvat suurenemist. Samalaadne toime võib esineda koos angiotensiin-II retseptori antagonistidega. Tulenevalt kogemuste vähesusest asilsartaanmedoksomiili ja liitiumi koosmanustamisest ei ole see kombinatsioon soovitatav. Kui samaaegne manustamine osutub vajalikuks, on soovitatav hoolikalt jälgida liitiumisisaldust seerumis.

Ettevaatus on vajalik koosmanustamisel

Mitte-steroidsed põletikuvastased ravimid (MSPVR'd), sh valikulised COX-2 inhibiitorid, atsetüülsalitsüülhape (> 3 g/päevas), ning mitte-selektiivsed MSPVR'd)

Angiotensiin II retseptori antagonistide ja MSPVR'de koosmanustamisel (nt selektiivsed COX-2 inhibiitorid, atsetüülsalitsüülhape (> 3 g/päevas) ja mitte-selektiivsed MSPVR'd), võib antihüpertensiivne toime väheneda. Veelgi enam, angiotensiin-II antagonistide ja MSPVR'de kooskasutamine võib põhjustada neerufunktsiooni halvenemise riski suurenemist ning seerumi kaaliumisisalduse suurenemist. Seega on ravi alguses soovitatav tagada piisav hüdratsioon ning neerufunktsiooni hoolikas jälgimine.

Kaaliumi säästvad diureetikumid, kaaliumilisandid, kaaliumi sisaldavad soolaasendajad ning teised ained mis võivad suurendada kaaliumi sisaldust

Kaaliumi säästvate diureetikumide, kaaliumilisandite, kaaliumi sisaldavate soolaasendajate või teiste ravimite (näiteks hepariin) samaaegne manustamine võib suurendada kaaliumi sisaldust. Kaaliumi taset seerumis tuleb vastavalt jälgida (vaadake lõiku 4.4).

### Lisateave

Kliiniliste uuringute andmed on näidanud, et reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad kombinatsioonravil AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeniga on seotud kõrvalnähtude, nt hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a ägeda neerupuudulikkuse) sagenemisega, võrreldes monoterapiaga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

Uuringutes, mis viidi läbi asilsartaanmedoksomiili või asilsartaaniga, ja mida manustati koos amlodipiini, antatsiidide, kloortalidooni, digoksiini, flukonasooli, glüburidi, ketokonasooli, metformiini ja varfariiniga, ei täheldatud mingeid kliiniliselt olulisi koostoimeid.

Asilsartaanmedoksomiil hüdrolüüsitakse seedetraktis ja/või ravimi imendumise käigus esteraaside poolt kiiresti aktiivseks asilsartaani molekuliks (vt. lõik 5.2). *In vitro* uuringud näitasid, et koostoimed, mis põhinevad esteraasi inhibeerimisele, on ebatõenäolised.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Rasedus

Angiotensiin II retseptori antagonistide ei soovitata kasutada raseduse esimesel trimestril (vt lõik 4.4). Angiotensiin II retseptori antagonistide kasutamine on vastunäidustatud raseduse teisel ja kolmandal trimestril (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Iprezivi kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt 5.3).

Epidemioloogiline tõendusmaterjal teratogeensusohu suhtes pärast angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite kasutamist raseduse esimesel trimestril ei ole piisavalt veenev. Siiski ei saa välistada riski vähest suurenemist. Kuigi puuduvad kontrollitud epidemioloogilised andmed riski kohta seoses angiotensiin II retseptori antagonistidega, võivad samasugused riskid esineda ka selle ravimirühmaga. Välja arvatud juhul, kui ravi jätkamist angiotensiin II retseptori antagonistiga peetakse oluliseks, tuleb rasedust planeeriv patsient üle viia alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, mille ohutuseprofiil raseduse ajal on tõestatud. Kui rasedus on diagnoositud, tuleb ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega koheselt lõpetada ning vajadusel alustada alternatiivset ravi.

On teada, et ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega võib raseduse teisel ja kolmandal trimestril põhjustada inimesel fetotoksilisust (neerufunktsiooni vähenemine, lootevee vähesus, kolju luustumise aeglustumine) ja neonataalset toksilisust (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia). (vt lõiku 5.3).

Kui alates raseduse teisest trimestrist on aset leidnud angiotensiin II retseptori antagonistide kasutamine, soovitatakse neerufunktsiooni ja koljut ultraheli abil kontrollida.

Imikuid, kelle emad on võtnud angiotensiin II retseptori antagonistide, tuleb tähelepanelikult hüpotensiooni osas jälgida (vt lõike 4.3 ja 4.4).

#### Imetamine

Kuna puudub informatsioon Iprezivi kasutamise kohta imetamise ajal, ei soovitata seda ravimit kasutada, vaid eelistada tuleks alternatiivseid ravimeid, mille ohutuseprofiil imetamise perioodil on paremini tõestatud, eriti vastsündinu või enneaegse imiku rinnaga toitmisel.

#### Fertiilsus

Puuduvad andmed Iprezivi mõju kohta inimese fertiilsusele. Mittekliinilised uuringud näitasid, et asilsartaani kasutamisel ei ilmnenud mõju isaste ja emaste rottide fertiilsusele (vt lõiku 5.3).

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Farmakodünaamikale tuginedes võib eeldada, et asilsartaanmedoksomiil ei avalda märkimisväärset mõju autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Siiski tuleks antihüpertensiive tarvitades arvestada, et mõnikord võivad kaasneda pearinglus ja uimasus.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

#### Ohutusprofiili kokkuvõte

Ipreziv annustes 20, 40 või 80 mg on ohutuse osas hinnatud kliinilistes uuringutes patsientidega, keda raviti kuni 56 nädalat. Nendes kliinilistes uuringutes olid Iprezivi kasutamisega seotud kõrvaltoimed valdavalt kerged või keskmise raskusega, üldine esinemissagedus oli sarnane platseeboga. Kõige levinumaks kõrvaltoimeks oli pearinglus. Iprezivi kõrvaltoimete esinemise sagedust ei mõjutanud sugu, vanus või rass.

#### Kõrvaltoimete loend

Allpool toodud tabelis on loetletud kõrvaltoimed, mis tuginevad ühendatud andmetele (40 ja 80 mg doosid) vastavalt organsüsteemi klassifikatsioonile ja eelistatud terminitele. Need on järjestatud esinemissageduse järgi, kasutades järgnevat tava: väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); aegajalt ( $\geq 1/1,000$ ,  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1,000$ ); väga harv ( $< 1/10,000$ ), sh üksikud juhtumid. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Ühes platseebokontrolliga uuringus teatati Iprezivi 20 mg annuse puhul sarnasest kõrvaltoimete esinemissagedusest nagu 40 ja 80 mg annuste puhul.

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
Närvisüsteemi häired	Sage	Pearinglus
Vaskulaarsed häired	Aeg-ajalt	Hüpotensioon
Seedetrakti häired	Sage Aeg-ajalt	Kõhulahtisus Iiveldus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Aeg-ajalt Harv	Lööve, sügelus Angioödeem
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Aeg-ajalt	Lihasspasmid
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Aeg-ajalt	Väsimus Perifeerne turse
Uuringud	Sage  Aeg-ajalt	Kreatiinfosfokinaasi tõus veres  Kreatiniini sisalduse tõus veres Kusihappe sisalduse tõus veres / Hüperurikeemia

#### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Iprezivi koosmanustamisel kloortalidooniga vere kreatiniini sisalduse tõusu sagedused suurenesid ning hüpotensiooni esinemissagedus tõusis tasemelt aeg-ajalt tasemeni sage.

Iprezivi koosmanustamisel amlodipiiniga suurenes perifeersete tursete sagedus tasemelt aeg-ajalt tasemeni sage, kuid oli madalam, kui vaid amlodipiini kasutades.

#### Uuringud

##### Seerumi kreatiniin

Seerumi kreatiniini taseme tõusu juhtumite sagedus ravil Ipreziviga oli sarnane platseebole randomiseeritud platseebokontrolliga monoravi uuringutes. Iprezivi koosmanustamine diureetikumidega, nt kloortalidooniga andis tulemuseks sagedasema kreatiniini taseme tõusu juhtumite esinemise, see tulemus vastab teiste angiotensiin II retseptori antagonistide ja angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite kasutamisele. Kreatiniini sisalduse tõusu veres Iprezivi manustamisel samaaegselt diureetikumidega seostati suuremate vererõhu langustega võrreldes ühe ravimi kasutamisega. Paljud neist tõusudest olid mööduvad või mitte-progressiivsed juhul, kui patsientide ravi jätkati. Ravi lõpetamise järgselt olid enamik tõusudest, mis ei olnud ravi ajal lahenenud, pöörduvad, enamiku patsientide kreatiniini tase langes algväärtusele või algväärtuse lähedasele tasemele.

##### Kusihape

Väikest kusihappe keskmise väärtuse tõusu täheldati Iprezivi (10,8 µmol/l) puhul võrreldes platseeboga (4,3 µmol/l).

##### Hemoglobiin ja hematokrit

Platseebokontrolliga monoravi uuringutes täheldati väikeseid languseid hemoglobiini ning hematokriti tasemetes (keskmine ligikaudne vähenemine oli vastavalt 3 g/l ja 1 mahuprotsent). Sama mõju on täheldatav ka teiste reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi inhibiitorite korral.

##### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

### Sümptomid

Farmakoloogilistele järeldustele tuginedes on üleannustamise peamiseks sümptomiks tõenäoliselt hüpotensioon ning peeringlus. Tervete isikutega läbi viidud kontrollitud kliiniliste uuringute käigus manustati üks kord päevas kuni 320 mg Iprezivit seitsme päeva vältel ning need annused olid hästi talutavad.

### Sümptomite ravi

Sümptomaatilise hüpotensiooni tekkimisel tuleks alustada toetavat ravi ning kontrollida elulisi näitajaid.

Asilsartaan ei ole dialüüsitav.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: angiotensiin II antagonistid  
ATC-kood: C09CA09

### Toimemehhanism ning farmakodünaamiline toime

Asilsartaanmedoksomiil on suukaudsel manustamisel toimiv eelravim, mis konverteeritakse kiirelt aktiivseks toimeaineks, asilsartaaniks, mis valikuliselt antagoniseerib angiotensiin II toime, blokeerides selle sideme AT<sub>1</sub> retseptoritega erinevates kudedes (vt lõiku 5.2). Angiotensiin II on peamine mõjuaine reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemis, ning selle mõjud hõlmavad vasokontraktsiooni, aldosterooni sünteesi stimuleerimist ja vabastamist, kardiaalset stimulatsiooni ning naatriumi taasimendumist neerudes.

AT<sub>1</sub> retseptorite blokaad takistab angiotensiin II negatiivset reguleerivat tagasisidet reniini sekretsioonile, kuid sellest tulenevad tõusud plasma reniini aktiivsuses ning angiotensiin II ringlustasemetes ei ületa asilsartaani antihüpertensiivset toimet.

### Essentsiaalne hüpertensioon

Seitsmes topelt-pimekontrolliga uuringus hinnati kokku 5941 patsienti (3672'le patsiendile manustati Iprezivi, 801'le platseebot ning 1468'le aktiivset võrdlusravimit). Kokkuvõttes oli patsientidest 51% mehi ning 26% olid 65 aastased või vanemad (5% ≥ 75 aastat); 67% olid valgenahalised ning 19% mustanahalised.

Iprezivi võrreldi platseebo ja aktiivsete võrdlusravimitega kahes 6-nädalases randomiseeritud, topeltpimedas uuringus. Vererõhu langused võrreldes platseeboga, mis baseerusid 24 tunni keskmises vererõhus mõõdetuna ambulatoorse vererõhu jälgimise (AVRJ) ja kliinikus tehtud minimaalse vererõhu mõõtmiste käigus mõlema uuringu kohta, on toodud allpool olevas tabelis. Lisaks sellele andis Iprezivi 80 mg doos märkimisväärselt suuremaid SVR langusi kui suurimad heaks kiidetud olmesartaanmedoksomiili ning valsartaani annused.



	Platseebo	Ipreziv 20 mg	Ipreziv 40 mg#	Ipreziv 80 mg#	OLM-M 40 mg#	Valsartaan 320 mg#
<b>Esmane tulemusnäitaja:</b> <b>24-tunni keskmine SVR: VR (vähimruutude) keskmine muutus algväärtuselt (AV) 6. nädalani (mm Hg)</b>						
<b>Uuring 1</b>						
<b>AV-lt muutus</b>	-1,4	-12,2 *	-13,5 *	-14,6 *†	-12,6	-
<b>Uuring 2</b>						
<b>AV-lt muutus</b>	-0,3	-	-13,4 *	-14,5 *†	-12,0	-10,2
<b>Põhiline teisene tulemusnäitaja:</b> <b>Kliiniline SVR: VR keskmine muutus algväärtuselt (AV) 6. nädalani (mm Hg) (LOCF – viimase vaatluse andmete ettetoomisemudel)</b>						
<b>Uuring 1</b>						
<b>AV-lt muutus</b>	-2,1	-14,3 *	-14,5 *	-17,6 *	-14,9	-
<b>Uuring 2</b>						
<b>AV-lt muutus</b>	-1,8	-	-16,4 *†	-16,7 *†	-13,2	-11,3

OLM-M = olmesartaanmedoksomiil, LS = vähimruutude meetod, LOCF = viimase hindamise andmed

\* Oluline erinevus vs. Platseebo 0,05 tasemel astmelise analüüsi raames

† Oluline erinevus vs. Võrdlusravimid 0,05 tasemel astmelise analüüsi raames

# Maksimaalne 2. uuringus saavutatud doos. Iprezivi doosid titreeriti 2. nädalal forsseeritult

20 mg pealt 40 mg peale, olmesartaanmedoksomiili ning valsartaani tasemed titreeriti vastavalt 20 mg pealt 40 mg peale ning 160 mg pealt 320 mg peale.

