

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ipreziv 20 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 20 mg atsilsartaanimedoksomiilia (kaliumsuolana).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoinen tai lähes valkoinen pyöreä tabletti, halkaisija 6,0 mm, toiselle puolelle on kaiverrettu ”ASL” ja vastakkaiselle puolelle ”20”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ipreziv on tarkoitettu aikuisille essentiaalisen hypertension hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelun aloitusannos on 40 mg kerran päivässä. Annos voidaan suurentaa enintään 80 mg:aan kerran päivässä, jos potilaan verenpainetta ei ole saatu pienemmällä annoksella riittävästi hallintaan.

Verenpainetta alentava vaikutus on suurelta osin havaittavissa 2 viikossa, ja maksimaalinen vaikutus saavutetaan 4 viikossa.

Jos potilaan verenpainetta ei saada riittävästi hallintaan Iprezivillä yksinään käytettynä, verenpainetta voidaan alentaa edelleen antamalla sen kanssa muita verenpainelääkkeitä, esimerkiksi diureetteja (kuten klooritalidonia ja hydroklooritiatsidia) ja kalsiumkanavan salpaajia (ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

Erytispotilasryhmät

Iäkkäät henkilöt (65-vuotiaat ja vanhemmat)

Iprezivin aloitusannostusta ei tarvitse muuttaa iäkkäitä potilaita hoidettaessa (ks. kohta 5.2), mutta 20 mg:n aloitusannosta voidaan harkita hoidettaessa erittäin iäkkäitä potilaita (≥ 75 -vuotiaita), joilla saattaa olla hypotension riski.

Munuaisten vajaatoiminta

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa hypertensiopotilaita, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai loppuvaiheen munuaissairaus, koska kokemusta Ipreziv-valmisteen käytöstä tässä

potilasryhmässä ei ole (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Hemodialyysi ei poista atsilsartaania systeemisestä verenkierrosta.

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta.

Maksan vajaatoiminta

Ipreziv-tablettien käyttöä ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joten valmistetta ei suositella tälle potilasryhmälle (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Koska Ipreziv-valmisteen käytöstä lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoitoon on vain vähän kokemusta, potilaan tarkkaa seurantaa ja 20 mg:n aloitusannosta on harkittava (ks. kohta 5.2).

Intravaskulaarinen volyymivaje

Jos potilaalla saattaa olla intravaskulaarinen volyymivaje tai natriumvaje (esim. potilaalla on ollut oksentelua, ripulia tai potilas käyttää suuria diureettiannoksia), Ipreziv-hoito on aloitettava lääkärin tarkassa valvonnassa ja 20 mg:n aloitusannosta voidaan harkita (ks. kohta 4.4).

Sydämen vajaatoiminta

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa hypertensiopotilaita, joilla on kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, koska kokemusta Ipreziv-valmisteen käytöstä tässä potilasryhmässä ei ole (ks. kohta 4.4).

Mustaihoiset potilaat

Mustaihoisten potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa, vaikka verenpainetta alentavan vaikutuksen on havaittu olevan mustaihoisilla hieman heikompi kuin muilla potilasryhmillä (ks. kohta 5.1). Tämä on yleensä todettu muiden angiotensiini II -reseptorin (AT₁) salpaajien ja angiotensiinia konvertoivan entsyymin estäjien yhteydessä. Ipreziv-annoksen titraaminen suuremmaksi ja muu samanaikainen hoito saattaa tämän vuoksi olla mustaihoisilla potilailla tavallista useammin tarpeen.

Pediatriiset potilaat

Ipreziv-tablettien turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu.

Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Ipreziv-tabletit otetaan suun kautta ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan (ks. kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).
- Ipreziv -valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusehto $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset

Aktiivoitunut reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmä

Jos potilaan verisuonitonius ja munuaisten toiminta ovat riippuvaisia pääasiallisesti reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän aktiivisuudesta (esim. kongestiivista sydämen vajaatoimintaa, vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa tai munuaisvaltimostenosia sairastavat potilaat), tähän järjestelmään vaikuttavien lääkevalmisteiden, kuten angiotensiinia konvertoivan entsyymin estäjien ja angiotensiini II -reseptorin salpaajien, käyttöön saattaa liittyä akuutti hypotensio, atotemia, oliguria tai harvoin akuutti munuaisten vajaatoiminta. Samantyyppisiä vaikutuksia ei voida sulkea pois Ipreziv-tabletteja käytettäessä.

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa hypertensiopotilaita, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta tai munuasivaltimostenoosi, koska kokemusta Ipreziv-valmisteen käytöstä näissä potilasryhmissä ei ole (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Verenpaineen liiallinen aleneminen voi aiheuttaa sydäninfarktin tai aivohalvauksen, jos potilaalla on iskeeminen sydänlihassairaus tai iskeeminen aivoverisuonisairaus.

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

On olemassa näyttöä siitä, että ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikainen käyttö lisää hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) riskiä. Sen vuoksi RAA-järjestelmän kaksoisestoa ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla ei suositella (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Jos kaksoisestohoitoa pidetään täysin välttämättömänä, sitä on annettava vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti.

ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia ei pidä käyttää samanaikaisesti potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia.

Munuaissiirto

Iprezivin käytöstä potilaille, joille on äskettäin tehty munuaissiirto, ei ole toistaiseksi kokemusta.

Maksan vajaatoiminta

Iprezivin käyttöä ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, minkä vuoksi käyttöä tämän potilasryhmän hoitoon ei suositella (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Hypotensio potilailla, joilla on volyymivaje ja/tai natriumvaje

Iprezivin käytön aloittamisen jälkeen saattaa esiintyä oireista hypotensiota, jos potilaalla on merkittävä volyymivaje ja/tai natriumvaje (esim. potilaalla on ollut oksentelua, ripulia tai potilas käyttää suuria diureettiannoksia). Hypovolemia on korjattava ennen Ipreziv-hoidon aloittamista tai hoito on aloitettava lääkärin tarkassa seurannassa ja 20 mg:n aloitusannosta voidaan harkita.

Primaarinen hyperaldosteronismi

Potilaat, joilla on primaarinen hyperaldosteronismi, eivät yleensä saa vastetta verenpainelääkkeisiin, jotka vaikuttavat estämällä reniini-angiotensiinijärjestelmän toimintaa. Ipreziv-valmisteen käyttöä tämän potilasryhmän hoitoon ei siksi suositella.

Hyperkalemia

Muiden reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavien lääkevalmisteiden käytöstä saadun kokemuksen perusteella kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisän, kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden tai muiden kaliumpitoisuuksia mahdollisesti suurentavien lääkeaineiden (esim. hepariinin) samanaikainen käyttö Ipreziv-tablettien kanssa saattaa johtaa verenpainepotilaiden seerumin kaliumpitoisuuden suurenemiseen (ks. kohta 4.5). Iäkkäillä potilailla, munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, diabetespotilailla ja/tai muita samanaikaisia sairauksia sairastavilla potilailla on suurentunut hyperkalemian riski. Hyperkalemia voi johtaa potilaan kuolemaan. Kaliumpitoisuutta on syytä seurata asianmukaisesti.

Aorttaläpän ja hiippaläpän stenoosi, hypertrofis-obstruktiivinen kardiomyopatia

Erityinen varovaisuus on aiheellista, jos potilaalla on aortta- tai hiippaläpän stenoosi tai hypertrofis-obstruktiivinen kardiomyopatia (HOCM).

Raskaus

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääkitys (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Litium

Muiden angiotensiini II -reseptorin salpaajien tavoin Iprezivin ja litiumin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Valmisteet, joiden samanaikaista käyttöä ei suositella

Litium

Litiumin ja angiotensiinia konvertoivan entsyymien estäjien samanaikaisen käytön yhteydessä on ilmoitettu korjautuvaa seerumin litiumpitoisuuden suurenemista ja litiumtoksisuuden lisääntymistä. Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käytön yhteydessä saattaa esiintyä samankaltainen vaikutus. Koska atsilsartaanimedoksomiilin ja litiumin samanaikaisesta käytöstä ei ole kokemusta, tämän yhdistelmän käyttöä ei suositella. Jos yhdistelmäkäyttö osoittautuu välttämättömäksi, seerumin litiumpitoisuutta suositellaan tarkkailemaan huolellisesti.

Valmisteet, joiden samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta

Ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet), kuten selektiiviset COX-2-estäjät, asetyylisalisyylihappo > 3 g/vrk), ja epäselektiiviset NSAID-lääkkeet

Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käytetään samanaikaisesti tulehduskipulääkkeiden kanssa (esim. selektiiviset COX-2-estäjät, asetyylisalisyylihappo (> 3 g/vrk) ja epäselektiiviset NSAID-lääkkeet), niiden verenpainetta alentava teho saattaa heikentyä. Angiotensiini II -reseptorin salpaajien ja tulehduskipulääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa myös lisätä munuaisten toiminnan heikkenemisen riskiä ja suurentaa seerumin kaliumpitoisuutta. Potilaan munuaisten toiminnan seuranta ja riittävästä nesteytyksestä huolehtimista suositellaan hoidon alkuvaiheessa.

Kaliumia säästävät diureetit, kaliumlisät, kaliumia sisältävät suolan korvikkeet ja muut kaliumpitoisuuksia mahdollisesti suurentavat aineet

Käyttö yhdessä kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisän, kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden tai muiden lääkevalmisteiden (esim. hepariinin) kanssa saattaa suurentaa kaliumpitoisuutta. Seerumin kaliumpitoisuutta on seurattava asianmukaisesti (ks. kohta 4.4).

Muut tiedot

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisestoon ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla liittyy haittavaikutusten, esimerkiksi hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan), suurentunut esiintyvyys yhden RAA-järjestelmään vaikuttavan aineen käyttöön verrattuna (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Atsilsartaanimedoksomiililla tai atsilsartaanilla ei ole todettu lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksissa kliinisesti merkityksellisiä yhteisvaikutuksia seuraavien lääkeaineiden kanssa: amlodipiini, antasidit, klooritalidoni, digoksiini, flukonatsoli, glibenklamidi, ketokonatsoli, metformiini ja varfariini.