Nendes kahes uuringus hõlmasid kliiniliselt olulised ja kõige sagedasemad kõrvaltoimed pearinglust, peavalu ja düslipideemiat. Iprezivi, olmesartaanmedoksomiili ning valsartaani puhul täheldati vastavalt pearinglust 3,0%, 3,3% ning 1,8%, peavalu 4,8%, 5,5% ja 7,6% ning düslipideemiat 3,5%, 2,4% ja 1,1% juhtumitest.

Aktiivse võrdlusravimiga uuringutes valsartaani või ramipriiliga vererõhku alandav toime koos Ipreziviga püsis pikaajalise ravi jooksul. Iprezivi puhul esines köha vähem (1,2%), kui ramipriili puhul (8,2%).

Iprezivi antihüpertensiivne toime ilmnis esimese 2 manustamisnädala jooksul, täielik toime saavutati 4 nädalaga. Iprezivi vererõhku alandav toime püsis ka kogu 24-tunnise manustamisintervalli jooksul. Platseebo-korrigeeritud SVR ja DVR minimaalse ja maksimaalse taseme suhe oli ligikaudu 80% või kõrgem.

6 kuu jooksul alates Iprezivi ravi järsust lõpetamisest "tagasilöögi" hüpertensiooni ei täheldatud.

Vanemaealiste ning nooremate patsientide omavahelises võrdluses ei täheldatud üldiseid erinevusi ohutuse ning toime osas, samas ei saa mõnede vanemaealiste patsientide puhul välistada suuremat tundlikkust vererõhku alandavale toimele (vt lõiku 4.2). Nii nagu ka teiste angiotensiin II retseptori antagonistide ja angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite puhul, oli antihüpertensiivne toime madalam mustanahaliste patsientide puhul (tavaliselt madala reniinitasemega populatsioon).

Iprezivi 40 ja 80 mg dooside koosmanustamine kaltsiumikanali blokaatori (amlodipiin) või tiasiid-diureetikumiga (kloortalidoon) andis tulemuseks täiendavaid vererõhu languseid võrreldes sellega, kui manustati ainult antihüpertensiivset ravimit. Annusest sõltuvad kõrvaltoimed, sh pearinglus, hüpotensioon ning seerumi kreatiniini taseme tõusud olid diureetikumidega koosmanustamisel Iprezivi monoraviga võrreldes sagedasemad, samas esines hüpokaleemiat diureetikumi monoraviga võrreldes harvem.

Iprezivi ennetavaid mõjusid suremusele, kardiovaskulaarsele haigestumusele ning sihtorgani kahjustusele ei ole veel teada.

### Toime südamerepolarisatsioonile

Iprezivi potentsiaalse QT/QTc-intervalli pikendamise riski kohta on läbi viidud põhjalik QT/QTc uuring. Tõendeid QT/QTc-intervalli pikenemisest Iprezivi 320 mg doosi puhul ei leitud.

### Lapsed

Euroopa Raviamet on peatanud kohustuse esitada Iprezivi kohta läbi viidud uuringute tulemusi ühe või mitme laste alarühma kohta hüpertensiooni korral (vt lõik 4.2 informatsioon kasutamisel pediaatrias).

### Lisateave

Kahes suures randomiseeritud, kontrollitud uuringus (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) ja VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) uuriti kombinatsioonravi AKE-inhibiitori ja angiotensiin II retseptori antagonistiga.

ONTARGET uuring hõlmas eelneva südameveresoonkonna või ajuveresoonkonna haigusega või 2. tüüpi diabeedi ja tõendatud kaasuva elundkahjustusega patsiente. VA NEPHRON-D hõlmas 2. tüüpi diabeedi ja diabeetilise nefropaatiaga patsiente.

Uuringud näitasid olulise kasu puudumist neerude ja/või südameveresoonkonna tulemusnäitajatele ja suremusele, samas täheldati hüperkaleemia, ägeda neerukahjustuse ja/või hüpotensiooni riski suurenemist monoteerapiaga võrreldes. Tulemused on asjakohased ka teiste AKE-inhibiitorite ja angiotensiin II retseptori antagonistide jaoks, arvestades nende sarnaseid farmakodünaamilisi omadusi.

AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi seetõttu kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) oli uuring, mis oli kavandatud hindama kasu aliskireeni lisamisest standardravile AKE-inhibiitori või angiotensiin II retseptori antagonistiga 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kellel oli krooniline neeruhaigus, südameveresoonkonna haigus või mõlemad. Uuring lõpetati varakult ohutusnäitajate riski tõusu tõttu. Südameveresoonkonnaga seotud surma ja insuldi juhtumeid oli aliskireeni rühmas arvuliselt rohkem kui platseeborühmas ning kõrvalnähtudest ja huvi pakkuvatest tõsistest kõrvalnähtudest (hüperkaleemia, hüpotensioon ja neerutalitluse häire) teatati aliskireeni rühmas sagedamini kui platseeborühmas.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Pärast asilsartaanmedoksomiili suukaudset manustamist hüdrolüüsitakse see seedetraktis ja/või imendumise vältel kiirelt aktiivseks toimeaineks, asilsartaaniks. *In vitro* uuringutele tuginedes, on karboksümetüleenbutenolidaas seotud soolestikus ja maksas toimuva hüdrolüüsiga. Lisaks on seotud plasma esteraasid asilsartaanmedoksomiili hüdrolüüsil asilsartaaniks.

### Imendumine

Asilsartaanmedoksomiili hinnanguline absoluutne suukaudne biosaadavus põhinedes asilsartaani plasmakontsentratsioonile on ligikaudu 60%. Peale asilsartaanmedoksomiili suukaudset manustamist saavutatakse asilsartaani maksimaalne kontsentratsioon plasmas ( $C_{max}$ ) 1,5-3 tunni jooksul. Toit ei mõjuta asilsartaani biosaadavust (vt lõik 4.2).

### Jaotumine

Asilsartaani jaotusruumala on ligikaudu 16 liitrit. Asilsartaan seondub tugevalt plasmavalkudega (> 99%), peamiselt seerumalbumiiniga. Proteiini siduvus on konstantne asilsartaani soovitatud doosidega saavutatud plasmakontsentratsioonide kogu ulatuses.

### Biotransformatsioon

Asilsartaan metaboliseeritakse kaheks peamiseks metaboliidiks. Põhiline metaboliit plasmas tekib *O*-dealküülimisel, edaspidi nimetatud kui M-II metaboliit ning sekundaarne metaboliit tekib dekarboksüülimisel, edaspidi kui M-I metaboliit. Süsteemsed ekspositsioonid põhilise ning sekundaarse metaboliidiga olid inimesel vastavalt ligikaudu 50% ning vähem kui 1% asilsartaanist. M-I ja M-II ei toeta Iprezivi farmakoloogilist aktiivsust. Peamine asilsartaani metabolismi eest vastutav ensüüm on CYP2C9.

### Eliminatsioon

Peale <sup>14</sup>C-tähistusega asilsartaanmedoksomiili suukaudset manustamist määrati ligikaudu 55% radioaktiivsusest roojast ning ligikaudu 42% uriinist, 15% doosist väljutati asilsartaanina uriinis. Asilsartaani eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 11 tundi ning renaalne kliirens on ligikaudu 2,3 ml/min. Asilsartaani püsikontsentratsiooni tase saavutatakse 5 päeva jooksul ning korduval 1 kord ööpäevas manustamisel kumuleerumist plasmas ei teki.

### Lineaarsus/mitte-lineaarsus

Annuse proportsionaalsus ekspositsioonil määrati asilsartaani jaoks asilsartaanmedoksomiili 20 mg-320 mg doosivahemikus peale ühe- või mitmekordset manustamist.

### Konkreetsete patsiendirühmade iseärasused

#### Lapsed

Asilsartaani farmakokineetilisi omadusi ei ole uuritud alla 18 aastaste laste puhul.

#### Eakad

Asilsartaani farmakokineetilised omadused ei erine märkimisväärselt noorte (vanusevahemik 18-45 aastat) ning eakate (vanusevahemik 65-85 aastat) patsientide vahel.

#### Neerukahjustus

Kerge, keskmise või tõsise raskusega neerukahjustusega patsientidel oli asilsartaani kogu ekspositsioon (AUC) vastavalt +30%, +25% ja +95% kõrgem. Lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientide puhul, kes läbisid dialüüsi, et täheldatud kõrgemat ekspositsiooni (+5%). Samas puudub kliiniline kogemus raske neerukahjustusega või lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel (vt lõiku 4.2). Hemodialüüs ei eemalda asilsartaani süsteemsest vereringest.

#### Maksakahjustus

Iprezivi manustamine kuni 5 päeva jooksul kerge (Child-Pugh A) või keskmise (Child-Pugh B) raskusega maksakahjustusega patsientidele põhjustasid kerge asilsartaani ekspositsiooni kasvu (AUC suurenes 1,3 kuni 1,6 korda (vt lõiku 4.2)). Iprezivi toimet raske maksakahjustusega patsientidel ei ole uuritud.

#### Sugu

Asilsartaani farmakokineetilised omadused ei erine mees- ja naissoost patsientide vahel märkimisväärselt. Annuse erinev kohandamine soole tuginedes ei ole vajalik.

#### Rass

Asilsartaani farmakokineetilised omadused ei erine musta- ja valgenahaliste populatsioonide vahel märkimisväärselt. Annuse erinev kohandamine rassile tuginedes ei ole vajalik.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Prekliinilistes ohutusuringutes uuriti asilsartaanmedoksomiili ja M-II, peamise inimese metaboliidi, korduva annuse toksilisust, reproduktsioonitoksilisust, mutageensust ning kantserogeensust.

Korduva annuse toksilisuse uuringutes normotensiivsetel loomadel esines kliiniliselt kasutatava suurusjärgu annuste korral erütrotsüütide vähenemist verepildis, muutuseid neerudes ja neerude

hemodünaamikas ning kaaliumi kontsentratsiooni tõusu vereseerumis. Need toimed, mida välditi füsioloogilise lahuse suukaudse manustamisega, pole kliiniliselt olulised hüpertensiooni ravis.

Rottidel ja koertel esines plasma reniini aktiivsuse tõusu ja neerude jukstaglomerulaarsete rakkude hüpertroofiat/hüperplaasiat. Nimetatud muutused, mis esinevad ka AKE-inhibiitorite ja teiste angiotensiin II retseptori antagonistide kasutamisel, ei näi omavat olulist kliinilist tähendust.

Asilsartaan ja M-II läbisid platsenta ning neid leiti tiinete rottide loodetest ning need eritusid imetavate rottide piima. Reproduktsoonitoksilisuse uuringutes ei tuvastatud toimet isas- või emasloomade viljakusele. Tõendid teratogeensuse kohta puuduvad, kuid loomkatsetes ilmnisid mõned potentsiaalselt ohtlikud mõjud järglaste postnataalsele arengule nagu alakaalulisus, vähesed hilinemised füüsilisel arengul (hilinenud hammaste tulek, väliskõrvade eraldumine, silmade avanemine) ja kõrgem suremus.

Asilsartaani ja M-II *in vitro* uuringutes ei esinenud mutageensust ega klastogeenset aktiivsust, samuti puuduvad andmed kartsinogeensuse kohta rottidel ja hiirtel.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Mannitool (E 421)  
Furmaarhape (E 297)  
Naatriumhüdroksiid  
Hüdrosüpropüülselluloos (E 463)  
Naatriumkroskarmelloos  
Tselluloos, mikrokristalliline (E 460)  
Magneesiumstearaat (E 572)

### **6.2 Sobimatus**

Ei ole kohaldatav.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Valguse ja niiskuse eest kaitsmiseks hoida originaalpakendis.  
See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Integreeritud niiskust imava ainega alumiiniumblisterpakendeid sisaldavad karbid.

Pakendi suurused:  
Ühel blisterlehel on kas 14 või 15 tabletti.

14, 28, 30, 56, 90 või 98 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Taani

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

7. detsember 2011

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti kodulehel  
<http://www.ema.europa.eu>

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ipreziv 40 mg tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga tablett sisaldab 40 mg asilsartaanmedoksomiili (kaaliumina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Tablett.

Valged või peaaegu valged ümmargused tabletid 7,6 mm diameetriga, mille ühele küljele on sisse pressitud "ASL" ning teisele küljele on graveeritud "40".

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Iprezivi kasutatakse täiskasvanutel essentsiaalse hüpertensiooni raviks.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

Soovitav algannus on 40 mg üks kord päevas. Patsientidel, kelle vererõhk ei ole madalama doosiga adekvaatselt kontrollitav, võib doosi suurendada kuni 80 mg-ni üks kord päevas.

Maksimumilähedane antihüpertensiivne toime on nähtav 2 nädala möödudes, maksimaalsed tulemused on saavutatud 4 nädalaga.

Patsientidel, kellel Iprezivi monoterapiaga ei saada adekvaatset vererõhu langust, on täiendavat vererõhu langust võimalik saavutada Iprezivi koosmanustamisel teiste antihüpertensiivsete ravimitega, sh diureetikumidega (nagu näiteks kloortalidoon ja hüdroklorotiasiid) ning kaltsiumikanali blokaatoritega (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

#### Patsientide erigrupid

##### Eakad (vanus 65 aastat ja vanemad)

Iprezivi annuse esialgne kohandamine eakatel patsientidel ei ole vajalik (vt lõik 5.2), kuigi väga vanade ( $\geq 75$  aastased) patsientide puhul, kellel võib esineda hüpotensioonirisk, võib kaaluda algannusena 20 mg.

### Neerukahjustus

Ettevaatlik peab olema raske neerukahjustusega ja lõppstaadiumis neeruhaigusega hüpertensiivsete patsientidega, kuna puudub Iprezivi kasutamise kogemus neil patsientidel (vaadake lõike 4.4 ning 5.2). Hemodialüüs ei eemalda asilsartaani süsteemsest vereringest.

Kerge või keskmise raskusega neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole annuste kohandamine vajalik.

### Maksakahjustus

Iprezivi toimet raske maksakahjustusega patsientidel ei ole uuritud ning seetõttu ei ole selle kasutamine antud patsiendirühmas soovitatav (vaadake lõike 4.4 ja 5.2).

Kuna Iprezivi kasutamisest kerge kuni keskmise raskusega maksafunktsiooni kahjustusega patsientide ravi kohta on olemas väga piiratud kogemused, on soovitatav patsientide hoolikas jälgimine ning kaaluma peaks algdoosi 20 mg (vaadake lõiku 5.2).

### Intravaskulaarse vedeliku mahu vähenemine

Patsientidel, kellel võib esineda intravaskulaarse vedeliku mahu vähenemist või soolakadu (näiteks oksendavad, kõhulahtisusega või suuri diureetikumide doose kasutavad patsiendid), tuleks Iprezivi kasutamisega alustada hoolika meditsiinilise järelevalve all ning kaaluda tuleks 20 mg algdoosi (vaadake lõiku 4.4).

### Südamepuudulikkus

Ettevaatlik peab olema kongestiivse südamepuudulikkusega hüpertensiivsete patsientidega, kuna puudub Iprezivi kasutamise kogemus neil patsientidel (vaadake lõiku 4.4).

### Mustanahaline populatsioon

Mustanahaliste patsientide puhul ei ole dooside kohandamine vajalik, samas võib mitte-mustanahalise populatsiooniga võrreldes täheldada väiksemaid vererõhu langusi (vaadake lõiku 5.1). See on üldiselt olnud tõene ka teiste angiotensiin-II retseptorite (AT<sub>1</sub>) antagonistide ning angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite puhul. Seetõttu võib Iprezivi ja kaasuva ravi annuste üles tiitrimine osutada mustanahaliste patsientide vererõhu kontrollimiseks sagedamini vajalikuks.

### Lapsed

Iprezivi ohutus ning efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses 0 kuni 18 aastat ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

### Manustamisviis

Ipreziv on ette nähtud suukaudseks manustamiseks ning seda võib manustada nii toiduga kui ka ilma (vaadake lõiku 5.2).

## **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.
- Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6).
- Ipreziv samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) patsientidele (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

## **4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

### Aktiveeritud reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteem

Patsientide puhul, kelle vaskulaarne toonus ja neerufunktsioon sõltuvad peamiselt reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi aktiivsusest (nt kongestiivse südamepuudulikkusega või tõsise neeruhaigusega, sh neeruarteri stenoosiga patsiendid), on ravi sellesse süsteemi toimivate ravimitega nagu angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid ja angiotensiin-II retseptorite blokaatorid seostatud ägeda hüpotensiooni, asoteemia, oliguuria ja harva ägeda neerupuudulikkusega. Sarnaste mõjude võimalust ei saa Iprezivi puhul välistada.

Ettevaatlik peab olema raske neerukahjustuse, kongestiivse südamepuudulikkuse või neeruarteri stenoosiga hüpertensiivsete patsientidega, kuna puudub Iprezivi kasutamise kogemus neil patsientidel (vaadake lõike 4.2 ja 5.2).

Tugev vererõhu langus isheemilise kardiomiopaatia või isheemilise tserebrovaskulaarse tõvega patsientidel võib põhjustada müokardiinfarkti või ajuinfarkti.

#### Reniin-angiotensiin-aldosteroon süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

On tõendeid, et ACE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegne kasutamine suurendab hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a ägeda neerupuudulikkuse) riski. Seetõttu ei soovitata RAAS-i kahekordset blokaadi ACE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegse kasutamisega (vt lõigud 4.5 ja 5.1). Kui kahekordset blokeerivat ravi peetakse vältimatult vajalikuks, tuleb seda teha ainult spetsialisti järelevalve all, jälgides hoolikalt neerutalitlust, elektrolüüte ja vererõhku. ACE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

#### Neerusiirdamine

Käesoleval hetkel puuduvad kogemused Iprezivi kasutamisest patsientide ravis, kes on hiljuti läbinud neerusiirdamise.

#### Maksakahjustus

Iprezivi toimet raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole uuritud, seetõttu ei ole selle kasutamine selles patsiendirühmas soovitatav (vaadake lõike 4.2 ja 5.2).

#### Hüpotensioon vedeliku- ja/või soolapuudusega patsientidel

Patsientidel kellel on märgatav vedeliku- ja/või soolapuudus (näiteks oksendavad, kõhulahtisusega või kõrgeid diureetikumide doose kasutavad patsiendid) võib peale Ipreziviga ravi alustamist esineda sümptomaatilist hüpotensiooni. Hüповoleemia korrigeerimine tuleks läbi viia enne Iprezivi manustamist või tuleks ravi alustada hoolika meditsiinilise järelevalve all ning kaaluda tuleks 20 mg aldoosi.

#### Primaarne hüperaldosteronism

Primaarse hüperaldosteronismiga patsiendid ei allu tavaliselt antihüpertensiivsele ravile reniin-angiotensiin-aldosteroon süsteemi pärssivate ravimitega. Seetõttu ei ole Iprezivi kasutamine nendel patsientidel soovitatav.

#### Hüperkaleemia

Reniin-angiotensiin-aldosteroon süsteemi toimivate teiste ravimite kasutamise kogemuste põhjal võib samaaegselt kaaliumi säästvate diureetikumide, kaaliumilisandite, kaaliumit sisaldavate soolaasendajate või teiste kaaliumi sisaldust suurendavate ravimite (nt hepariin) ja Iprezivi kooskasutamine põhjustada kaaliumi sisalduse suurenemist hüpertensiivsete patsientide puhul (vt lõiku 4.5). Eakatel, neerupuudulikkusega patsientidel, suhkurtõbe põdevatel patsientidel ja/või patsientidel kellel esineb teisi kaasuvaid haiguseid, on suurenenud potentsiaalselt surmaga lõppeda või va hüperkaleemia risk. Kaaliumi taset tuleks vajadusel jälgida.

#### Aordi- ja mitraalklapi stenoos, obstruktiivne hüpertroofiline kardiomiopaatia

Eriti ettevaatlik tuleb olla aordi- või mitraalklapi stenoosi või obstruktiivse hüpertroofilise kardiomiopaatia (OHKM) patsientide ravis.

#### Rasedus

Ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega ei tohi alustada raseduse ajal. Välja arvatud juhul, kui ravi jätkamist angiotensiin II retseptori antagonistiga peetakse oluliseks, tuleb rasedust planeeriv patsient üle viia alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, mille ohutuseprofiil raseduse korral on tõestatud. Kui rasedus on diagnoositud, tuleb ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega koheselt lõpetada ning vajadusel alustada alternatiivset ravi (vt lõigud 4.3 ja 4.6).



## Liitium

Sarnaselt kõigile teistele angiotensiin II retseptori antagonistidele ei ole liitiumi ja Iprezivi kombinatsioon soovitatav (vt lõiku 4.5).

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav koos järgmiste ravimitega

### Liitium

Liitiumi ja angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite koosmanustamisel on täheldatud liitiumi seerumikontsentratsiooni ja toksilisuse pöörduvat suurenemist. Samalaadne toime võib esineda koos angiotensiin-II retseptori antagonistidega. Tulenevalt kogemuste vähesusest asilsartaanmedoksomiili ja liitiumi koosmanustamisest ei ole see kombinatsioon soovitatav. Kui samaaegne manustamine osutub vajalikuks, on soovitatav hoolikalt jälgida liitiumisisaldust seerumis.

Ettevaatus on vajalik koosmanustamisel

Mitte-steroidsed põletikuvastased ravimid (MSPVR'd), sh valikulised COX-2 inhibiitorid, atsetüülsalitsüülhape (> 3 g/päevas), ning mitte-selektiivsed MSPVR'd)

Angiotensiin II retseptori antagonistide ja MSPVR'de koosmanustamisel (nt selektiivsed COX-2 inhibiitorid, atsetüülsalitsüülhape (> 3 g/päevas) ja mitte-selektiivsed MSPVR'd), võib antihüpertensiivne toime väheneda. Veelgi enam, angiotensiin-II antagonistide ja MSPVR'de kooskasutamine võib põhjustada neerufunktsiooni halvenemise riski suurenemist ning seerumi kaaliumisisalduse suurenemist. Seega on ravi alguses soovitatav tagada piisav hüdratsioon ning neerufunktsiooni hoolikas jälgimine.

Kaaliumi säästvad diureetikumid, kaaliumilisandid, kaaliumi sisaldavad soolaasendajad ning teised ained mis võivad suurendada kaaliumi sisaldust

Kaaliumi säästvate diureetikumide, kaaliumilisandite, kaaliumi sisaldavate soolaasendajate või teiste ravimite (näiteks hepariin) samaaegne manustamine võib suurendada kaaliumi sisaldust. Kaaliumi taset seerumis tuleb vastavalt jälgida (vaadake lõiku 4.4).

### Lisateave

Kliiniliste uuringute andmed on näidanud, et reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad kombinatsioonravil AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeniga on seotud kõrvalnähtude, nt hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a ägeda neerupuudulikkuse) sagenemisega, võrreldes monoterapiaga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

Uuringutes, mis viidi läbi asilsartaan-medoksomiili või asilsartaaniga, ja mida manustati koos amlodipiini, antatsiidide, kloortalidooni, digoksiini, flukonasooli, glüburidi, ketokonasooli, metformiini ja varfariiniga, ei täheldatud mingeid kliiniliselt olulisi koostoimeid.

Asilsartaanmedoksomiil hüdrolüüsitakse seedetraktis ja/või ravimi imendumise käigus esteraaside poolt kiiresti aktiivseks asilsartaani molekuliks (vt. lõik 5.2). *In vitro* uuringud näitasid, et koostoimed, mis põhinevad esteraasi inhibeerimisele, on ebatõenäolised.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Rasedus

Angiotensiin II retseptori antagonistide ei soovitata kasutada raseduse esimesel trimestril (vt lõik 4.4). Angiotensiin II retseptori antagonistide kasutamine on vastunäidustatud raseduse teisel ja kolmandal trimestril (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Iprezivi kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt 5.3).

Epidemioloogiline tõendusmaterjal teratogeensusohu suhtes pärast angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite kasutamist raseduse esimesel trimestril ei ole piisavalt veenev. Siiski ei saa välistada riski vähest suurenemist. Kuigi puuduvad kontrollitud epidemioloogilised andmed riski kohta seoses angiotensiin II retseptori antagonistidega, võivad samasugused riskid esineda ka selle ravimirühmaga. Välja arvatud juhul, kui ravi jätkamist angiotensiin II retseptori antagonistiga peetakse oluliseks, tuleb rasedust planeeriv patsient üle viia alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, mille ohutuseprofiil raseduse ajal on tõestatud. Kui rasedus on diagnoositud, tuleb ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega koheselt lõpetada ning vajadusel alustada alternatiivset ravi.

On teada, et ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega võib raseduse teisel ja kolmandal trimestril põhjustada inimesel fetotoksilisust (neerufunktsiooni vähenemine, lootevee vähesus, kolju luustumise aeglustumine) ja neonataalset toksilisust (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia). (vt lõiku 5.3).

Kui alates raseduse teisest trimestrist on aset leidnud angiotensiin II retseptori antagonistide kasutamine, soovitatakse neerufunktsiooni ja koljut ultraheli abil kontrollida.

Imikuid, kelle emad on võtnud angiotensiin II retseptori antagonistide, tuleb tähelepanelikult hüpotensiooni osas jälgida (vt lõike 4.3 ja 4.4).

#### Imetamine

Kuna puudub informatsioon Iprezivi kasutamise kohta imetamise ajal, ei soovitata seda ravimit kasutada, vaid eelistada tuleks alternatiivseid ravimeid, mille ohutuseprofiil imetamise perioodil on paremini tõestatud, eriti vastsündinu või enneaegse imiku rinnaga toitmisel.

#### Fertiilsus

Puuduvad andmed Iprezivi mõju kohta inimese fertiilsusele. Mittekliinilised uuringud näitasid, et asilsartaani kasutamisel ei ilmnenud mõju isaste ja emaste rottide fertiilsusele (vt lõiku 5.3).

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Farmakodünaamikale tuginedes võib eeldada, et asilsartaanmedoksomiil ei avalda märkimisväärset mõju autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Siiski tuleks antihüpertensiive tarvitades arvestada, et mõnikord võivad kaasneda pearinglus ja uimasus.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

#### Ohutusprofiili kokkuvõte

Iprezivannustes 20, 40 või 80 mg on ohutuse osas hinnatud kliinilistes uuringutes patsientidega, keda raviti kuni 56 nädalat. Nendes kliinilistes uuringutes olid Iprezivi kasutamisega seotud kõrvaltoimed valdavalt kerged või keskmise raskusega, üldine esinemissagedus oli sarnane platseeboga. Kõige levinumaks kõrvaltoimeks oli pearinglus. Iprezivi kõrvaltoimete esinemise sagedust ei mõjutanud sugu, vanus või rass.

#### Kõrvaltoimete loend

Allpool toodud tabelis on loetletud kõrvaltoimed, mis tuginevad ühendatud andmetele (40 ja 80 mg doosid) vastavalt organsüsteemi klassifikatsioonile ja eelistatud terminitele. Need on järjestatud esinemissageduse järgi, kasutades järgnevat tava: väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); aegajalt ( $\geq 1/1,000$ ,  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1,000$ ); väga harv ( $< 1/10,000$ ), sh üksikud juhtumid. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Ühes platseebokontrolliga uuringus teatati Iprezivi 20 mg annuse puhul sarnasest kõrvaltoimete esinemissagedusest nagu 40 ja 80 mg annuste puhul.

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Sagedus</b>	<b>Kõrvaltoime</b>
Närvsüsteemi häired	Sage	Pearinglus
Vaskulaarsed häired	Aeg-ajalt	Hüpotensioon
Seedetrakti häired	Sage Aeg-ajalt	Kõhulahtisus Iiveldus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Aeg-ajalt Harv	Lööve, sügelus Angioödeem
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Aeg-ajalt	Lihasspasmid
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Aeg-ajalt	Väsimus Perifeerne turse
Uuringud	Sage  Aeg-ajalt	Kreatiinfosfokinaasi tõus veres  Kreatiniini sisalduse tõus veres Kusihappe sisalduse tõus veres / Hüperurikeemia

#### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Iprezivi koosmanustamisel kloortalidooniga vere kreatiniini sisalduse tõusu sagedused suurenesid ning hüpotensiooni esinemissagedus tõusis tasemelt aeg-ajalt tasemeni sage.