Atsilsartaanimedoksomiili hydrolysoituu esteraasien välityksellä ruoansulatuskanavassa ja/tai imeytymisen aikana nopeasti vaikuttavaksi aineeksi, atsilsartaaniksi (ks. kohta 5.2). *In vitro* tutkimusten mukaan esteraasien inhibitiioon perustuvat yhteisvaikutukset ovat epätodennäköisiä.

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella (ks. kohta 4.4).

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Ei ole olemassa tietoja Ipreziv-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3).

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen angiotensiinia konvertoivan entsyymiin estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida sulkea pois. Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöön liittyvästä riskistä ei ole vertailevien epidemiologisten tutkimusten tuloksia, mutta näiden lääkevalmisteiden käyttöön voi liittyä sama riski kuin angiotensiiniä konvertoivan entsyymiin estäjiin. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääkitys.

Tiedetään, että altistus angiotensiini II -reseptorin salpaajille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa). (Ks. kohta 5.3).

Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut angiotensiini II -reseptorin salpaajille, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus.

Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt angiotensiini II -reseptorin salpaajia, tulisi seurata huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Imetys

Koska ei ole olemassa tietoa Ipreziv-valmisteen käytöstä imetyksen aikana, Ipreziv-valmisteen käyttöä ei suositella ja imetyksen aikana käytettäväksi on valittava hoito, jonka turvallisuus tunnetaan paremmin. Tämä koskee erityisesti vastasyntyneiden tai keskosena syntyneiden rintaruokintaa.

Hedelmällisyys

Tietoja Iprezivin vaikutuksesta ihmisten hedelmällisyyteen ei ole saatavilla. Nonkliinisissä atsilsartaanitutkimuksissa ei havaittu vaikutuksia uros- ja naarasrottien hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Farmakodynaamisten ominaisuuksiensa vuoksi atsilsartaanimedoksomiililla voidaan odottaa olevan vähäinen vaikutus ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. Verenpainelääkehoidon yhteydessä saattaa kuitenkin esiintyä toisinaan huimausta tai väsymystä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenvedo

Iprezivin turvallisuutta on arvioitu kliinisissä tutkimuksissa potilailla, joita hoidettiin enintään 56 viikon ajan 20 mg:n, 40 mg:n tai 80 mg:n annoksilla. Näissä kliinisissä tutkimuksissa Iprezivin käyttöön liittyvät haittavaikutukset olivat enimmäkseen lieviä tai kohtalaisia, ja esiintymistiheys oli

yleensä samankaltainen kuin lumelääkkeellä. Yleisin haittavaikutus oli huimaus. Ikä, sukupuoli tai rotu eivät vaikuttaneet Iprezivin haittavaikutusten esiintyvyyteen.

Haittavaikutustaulukko

Yhdistettyihin tietoihin (40 mg:n ja 80 mg:n annokset) perustuvat haittavaikutukset on lueteltu alla elinjärjestelmän ja suositeltujen termien mukaisesti. Haittavaikutukset on esitetty niiden esiintymistiheyden mukaan seuraavan esitystavan mukaisesti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), mukaan lukien yksittäiset raportit. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Haittavaikutuksia raportoitiin lumekontrolloidussa tutkimuksessa yhtä yleisesti Iprezivin 20 mg:n annoksella kuin 40 mg:n ja 80 mg:n annoksilla.

| Elinjärjestelmä | Esiintymistiheys | Haittavaikutus |
|---|----------------------------------|--|
| Hermosto | Yleinen | Huimaus |
| Verisuonisto | Melko harvinainen | Hypotensio |
| Ruoansulatuselimistö | Yleinen Melko harvinainen | Ripuli Pahoinvointi |
| Iho ja ihonalainen kudος | Melko harvinainen Harvinainen | Ihottuma, kutina Angioedeema |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | Melko harvinainen | Lihasspasmit |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | Melko harvinainen | Uupuneisuus Perifeerinen edeema |
| Tutkimukset | Yleinen Melko harvinainen | Suurentunut veren kreatinikinaasipitoisuus Suurentunut veren kreatiniinipitoisuus Suurentunut veren virtsahappopitoisuus / Hyperurikemia |

Joidenkin haittavaikutusten kuvaus

Kun Ipreziv-tabletteja annettiin yhdessä klooritalidonin kanssa, veren suurentuneen kreatiniinipitoisuuden ja hypotension esiintymistiheys lisääntyi melko harvinaisesta yleiseen.

Kun Ipreziv-tabletteja annettiin yhdessä amlodipiinin kanssa, perifeerisen edeeman esiintymistiheys lisääntyi melko harvinaisesta yleiseen, mutta esiintyvyys oli vähäisempää kuin amlodipiinia yksinään käytettäessä.

Tutkimukset

Seerumin kreatiniinipitoisuus

Seerumin kreatiniinipitoisuuden suurenemisen ilmaantuvuus oli satunnaistetuissa lumekontrolloiduissa monoterapiatutkimuksissa Ipreziv-tablettien käytön yhteydessä samankaltaista kuin lumelääkkeillä. Kun Ipreziv-tabletteja annettiin yhdessä diureettien (kuten klooritalidonin) kanssa, kreatiniinipitoisuuden suurenemisen ilmaantuvuus lisääntyi, mikä oli yhdenmukainen havainto muiden angiotensiini II -reseptorin salpaajien ja angiotensiinia konvertoivan entsyymin estäjien kanssa. Ipreziv-tablettien ja diureettien yhteiskäytön aikana havaittuun seerumin kreatiniinipitoisuuden suurenemiseen liittyi suurempi verenpaineen aleneminen kuin yhtä lääkeainetta käytettäessä. Kreatiniinipitoisuuden suureneminen oli useissa tapauksissa ohimenevää tai se ei edennyt, kun potilaan hoitoa jatkettiin. Kun hoito keskeytettiin, suurin osa kohonneista arvoista, jotka eivät olleet pienentyneet hoidon aikana, korjautuivat ja useimpien tutkimuspotilaiden kreatiniinipitoisuus palautui lähtötilanteen tasolle tai lähelle sitä.

Virtsahappo

Keskimääräisten seerumin virtsahappopitoisuuksien pientä suurenemista on todettu Ipreziv-valmisteella (10,8 µmol/l) lumelääkkeeseen verrattuna (4,3 µmol/l).

Hemoglobiini ja hematokriitti

Hemoglobiini- ja hematokriittiarvojen vähäistä alenemista (hemoglobiini aleni keskimäärin noin 3 g/l ja hematokriitti noin 1 tilavuusprosentin) havaittiin lumekontrolloiduissa monoterapiatutkimuksissa. Tämä vaikutus on havaittavissa myös muiden reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmää estävien lääkeaineiden käytön yhteydessä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta*.

4.9 Yliannostus

Oireet

Farmakologisten ominaisuuksien perusteella on todennäköistä, että yliannostus ilmenee lähinnä oireisena hypotensiona ja huimauksena. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa terveille tutkimushenkilöille annettiin enintään 320 mg:n annos Iprezivia kerran päivässä 7 päivän ajan, minkä tutkimushenkilöt sietivät hyvin.

Hoito

Jos oireista hypotensiota esiintyy, elintoimintoja tukeva hoito on aloitettava ja vitaalitoimintoja on seurattava.

Atsilsartaani ei poistu elimistöstä dialyysin avulla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Angiotensiini II -reseptorin salpaajat
ATC-koodi: C09CA09

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Atsilsartaanimedoksoniili on suun kautta otettuna aktiivinen aihiolääke, joka muuntuu nopeasti aktiiviseksi lääkeaineeksi, atsilsartaaniksi. Atsilsartaani estää selektiivisesti angiotensiini II:n vaikutuksia, estämällä sen sitoutumisen AT₁-reseptoriin monissa kudoksissa (ks. kohta 5.2). Angiotensiini II on reniini-angiotensiinijärjestelmän tärkein verenpaineeseen vaikuttava aine, jonka vaikutuksia ovat verisuonten supistuminen, aldosteronin synteessin ja vapautumisen stimulointi, sydämen stimulointi ja natriumin takaisin imeytyminen munuaisissa.

AT₁-reseptorin salpaus estää reniinieritykseen kohdistuvan angiotensiini II:n negatiivisen palautevaikutuksen, mutta tästä aiheutuva plasman reniiniaktiivisuuden voimistuminen ja angiotensiini II -pitoisuuden suureneminen verenkierrossa eivät estä atsilsartaanin verenpainetta alentavaa tehoa.

Essentiaalinen hypertensio

Seitsemässä kontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa arvioitiin yhteensä 5941 potilasta (3672 sai Ipreziv-tabletteja, 801 sai lumelääkettä ja 1468 sai aktiivista vertailuvalmistetta). 51 % potilaista oli miehiä, 26 % oli 65-vuotiaita tai vanhempia (5 % oli ≥ 75-vuotiaita), 67 % oli valkoihoisia ja 19 % oli mustaihoisia.