Iprezivi koosmanustamisel amlodipiiniga suurenes perifeersete tursete sagedus tasemelt aeg-ajalt tasemeni sage, kuid oli madalam, kui vaid amlodipiini kasutades.

#### Uuringud

##### Seerumi kreatiniin

Seerumi kreatiniini taseme tõusu juhtumite sagedus ravil Ipreziviga oli sarnane platseebole randomiseeritud platseebokontrolliga monoravi uuringutes. Iprezivi koosmanustamine diureetikumidega, nt kloortalidooniga andis tulemuseks sagedasema kreatiniini taseme tõusu juhtumite esinemise, see tulemus vastab teiste angiotensiin II retseptori antagonistide ja angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite kasutamisele. Kreatiniini sisalduse tõusu veres Iprezivi manustamisel samaaegselt diureetikumidega seostati suuremate vererõhu langustega võrreldes ühe ravimi kasutamisega. Paljud neist tõusudest olid mööduvad või mitte-progressiivsed juhul, kui patsientide ravi jätkati. Ravi lõpetamise järgselt olid enamik tõusudest, mis ei olnud ravi ajal lahenenud, pöörduvad, enamiku patsientide kreatiniini tase langes algväärtusele või algväärtuse lähedasele tasemele.

##### Kusihape

Väikest kusihappe keskmise väärtuse tõusu täheldati Iprezivi (10,8 µmol/l) puhul võrreldes platseeboga (4,3 µmol/l).

##### Hemoglobiin ja hematokrit

Platseebokontrolliga monoravi uuringutes täheldati väikeseid languseid hemoglobiini ning hematokriti tasemetes (keskmine ligikaudne vähenemine oli vastavalt 3 g/l ja 1 mahuprotsent). Sama mõju on täheldatav ka teiste reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi inhibiitorite korral.

##### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

### Sümptomid

Farmakoloogilistele järeldustele tuginedes on üleannustamise peamiseks sümptomiks tõenäoliselt hüpotensioon ning peeringlus. Tervete isikutega läbi viidud kontrollitud kliiniliste uuringute käigus manustati üks kord päevas kuni 320 mg Iprezivit seitsme päeva vältel ning need annused olid hästi talutavad.

### Sümptomite ravi

Sümptomaatilise hüpotensiooni tekkimisel tuleks alustada toetavat ravi ning kontrollida elulisi näitajaid.

Asilsartaan ei ole dialüüsitav.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: angiotensiin II antagonistid  
ATC-kood: C09CA09

### Toimemehhanism ning farmakodünaamiline toime

Asilsartaanmedoksomiil on suukaudsel manustamisel toimiv eelravim, mis konverteeritakse kiirelt aktiivseks toimeaineks, asilsartaaniks, mis valikuliselt antagoniseerib angiotensiin II toime, blokeerides selle sideme AT<sub>1</sub> retseptoritega erinevates kudedes (vt lõiku 5.2). Angiotensiin II on peamine mõjuaine reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemis, ning selle mõjud hõlmavad vasokontraktsiooni, aldosterooni sünteesi stimuleerimist ja vabastamist, kardiaalset stimulatsiooni ning naatriumi taasimendumist neerudes.

AT<sub>1</sub> retseptorite blokaad takistab angiotensiin II negatiivset reguleerivat tagasisidet reniini sekretsioonile, kuid sellest tulenevad tõusud plasma reniini aktiivsuses ning angiotensiin II ringlustasemetes ei ületa asilsartaani antihüpertensiivset toimet.

### Essentsiaalne hüpertensioon

Seitsmes topelt-pimekontrolliga uuringus hinnati kokku 5941 patsienti (3672'le patsiendile manustati Iprezivi, 801'le platseebot ning 1468'le aktiivset võrdlusravimit). Kokkuvõttes oli patsientidest 51% mehi ning 26% olid 65 aastased või vanemad (5% ≥ 75 aastat); 67% olid valgenahalised ning 19% mustanahalised.

Iprezivi võrreldi platseebo ja aktiivsete võrdlusravimitega kahes 6-nädalases randomiseeritud, topeltpimedas uuringus. Vererõhu langused võrreldes platseeboga, mis baseerusid 24 tunni keskmises vererõhus mõõdetuna ambulatoorse vererõhu jälgimise (AVRJ) ja kliinikus tehtud minimaalse vererõhu mõõtmiste käigus mõlema uuringu kohta, on toodud allpool olevas tabelis. Lisaks sellele andis Iprezivi 80 mg doos märkimisväärselt suuremaid SVR langusi kui suurimad heaks kiidetud olmesartaanmedoksomiili ning valsartaani annused.

	Platseebo	Ipreziv 20 mg	Ipreziv 40 mg#	Ipreziv 80 mg#	OLM-M 40 mg#	Valsartaan 320 mg#
<b>Esmane tulemusnäitaja:</b> <b>24-tunni keskmine SVR: VR (vähimruutude) keskmine muutus algväärtuselt (AV) 6. nädalani (mm Hg)</b>						
<b>Uuring 1</b>						
<b>AV-lt muutus</b>	-1,4	-12,2 *	-13,5 *	-14,6 *†	-12,6	-
<b>Uuring 2</b>						
<b>AV-lt muutus</b>	-0,3	-	-13,4 *	-14,5 *†	-12,0	-10,2
<b>Põhiline teisene tulemusnäitaja:</b> <b>Kliiniline SVR: VR keskmine muutus algväärtuselt (AV) 6. nädalani (mm Hg) (LOCF – viimase vaatluse andmete ettetoomisemudel)</b>						
<b>Uuring 1</b>						
<b>AV-lt muutus</b>	-2,1	-14,3 *	-14,5 *	-17,6 *	-14,9	-
<b>Uuring 2</b>						
<b>AV-lt muutus</b>	-1,8	-	-16,4 *†	-16,7 *†	-13,2	-11,3

OLM-M = olmesartaanmedoksomiil, LS = vähimruutude meetod, LOCF = viimase hindamise andmed

\* Oluline erinevus vs. Platseebo 0,05 tasemel astmelise analüüsi raames

† Oluline erinevus vs. Võrdlusravimid 0,05 tasemel astmelise analüüsi raames

# Maksimaalne 2. uuringus saavutatud doos. Iprezivi doosid titreeriti 2. nädalal forsseeritult

20 mg pealt 40 mg peale, olmesartaanmedoksomiili ning valsartaani tasemed titreeriti vastavalt 20 mg pealt 40 mg peale ning 160 mg pealt 320 mg peale.

Nendes kahes uuringus hõlmasid kliiniliselt olulised ja kõige sagedasemad kõrvaltoimed pearinglust, peavalu ja düslipideemiat. Iprezivi, olmesartaan-medoksomiili ning valsartaani puhul täheldati vastavalt pearinglust 3,0%, 3,3% ning 1,8%, peavalu 4,8%, 5,5% ja 7,6% ning düslipideemiat 3,5%, 2,4% ja 1,1% juhtumitest.

Aktiivse võrdlusravimiga uuringutes valsartaani või ramipriiliga vererõhku alandav toime koos Ipreziviga püsis pikaajalise ravi jooksul. Iprezivi puhul esines köha vähem (1,2%), kui ramipriili puhul (8,2%).

Iprezivi antihüpertensiivne toime ilmnis esimese 2 manustamisnädala jooksul, täielik toime saavutati 4 nädalaga. Iprezivi vererõhku alandav toime püsis ka kogu 24-tunnise manustamisintervalli jooksul. Platseebo-korrigeeritud SVR ja DVR minimaalse ja maksimaalse taseme suhe oli ligikaudu 80% või kõrgem.

6 kuu jooksul alates Iprezivi ravi järsust lõpetamisest "tagasilöögi" hüpertensiooni ei täheldatud.

Vanemaealiste ning nooremate patsientide omavahelises võrdluses ei täheldatud üldiseid erinevusi ohutuse ning toime osas, samas ei saa mõnede vanemaealiste patsientide puhul välistada suuremat tundlikkust vererõhku alandavale toimele (vt lõiku 4.2). Nii nagu ka teiste angiotensiin II retseptori antagonistide ja angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite puhul, oli antihüpertensiivne toime madalam mustanahaliste patsientide puhul (tavaliselt madala reniinitasemega populatsioon).

Iprezivi 40 ja 80 mg dooside koosmanustamine kaltsiumikanali blokaatori (amlodipiin) või tiasiid-diureetikumiga (kloortalidoon) andis tulemuseks täiendavaid vererõhu languseid võrreldes sellega, kui manustati ainult antihüpertensiivset ravimit. Annusest sõltuvad kõrvaltoimed, sh pearinglus, hüpotensioon ning seerumi kreatiniini taseme tõusud olid diureetikumidega koosmanustamisel Iprezivi monoraviga võrreldes sagedasemad, samas esines hüpokaleemiat diureetikumi monoraviga võrreldes harvem.

Iprezivi ennetavaid mõjusid suremusele, kardiovaskulaarsele haigestumusele ning sihtorgani kahjustusele ei ole veel teada.

### Toime südamerepolarisatsioonile

Iprezivi potentsiaalse QT/QTc-intervalli pikendamise riski kohta on läbi viidud põhjalik QT/QTc uuring. Tõendeid QT/QTc-intervalli pikenemisest Iprezivi 320 mg doosi puhul ei leitud.

### Lapsed

Euroopa Raviamet on peatanud kohustuse esitada Iprezivi kohta läbi viidud uuringute tulemusi ühe või mitme laste alarühma kohta hüpertensiooni korral (vt lõik 4.2 informatsioon kasutamisel pediatrias).

### Lisateave

Kahes suures randomiseeritud, kontrollitud uuringus (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) ja VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) uuriti kombinatsioonravi AKE-inhibiitori ja angiotensiin II retseptori antagonistiga.

ONTARGET uuring hõlmas eelneva südameveresoonkonna või ajuveresoonkonna haigusega või 2. tüüpi diabeedi ja tõendatud kaasuva elundkahjustusega patsiente. VA NEPHRON-D hõlmas 2. tüüpi diabeedi ja diabeetilise nefropaatiaga patsiente.

Uuringud näitasid olulise kasu puudumist neerude ja/või südameveresoonkonna tulemusnäitajatele ja suremusele, samas täheldati hüperkaleemia, ägeda neerukahjustuse ja/või hüpotensiooni riski suurenemist monoteerapiaga võrreldes. Tulemused on asjakohased ka teiste AKE-inhibiitorite ja angiotensiin II retseptori antagonistide jaoks, arvestades nende sarnaseid farmakodünaamilisi omadusi.

AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi seetõttu kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) oli uuring, mis oli kavandatud hindama kasu aliskireeni lisamisest standardravile AKE-inhibiitori või angiotensiin II retseptori antagonistiga 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kellel oli krooniline neeruhaigus, südameveresoonkonna haigus või mõlemad. Uuring lõpetati varakult ohutusnäitajate riski tõusu tõttu. Südameveresoonkonnaga seotud surma ja insuldi juhtumeid oli aliskireeni rühmas arvuliselt rohkem kui platseeborühmas ning kõrvalnähtudest ja huvi pakkuvatest tõsistest kõrvalnähtudest (hüperkaleemia, hüpotensioon ja neerutalitluse häire) teatati aliskireeni rühmas sagedamini kui platseeborühmas.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Pärast asilsartaanmedoksomiili suukaudset manustamist hüdrolüüsitakse see seedetraktis ja/või imendumise vältel kiirelt aktiivseks toimeaineks, asilsartaaniks. *In vitro* uuringutele tuginedes, on karboksümetüleenbutenolidaas seotud soolestikus ja maksas toimuva hüdrolüüsiga. Lisaks on seotud plasma esteraasid asilsartaanmedoksomiili hüdrolüüsil asilsartaaniks.

### Imendumine

Asilsartaanmedoksomiili hinnanguline absoluutne suukaudne biosaadavus põhinedes asilsartaani plasmakontsentratsioonile on ligikaudu 60%. Peale asilsartaanmedoksomiili suukaudset manustamist saavutatakse asilsartaani maksimaalne kontsentratsioon plasmas ( $C_{max}$ ) 1,5-3 tunni jooksul. Toit ei mõjuta asilsartaani biosaadavust (vt lõik 4.2).

### Jaotumine

Asilsartaani jaotusruumala on ligikaudu 16 liitrit. Asilsartaan seondub tugevalt plasmavalkudega (> 99%), peamiselt seerumalbumiiniga. Proteiini siduvus on konstantne asilsartaani soovitatud doosidega saavutatud plasmakontsentratsioonides kogu ulatuses.

### Biotransformatsioon

Asilsartaan metaboliseeritakse kaheks peamiseks metaboliidiks. Põhiline metaboliit plasmas tekib *O*-dealküülimisel, edaspidi nimetatud kui M-II metaboliit ning sekundaarne metaboliit tekib dekarboksüülimisel, edaspidi kui M-I metaboliit. Süsteemsed ekspositsioonid põhilise ning sekundaarse metaboliidiga olid inimesel vastavalt ligikaudu 50% ning vähem kui 1% asilsartaanist. M-I ja M-II ei toeta Iprezivi farmakoloogilist aktiivsust. Peamine asilsartaani metabolismi eest vastutav ensüüm on CYP2C9.

### Eliminatsioon

Peale <sup>14</sup>C-tähistusega asilsartaanmedoksomiili suukaudset manustamist määrati ligikaudu 55% radioaktiivsusest roojast ning ligikaudu 42% uriinist, 15% doosist väljutati asilsartaanina uriinis. Asilsartaani eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 11 tundi ning renaalne kliirens on ligikaudu 2,3 ml/min. Asilsartaani püsikontsentratsiooni tase saavutatakse 5 päeva jooksul ning korduval 1 kord ööpäevas manustamisel kumuleerumist plasmas ei teki.