Ipreziv-valmistetta verrattiin lumelääkkeeseen ja aktiiviverrokkeihin kahdessa 6 viikon kestoisessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa. 24 tunnin ambulatooriseen verenpainemittaukseen (ABPM) perustuva keskimääräinen verenpaineen lasku lumelääkkeeseen verrattuna ja kliininen verenpaine esitetään kummankin tutkimuksen osalta alla olevassa taulukossa. 80 mg:n Ipreziv-hoito alensi lisäksi systolista verenpainetta huomattavasti enemmän kuin olmesartaanimedoksoomiiliin ja valsartaanin suurimmat hyväksytyt annostukset.

| | Lume- lääke | Ipreziv 20 mg | Ipreziv 40 mg# | Ipreziv 80 mg# | OLM-M 40 mg# | Valsartan 320 mg# |
|--|----------------|------------------|-------------------|-------------------|-----------------|----------------------|
| Ensisijainen päätetapahtuma: | | | | | | |
| 24 tunnin keskimääräinen systolinen verenpaine: pienimmän neliösumman keskimääräinen muutos lähtötilanteesta viikkoon 6 (mm Hg) | | | | | | |
| Tutkimus 1 | | | | | | |
| Muutos lähtötilanteesta | -1,4 | -12,2 * | -13,5 * | -14,6 *† | -12,6 | - |
| Tutkimus 2 | | | | | | |
| Muutos lähtötilanteesta | -0,3 | - | -13,4 * | -14,5 *† | -12,0 | -10,2 |
| Toissijainen keskeinen päätetapahtuma: | | | | | | |
| Kliininen systolinen verenpaine: pienimmän neliösumman keskimääräinen muutos lähtötilanteesta viikkoon 6 (mm Hg) (LOCF) | | | | | | |
| Tutkimus 1 | | | | | | |
| Muutos lähtötilanteesta | -2,1 | -14,3 * | -14,5 * | -17,6 * | -14,9 | - |
| Tutkimus 2 | | | | | | |
| Muutos lähtötilanteesta | -1,8 | - | -16,4 *† | -16,7 *† | -13,2 | -11,3 |

OLM-M = olmesartaanimedoksoomiili, LOCF = viimeinen havainnointi

* Merkitsevä ero verrattuna lumelääkkeeseen portaittaisen analyysin tasolla 0,05

† Merkitsevä ero verrattuna vertailuvalmisteeseen/-valmisteisiin portaittaisen analyysin tasolla 0,05

Tutkimuksessa 2 saavutettu suurin annostus. Ipreziv-annokset titrattiin viikolla 2 pakotetusti 20 mg:sta 40 mg:aan ja 40 mg:sta 80 mg:iin, ja olmesartaanimedoksoomiiliannokset vastaavasti 20 mg:sta 40 mg:aan ja valsartaaniannokset 160 mg:sta 320 mg:aan

Näissä kahdessa tutkimuksessa kliinisesti merkityksellisiä ja yleisimpiä haittavaikutuksia olivat huimaus, päänsärky ja dyslipidemia. Huimauksen esiintyvyys oli Ipreziv-hoidossa 3,0 %, olmesartaanimedoksoomiilihoidossa 3,3 % ja valsartaanihoidossa 1,8 %. Päänsäryn esiintyvyys oli Ipreziv-hoidossa 4,8 %, olmesartaanimedoksoomiilihoidossa 5,5 % ja valsartaanihoidossa 7,6 %. Dyslipidemian esiintyvyys oli Ipreziv-hoidossa 3,5 %, olmesartaanimedoksoomiilihoidossa 2,4 % ja valsartaanihoidossa 1,1 %.

Joko valsartaanilla tai ramipriililla aktiiviverrokkeina tehdyissä tutkimuksissa Ipreziv-valmisteen verenpainetta alentava teho säilyi pitkäkestoisessa hoidossa. Yskän esiintyvyys oli Ipreziv-hoitoa saaneilla vähäisempää (1,2 %) verrattuna ramipriiliin (8,2 %).

Iprezivin verenpainetta alentava vaikutus oli havaittavissa kahden ensimmäisen hoitoviikon aikana, suurin verenpaineen aleneminen saavutettiin neljänteen hoitoviikkoon mennessä. Iprezivin verenpainetta alentava vaikutus säilyi myös annosten välisen 24 tunnin ajan. Systoliseen ja diastoliseen verenpaineeseen kohdistuvan lumekorjatun suurimman ja pienimmän vaikutuksen suhde (trough-to-peak ratios) oli noin 80 % tai enemmän.

Hoidon lopettamisen jälkeistä verenpaineen äkillistä ja huomattavaa nousua ei havaittu 6 kuukauden Ipreziv-hoidon jälkeen.

Lääkkeen turvallisuudessa tai tehossa ei havaittu eroja iäkkäiden ja nuorempien potilaiden välillä, mutta joidenkin iäkkäämpien yksilöiden suurempaa herkkyyttä verenpaineen alenemisen vaikutuksille

ei voida sulkea pois (ks. kohta 4.2). Muiden angiotensiini II -reseptorin salpaajien ja angiotensiinia konvertoivan entsyymien estäjien tavoin verenpainetta alentava vaikutus oli heikompi mustaihosisilla potilailla (joilla esiintyy useammin pieniä reniinipitoisuuksia).

40 mg:n ja 80 mg:n Ipreziv-tablettien käyttö samanaikaisesti kalsiumkanavan salpaajan (amlodipiinin) tai tiatsidityyppisen diureetin (klooritalidonin) kanssa alensi verenpainetta edelleen verrattuna näistä toisen verenpainelääkkeen käyttöön yksinään. Annosriippuvaiset haittavaikutukset, kuten huimaus, hypotensio ja seerumin kreatiinipitoisuuden suureneminen olivat yleisempiä yhdistelmäkäytössä diureettien kanssa kuin käytettäessä Iprezivia yksinään, kun taas hypokalemiaa esiintyi vähemmän kuin käytettäessä diureetteja yksinään.

Iprezivin myönteisiä vaikutuksia kuolleisuuteen ja kardiovaskulaariseen sairastuvuuteen ei toistaiseksi tiedetä.

Vaikutus sydämen repolarisaatioon

Iprezivin QT/QTc-aikaa pidentävän vaikutuksen todennäköisyyttä selvitettiin kattavassa QT/QTc-tutkimuksessa terveillä koehenkilöillä. Tutkimuksessa ei todettu viitteitä QT/QTc-ajan pidentymisestä Ipreziv-tablettien 320 mg:n annoksen käytön yhteydessä.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Ipreziv-tablettien käytöstä yhden tai useamman hypertensiota sairastavan pediatrisen potilasryhmän hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Muut tiedot

Kahdessa suuressa satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] ja VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) tutkittiin ACE:n estäjän ja angiotensiini II -reseptorin salpaajan samanaikaista käyttöä.

ONTARGET-tutkimuksessa potilailla oli aiemmin ollut kardiovaskulaarisia tai serebrovaskulaarisia sairauksia tai tyypin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyypin 2 diabetes ja diabeettinen nefropatia.

Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin tai kardiovaskulaarisiin lopputapahtumiin ja kuolleisuuteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riskin havaittiin kasvavan verrattuna monoterapiaan. Nämä tulokset soveltuvat myös muihin ACE:n estäjiin ja angiotensiini II -reseptorin salpaajiin, ottaen huomioon niiden samankaltaiset farmakodynaamiset ominaisuudet.

Sen vuoksi potilaiden, joilla on diabeettinen nefropatia, ei pidä käyttää ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia samanaikaisesti.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) -tutkimuksessa testattiin saavutettavaa hyötyä aliskireenin lisäämisestä vakiohoitoon, jossa käytetään ACE:n estäjää tai angiotensiini II -reseptorin salpaajaa potilaille, joilla on sekä tyypin 2 diabetes että krooninen munuaissairaus, kardiovaskulaarinen sairaus, tai molemmat. Tutkimus päätettiin aikaisin haittavaikutusten lisääntyneen riskin vuoksi. Kardiovaskulaariset kuolemat ja aivohalvaukset olivat lukumääräisesti yleisempiä aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä ja haittavaikutuksia sekä vakavia haittavaikutuksia (hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta) raportoitiin useammin aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä.

5.2 Farmakokinetiikka

Suun kautta otettu atsilsartaanimedoksomiili hydrolysoituu ruoansulatuskanavassa ja/tai imeytymisen aikana nopeasti vaikuttavaksi aineeksi, atsilsartaaniksi. *In vitro* tutkimusten perusteella karboksimeetyleenibutenolidaasi osallistuu suolistossa ja maksassa tapahtuvaan hydrolyysiin. Myös

plasman esteraasit osallistuvat prosessiin, jossa atsilsartaanimedoksomiili hydrolysoituu atsilsartaaniksi.

Imeytyminen

Atsilsartaanimedoksomiilin arvioitu absoluuttinen oraalinen biologinen hyötyosuus on plasman atsilsartaanipitoisuuksien perusteella noin 60 %. Kun atsilsartaanimedoksomiilia otetaan suun kautta, huippupitoisuus (C_{\max}) plasmassa saavutetaan 1,5–3 tunnin kuluessa tablettien ottamisesta. Ruoka ei vaikuta atsilsartaanin biologiseen hyötyosuuteen (ks. kohta 4.2).

Jakautuminen

Atsilsartaanin jakautumistilavuus on noin 16 litraa. Atsilsartaani sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin (> 99 %), lähinnä seerumin albumiiniin. Proteiineihin sitoutuminen on tasaista, kun atsilsartaanipitoisuudet plasmassa ovat selvästi suositusannoksilla saavutetun tason yläpuolella.

Biotransformaatio

Atsilsartaani metaboloituu kahdeksi pääasialliseksi metaboliitiksi. Tärkein metaboliitti plasmassa muodostuu *O*-dealkylaation kautta, ja tästä metaboliitista käytetään nimitystä M-II. Vähäisempi metaboliitti, M-I, muodostuu dekarboksylaation kautta. Systeeminen altistus pääasialliselle ja vähäisemmälle metaboliitille oli ihmisellä noin 50 %, ja alle 1 % altistuksesta atsilsartaanille. Metaboliitit M-I ja M-II eivät vaikuta Iprezivin farmakologiseen aktiivisuuteen. Atsilsartaanin metaboliasta vastaava pääasiallinen entsyymi on CYP2C9.

Eliminaatio

Suun kautta annetun ^{14}C -merkityn atsilsartaanimedoksomiilin radioaktiivisuudesta noin 55 % oli havaittavissa ulosteessa ja noin 42 % virtsassa. 15 % virtsaan erittyneestä määrästä esiintyi atsilsartaanina. Atsilsartaanin eliminaation puoliintumisaika on noin 11 tuntia ja munuaispuhdistuma on noin 2,3 ml/min. Atsilsartaanin vakaan tilan pitoisuudet saavutetaan 5 päivän kuluessa eikä kumuloitumista plasmassa ole havaittavissa kerran päivässä toistuvassa annossa.

Lineaarisuus/nonlineaarisuus

Altistuksen atsilsartaanille todettiin olevan suhteessa annokseen atsilsartaanimedoksomiilin annosalueella 20 mg - 320 mg kerta-annoksena tai toistuvina annoksina annettuna.

Erytispotilasryhmät

Pediatriset potilaat

Atsilsartaanin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu alle 18-vuotiailla lapsilla.