### Lineaarsus/mitte-lineaarsus

Annuse proportsionaalsus ekspositsioonil määrati asilsartaani jaoks asilsartaanmedoksomiili 20 mg-320 mg doosivahemikus peale ühe- või mitmekordset manustamist.

### Konkreetsete patsiendirühmade iseärasused

#### Lapsed

Asilsartaani farmakokineetilisi omadusi ei ole uuritud alla 18 aastaste laste puhul.

#### Eakad

Asilsartaani farmakokineetilised omadused ei erine märkimisväärselt noorte (vanusevahemik 18-45 aastat) ning eakate (vanusevahemik 65-85 aastat) patsientide vahel.

#### Neerukahjustus

Kerge, keskmise või tõsise raskusega neerukahjustusega patsientidel oli asilsartaani kogu ekspositsioon (AUC) vastavalt +30%, +25% ja +95% kõrgem. Lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientide puhul, kes läbisid dialüüsi, et täheldatud kõrgemat ekspositsiooni (+5%). Samas puudub kliiniline kogemus raske neerukahjustusega või lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel (vt lõiku 4.2). Hemodialüüs ei eemalda asilsartaani süsteemsest vereringest.

#### Maksakahjustus

Iprezivi manustamine kuni 5 päeva jooksul kerge (Child-Pugh A) või keskmise (Child-Pugh B) raskusega maksakahjustusega patsientidele põhjustasid kerge asilsartaani ekspositsiooni kasvu (AUC suurenes 1,3 kuni 1,6 korda (vt lõiku 4.2)). Iprezivi toimet raske maksakahjustusega patsientidel ei ole uuritud.

#### Sugu

Asilsartaani farmakokineetilised omadused ei erine mees- ja naissoost patsientide vahel märkimisväärselt. Annuse erinev kohandamine soole tuginedes ei ole vajalik.

#### Rass

Asilsartaani farmakokineetilised omadused ei erine musta- ja valgenahaliste populatsioonide vahel märkimisväärselt. Annuse erinev kohandamine rassile tuginedes ei ole vajalik.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Prekliinilistes ohutusuringutes uuriti asilsartaanmedoksomiili ja M-II, peamise inimese metaboliidi, korduva annuse toksilisust, reproduktsioonitoksilisust, mutageensust ning kantserogeensust.

Korduva annuse toksilisuse uuringutes normotensiivsetel loomadel esines kliiniliselt kasutatava suurusjärgu annuste korral erütrotsüütide vähenemist verepildis, muutuseid neerudes ja neerude

hemodünaamikas ning kaaliumi kontsentratsiooni tõusu vereseerumis. Need toimed, mida välditi füsioloogilise lahuse suukaudse manustamisega, pole kliiniliselt olulised hüpertensiooni ravis.

Rottidel ja koertel esines plasma reniini aktiivsuse tõusu ja neerude jukstaglomerulaarsete rakkude hüpertroofiat/hüperplaasiat. Nimetatud muutused, mis esinevad ka AKE-inhibiitorite ja teiste angiotensiin II retseptori antagonistide kasutamisel, ei näi omavat olulist kliinilist tähendust.

Asilsartaan ja M-II läbisid platsenta ning neid leiti tiinete rottide loodetest ning need eritusid imetavate rottide piima. Reproduktsoonitoksilisuse uuringutes ei tuvastatud toimet isas- või emasloomade viljakusele. Tõendid teratogeensuse kohta puuduvad, kuid loomkatsetes ilmnisid mõned potentsiaalselt ohtlikud mõjud järglaste postnataalsele arengule nagu alakaalulisus, vähesed hilinemised füüsilisel arengul (hilinenud hammaste tulek, väliskõrvade eraldumine, silmade avanemine) ja kõrgem suremus.

Asilsartaani ja M-II *in vitro* uuringutes ei esinenud mutageensust ega klastogeenset aktiivsust, samuti puuduvad andmed kartsinogeensuse kohta rottidel ja hiirtel.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Mannitool (E 421)  
Furmaarhape (E 297)  
Naatriumhüdroksiid  
Hüdroksüpropüülselluloos (E 463)  
Naatriumkroskarmelloos  
Tselluloos, mikrokristalliline (E 460)  
Magneesiumstearaat (E 572)

### **6.2 Sobimatus**

Ei ole kohaldatav.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Valguse ja niiskuse eest kaitsmiseks hoida originaalpakendis.  
See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Integreeritud niiskust imava ainega alumiiniumblisterpakendeid sisaldavad karbid.

Pakendi suurused:  
Ühel blisterlehel on kas 14 või 15 tabletti.

14, 28, 30, 56, 90 või 98 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.



## **6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Taani

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

7. detsember 2011

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti kodulehel  
<http://www.ema.europa.eu>

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ipreziv 80 mg tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga tablett sisaldab 80 mg asilsartaanmedoksomiili (kaaliumina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Tablett.

Valged või peaaegu valged ümmargused tabletid 9,6 mm diameetriga, mille ühele küljele on sisse pressitud "ASL" ning teisele küljele on graveeritud "80".

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Iprezivi kasutatakse täiskasvanutel essentsiaalse hüpertensiooni raviks.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

Soovitav algannus on 40 mg üks kord päevas. Patsientidel, kelle vererõhk ei ole madalama doosiga adekvaatselt kontrollitav, võib doosi suurendada kuni 80 mg-ni üks kord päevas.

Maksimumilähedane antihüpertensiivne toime on nähtav 2 nädala möödudes, maksimaalsed tulemused on saavutatud 4 nädalaga.

Patsientidel, kellel Iprezivi monoterapiaga ei saada adekvaatset vererõhu langust, on täiendavat vererõhu langust võimalik saavutada Iprezivi koosmanustamisel teiste antihüpertensiivsete ravimitega, sh diureetikumidega (nagu näiteks kloortalidoon ja hüdroklorotiasiid) ning kaltsiumikanali blokaatoritega (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

#### Patsientide erigrupid

##### *Eakad (vanus 65 aastat ja vanemad)*

Iprezivi annuse esialgne kohandamine eakatel patsientidel ei ole vajalik (vt lõik 5.2), kuigi väga vanade ( $\geq 75$  aastased) patsientide puhul, kellel võib esineda hüpotensioonirisk, võib kaaluda algannusena 20 mg.

### Neerukahjustus

Ettevaatlik peab olema raske neerukahjustusega ja lõppstaadiumis neeruhaigusega hüpertensiivsete patsientidega, kuna puudub Iprezivi kasutamise kogemus neil patsientidel (vaadake lõike 4.4 ning 5.2). Hemodialüüs ei eemalda asilsartaani süsteemsest vereringest.

Kerge või keskmise raskusega neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole annuste kohandamine vajalik.

### Maksakahjustus

Iprezivi toimet raske maksakahjustusega patsientidel ei ole uuritud ning seetõttu ei ole selle kasutamine antud patsiendirühmas soovitatav (vaadake lõike 4.4 ja 5.2).

Kuna Iprezivi kasutamisest kerge kuni keskmise raskusega maksafunktsiooni kahjustusega patsientide ravi kohta on olemas väga piiratud kogemused, on soovitatav patsientide hoolikas jälgimine ning kaaluma peaks algdoosi 20 mg (vaadake lõiku 5.2).

### Intravaskulaarse vedeliku mahu vähenemine

Patsientidel, kellel võib esineda intravaskulaarse vedeliku mahu vähenemist või soolakadu (näiteks oksendavad, kõhulahtisusega või suuri diureetikumide doose kasutavad patsiendid), tuleks Iprezivi kasutamisega alustada hoolika meditsiinilise järelevalve all ning kaaluda tuleks 20 mg algdoosi (vaadake lõiku 4.4).

### Südamepuudulikkus

Ettevaatlik peab olema kongestiivse südamepuudulikkusega hüpertensiivsete patsientidega, kuna puudub Iprezivi kasutamise kogemus neil patsientidel (vaadake lõiku 4.4).

### Mustanahaline populatsioon

Mustanahaliste patsientide puhul ei ole dooside kohandamine vajalik, samas võib mitte-mustanahalise populatsiooniga võrreldes täheldada väiksemaid vererõhu langusi (vaadake lõiku 5.1). See on üldiselt olnud tõene ka teiste angiotensiin-II retseptorite (AT<sub>1</sub>) antagonistide ning angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite puhul. Seetõttu võib Iprezivi ja kaasuva ravi annuste üles tiitrimine osutada mustanahaliste patsientide vererõhu kontrollimiseks sagedamini vajalikuks.

### Lapsed

Iprezivi ohutus ning efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses 0 kuni 18 aastat ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

### Manustamisviis

Ipreziv on ette nähtud suukaudseks manustamiseks ning seda võib manustada nii toiduga kui ka ilma (vaadake lõiku 5.2).

## **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.
- Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6).
- Ipreziv samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) patsientidele (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

## **4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

### Aktiveeritud reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteem

Patsientide puhul, kelle vaskulaarne toonus ja neerufunktsioon sõltuvad peamiselt reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi aktiivsusest (nt kongestiivse südamepuudulikkusega või tõsise neeruhaigusega, sh neeruarteri stenoosiga patsiendid), on ravi sellesse süsteemi toimivate ravimitega nagu angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid ja angiotensiin-II retseptorite blokaatorid seostatud ägeda hüpotensiooni, asoteemia, oliguuria ja harva ägeda neerupuudulikkusega. Sarnaste mõjude võimalust ei saa Iprezivi puhul välistada.

Ettevaatlik peab olema raske neerukahjustuse, kongestiivse südamepuudulikkuse või neeruarteri stenoosiga hüpertensiivsete patsientidega, kuna puudub Iprezivi kasutamise kogemus neil patsientidel (vaadake lõike 4.2 ja 5.2).

Tugev vererõhu langus isheemilise kardiomiopaatia või isheemilise tserebrovaskulaarse tõvega patsientidel võib põhjustada müokardiinfarkti või ajuinfarkti.

#### Reniin-angiotensiin-aldosteroon süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

On tõendeid, et ACE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegne kasutamine suurendab hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a ägeda neerupuudulikkuse) riski. Seetõttu ei soovitata RAAS-i kahekordset blokaadi ACE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegse kasutamisega (vt lõigud 4.5 ja 5.1). Kui kahekordset blokeerivat ravi peetakse vältimatult vajalikuks, tuleb seda teha ainult spetsialisti järelevalve all, jälgides hoolikalt neerutalitlust, elektrolüüte ja vererõhku. ACE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

#### Neerusiirdamine

Käesoleval hetkel puuduvad kogemused Iprezivi kasutamisest patsientide ravis, kes on hiljuti läbinud neerusiirdamise.

#### Maksakahjustus

Iprezivi toimet raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole uuritud, seetõttu ei ole selle kasutamine selles patsiendirühmas soovitatav (vaadake lõike 4.2 ja 5.2).

#### Hüpotensioon vedeliku- ja/või soolapuudusega patsientidel

Patsientidel kellel on märgatav vedeliku- ja/või soolapuudus (näiteks oksendavad, kõhulahtisusega või kõrgeid diureetikumide doose kasutavad patsiendid) võib peale Ipreziviga ravi alustamist esineda sümptomaatilist hüpotensiooni. Hüповoleemia korrigeerimine tuleks läbi viia enne Iprezivi manustamist või tuleks ravi alustada hoolika meditsiinilise järelevalve all ning kaaluda tuleks 20 mg aldoosi.

#### Primaarne hüperaldosteronism

Primaarse hüperaldosteronismiga patsiendid ei allu tavaliselt antihüpertensiivsele ravile reniin-angiotensiin-aldosteroon süsteemi pärssivate ravimitega. Seetõttu ei ole Iprezivi kasutamine nendel patsientidel soovitatav.

#### Hüperkaleemia

Reniin-angiotensiin-aldosteroon süsteemi toimivate teiste ravimite kasutamise kogemuste põhjal võib samaaegselt kaaliumi säästvate diureetikumide, kaaliumilisandite, kaaliumit sisaldavate soolaasendajate või teiste kaaliumi sisaldust suurendavate ravimite (nt hepariin) ja Iprezivi kooskasutamine põhjustada kaaliumi sisalduse suurenemist hüpertensiivsete patsientide puhul (vt lõiku 4.5). Eakatel, neerupuudulikkusega patsientidel, suhkurtõbe põdevatel patsientidel ja/või patsientidel kellel esineb teisi kaasuvaid haiguseid, on suurenenud potentsiaalselt surmaga lõppeda või hüperkaleemia risk. Kaaliumi taset tuleks vajadusel jälgida.

#### Aordi- ja mitraalklapi stenoos, obstruktiivne hüpertroofiline kardiomiopaatia

Eriti ettevaatlik tuleb olla aordi- või mitraalklapi stenoosi või obstruktiivse hüpertroofilise kardiomiopaatia (OHKM) patsientide ravis.

#### Rasedus

Ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega ei tohi alustada raseduse ajal. Välja arvatud juhul, kui ravi jätkamist angiotensiin II retseptori antagonistiga peetakse oluliseks, tuleb rasedust planeeriv patsient üle viia alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, mille ohutuseprofiil raseduse korral on tõestatud. Kui rasedus on diagnoositud, tuleb ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega koheselt lõpetada ning vajadusel alustada alternatiivset ravi (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

## Liitium

Sarnaselt kõigile teistele angiotensiin II retseptori antagonistidele ei ole liitiumi ja Iprezivi kombinatsioon soovitatav (vt lõiku 4.5).

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav koos järgmiste ravimitega

### Liitium

Liitiumi ja angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite koosmanustamisel on täheldatud liitiumi seerumikontsentratsiooni ja toksilisuse pöörduvat suurenemist. Samalaadne toime võib esineda koos angiotensiin-II retseptori antagonistidega. Tulenevalt kogemuste vähesusest asilsartaanmedoksomiili ja liitiumi koosmanustamisest ei ole see kombinatsioon soovitatav. Kui samaaegne manustamine osutub vajalikuks, on soovitatav hoolikalt jälgida liitiumisisaldust seerumis.