Ikäkkäät henkilöt

Atsilsartaanin farmakokinetiikassa ei ole merkittäviä eroja nuorten (18-45-vuotiaiden) ja ikäkkäiden (65–85-vuotiaiden) potilaiden välillä.

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää, keskivaikeaa ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden kokonaisaltistus (AUC) atsilsartaanille suureni +30 % (lievä vajaatoiminta), +25 % (keskivaikea vajaatoiminta) ja +95 % (vaikea vajaatoiminta). Loppuvaiheen munuaissairautta sairastavilla dialyysihoitoa saavilla potilailla ei havaittu AUC-arvon suurenemista (+5 %). Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa tai loppuvaiheen munuaissairautta sairastavien potilaiden hoidosta ei kuitenkaan ole kliinistä kokemusta (ks. kohta 4.2). Atsilsartaani ei poistu systeemisestä verenkierrosta hemodialyysin avulla.

Maksan vajaatoiminta

Kun Iprezivia annettiin enintään 5 päivän ajan lievää (Child-Pugh A) tai keskivaikeaa (Child-Pugh B) maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille, altistus atsilsartaanille suureni vain vähän (AUC-arvo nousi 1,3 – 1,6-kertaisesti (ks. kohta 4.2). Iprezivia ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Sukupuoli

Atsilsartaanin farmakokinetiikassa ei ole merkittäviä eroja miesten ja naisten välillä. Annosta ei tarvitse muuttaa sukupuolen perusteella.

Rotu

Atsilsartaanin farmakokinetiikassa ei ole merkittäviä eroja mustaihoisen ja valkoihoisen väestön välillä. Annosta ei tarvitse muuttaa rodun perusteella.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Atsilsartaanimedoksoomia ja ihmisellä esiintyvää pääasiallista metaboliittia, M-II, tutkittiin prekliinisissä turvallisuustutkimuksissa toistuvan altistuksen aiheuttaman toksisuuden, reproduktiotoksisuuden, mutageenisuuden ja karsinogeenisuuden selvittämiseksi.

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta selvittäneissä tutkimuksissa annokset, joista aiheutui kliiniseen terapeuttiseen annosalueeseen verrattavissa oleva altistus, aiheuttivat normotensivisille eläimille punasoluarvojen pienenemistä, muutoksia munuaisissa ja munuaisten hemodynaamiikassa sekä kaliumpitoisuuden suurenemista seerumissa. Nämä vaikutukset voitiin estää suun kautta annetulla keittosuolaliuoksella eikä niillä ole kliinistä merkitystä hypertension hoidossa.

Rotilla ja koirilla todettiin plasman reniiniaktiivisuuden lisääntymistä sekä munuaisten jukstaglomerulaarisolujen hypertrofiaa/hyperplasiaa. Nämä muutokset ovat myös angiotensiinia konvertoivan entsyymin estäjien ja muiden angiotensiini II -reseptorin salpaajien luokkavaikutus eikä niillä vaikuta olevan kliinistä merkitystä.

Atsilsartaani ja M-II läpäisivät istukan ja niitä havaittiin tiineiden rottien sikiöissä ja niitä erittyi imettävien rottien maitoon. Reproduktiotoksisuustutkimuksissa ei todettu vaikutuksia uroksen tai naaraan hedelmällisyyteen. Teratogeenisuudesta ei ole näyttöä, mutta eläinkokeet viittasivat poikasten postnataaliseen kehitykseen kohdistuviin haitallisiin vaikutuksiin, kuten alhaiseen ruumiinpainoon, hieman hidastuneeseen fyysiseen kehitykseen (viivästynyt hampaiden puhkeaminen, korvakäytävien aukeaminen, silmien avautuminen) ja suurempaan kuolleisuuteen.

Atsilsartaanilla ja M-II:lla ei esiintynyt rotilla ja hiirillä viitteitä mutageenisuudesta tai olennaista klastogeenista aktiivisuutta tutkimuksissa *in vitro* eikä viitteitä karsinogeenisuudesta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli (E 421)
Fumaarihappo (E 297)
Natriumhydroksidi
Hydroksipropyyliselluloosa (E 463)
Kroskarmelloosinatrium
Mikrokiteinen selluloosa (E 460)
Magnesiumstearaatti (E 572)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.
Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Kartonkirasiassa alumiiniläpipainopakkaus, jossa kuivausainetta.

Pakkauskoot:

Yksi läpipainopakkaus sisältää joko 14 tai 15 tablettia.

14, 28, 30, 56, 90 tai 98 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

7. joulukuuta 2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu>

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ipreziv 40 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 40 mg atsilsartaanimedoksomiilia (kaliumsuolana).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoinen tai lähes valkoinen pyöreä tabletti, halkaisija 7,6 mm, toiselle puolelle on kaiverrettu ”ASL” ja vastakkaiselle puolelle ”40”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ipreziv on tarkoitettu aikuisille essentiaalisen hypertension hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelu aloitusannos on 40 mg kerran päivässä. Annos voidaan suurentaa enintään 80 mg:aan kerran päivässä, jos potilaan verenpainetta ei ole saatu pienemmällä annoksella riittävästi hallintaan.

Verenpainetta alentava vaikutus on suurelta osin havaittavissa 2 viikossa, ja maksimaalinen vaikutus saavutetaan 4 viikossa.

Jos potilaan verenpainetta ei saada riittävästi hallintaan Iprezivilla yksinään käytettynä, verenpainetta voidaan alentaa edelleen antamalla sen kanssa muita verenpainelääkkeitä, esimerkiksi diureetteja (kuten klooritalidonia ja hydroklooritiatsidia) ja kalsiumkanavan salpaajia (ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

Erytispotilasryhmät

Iäkkäät henkilöt (65-vuotiaat ja vanhemmat)

Iprezivin aloitusannostusta ei tarvitse muuttaa iäkkäitä potilaita hoidettaessa (ks. kohta 5.2), mutta 20 mg:n aloitusannosta voidaan harkita hoidettaessa erittäin iäkkäitä potilaita (≥ 75 -vuotiaita), joilla saattaa olla hypotension riski.

Munuaisten vajaatoiminta

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa hypertensiopotilaita, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai loppuvaiheen munuaissairaus, koska kokemusta Ipreziv-valmisteen käytöstä tässä

potilasryhmässä ei ole (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Hemodialyysi ei poista atsilsartaania systeemisestä verenkierrosta.

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta.

Maksan vajaatoiminta

Ipreziv-tablettien käyttöä ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joten valmistetta ei suositella tälle potilasryhmälle (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Koska Ipreziv-valmisteen käytöstä lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoitoon on vain vähän kokemusta, potilaan tarkkaa seurantaa ja 20 mg:n aloitusannosta on harkittava (ks. kohta 5.2).

Intravaskulaarinen volyymivaje

Jos potilaalla saattaa olla intravaskulaarinen volyymivaje tai natriumvaje (esim. potilaalla on ollut oksentelua, ripulia tai potilas käyttää suuria diureettiannoksia), Ipreziv-hoito on aloitettava lääkärin tarkassa valvonnassa ja 20 mg:n aloitusannosta voidaan harkita (ks. kohta 4.4).

Sydämen vajaatoiminta

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa hypertensiopotilaita, joilla on kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, koska kokemusta Ipreziv-valmisteen käytöstä tässä potilasryhmässä ei ole (ks. kohta 4.4).

Mustaihoiset potilaat

Mustaihoisten potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa, vaikka verenpainetta alentavan vaikutuksen on havaittu olevan mustaihoisilla hieman heikompi kuin muilla potilasryhmillä (ks. kohta 5.1). Tämä on yleensä todettu muiden angiotensiini II -reseptorin (AT₁) salpaajien ja angiotensiinia konvertoivan entsyymin estäjien yhteydessä. Ipreziv-annoksen titraaminen suuremmaksi ja muu samanaikainen hoito saattaa tämän vuoksi olla mustaihoisilla potilailla tavallista useammin tarpeen.

Pediatriiset potilaat

Ipreziv-tablettien turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu.

Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Ipreziv-tabletit otetaan suun kautta ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan (ks. kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).
- Ipreziv -valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusehto $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1)."

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Aktiivoitunut reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmä

Jos potilaan verisuonitonius ja munuaisten toiminta ovat riippuvaisia pääasiallisesti reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän aktiivisuudesta (esim. kongestiivista sydämen vajaatoimintaa, vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa tai munuaisvaltimostenosia sairastavat potilaat), tähän järjestelmään vaikuttavien lääkevalmisteiden, kuten angiotensiinia konvertoivan entsyymin estäjien ja angiotensiini II -reseptorin salpaajien, käyttöön saattaa liittyä akuutti hypotensio, atsetomia, oliguria tai harvoin akuutti munuaisten vajaatoiminta. Samantyyppisiä vaikutuksia ei voida sulkea pois Ipreziv-tabletteja käytettäessä.

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa hypertensiopotilaita, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta tai munuasivaltimostenoosi, koska kokemusta Ipreziv-valmisteen käytöstä näissä potilasryhmissä ei ole (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Verenpaineen liiallinen aleneminen voi aiheuttaa sydäninfarktin tai aivohalvauksen, jos potilaalla on iskeeminen sydänlihassairaus tai iskeeminen aivoverisuonisairaus.

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

On olemassa näyttöä siitä, että ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikainen käyttö lisää hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) riskiä. Sen vuoksi RAA-järjestelmän kaksoisestoa ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla ei suositella (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Jos kaksoisestohoitoa pidetään täysin välttämättömänä, sitä on annettava vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti.

ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia ei pidä käyttää samanaikaisesti potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia.

Munuaissiirto

Iprezivin käytöstä potilaille, joille on äskettäin tehty munuaissiirto, ei ole toistaiseksi kokemusta.

Maksan vajaatoiminta

Iprezivin käyttöä ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, minkä vuoksi käyttöä tämän potilasryhmän hoitoon ei suositella (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Hypotensio potilailla, joilla on volyymivaje ja/tai natriumvaje

Iprezivin käytön aloittamisen jälkeen saattaa esiintyä oireista hypotensiota, jos potilaalla on merkittävä volyymivaje ja/tai natriumvaje (esim. potilaalla on ollut oksentelua, ripulia tai potilas käyttää suuria diureettiannoksia). Hypovolemia on korjattava ennen Ipreziv-hoidon aloittamista tai hoito on aloitettava lääkärin tarkassa seurannassa ja 20 mg:n aloitusannosta voidaan harkita.