Ettevaatus on vajalik koosmanustamisel

Mitte-steroidsed põletikuvastased ravimid (MSPVR'd), sh valikulised COX-2 inhibiitorid, atsetüülsalitsüülhape (> 3 g/päevas), ning mitte-selektiivsed MSPVR'd)

Angiotensiin II retseptori antagonistide ja MSPVR'de koosmanustamisel (nt selektiivsed COX-2 inhibiitorid, atsetüülsalitsüülhape (> 3 g/päevas) ja mitte-selektiivsed MSPVR'd), võib antihüpertensiivne toime väheneda. Veelgi enam, angiotensiin-II antagonistide ja MSPVR'de kooskasutamine võib põhjustada neerufunktsiooni halvenemise riski suurenemist ning seerumi kaaliumisisalduse suurenemist. Seega on ravi alguses soovitatav tagada piisav hüdratsioon ning neerufunktsiooni hoolikas jälgimine.

Kaaliumi säästvad diureetikumid, kaaliumilisandid, kaaliumi sisaldavad soolaasendajad ning teised ained mis võivad suurendada kaaliumi sisaldust

Kaaliumi säästvate diureetikumide, kaaliumilisandite, kaaliumi sisaldavate soolaasendajate või teiste ravimite (näiteks hepariin) samaaegne manustamine võib suurendada kaaliumi sisaldust. Kaaliumi taset seerumis tuleb vastavalt jälgida (vaadake lõiku 4.4).

### Lisateave

Kliiniliste uuringute andmed on näidanud, et reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad kombinatsioonravil AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeniga on seotud kõrvalnähtude, nt hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a ägeda neerupuudulikkuse) sagenemisega, võrreldes monoterapiaga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

Uuringutes, mis viidi läbi asilsartaanmedoksomiili või asilsartaaniga, ja mida manustati koos amlodipiini, antatsiidide, kloortalidooni, digoksiini, flukonasooli, glüburidi, ketokonasooli, metformiini ja varfariiniga, ei täheldatud mingeid kliiniliselt olulisi koostoimeid.

Asilsartaanmedoksomiil hüdrolüüsitakse seedetraktis ja/või ravimi imendumise käigus esteraaside poolt kiiresti aktiivseks asilsartaani molekuliks (vt. lõik 5.2). *In vitro* uuringud näitasid, et koostoimed, mis põhinevad esteraasi inhibeerimisele, on ebatõenäolised.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Rasedus

Angiotensiin II retseptori antagonistide ei soovitata kasutada raseduse esimesel trimestril (vt lõik 4.4). Angiotensiin II retseptori antagonistide kasutamine on vastunäidustatud raseduse teisel ja kolmandal trimestril (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Iprezivi kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt 5.3).

Epidemioloogiline tõendusmaterjal teratogeensusohu suhtes pärast angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite kasutamist raseduse esimesel trimestril ei ole piisavalt veenev. Siiski ei saa välistada riski vähest suurenemist. Kuigi puuduvad kontrollitud epidemioloogilised andmed riski kohta seoses angiotensiin II retseptori antagonistidega, võivad samasugused riskid esineda ka selle ravimirühmaga. Välja arvatud juhul, kui ravi jätkamist angiotensiin II retseptori antagonistiga peetakse oluliseks, tuleb rasedust planeeriv patsient üle viia alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, mille ohutuseprofiil raseduse ajal on tõestatud. Kui rasedus on diagnoositud, tuleb ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega koheselt lõpetada ning vajadusel alustada alternatiivset ravi.

On teada, et ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega võib raseduse teisel ja kolmandal trimestril põhjustada inimesel fetotoksilisust (neerufunktsiooni vähenemine, lootevee vähesus, kolju luustumise aeglustumine) ja neonataalset toksilisust (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia). (vt lõiku 5.3).

Kui alates raseduse teisest trimestrist on aset leidnud angiotensiin II retseptori antagonistide kasutamine, soovitatakse neerufunktsiooni ja koljut ultraheli abil kontrollida.

Imikuid, kelle emad on võtnud angiotensiin II retseptori antagonistide, tuleb tähelepanelikult hüpotensiooni osas jälgida (vt lõike 4.3 ja 4.4).

#### Imetamine

Kuna puudub informatsioon Iprezivi kasutamise kohta imetamise ajal, ei soovitata seda ravimit kasutada, vaid eelistada tuleks alternatiivseid ravimeid, mille ohutuseprofiil imetamise perioodil on paremini tõestatud, eriti vastsündinu või enneaegse imiku rinnaga toitmisel.

#### Fertiilsus

Puuduvad andmed Iprezivi mõju kohta inimese fertiilsusele. Mittekliinilised uuringud näitasid, et asilsartaani kasutamisel ei ilmnenud mõju isaste ja emaste rottide fertiilsusele (vt lõiku 5.3).

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Farmakodünaamikale tuginedes võib eeldada, et asilsartaanmedoksomiil ei avalda märkimisväärset mõju autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Siiski tuleks antihüpertensiive tarvitades arvestada, et mõnikord võivad kaasneda pearinglus ja uimasus.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

#### Ohutusprofiili kokkuvõte

Ipreziviannustes 20, 40 või 80 mg on ohutuse osas hinnatud kliinilistes uuringutes patsientidega, keda raviti kuni 56 nädalat. Nendes kliinilistes uuringutes olid Iprezivi kasutamisega seotud kõrvaltoimed valdavalt kerged või keskmise raskusega, üldine esinemissagedus oli sarnane platseeboga. Kõige levinumaks kõrvaltoimeks oli pearinglus. Iprezivi kõrvaltoimete esinemise sagedust ei mõjutanud sugu, vanus või rass.

#### Kõrvaltoimete loend

Allpool toodud tabelis on loetletud kõrvaltoimed, mis tuginevad ühendatud andmetele (40 ja 80 mg doosid) vastavalt organsüsteemi klassifikatsioonile ja eelistatud terminitele. Need on järjestatud esinemissageduse järgi, kasutades järgnevat tava: väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); aegajalt ( $\geq 1/1,000$ ,  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1,000$ ); väga harv ( $< 1/10,000$ ), sh üksikud juhtumid. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Ühes platseebokontrolliga uuringus teatati Ipreziv 20 mg annuse puhul sarnasest kõrvaltoimete esinemissagedusest nagu 40 ja 80 mg annuste puhul.

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Sagedus</b>	<b>Kõrvaltoime</b>
Närvisüsteemi häired	Sage	Pearinglus
Vaskulaarsed häired	Aeg-ajalt	Hüpotensioon
Seedetrakti häired	Sage Aeg-ajalt	Kõhulahtisus Iiveldus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Aeg-ajalt Harv	Lööve, sügelus Angioödeem
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Aeg-ajalt	Lihasspasmid
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Aeg-ajalt	Väsimus Perifeerne turse
Uuringud	Sage  Aeg-ajalt	Kreatiinfosfokinaasi tõus veres  Kreatiniini sisalduse tõus veres Kusihappe sisalduse tõus veres / Hüperurikeemia

#### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Iprezivi koosmanustamisel kloortalidooniga vere kreatiniini sisalduse tõusu sagedused suurenesid ning hüpotensiooni esinemissagedus tõusis tasemelt aeg-ajalt tasemeni sage.

Iprezivi koosmanustamisel amlodipiiniga suurenes perifeersete tursete sagedus tasemelt aeg-ajalt tasemeni sage, kuid oli madalam, kui vaid amlodipiini kasutades.

#### Uuringud

##### Seerumi kreatiniin

Seerumi kreatiniini taseme tõusu juhtumite sagedus ravil Ipreziviga oli sarnane platseebole randomiseeritud platseebokontrolliga monoravi uuringutes. Iprezivi koosmanustamine diureetikumidega, nt kloortalidooniga andis tulemuseks sagedasema kreatiniini taseme tõusu juhtumite esinemise, see tulemus vastab teiste angiotensiin II retseptori antagonistide ja angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite kasutamisele. Kreatiniini sisalduse tõusu veres Iprezivi manustamisel samaaegselt diureetikumidega seostati suuremate vererõhu langustega võrreldes ühe ravimi kasutamisega. Paljud neist tõusudest olid mööduvad või mitte-progressiivsed juhul, kui patsientide ravi jätkati. Ravi lõpetamise järgselt olid enamik tõusudest, mis ei olnud ravi ajal lahenenud, pöörduvad, enamiku patsientide kreatiniini tase langes algväärtusele või algväärtuse lähedasele tasemele.

##### Kusihape

Väikest kusihappe keskmise väärtuse tõusu täheldati Iprezivi (10,8 µmol/l) puhul võrreldes platseeboga (4,3 µmol/l).

##### Hemoglobiin ja hematokrit

Platseebokontrolliga monoravi uuringutes täheldati väikeseid languseid hemoglobiini ning hematokriti tasemetes (keskmine ligikaudne vähenemine oli vastavalt 3 g/l ja 1 mahuprotsent). Sama mõju on täheldatav ka teiste reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi inhibiitorite korral.

##### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

### Sümptomid

Farmakoloogilistele järeldustele tuginedes on üleannustamise peamiseks sümptomiks tõenäoliselt hüpotensioon ning peeringlus. Tervete isikutega läbi viidud kontrollitud kliiniliste uuringute käigus manustati üks kord päevas kuni 320 mg Iprezivit seitsme päeva vältel ning need annused olid hästi talutavad.

### Sümptomite ravi

Sümptomaatilise hüpotensiooni tekkimisel tuleks alustada toetavat ravi ning kontrollida elulisi näitajaid.

Asilsartaan ei ole dialüüsitav.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: angiotensiin II antagonistid  
ATC-kood: C09CA09

### Toimemehhanism ning farmakodünaamiline toime

Asilsartaanmedoksomiil on suukaudsel manustamisel toimiv eelravim, mis konverteeritakse kiirelt aktiivseks toimeaineks, asilsartaaniks, mis valikuliselt antagoniseerib angiotensiin II toime, blokeerides selle sideme AT<sub>1</sub> retseptoritega erinevates kudedes (vt lõiku 5.2). Angiotensiin II on peamine mõjuaine reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemis, ning selle mõjud hõlmavad vasokontraktsiooni, aldosterooni sünteesi stimuleerimist ja vabastamist, kardiaalset stimulatsiooni ning naatriumi taasimendumist neerudes.

AT<sub>1</sub> retseptorite blokaad takistab angiotensiin II negatiivset reguleerivat tagasisidet reniini sekretsioonile, kuid sellest tulenevad tõusud plasma reniini aktiivsuses ning angiotensiin II ringlustasemetes ei ületa asilsartaani antihüpertensiivset toimet.

### Essentsiaalne hüpertensioon

Seitsmes topelt-pimekontrolliga uuringus hinnati kokku 5941 patsienti (3672'le patsiendile manustati Iprezivi, 801'le platseebot ning 1468'le aktiivset võrdlusravimit). Kokkuvõttes oli patsientidest 51% mehi ning 26% olid 65 aastased või vanemad (5% ≥ 75 aastat); 67% olid valgenahalised ning 19% mustanahalised.

Iprezivi võrreldi platseebo ja aktiivsete võrdlusravimitega kahes 6-nädalases randomiseeritud, topeltpimedas uuringus. Vererõhu langused võrreldes platseeboga, mis baseerusid 24 tunni keskmises vererõhus mõõdetuna ambulatoorse vererõhu jälgimise (AVRJ) ja kliinikus tehtud minimaalse vererõhu mõõtmiste käigus mõlema uuringu kohta, on toodud allpool olevas tabelis. Lisaks sellele andis Iprezivi 80 mg doos märkimisväärselt suuremaid SVR langusi kui suurimad heaks kiidetud olmesartaanmedoksomiili ning valsartaani annused.



	Platseebo	Ipreziv 20 mg	Ipreziv 40 mg#	Ipreziv 80 mg#	OLM-M 40 mg#	Valsartaan 320 mg#
<b>Esmane tulemusnäitaja:</b> <b>24-tunni keskmine SVR: VR (vähimruutude) keskmine muutus algväärtuselt (AV) 6. nädalani (mm Hg)</b>						
<b>Uuring 1</b>						
<b>AV-lt muutus</b>	-1,4	-12,2 *	-13,5 *	-14,6 *†	-12,6	-
<b>Uuring 2</b>						
<b>AV-lt muutus</b>	-0,3	-	-13,4 *	-14,5 *†	-12,0	-10,2
<b>Põhiline teisene tulemusnäitaja:</b> <b>Kliiniline SVR: VR keskmine muutus algväärtuselt (AV) 6. nädalani (mm Hg) (LOCF – viimase vaatluse andmete ettetoomisemudel)</b>						
<b>Uuring 1</b>						
<b>AV-lt muutus</b>	-2,1	-14,3 *	-14,5 *	-17,6 *	-14,9	-
<b>Uuring 2</b>						
<b>AV-lt muutus</b>	-1,8	-	-16,4 *†	-16,7 *†	-13,2	-11,3

OLM-M = olmesartaanmedoksomiil, LS = vähimruutude meetod, LOCF = viimase hindamise andmed

\* Oluline erinevus vs. Platseebo 0,05 tasemel astmelise analüüsi raames

† Oluline erinevus vs. Võrdlusravimid 0,05 tasemel astmelise analüüsi raames

# Maksimaalne 2. uuringus saavutatud doos. Iprezivi doosid titreeriti 2. nädalal forsseeritult

20 mg pealt 40 mg peale, olmesartaanmedoksomiili ning valsartaani tasemed titreeriti vastavalt 20 mg pealt 40 mg peale ning 160 mg pealt 320 mg peale.

Nendes kahes uuringus hõlmasid kliiniliselt olulised ja kõige sagedasemad kõrvaltoimed peeringlust, peavalu ja düslipideemiat. Iprezivi, olmesartaanmedoksomiili ning valsartaani puhul täheldati vastavalt peeringlust 3,0%, 3,3% ning 1,8%, peavalu 4,8%, 5,5% ja 7,6% ning düslipideemiat 3,5%, 2,4% ja 1,1% juhtumitest.