Primaarinen hyperaldosteronismi

Potilaat, joilla on primaarinen hyperaldosteronismi, eivät yleensä saa vastetta verenpainelääkkeisiin, jotka vaikuttavat estämällä reniini-angiotensiinijärjestelmän toimintaa. Ipreziv-valmisteen käyttöä tämän potilasryhmän hoitoon ei siksi suositella.

Hyperkalemia

Muiden reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavien lääkevalmisteiden käytöstä saadun kokemuksen perusteella kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisän, kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden tai muiden kaliumpitoisuuksia mahdollisesti suurentavien lääkeaineiden (esim. hepariinin) samanaikainen käyttö Ipreziv-tablettien kanssa saattaa johtaa verenpainepotilaiden seerumin kaliumpitoisuuden suurenemiseen (ks. kohta 4.5). Iäkkäillä potilailla, munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, diabetespotilailla ja/tai muita samanaikaisia sairauksia sairastavilla potilailla on suurentunut hyperkalemian riski. Hyperkalemia voi johtaa potilaan kuolemaan. Kaliumpitoisuutta on syytä seurata asianmukaisesti.

Aorttaläpän ja hiippaläpän stenoosi, hypertrofis-obstruktiivinen kardiomyopatia

Erityinen varovaisuus on aiheellista, jos potilaalla on aortta- tai hiippaläpän stenoosi tai hypertrofis-obstruktiivinen kardiomyopatia (HOCM).

Raskaus

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääkitys (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Litium

Muiden angiotensiini II -reseptorin salpaajien tavoin Iprezivin ja litiumin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Valmisteet, joiden samanaikaista käyttöä ei suositella

Litium

Litiumin ja angiotensiinia konvertoivan entsyymien estäjien samanaikaisen käytön yhteydessä on ilmoitettu korjautuvaa seerumin litiumpitoisuuden suurenemista ja litiumtoksisuuden lisääntymistä. Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käytön yhteydessä saattaa esiintyä samankaltainen vaikutus. Koska atsilsartaanimedoksomiilin ja litiumin samanaikaisesta käytöstä ei ole kokemusta, tämän yhdistelmän käyttöä ei suositella. Jos yhdistelmäkäyttö osoittautuu välttämättömäksi, seerumin litiumpitoisuutta suositellaan tarkkailemaan huolellisesti.

Valmisteet, joiden samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta

Ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet), kuten selektiiviset COX-2-estäjät, asetyylisalisyylihappo > 3 g/vrk), ja epäselektiiviset NSAID-lääkkeet

Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käytetään samanaikaisesti tulehduskipulääkkeiden kanssa (esim. selektiiviset COX-2-estäjät, asetyylisalisyylihappo (> 3 g/vrk) ja epäselektiiviset NSAID-lääkkeet), niiden verenpainetta alentava teho saattaa heikentyä. Angiotensiini II -reseptorin salpaajien ja tulehduskipulääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa myös lisätä munuaisten toiminnan heikkenemisen riskiä ja suurentaa seerumin kaliumpitoisuutta. Potilaan munuaisten toiminnan seuranta ja riittävästä nesteytyksestä huolehtimista suositellaan hoidon alkuvaiheessa.

Kaliumia säästävät diureetit, kaliumlisät, kaliumia sisältävät suolan korvikkeet ja muut kaliumpitoisuuksia mahdollisesti suurentavat aineet

Käyttö yhdessä kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisän, kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden tai muiden lääkevalmisteiden (esim. hepariinin) kanssa saattaa suurentaa kaliumpitoisuutta. Seerumin kaliumpitoisuutta on seurattava asianmukaisesti (ks. kohta 4.4).

Muut tiedot

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisestoon ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla liittyy haittavaikutusten, esimerkiksi hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan), suurentunut esiintyvyys yhden RAA-järjestelmään vaikuttavan aineen käyttöön verrattuna (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Atsilsartaanimedoksomiililla tai atsilsartaanilla ei ole todettu lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksissa kliinisesti merkityksellisiä yhteisvaikutuksia seuraavien lääkeaineiden kanssa: amlodipiini, antasidit, klooritalidoni, digoksiini, flukonatsoli, glibenklamidi, ketokonatsoli, metformiini ja varfariini.

Atsilsartaanimedoksomiili hydrolysoituu esteraasien välityksellä ruoansulatuskanavassa ja/tai imeytymisen aikana nopeasti vaikuttavaksi aineeksi, atsilsartaaniksi (ks. kohta 5.2). *In vitro* tutkimusten mukaan esteraasien inhibitiioon perustuvat yhteisvaikutukset ovat epätodennäköisiä.

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella (ks. kohta 4.4).

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Ei ole olemassa tietoja Ipreziv-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3).

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen angiotensiinia konvertoivan entsyymien estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida sulkea pois. Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöön liittyvästä riskistä ei ole vertailevien epidemiologisten tutkimusten tuloksia, mutta näiden lääkevalmisteiden käyttöön voi liittyä sama riski kuin angiotensiiniä konvertoivan entsyymiin estäjiin. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääkitys.

Tiedetään, että altistus angiotensiini II -reseptorin salpaajille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa). (Ks. kohta 5.3).

Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut angiotensiini II -reseptorin salpaajille, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus.

Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt angiotensiini II -reseptorin salpaajia, tulisi seurata huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Imetys

Koska ei ole olemassa tietoa Ipreziv-valmisteen käytöstä imetyksen aikana, Ipreziv-valmisteen käyttöä ei suositella ja imetyksen aikana käytettäväksi on valittava hoito, jonka turvallisuus tunnetaan paremmin. Tämä koskee erityisesti vastasyntyneiden tai keskosena syntyneiden rintaruokintaa.

Hedelmällisyys

Tietoja Iprezivin vaikutuksesta ihmisten hedelmällisyyteen ei ole saatavilla. Nonkliinisissä atsilsartaanitutkimuksissa ei havaittu vaikutuksia uros- ja naarasrottien hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Farmakodynaamisten ominaisuuksiensa vuoksi atsilsartaanimedoksomiililla voidaan odottaa olevan vähäinen vaikutus ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. Verenpainelääkehoidon yhteydessä saattaa kuitenkin esiintyä toisinaan huimausta tai väsymystä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Iprezivin turvallisuutta on arvioitu kliinisissä tutkimuksissa potilailla, joita hoidettiin enintään 56 viikon ajan 20 mg:n, 40 mg:n tai 80 mg:n annoksilla. Näissä kliinisissä tutkimuksissa Iprezivin

käyttöön liittyvät haittavaikutukset olivat enimmäkseen lieviä tai kohtalaisia, ja esiintymistiheys oli yleensä samankaltainen kuin lumelääkkeellä. Yleisin haittavaikutus oli huimaus. Ikä, sukupuoli tai rotu eivät vaikuttaneet Iprezivin haittavaikutusten esiintyvyyteen.

Haittavaikutustaulukko

Yhdistettyihin tietoihin (40 mg:n ja 80 mg:n annokset) perustuvat haittavaikutukset on lueteltu alla elinjärjestelmän ja suositeltujen termien mukaisesti. Haittavaikutukset on esitetty niiden esiintymistiheyden mukaan seuraavan esitystavan mukaisesti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), mukaan lukien yksittäiset raportit. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Haittavaikutuksia raportoitiin lumekontrolloidussa tutkimuksessa yhtä yleisesti Iprezivin 20 mg:n annoksella kuin 40 mg:n ja 80 mg:n annoksilla.

| Elinjärjestelmä | Esiintymistiheys | Haittavaikutus |
|---|----------------------------------|---|
| Hermosto | Yleinen | Huimaus |
| Verisuonisto | Melko harvinainen | Hypotensio |
| Ruoansulatuselimistö | Yleinen Melko harvinainen | Ripuli Pahoinvointi |
| Iho ja ihonalainen kudus | Melko harvinainen Harvinainen | Ihottuma, kutina Angioedeema |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | Melko harvinainen | Lihasspasmit |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | Melko harvinainen | Uupuneisuus Perifeerinen edeema |
| Tutkimukset | Yleinen Melko harvinainen | Suurentunut veren kreatiinikinaasipitoisuus Suurentunut veren kreatiniinipitoisuus Suurentunut veren virtsahappopitoisuus / Hyperurikemia |

Joidenkin haittavaikutusten kuvaus

Kun Ipreziv-tabletteja annettiin yhdessä klooritalidonin kanssa, veren suurentuneen kreatiniinipitoisuuden ja hypotension esiintymistiheys lisääntyi melko harvinaisesta yleiseen.

Kun Ipreziv-tabletteja annettiin yhdessä amlodipiinin kanssa, perifeerisen edeeman esiintymistiheys lisääntyi melko harvinaisesta yleiseen, mutta esiintyvyys oli vähäisempää kuin amlodipiinia yksinään käytettäessä.

Tutkimukset

Seerumin kreatiniinipitoisuus

Seerumin kreatiniinipitoisuuden suurenemisen ilmaantuvuus oli satunnaistetuissa lumekontrolloiduissa monoterapiatutkimuksissa Ipreziv-tablettien käytön yhteydessä samankaltaista kuin lumelääkkeillä.

Kun Ipreziv-tabletteja annettiin yhdessä diureettien (kuten klooritalidonin) kanssa, kreatiniinipitoisuuden suurenemisen ilmaantuvuus lisääntyi, mikä oli yhdenmukainen havainto muiden angiotensiini II -reseptorin salpaajien ja angiotensiinia konvertoivan entsyymin estäjien kanssa. Ipreziv-tablettien ja diureettien yhteiskäytön aikana havaittuun seerumin kreatiniinipitoisuuden suurenemiseen liittyi suurempi verenpaineen aleneminen kuin yhtä lääkeainetta käytettäessä. Kreatiniinipitoisuuden suureneminen oli useissa tapauksissa ohimenevää tai se ei edennyt, kun potilaan hoitoa jatkettiin. Kun hoito keskeytettiin, suurin osa kohonneista arvoista, jotka eivät olleet pienentyneet hoidon aikana, korjautuivat ja useimpien tutkimuspotilaiden kreatiniinipitoisuus palautui lähtötilanteen tasolle tai lähelle sitä.