Aktiivse võrdlusravimiga uuringutes valsartaani või ramipriiliga vererõhku alandav toime koos Ipreziviga püsis pikaajalise ravi jooksul. Iprezivi puhul esines köha vähem (1,2%), kui ramipriili puhul (8,2%).

Iprezivi antihüpertensiivne toime ilmnis esimese 2 manustamisnädala jooksul, täielik toime saavutati 4 nädalaga. Iprezivi vererõhku alandav toime püsis ka kogu 24-tunnise manustamisintervalli jooksul. Platseebo-korrigeeritud SVR ja DVR minimaalse ja maksimaalse taseme suhe oli ligikaudu 80% või kõrgem.

6 kuu jooksul alates Iprezivi ravi järsust lõpetamisest "tagasilöögi" hüpertensiooni ei täheldatud.

Vanemaealiste ning nooremate patsientide omavahelises võrdluses ei täheldatud üldiseid erinevusi ohutuse ning toime osas, samas ei saa mõnede vanemaealiste patsientide puhul välistada suuremat tundlikkust vererõhku alandavale toimele (vt lõiku 4.2). Nii nagu ka teiste angiotensiin II retseptori antagonistide ja angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite puhul, oli antihüpertensiivne toime madalam mustanahaliste patsientide puhul (tavaliselt madala reniinitasemega populatsioon).

Iprezivi 40 ja 80 mg dooside koosmanustamine kaltsiumikanali blokaatori (amlodipiin) või tiasiidiureetikumiga (kloortalidoon) andis tulemuseks täiendavaid vererõhu languseid võrreldes sellega, kui manustati ainult antihüpertensiivset ravimit. Annusest sõltuvad kõrvaltoimed, sh peeringlus, hüpotensioon ning seerumi kreatiniini taseme tõusud olid diureetikumidega koosmanustamisel Iprezivi monoraviga võrreldes sagedasemad, samas esines hüpokaleemiat diureetikumi monoraviga võrreldes harvem.

Iprezivi ennetavaid mõjusid suremusele, kardiovaskulaarsele haigestumusele ning sihtorgani kahjustusele ei ole veel teada.

### Toime südamerepolarisatsioonile

Iprezivi potentsiaalse QT/QTc-intervalli pikendamise riski kohta on läbi viidud põhjalik QT/QTc uuring. Tõendeid QT/QTc-intervalli pikenemisest Iprezivi 320 mg doosi puhul ei leitud.

### Lapsed

Euroopa Raviamet on peatanud kohustuse esitada Iprezivi kohta läbi viidud uuringute tulemusi ühe või mitme laste alarühma kohta hüpertensiooni korral (vt lõik 4.2 informatsioon kasutamisel pediatrias).

### Lisateave

Kahes suures randomiseeritud, kontrollitud uuringus (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) ja VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) uuriti kombinatsioonravi AKE-inhibiitori ja angiotensiin II retseptori antagonistiga.

ONTARGET uuring hõlmas eelneva südameveresoonkonna või ajuveresoonkonna haigusega või 2. tüüpi diabeedi ja tõendatud kaasuva elundkahjustusega patsiente. VA NEPHRON-D hõlmas 2. tüüpi diabeedi ja diabeetilise nefropaatiaga patsiente.

Uuringud näitasid olulise kasu puudumist neerude ja/või südameveresoonkonna tulemusnäitajatele ja suremusele, samas täheldati hüperkaleemia, ägeda neerukahjustuse ja/või hüpotensiooni riski suurenemist monoteerapiaga võrreldes. Tulemused on asjakohased ka teiste AKE-inhibiitorite ja angiotensiin II retseptori antagonistide jaoks, arvestades nende sarnaseid farmakodünaamilisi omadusi.

AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi seetõttu kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) oli uuring, mis oli kavandatud hindama kasu aliskireeni lisamisest standardravile AKE-inhibiitori või angiotensiin II retseptori antagonistiga 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kellel oli krooniline neeruhaigus, südameveresoonkonna haigus või mõlemad. Uuring lõpetati varakult ohutusnäitajate riski tõusu tõttu. Südameveresoonkonnaga seotud surma ja insuldi juhtumeid oli aliskireeni rühmas arvuliselt rohkem kui platseeborühmas ning kõrvalnähtudest ja huvi pakkuvatest tõsistest kõrvalnähtudest (hüperkaleemia, hüpotensioon ja neerutalitluse häire) teatati aliskireeni rühmas sagedamini kui platseeborühmas.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Pärast asilsartaanmedoksomiili suukaudset manustamist hüdrolüüsitakse see seedetraktis ja/või imendumise vältel kiirelt aktiivseks toimeaineks, asilsartaaniks. *In vitro* uuringutele tuginedes, on karboksümetüleenbutenolidaas seotud soolestikus ja maksas toimuva hüdrolüüsiga. Lisaks on seotud plasma esteraasid asilsartaanmedoksomiili hüdrolüüsil asilsartaaniks.

### Imendumine

Asilsartaanmedoksomiili hinnanguline absoluutne suukaudne biosaadavus põhinedes asilsartaani plasmakontsentratsioonile on ligikaudu 60%. Peale asilsartaanmedoksomiili suukaudset manustamist saavutatakse asilsartaani maksimaalne kontsentratsioon plasmas ( $C_{max}$ ) 1,5-3 tunni jooksul. Toit ei mõjuta asilsartaani biosaadavust (vt lõik 4.2).

### Jaotumine

Asilsartaani jaotusruumala on ligikaudu 16 liitrit. Asilsartaan seondub tugevalt plasmavalkudega (> 99%), peamiselt seerumalbumiiniga. Proteiini siduvus on konstantne asilsartaani soovitatud doosidega saavutatud plasmakontsentratsioonide kogu ulatuses.

### Biotransformatsioon

Asilsartaan metaboliseeritakse kaheks peamiseks metaboliidiks. Põhiline metaboliit plasmas tekib *O*-dealküülimisel, edaspidi nimetatud kui M-II metaboliit ning sekundaarne metaboliit tekib dekarboksüülimisel, edaspidi kui M-I metaboliit. Süsteemsed ekspositsioonid põhilise ning sekundaarse metaboliidiga olid inimesel vastavalt ligikaudu 50% ning vähem kui 1% asilsartaanist. M-I ja M-II ei toeta Iprezivi farmakoloogilist aktiivsust. Peamine asilsartaani metabolismi eest vastutav ensüüm on CYP2C9.

### Eliminatsioon

Peale <sup>14</sup>C-tähistusega asilsartaanmedoksomiili suukaudset manustamist määrati ligikaudu 55% radioaktiivsusest roojast ning ligikaudu 42% uriinist, 15% doosist väljutati asilsartaanina uriinis. Asilsartaani eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 11 tundi ning renaalne kliirens on ligikaudu 2,3 ml/min. Asilsartaani püsikontsentratsiooni tase saavutatakse 5 päeva jooksul ning korduval 1 kord ööpäevas manustamisel kumuleerumist plasmas ei teki.

### Lineaarsus/mitte-lineaarsus

Annuse proportsionaalsus ekspositsioonil määrati asilsartaani jaoks asilsartaanmedoksomiili 20 mg-320 mg doosivahemikus peale ühe- või mitmekordset manustamist.

### Konkreetsete patsiendirühmade iseärasused

#### Lapsed

Asilsartaani farmakokineetilisi omadusi ei ole uuritud alla 18 aastaste laste puhul.

#### Eakad

Asilsartaani farmakokineetilised omadused ei erine märkimisväärselt noorte (vanusevahemik 18-45 aastat) ning eakate (vanusevahemik 65-85 aastat) patsientide vahel.

#### Neerukahjustus

Kerge, keskmise või tõsise raskusega neerukahjustusega patsientidel oli asilsartaani kogu ekspositsioon (AUC) vastavalt +30%, +25% ja +95% kõrgem. Lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientide puhul, kes läbisid dialüüsi, et täheldatud kõrgemat ekspositsiooni (+5%). Samas puudub kliiniline kogemus raske neerukahjustusega või lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel (vt lõiku 4.2). Hemodialüüs ei eemalda asilsartaani süsteemsest vereringest.

#### Maksakahjustus

Iprezivi manustamine kuni 5 päeva jooksul kerge (Child-Pugh A) või keskmise (Child-Pugh B) raskusega maksakahjustusega patsientidele põhjustasid kerge asilsartaani ekspositsiooni kasvu (AUC suurenes 1,3 kuni 1,6 korda (vt lõiku 4.2)). Iprezivi toimet raske maksakahjustusega patsientidel ei ole uuritud.

#### Sugu

Asilsartaani farmakokineetilised omadused ei erine mees- ja naissoost patsientide vahel märkimisväärselt. Annuse erinev kohandamine soole tuginedes ei ole vajalik.

#### Rass

Asilsartaani farmakokineetilised omadused ei erine musta- ja valgenahaliste populatsioonide vahel märkimisväärselt. Annuse erinev kohandamine rassile tuginedes ei ole vajalik.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Prekliinilistes ohutusuringutes uuriti asilsartaanmedoksomiili ja M-II, peamise inimese metaboliidi, korduva annuse toksilisust, reproduktsioonitoksilisust, mutageensust ning kantserogeensust.

Korduva annuse toksilisuse uuringutes normotensiivsetel loomadel esines kliiniliselt kasutatava suurusjärgu annuste korral erütrotsüütide vähenemist verepildis, muutuseid neerudes ja neerude

hemodünaamikas ning kaaliumi kontsentratsiooni tõusu vereseerumis. Need toimed, mida välditi füsioloogilise lahuse suukaudse manustamisega, pole kliiniliselt olulised hüpertensiooni ravis.

Rottidel ja koertel esines plasma reniini aktiivsuse tõusu ja neerude jukstaglomerulaarsete rakkude hüpertroofiat/hüperplaasiat. Nimetatud muutused, mis esinevad ka AKE-inhibiitorite ja teiste angiotensiin II retseptori antagonistide kasutamisel, ei näi omavat olulist kliinilist tähendust.

Asilsartaan ja M-II läbisid platsenta ning neid leiti tiinete rottide loodetest ning need eritusid imetavate rottide piima. Reproduktsoonitoksilisuse uuringutes ei tuvastatud toimet isas- või emasloomade viljakusele. Tõendid teratogeensuse kohta puuduvad, kuid loomkatsetes ilmnisid mõned potentsiaalselt ohtlikud mõjud järglaste postnataalsele arengule nagu alakaalulisus, vähesed hilinemised füüsilisel arengul (hilinenud hammaste tulek, väliskõrvade eraldumine, silmade avanemine) ja kõrgem suremus.

Asilsartaani ja M-II *in vitro* uuringutes ei esinenud mutageensust ega klastogeenset aktiivsust, samuti puuduvad andmed kartsinogeensuse kohta rottidel ja hiirtel.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Mannitool (E 421)  
Furmaarhape (E 297)  
Naatriumhüdroksiid  
Hüdroksüpropüülselluloos (E 463)  
Naatriumkroskarmelloos  
Tselluloos, mikrokristalliline (E 460)  
Magneesiumstearaat (E 572)

### **6.2 Sobimatus**

Ei ole kohaldatav.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Valguse ja niiskuse eest kaitsmiseks hoida originaalpakendis.  
See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Integreeritud niiskust imava ainega alumiiniumblisterpakendeid sisaldavad karbid.

Pakendi suurused:  
Ühel blisterlehel on kas 14 või 15 tabletti.

14, 28, 30, 56, 90 või 98 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Taani

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

7. detsember 2011

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti kodulehel  
<http://www.ema.europa.eu>

## II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

## A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Takeda Ireland Limited  
Bray Business Park  
Kilruddery  
County Wicklow  
Iirimaa

## B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

## C. MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED MÜÜGILOALE

### • Perioodilised ohutusaruanded

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi perioodilisi ohutusaruandeid kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punktis 7 sätestatud ja Euroopa ravimite veebiportaalis avaldatud liidu kontrollpäevade loetelu (EURD loetelu) nõuetega.

## D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

### • Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toiminguid ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

**III LISA**

**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

Ravimil on müügiluba lõppenud



**A. PAKENDI MÄRGISTUS**

Ravimil on müügiluba lõppenud

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**Karp**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ipreziv 20 mg tabletid  
Asilsartaanmedoksomiil

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 20 mg asilsartaanmedoksomiili (kaaliumina)

### 3. ABIAINED

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 tabletti  
28 tabletti  
30 tabletti  
56 tabletti  
90 tabletti  
98 tabletti

### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Valguse ja niiskuse eest kaitsmiseks hoida originaalpakendis.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI  
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE  
ESITATUD NÕUETELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Taani

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

**13. PARTII NUMBER**

Partii

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Ipreziv 20 mg

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL**

**Blisterpakend**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Ipreziv 20 mg tabletid  
Asilsartaanmedoksomiil

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Takeda Logo

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**4. PARTII NUMBER**

Partii

**5. MUU**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**Karp**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Ipreziv 40 mg tabletid  
Asilsartaanmedoksomiil

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Iga tablett sisaldab 40 mg asilsartaanmedoksomiili (kaaliumina)

**3. ABIAINED****4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

14 tabletti  
28 tabletti  
30 tabletti  
56 tabletti  
90 tabletti  
98 tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)****8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Valguse ja niiskuse eest kaitsmiseks hoida originaalpakendis.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Taani

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

**13. PARTII NUMBER**

Partii

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Ipreziv 40 mg

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL**

**Blisterpakend**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Ipreziv 40 mg tabletid  
Asilsartaanmedoksomiil

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Takeda Logo

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**4. PARTII NUMBER**

Partii

**5. MUU**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ipreziv 80 mg tabletid  
Asilsartaanmedoksomiil

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 80 mg asilsartaanmedoksomiili (kaaliumina)

### 3. ABIAINED

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 tabletti  
28 tabletti  
30 tabletti  
56 tabletti  
90 tabletti  
98 tabletti

### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Valguse ja niiskuse eest kaitsmiseks hoida originaalpakendis.