Virtsahappo

Keskimääräisten seerumin virtsahappopitoisuuksien pientä suurenemista on todettu Ipreziv-valmisteella (10,8 µmol/l) lumelääkkeeseen verrattuna (4,3 µmol/l).

Hemoglobiini ja hematokriitti

Hemoglobiini- ja hematokriittiarvojen vähäistä alenemista (hemoglobiini aleni keskimäärin noin 3 g/l ja hematokriitti noin 1 tilavuusprosentin) havaittiin lumekontrolloiduissa monoterapiatutkimuksissa. Tämä vaikutus on havaittavissa myös muiden reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmää estävien lääkeaineiden käytön yhteydessä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta*.

4.9 Yliannostus

Oireet

Farmakologisten ominaisuuksien perusteella on todennäköistä, että yliannostus ilmenee lähinnä oireisena hypotensiona ja huimauksena. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa terveille tutkimushenkilöille annettiin enintään 320 mg:n annos Iprezivia kerran päivässä 7 päivän ajan, minkä tutkimushenkilöt sietivät hyvin.

Hoito

Jos oireista hypotensiota esiintyy, elintoimintoja tukeva hoito on aloitettava ja vitaalitoimintoja on seurattava.

Atsilsartaani ei poistu elimistöstä dialyysin avulla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Angiotensiini II -reseptorin salpaajat
ATC-koodi: C09CA09

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Atsilsartaanimedoksoniili on suun kautta otettuna aktiivinen aihiolääke, joka muuntuu nopeasti aktiiviseksi lääkeaineeksi, atsilsartaaniksi. Atsilsartaani estää selektiivisesti angiotensiini II:n vaikutuksia, estämällä sen sitoutumisen AT₁-reseptoriin monissa kudoksissa (ks. kohta 5.2). Angiotensiini II on reniini-angiotensiinijärjestelmän tärkein verenpaineeseen vaikuttava aine, jonka vaikutuksia ovat verisuonten supistuminen, aldosteronin synteessin ja vapautumisen stimulointi, sydämen stimulointi ja natriumin takaisin imeytyminen munuaisissa.

AT₁-reseptorin salpaus estää reniinieritykseen kohdistuvan angiotensiini II:n negatiivisen palautevaikutuksen, mutta tästä aiheutuva plasman reniiniaktiivisuuden voimistuminen ja angiotensiini II -pitoisuuden suureneminen verenkierron eivätkä atsilsartaanin verenpainetta alentavaa tehoa.

Essentiaalinen hypertensio

Seitsemässä kontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa arvioitiin yhteensä 5941 potilasta (3672 sai Ipreziv-tabletteja, 801 sai lumelääkettä ja 1468 sai aktiivista vertailuvalmistetta). 51 % potilaista oli miehiä, 26 % oli 65-vuotiaita tai vanhempia (5 % oli ≥ 75-vuotiaita), 67 % oli valkoihoisia ja 19 % oli mustaihoisia.

Ipreziv-valmistetta verrattiin lumelääkkeeseen ja aktiiviverrokkeihin kahdessa 6 viikon kestoisessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa. 24 tunnin ambulatooriseen verenpainemittaukseen (ABPM) perustuva keskimääräinen verenpaineen lasku lumelääkkeeseen verrattuna ja kliininen verenpaine esitetään kummankin tutkimuksen osalta alla olevassa taulukossa. 80 mg:n Ipreziv-hoito alensi lisäksi systolista verenpainetta huomattavasti enemmän kuin olmesartaanimedoksoomiiliin ja valsartaanin suurimmat hyväksytyt annostukset.

| | Lume- lääke | Ipreziv 20 mg | Ipreziv 40 mg# | Ipreziv 80 mg# | OLM-M 40 mg# | Valsartan 320 mg# |
|--|----------------|------------------|-------------------|-------------------|-----------------|----------------------|
| Ensisijainen päätetapahtuma: | | | | | | |
| 24 tunnin keskimääräinen systolinen verenpaine: pienimmän neliösumman keskimääräinen muutos lähtötilanteesta viikkoon 6 (mm Hg) | | | | | | |
| Tutkimus 1 | | | | | | |
| Muutos lähtötilanteesta | -1,4 | -12,2 * | -13,5 * | -14,6 *† | -12,6 | - |
| Tutkimus 2 | | | | | | |
| Muutos lähtötilanteesta | -0,3 | - | -13,4 * | -14,5 *† | -12,0 | -10,2 |
| Toissijainen keskeinen päätetapahtuma: | | | | | | |
| Kliininen systolinen verenpaine: pienimmän neliösumman keskimääräinen muutos lähtötilanteesta viikkoon 6 (mm Hg) (LOCF) | | | | | | |
| Tutkimus 1 | | | | | | |
| Muutos lähtötilanteesta | -2,1 | -14,3 * | -14,5 * | -17,6 * | -14,9 | - |
| Tutkimus 2 | | | | | | |
| Muutos lähtötilanteesta | -1,8 | - | -16,4 *† | -16,7 *† | -13,2 | -11,3 |

OLM-M = olmesartaanimedoksoomiili, LOCF = viimeinen havainnointi

* Merkitsevä ero verrattuna lumelääkkeeseen portaittaisen analyysin tasolla 0,05

† Merkitsevä ero verrattuna vertailuvalmisteseen/-valmistisiin portaittaisen analyysin tasolla 0,05

Tutkimuksessa 2 saavutettu suurin annostus. Ipreziv-annokset titrattiin viikolla 2 pakotetusti 20 mg:sta 40 mg:aan ja 40 mg:sta 80 mg:iin, ja olmesartaanimedoksoomiiliannokset vastaavasti 20 mg:sta 40 mg:aan ja valsartaaniannokset 160 mg:sta 320 mg:aan

Näissä kahdessa tutkimuksessa kliinisesti merkityksellisiä ja yleisimpiä haittavaikutuksia olivat huimaus, päänsärky ja dyslipidemia. Huimauksen esiintyvyys oli Ipreziv-hoidossa 3,0 %, olmesartaanimedoksoomiilihoidossa 3,3 % ja valsartaanihoidossa 1,8 %. Päänsäryn esiintyvyys oli Ipreziv-hoidossa 4,8 %, olmesartaanimedoksoomiilihoidossa 5,5 % ja valsartaanihoidossa 7,6 %. Dyslipidemian esiintyvyys oli Ipreziv-hoidossa 3,5 %, olmesartaanimedoksoomiilihoidossa 2,4 % ja valsartaanihoidossa 1,1 %.

Joko valsartaanilla tai ramipriililla aktiiviverrokkeina tehdyissä tutkimuksissa Ipreziv-valmisteen verenpainetta alentava teho säilyi pitkäkestoisessa hoidossa. Yskän esiintyvyys oli Ipreziv-hoitoa saaneilla vähäisempää (1,2 %) verrattuna ramipriiliin (8,2 %).

Iprezivin verenpainetta alentava vaikutus oli havaittavissa kahden ensimmäisen hoitoviikon aikana, suurin verenpaineen aleneminen saavutettiin neljänteen hoitoviikkoon mennessä. Iprezivin verenpainetta alentava vaikutus säilyi myös annosten välisen 24 tunnin ajan. Systoliseen ja diastoliseen verenpaineeseen kohdistuvan lumekorjatun suurimman ja pienimmän vaikutuksen suhde (trough-to-peak ratios) oli noin 80 % tai enemmän.

Hoidon lopettamisen jälkeistä verenpaineen äkillistä ja huomattavaa nousua ei havaittu 6 kuukauden Ipreziv-hoidon jälkeen.

Lääkkeen turvallisuudessa tai tehossa ei havaittu eroja iäkkäiden ja nuorempien potilaiden välillä, mutta joidenkin iäkkäämpien yksilöiden suurempaa herkkyyttä verenpaineen alenemisen vaikutuksille

ei voida sulkea pois (ks. kohta 4.2). Muiden angiotensiini II -reseptorin salpaajien ja angiotensiinia konvertoivan entsyymin estäjien tavoin verenpainetta alentava vaikutus oli heikompi mustaihoisilla potilailla (joilla esiintyy useammin pieniä reniinipitoisuuksia).

40 mg:n ja 80 mg:n Ipreziv-tablettien käyttö samanaikaisesti kalsiumkanavan salpaajan (amlodipiinin) tai tiatsidityyppisen diureetin (klooritalidonin) kanssa alensi verenpainetta edelleen verrattuna näistä toisen verenpainelääkkeen käyttöön yksinään. Annosriippuvaiset haittavaikutukset, kuten huimaus, hypotensio ja seerumin kreatiinipitoisuuden suureneminen olivat yleisempiä yhdistelmäkäytössä diureettien kanssa kuin käytettäessä Iprezivia yksinään, kun taas hypokalemiaa esiintyi vähemmän kuin käytettäessä diureetteja yksinään.

Iprezivin myönteisiä vaikutuksia kuolleisuuteen ja kardiovaskulaariseen sairastuvuuteen ei toistaiseksi tiedetä.

Vaikutus sydämen repolarisaatioon

Iprezivin QT/QTc-aikaa pidentävän vaikutuksen todennäköisyyttä selvitettiin kattavassa QT/QTc-tutkimuksessa terveillä koehenkilöillä. Tutkimuksessa ei todettu viitteitä QT/QTc-ajan pidentymisestä Ipreziv-tablettien 320 mg:n annoksen käytön yhteydessä.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Ipreziv-tablettien käytöstä yhden tai useamman hypertensiota sairastavan pediatrisen potilasryhmän hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Muut tiedot

Kahdessa suuressa satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] ja VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) tutkittiin ACE:n estäjän ja angiotensiini II -reseptorin salpaajan samanaikaista käyttöä.

ONTARGET-tutkimuksessa potilailla oli aiemmin ollut kardiovaskulaarisia tai serebrovaskulaarisia sairauksia tai tyypin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyypin 2 diabetes ja diabeettinen nefropatia.

Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin tai kardiovaskulaarisiin lopputapahtumiin ja kuolleisuuteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riskin havaittiin kasvavan verrattuna monoterapiaan. Nämä tulokset soveltuvat myös muihin ACE:n estäjiin ja angiotensiini II -reseptorin salpaajiin, ottaen huomioon niiden samankaltaiset farmakodynaamiset ominaisuudet.

Sen vuoksi potilaiden, joilla on diabeettinen nefropatia, ei pidä käyttää ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia samanaikaisesti.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) -tutkimuksessa testattiin saavutettavaa hyötyä aliskireenin lisäämisestä vakiohoitoon, jossa käytetään ACE:n estäjää tai angiotensiini II -reseptorin salpaajaa potilaille, joilla on sekä tyypin 2 diabetes että krooninen munuaissairaus, kardiovaskulaarinen sairaus, tai molemmat. Tutkimus päätettiin aikaisin haittavaikutusten lisääntyneen riskin vuoksi. Kardiovaskulaariset kuolemat ja aivohalvaukset olivat lukumääräisesti yleisempiä aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä ja haittavaikutuksia sekä vakavia haittavaikutuksia (hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta) raportoitiin useammin aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä.

5.2 Farmakokinetiikka

Suun kautta otettu atsilsartaanimedoksomiili hydrolysoituu ruoansulatuskanavassa ja/tai imeytymisen aikana nopeasti vaikuttavaksi aineeksi, atsilsartaaniksi. *In vitro* tutkimusten perusteella karboksimeetyleenibutenolidaasi osallistuu suolistossa ja maksassa tapahtuvaan hydrolyysiin. Myös

plasman esteraasit osallistuvat prosessiin, jossa atsilsartaanimedoksomiili hydrolysoituu atsilsartaaniksi.

Imeytyminen

Atsilsartaanimedoksomiilin arvioitu absoluuttinen oraalinen biologinen hyötyosuus on plasman atsilsartaanipitoisuuksien perusteella noin 60 %. Kun atsilsartaanimedoksomiilia otetaan suun kautta, huippupitoisuus (C_{\max}) plasmassa saavutetaan 1,5–3 tunnin kuluessa tablettien ottamisesta. Ruoka ei vaikuta atsilsartaanin biologiseen hyötyosuuteen (ks. kohta 4.2).

Jakautuminen

Atsilsartaanin jakautumistilavuus on noin 16 litraa. Atsilsartaani sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin (> 99 %), lähinnä seerumin albumiiniin. Proteiineihin sitoutuminen on tasaista, kun atsilsartaanipitoisuudet plasmassa ovat selvästi suositusannoksilla saavutetun tason yläpuolella.

Biotransformaatio

Atsilsartaani metaboloituu kahdeksi pääasialliseksi metaboliitiksi. Tärkein metaboliitti plasmassa muodostuu *O*-dealkylaation kautta, ja tästä metaboliitista käytetään nimitystä M-II. Vähäisempi metaboliitti, M-I, muodostuu dekarboksylaation kautta. Systeeminen altistus pääasialliselle ja vähäisemmälle metaboliitille oli ihmisellä noin 50 %, ja alle 1 % altistuksesta atsilsartaanille. Metaboliitit M-I ja M-II eivät vaikuta Iprezivin farmakologiseen aktiivisuuteen. Atsilsartaanin metaboliasta vastaava pääasiallinen entsyymi on CYP2C9.

Eliminaatio

Suun kautta annetun ^{14}C -merkityn atsilsartaanimedoksomiilin radioaktiivisuudesta noin 55 % oli havaittavissa ulosteessa ja noin 42 % virtsassa. 15 % virtsaan erittyneestä määrästä esiintyi atsilsartaanina. Atsilsartaanin eliminaation puoliintumisaika on noin 11 tuntia ja munuaispuhdistuma on noin 2,3 ml/min. Atsilsartaanin vakaan tilan pitoisuudet saavutetaan 5 päivän kuluessa eikä kumuloitumista plasmassa ole havaittavissa kerran päivässä toistuvassa annossa.

Lineaarisuus/nonlineaarisuus

Altistuksen atsilsartaanille todettiin olevan suhteessa annokseen atsilsartaanimedoksomiilin annosalueella 20 mg - 320 mg kerta-annoksena tai toistuvina annoksina annettuna.

Erytispotilasryhmät

Pediatriset potilaat

Atsilsartaanin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu alle 18-vuotiailla lapsilla.

Ikäkkäät henkilöt

Atsilsartaanin farmakokinetiikassa ei ole merkittäviä eroja nuorten (18-45-vuotiaiden) ja ikäkkäiden (65–85-vuotiaiden) potilaiden välillä.

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää, keskivaikeaa ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden kokonaisaltistus (AUC) atsilsartaanille suureni +30 % (lievä vajaatoiminta), +25 % (keskivaikea vajaatoiminta) ja +95 % (vaikea vajaatoiminta). Loppuvaiheen munuaissairautta sairastavilla dialyysihoitoa saavilla potilailla ei havaittu AUC-arvon suurenemista (+5 %). Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa tai loppuvaiheen munuaissairautta sairastavien potilaiden hoidosta ei kuitenkaan ole kliinistä kokemusta (ks. kohta 4.2). Atsilsartaani ei poistu systeemisestä verenkierrosta hemodialyysin avulla.

Maksan vajaatoiminta

Kun Iprezivia annettiin enintään 5 päivän ajan lievää (Child-Pugh A) tai keskivaikeaa (Child-Pugh B) maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille, altistus atsilsartaanille suureni vain vähän (AUC-arvo nousi 1,3 – 1,6-kertaisesti (ks. kohta 4.2). Iprezivia ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Sukupuoli

Atsilsartaanin farmakokinetiikassa ei ole merkittäviä eroja miesten ja naisten välillä. Annosta ei tarvitse muuttaa sukupuolen perusteella.

Rotu

Atsilsartaanin farmakokinetiikassa ei ole merkittäviä eroja mustaihoisen ja valkoihoisen väestön välillä. Annosta ei tarvitse muuttaa rodun perusteella.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Atsilsartaanimedoksoomia ja ihmisellä esiintyvää pääasiallista metaboliittia, M-II, tutkittiin prekliinisissä turvallisuustutkimuksissa toistuvan altistuksen aiheuttaman toksisuuden, reproduktiotoksisuuden, mutageenisuuden ja karsinogeenisuuden selvittämiseksi.

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta selvittäneissä tutkimuksissa annokset, joista aiheutui kliiniseen terapeuttiseen annosalueeseen verrattavissa oleva altistus, aiheuttivat normotensivisille eläimille punasoluarvojen pienenemistä, muutoksia munuaisissa ja munuaisten hemodynaamiikassa sekä kaliumpitoisuuden suurenemista seerumissa. Nämä vaikutukset voitiin estää suun kautta annetulla keittosuolaliuoksella eikä niillä ole kliinistä merkitystä hypertension hoidossa.

Rotilla ja koirilla todettiin plasman reniiniaktiivisuuden lisääntymistä sekä munuaisten jukstaglomerulaarisolujen hypertrofiaa/hyperplasiaa. Nämä muutokset ovat myös angiotensiinia konvertoivan entsyymin estäjien ja muiden angiotensiini II -reseptorin salpaajien luokkavaikutus eikä niillä vaikuta olevan kliinistä merkitystä.

Atsilsartaani ja M-II läpäisivät istukan ja niitä havaittiin tiineiden rottien sikiöissä ja niitä erittyi imettävien rottien maitoon. Reproduktiotoksisuustutkimuksissa ei todettu vaikutuksia uroksen tai naaraan hedelmällisyyteen. Teratogeenisuudesta ei ole näyttöä, mutta eläinkokeet viittasivat poikasten postnataaliseen kehitykseen kohdistuviin haitallisiin vaikutuksiin, kuten alhaiseen ruumiinpainoon, hieman hidastuneeseen fyysiseen kehitykseen (viivästynyt hampaiden puhkeaminen, korvakäytävien aukeaminen, silmien avautuminen) ja suurempaan kuolleisuuteen.

Atsilsartaanilla ja M-II:lla ei esiintynyt rotilla ja hiirillä viitteitä mutageenisuudesta tai olennaista klastogeenista aktiivisuutta tutkimuksissa *in vitro* eikä viitteitä karsinogeenisuudesta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli (E 421)
Fumaarihappo (E 297)
Natriumhydroksidi
Hydroksiopropyyliselluloosa (E 463)
Kroskarmelloosinatrium
Mikrokiteinen selluloosa (E 460)
Magnesiumstearaatti (E 572)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.
Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Kartonkirasiassa alumiiniläpipainopakkaus, jossa kuivausainetta.

Pakkauskoot:

Yksi läpipainopakkaus sisältää joko 14 tai 15 tablettia.

14, 28, 30, 56, 90 tai 98 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

7. joulukuuta 2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu>

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ipreziv 80 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 80 mg atsilsartaanimedoksomiilia (kaliumsuolana).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoinen tai lähes valkoinen pyöreä tabletti, halkaisija 9,6 mm, toiselle puolelle on kaiverrettu ”ASL” ja vastakkaiselle puolelle ”80”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ipreziv on tarkoitettu aikuisille essentiaalisen hypertension hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelun aloitusannos on 40 mg kerran päivässä. Annos voidaan suurentaa enintään 80 mg:aan kerran päivässä, jos potilaan verenpainetta ei ole saatu pienemmällä annoksella riittävästi hallintaan.

Verenpainetta alentava vaikutus on suurelta osin havaittavissa 2 viikossa, ja maksimaalinen vaikutus saavutetaan 4 viikossa.

Jos potilaan verenpainetta ei saada riittävästi hallintaan Iprezivillä yksinään käytettynä, verenpainetta voidaan alentaa edelleen antamalla sen kanssa muita verenpainelääkkeitä, esimerkiksi diureetteja (kuten klooritalidonia ja hydroklooritiatsidia) ja kalsiumkanavan salpaajia (ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

Erytispotilasryhmät

Iäkkäät henkilöt (65-vuotiaat ja vanhemmat)

Iprezivin aloitusannostusta ei tarvitse muuttaa iäkkäitä potilaita hoidettaessa (ks. kohta 5.2), mutta 20 mg:n aloitusannosta voidaan harkita hoidettaessa erittäin iäkkäitä potilaita (≥ 75 -vuotiaita), joilla saattaa olla hypotension riski.