**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI  
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE  
ESITATUD NÕUETELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Taani

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

**13. PARTII NUMBER**

Partii

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Ipreziv 80 mg

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL**

**Blisterpakend**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Ipreziv 80 mg tabletid  
Asilsartaanmedoksomiil

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Takeda Logo

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**4. PARTII NUMBER**

Partii

**5. MUU**

**B. PAKENDI INFOLEHT**

Ravimil on müügiluba lõppenud

## PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

### IPREZIV 20 MG TABLETID

### IPREZIV 40 MG TABLETID

### IPREZIV 80 MG TABLETID

asilsartaanmedoksomiil

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

#### Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik isegi, kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### Infolehe sisukord:

1. Mis ravim on Ipreziv ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Iprezivi kasutamist
3. Kuidas Iprezivi kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Iprezivi säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

### 1. MIS RAVIM ON IPREZIV JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

Ipreziv sisaldab aktiivset toimeainet nimega asilsartaanmedoksomiil ning kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse angiotensiin II retseptori antagonistideks (AIIRA'd). Angiotensiin II on inimorganismi poolt produtseeritav aine, mis põhjustab veresoonte ahenemist ja seega vererõhu tõusu. Ipreziv blokeerib angiotensiin II toime nii, et veresooned lõõgastuvad ja see aitab langetada teie vererõhku.

Seda ravimit kasutatakse täiskasvanute (üle 18 aasta vanuses patsiendid) kõrgvererõhutõve (essentsiaalne hüpertensioon) raviks.

### 2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE IPREZIVI KASUTAMIST

#### Ärge kasutage Iprezivi

- **kui olete allergiline** (ülitundlik) asilsartaanmedoksomiili või Iprezivi mõne teise koostisosa suhtes (vt lõiku 6).
- **kui olete üle 3 kuu rase.** (Samuti on parem Iprezivi kasutamisest hoiduda raseduse varajases staadiumis - vt lõiku Rasedus).
- kui teil on suhkurtõbi (diabeet) või neerutalitluse häire ja te saate ravi vererõhku langetava ravimiga, mis sisaldab aliskireeni.

#### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Palun informeerige enne Iprezivi kasutamist ja samuti Iprezivi kasutamise ajal oma arsti kui teil:

- esineb probleeme neerudega
- on määratud dialüüs või teile on hiljuti siirdatud neer
- on tõsine maksahaigus

- esineb südameprobleeme (sh südamepuudulikkus, hiljutine südamerabandus)
- on kunagi olnud rabandus
- on madal vererõhk või tunnete peapööritust või pearinglust
- oksendate, olete hiljuti tõsiselt oksendanud või kui teil on kõhulahtisus
- on kõrge kaaliumisisaldus vereseerumis
- on neerupealise näärme haigus nimega primaarne hüperaldosteronism
- on varem öeldud, et teil on südameklappide ahenemine (nimega "aordi- või mitraalklapi stenoos") või teie südamelihase paksenemine on ebanormaalselt suurenenud (nimega "obstruktiivne hüpertroofiline kardiomiopaatia")
- kui te võtate mõnda alljärgnevat ravimit kõrge vererõhu raviks:
  - o AKE-inhibiitor (näiteks enalapriil, lisinopriil, ramipriil), eriti kui teil on suhkurtõvest tingitud neeruprobleemid
  - o aliskireen.

Teie arst võib regulaarsete ajavahemike järel kontrollida teie neerutalitlust, vererõhku ja elektrolüütide (nt kaaliumi) sisaldust veres.

Vt ka teavet lõigus „Ärge kasutage Ipreziv“

Kui arvate, et olete rase (või võite rasestuda), peate sellest rääkima oma arstile. Iprezivi ei soovitata kasutada raseduse varajases staadiumis ning seda ravimit EI TOHI võtta kui olete üle 3 kuu rase, kuna sel perioodil võib see põhjustada raskeid kahjustusi teie lapsele (vt lõiku Rasedus).

Nagu ka kõigi teiste angiotensiin II retseptori antagonistide gruppi kuuluvate ravimite puhul, võib alisartaan medoksomiili toime vererõhu alandamisel olla vähem tõhus mustanahalistel patsientidel.

### **Lapsed ja noorukid**

Kogemused Iprezivi kasutamisest laste või alla 18-aastaste noorukite ravil puuduvad. Seepärast ei tohiks Iprezivi anda lastele või noorukitele.

### **Muud ravimid ja Ipreziv**

Palun informeerige oma arsti või apteekrit, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimid.

Ipreziv võib mõjutada teiste ravimite toimet ning mõningatel ravimitel võib olla mõju Iprezivile.

Informeerige kindlasti oma arsti juhul, kui te kasutate mõnda järgnevatest ravimitest:

- Liitium (vaimsete tervisehäirete puhul kasutatav ravim)
- Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (MSPVR-d), nagu näiteks ibuprofeen, diklofenak või tselekoksiib (ravimid, mis vähendavad valu ja põletikku)
- Aspiriin (atsetüülsalitsüülhape) juhul, kui te võtate rohkem kui 3 g päevas (ravim valu ja põletiku vähendamiseks)
- Ravimid, mis tõstavad veres kaaliumi sisaldust, nagu näiteks kaaliumilisandid, kaaliumi säästvad ravimid (tuntud kui „vett väljutavad tabletid“) või kaaliumi sisaldavad soolaasendajad
- Heparin (antikoagulant)
- Diureetikumid (veeväljutajad)
- Aliskireen või teised vererõhku alandavad ravimid (angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid või angiotensiin II retseptori blokaatorid, nagu enalapriil, lisinopriil ja ramipriil või valsartaan, telmisartaan ja irbesartaan)

Teie arst võib muuta teie ravimi annust ja/või rakendada teisi ettevaatusabinõusid:

Kui te võtate AKE-inhibiitorit või aliskireeni (vt ka teavet lõikudes „Ärge kasutage Ipreziv“ ja „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“)

## **Rasedus ja imetamine**

### **Rasedus**

Kui arvate, et olete rase (või võite rasestuda), peate sellest rääkima oma arstile. Tavaliselt soovib arst lõpetada Iprezivi kasutamise enne rasestumist või niipea kui teile saab teatavaks, et olete rase, ning kirjutab teile Iprezivi asemel välja mõne muu ravimi. Iprezivi ei soovitata kasutada raseduse varajases staadiumis ning seda ravimit EI TOHI võtta, kui olete üle 3 kuu rase, kuna kasutatuna pärast 3-ndat raseduskuud võib see põhjustada raskeid kahjustusi teie lapsele.

### **Imetamine**

Rääkige oma arstile kui imetate last või kavatsete seda teha. Iprezivi ei soovitata imetavatele emadele. Kui soovite rinnaga toita, võib arst teile valida muu ravimi, eriti kui teie laps on vastsündinu või sündis enneaegselt.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Ipreziv ei avalda tõenäoliselt mõju autojuhtimisele ning masinatega töötamisele. Siiski võivad mõned inimesed tunda Iprezivi kasutamise ajal väsimust või peapööritust ja kui see juhtub teiega, ärge juhtige autot või kasutage masinaid või mehhanisme.

## **3. KUIDAS IPREZIVI VÕTTA**

Võtke Iprezivi alati vastavalt arstilt saadud juhiste. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Iprezivi on oluline võtta igapäevaselt.

Ipreziv on suukaudseks kasutamiseks. Võtke tablett koos rohke veega.

Iprezivi võib võtta söögijast sõltumatult.

- Tavapärane algdoosi tase on 40 mg üks kord päevas. Teie arst võib suurendada doosi maksimaalselt kuni 80 mg üks kord päevas, olenevalt vererõhu vastusest.
- Väga vanade (75 aastat ja vanemad) patsientide puhul võib teie arst soovitada madalamat algdoosi, 20 mg üks kord päevas.
- Juhul, kui te kannatate kerge või mõõduka maksahaiguse all, võib teie arst soovitada madalamat algdoosi, 20 mg üks kord päevas.
- Patsientide puhul, kes on hiljuti kaotanud kehavedelikke, näiteks oksendamise või kõhulahtisuse tõttu või vett väljutavate tablettide võtmise tõttu, võib teie arst soovitada madalamat algdoosi, 20 mg üks kord päevas.
- Juhul, kui te kannatate mõne teise kaasuva haiguse all, nagu raske neeruhaigus või südamerike, otsustab teie arst, milline on kõige sobivam algannus.

Teie vererõhu alanemist mõõdetakse 2 nädala jooksul alates ravi algusest ja teie annuse täielikku efektiivsust hinnatakse 4 nädala möödudes.

### **Kui te võtate Iprezivi rohkem kui ette nähtud**

Kui võtsite liiga palju tablette või kui keegi teine on võtnud teie ravimit, siis pöörduge otsekohe arsti poole. Te võite üledoosi korral tunda nõrkust või peapööritust.

### **Kui te unustate Iprezivi võtta**

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Lihtsalt võtke järgmine annus tavapärasel ajal.

### **Kui te lõpetate Iprezivi võtmise**

Kui te lõpetate Iprezivi võtmise, võib teie vererõhk uuesti tõusta. Seega ärge lõpetage Iprezivi võtmist eelnevalt oma arstiga alternatiivsetest ravivõimalustest rääkimata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

#### 4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Nagu kõik ravimid, võib ka Iprezivi põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

**LÕPETAGE Iprezivi kasutamine ja otsige kohest arstiabi juhul kui teil tekib mõni järgnevatest allergilistest reaktsioonidest, mis ilmnevad harva (vähem kui 1-l inimesel 1000-st):**

- Hingamis- või neelamisraskused või näo, huulte, keele ja/või kurgu paistetus (angioödeem)
- Nahasügelus koos lööbega.

Muud võimalikud kõrvaltoimed võivad olla:

**Sagedased kõrvaltoimed mis mõjutavad vähem kui ühte inimest kümnest:**

- Pearinglus
- Kõhulahtisus
- Kreatiinfosfokinaasi tõus veres (lihaskoe kahjustuste indikaator).

**Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed mis mõjutavad vähem kui ühte inimest sajast:**

- Madal vererõhk mistõttu tunnete nõrkust või peapööritust
- Väsimustunne
- Käte, pahklude või jalgade paistetus (perifeerne turse)
- Nahalööve ja sügelus
- Iiveldus
- Lihasspasmid
- Suurenenud seerumi kreatiniini tase veres (neerufunktsiooni indikaator)
- Suurenenud kusiha tase veres (neerufunktsiooni indikaator).

**Harva esinevad kõrvaltoimed mis mõjutavad vähem kui ühte inimest tuhandest:**

- Muudatused vereproovi tulemustes sh proteiini sisalduse vähenemine punastes verelibledes (hemoglobiin).

Iprezivi koosmanustamisel kloortalidooniga (vett väljutava toimega tablett), on sagedasti (vähem kui 1 kasutajal 10st) täheldatud teatud kemikaalide (näiteks kreatiniin), mis on neerufunktsiooni indikaatorid, kõrgemat taset veres ning samuti on sage madal vererõhk.

Käte, pahklude või jalgade paistetus on sagedasem (vähem kui 1 kasutajal 10st) kui Iprezivi manustatakse koos amlodipiiniga (kaltsiumikanali blokaator mida kasutatakse hüpertensiooni raviks) võrreldes sellega, kui manustati ainult Iprezivi (vähem kui 1 kasutajal 100st). Selle kõrvaltoime esinemissagedus on kõrgeim kui manustatakse ainult amlodipiini.

#### **Kõrvaltoimetest teavitamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

#### 5. KUIDAS IPREZIVI SÄILITADA

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage Iprezivi pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil pärast väljendit Kõlblik. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

Valguse ning niiskuse eest kaitsmiseks hoidke Iprezivi originaalpakendis. See ravim ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

Ravimeid ei tohi ära visata kanalisatsiooni ega koos majapidamisprügiga. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 6. PAKENDI SISU JA MUU TEAVE

### Mida Ipreziv sisaldab

- **Toimeaine** on asilsartaanmedoksomiil (kaaliumina) 20 mg, 40 mg või 80 mg
- **Abiained** on mannitool, fumaarhape, naatriumhüdrosiid, hüdroksüpropüülselluloos, naatriumkroskarmelloos, mikrokristalne tselluloos ning magneesiumstearaat.

### Kuidas Ipreziv välja näeb ja pakendi sisu

Ipreziv on valge ümmargune tablett, mille ühele küljele on sisse pressitud "ASL" ning teisele "20", "40" või "80".

Ipreziv on saadaval blisterpakendites, millest iga blister sisaldab kas 14 tabletti või 15 tabletti ning on pappkarpides mis sisaldavad:

- 14, 28, 30, 56, 90 või 98 tabletti 20 mg tablettide puhul
- 14, 28, 30, 56, 90 või 98 tabletti 40 mg tablettide puhul
- 14, 28, 30, 56, 90 või 98 tabletti 80 mg tablettide puhul

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla saadaval.

### Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja:

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

Tootja:

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

### België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium

Tél/Tel: +32 2 464 06 11

takeda-belgium@takeda.com

### Lietuva

Takeda Global R & D Centre (Europe)

Tel: +44 (0) 203 116 8000

### България

Takeda Global R & D Centre (Europe)

Tél/Tel: +44 (0) 203 116 8000

### Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium

Tél/Tel: +32 2 464 06 11

takeda-belgium@takeda.com

### Česká republika

Takeda Global R & D Centre (Europe)

Tél/Tel: +44 (0) 203 116 8000

### Magyarország

Takeda Global R & D Centre (Europe)

Tél/Tel: +44 (0) 203 116 8000

### Danmark

Takeda Pharmaceuticals Nordics AB

Tlf: +46 (0) 8 5861 3380

### Malta

Takeda Italia Farmaceutici SpA

Tel: +39 06 5026 01

### Deutschland

Takeda GmbH

Tel: 0800 825 3325

### Nederland

Takeda Nederland bv

Tel: +31 (0) 23 566 8777



**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

Takeda Farmacéutica España  
Tel: +34 93 184 5730

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

Takeda Italia Farmaceutici SpA  
Tel: +39 06 5026 01

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Infoleht on viimati kooskõlastatud {KK/AAAA},.**

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti (EMA) kodulehel  
<http://www.ema.europa.eu>