Munuaisten vajaatoiminta

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa hypertensiopotilaita, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai loppuvaiheen munuaissairaus, koska kokemusta Ipreziv-valmisteen käytöstä tässä

potilasryhmässä ei ole (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Hemodialyysi ei poista atsilsartaania systeemisestä verenkierrosta.

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta.

Maksan vajaatoiminta

Ipreziv-tablettien käyttöä ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joten valmistetta ei suositella tälle potilasryhmälle (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Koska Ipreziv-valmisteen käytöstä lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoitoon on vain vähän kokemusta, potilaan tarkkaa seurantaa ja 20 mg:n aloitusannosta on harkittava (ks. kohta 5.2).

Intravaskulaarinen volyymivaje

Jos potilaalla saattaa olla intravaskulaarinen volyymivaje tai natriumvaje (esim. potilaalla on ollut oksentelua, ripulia tai potilas käyttää suuria diureettiannoksia), Ipreziv-hoito on aloitettava lääkärin tarkassa valvonnassa ja 20 mg:n aloitusannosta voidaan harkita (ks. kohta 4.4).

Sydämen vajaatoiminta

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa hypertensiopotilaita, joilla on kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, koska kokemusta Ipreziv-valmisteen käytöstä tässä potilasryhmässä ei ole (ks. kohta 4.4).

Mustaihoiset potilaat

Mustaihoisten potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa, vaikka verenpainetta alentavan vaikutuksen on havaittu olevan mustaihoisilla hieman heikompi kuin muilla potilasryhmillä (ks. kohta 5.1). Tämä on yleensä todettu muiden angiotensiini II -reseptorin (AT₁) salpaajien ja angiotensiinia konvertoivan entsyymin estäjien yhteydessä. Ipreziv-annoksen titraaminen suuremmaksi ja muu samanaikainen hoito saattaa tämän vuoksi olla mustaihoisilla potilailla tavallista useammin tarpeen.

Pediatriiset potilaat

Ipreziv-tablettien turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu.

Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Ipreziv-tabletit otetaan suun kautta ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan (ks. kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).
- Ipreziv -valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusehto $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Aktiivoitunut reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmä

Jos potilaan verisuonitonius ja munuaisten toiminta ovat riippuvaisia pääasiallisesti reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän aktiivisuudesta (esim. kongestiivista sydämen vajaatoimintaa, vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa tai munuaisvaltimostenosia sairastavat potilaat), tähän järjestelmään vaikuttavien lääkevalmisteiden, kuten angiotensiinia konvertoivan entsyymin estäjien ja angiotensiini II -reseptorin salpaajien, käyttöön saattaa liittyä akuutti hypotensio, atotemia, oliguria tai harvoin akuutti munuaisten vajaatoiminta. Samantyyppisiä vaikutuksia ei voida sulkea pois Ipreziv-tabletteja käytettäessä.

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa hypertensiopotilaita, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta tai munuasivaltimostenoosi, koska kokemusta Ipreziv-valmisteen käytöstä näissä potilasryhmissä ei ole (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Verenpaineen liiallinen aleneminen voi aiheuttaa sydäninfarktin tai aivohalvauksen, jos potilaalla on iskeeminen sydänlihassairaus tai iskeeminen aivoverisuonisairaus.

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

On olemassa näyttöä siitä, että ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikainen käyttö lisää hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) riskiä. Sen vuoksi RAA-järjestelmän kaksoisestoa ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla ei suositella (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Jos kaksoisestohoitoa pidetään täysin välttämättömänä, sitä on annettava vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti.

ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia ei pidä käyttää samanaikaisesti potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia.

Munuaissiirto

Iprezivin käytöstä potilaille, joille on äskettäin tehty munuaissiirto, ei ole toistaiseksi kokemusta.

Maksan vajaatoiminta

Iprezivin käyttöä ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, minkä vuoksi käyttöä tämän potilasryhmän hoitoon ei suositella (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Hypotensio potilailla, joilla on volyymivaje ja/tai natriumvaje

Iprezivin käytön aloittamisen jälkeen saattaa esiintyä oireista hypotensiota, jos potilaalla on merkittävä volyymivaje ja/tai natriumvaje (esim. potilaalla on ollut oksentelua, ripulia tai potilas käyttää suuria diureettiannoksia). Hypovolemia on korjattava ennen Ipreziv-hoidon aloittamista tai hoito on aloitettava lääkärin tarkassa seurannassa ja 20 mg:n aloitusannosta voidaan harkita.

Primaarinen hyperaldosteronismi

Potilaat, joilla on primaarinen hyperaldosteronismi, eivät yleensä saa vastetta verenpainelääkkeisiin, jotka vaikuttavat estämällä reniini-angiotensiinijärjestelmän toimintaa. Ipreziv-valmisteen käyttöä tämän potilasryhmän hoitoon ei siksi suositella.

Hyperkalemia

Muiden reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavien lääkevalmisteiden käytöstä saadun kokemuksen perusteella kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisän, kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden tai muiden kaliumpitoisuuksia mahdollisesti suurentavien lääkeaineiden (esim. hepariinin) samanaikainen käyttö Ipreziv-tablettien kanssa saattaa johtaa verenpainepotilaiden seerumin kaliumpitoisuuden suurenemiseen (ks. kohta 4.5). Iäkkäillä potilailla, munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, diabetespotilailla ja/tai muita samanaikaisia sairauksia sairastavilla potilailla on suurentunut hyperkalemian riski. Hyperkalemia voi johtaa potilaan kuolemaan. Kaliumpitoisuutta on syytä seurata asianmukaisesti.

Aorttaläpän ja hiippaläpän stenoosi, hypertrofis-obstruktiivinen kardiomyopatia

Eriytyinen varovaisuus on aiheellista, jos potilaalla on aortta- tai hiippaläpän stenoosi tai hypertrofis-obstruktiivinen kardiomyopatia (HOCM).

Raskaus

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääkitys (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Litium

Muiden angiotensiini II -reseptorin salpaajien tavoin Iprezivin ja litiumin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Valmisteet, joiden samanaikaista käyttöä ei suositella

Litium

Litiumin ja angiotensiinia konvertoivan entsyymien estäjien samanaikaisen käytön yhteydessä on ilmoitettu korjautuvaa seerumin litiumpitoisuuden suurenemista ja litiumtoksisuuden lisääntymistä. Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käytön yhteydessä saattaa esiintyä samankaltainen vaikutus. Koska atsilsartaanimedoksomiilin ja litiumin samanaikaisesta käytöstä ei ole kokemusta, tämän yhdistelmän käyttöä ei suositella. Jos yhdistelmäkäyttö osoittautuu välttämättömäksi, seerumin litiumpitoisuutta suositellaan tarkkailemaan huolellisesti.

Valmisteet, joiden samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta

Ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet), kuten selektiiviset COX-2-estäjät, asetyylisalisyylihappo > 3 g/vrk), ja epäselektiiviset NSAID-lääkkeet

Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käytetään samanaikaisesti tulehduskipulääkkeiden kanssa (esim. selektiiviset COX-2-estäjät, asetyylisalisyylihappo (> 3 g/vrk) ja epäselektiiviset NSAID-lääkkeet), niiden verenpainetta alentava teho saattaa heikentyä. Angiotensiini II -reseptorin salpaajien ja tulehduskipulääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa myös lisätä munuaisten toiminnan heikkenemisen riskiä ja suurentaa seerumin kaliumpitoisuutta. Potilaan munuaisten toiminnan seuranta ja riittävästä nesteytyksestä huolehtimista suositellaan hoidon alkuvaiheessa.

Kaliumia säästävät diureetit, kaliumlisät, kaliumia sisältävät suolan korvikkeet ja muut kaliumpitoisuuksia mahdollisesti suurentavat aineet

Käyttö yhdessä kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisän, kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden tai muiden lääkevalmisteiden (esim. hepariinin) kanssa saattaa suurentaa kaliumpitoisuutta. Seerumin kaliumpitoisuutta on seurattava asianmukaisesti (ks. kohta 4.4).

Muut tiedot

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisestoon ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla liittyy haittavaikutusten, esimerkiksi hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan), suurentunut esiintyvyys yhden RAA-järjestelmään vaikuttavan aineen käyttöön verrattuna (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Atsilsartaanimedoksomiililla tai atsilsartaanilla ei ole todettu lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksissa kliinisesti merkityksellisiä yhteisvaikutuksia seuraavien lääkeaineiden kanssa: amlodipiini, antasidit, klooritalidoni, digoksiini, flukonatsoli, glibenklamidi, ketokonatsoli, metformiini ja varfariini.

Atsilsartaanimedoksomiili hydrolysoituu esteraasien välityksellä ruoansulatuskanavassa ja/tai imeytymisen aikana nopeasti vaikuttavaksi aineeksi, atsilsartaaniksi (ks. kohta 5.2). *In vitro* tutkimusten mukaan esteraasien inhibitioon perustuvat yhteisvaikutukset ovat epätodennäköisiä.

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella (ks. kohta 4.4).

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Ei ole olemassa tietoja Ipreziv-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3).

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen angiotensiinia konvertoivan entsyymiin estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida sulkea pois. Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöön liittyvästä riskistä ei ole vertailevien epidemiologisten tutkimusten tuloksia, mutta näiden lääkevalmisteiden käyttöön voi liittyä sama riski kuin angiotensiiniä konvertoivan entsyymiin estäjiin. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääkitys.

Tiedetään, että altistus angiotensiini II -reseptorin salpaajille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa). (Ks. kohta 5.3).

Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut angiotensiini II -reseptorin salpaajille, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus.

Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt angiotensiini II -reseptorin salpaajia, tulisi seurata huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Imetys

Koska ei ole olemassa tietoa Ipreziv-valmisteen käytöstä imetyksen aikana, Ipreziv-valmisteen käyttöä ei suositella ja imetyksen aikana käytettäväksi on valittava hoito, jonka turvallisuus tunnetaan paremmin. Tämä koskee erityisesti vastasyntyneiden tai keskosena syntyneiden rintaruokintaa.

Hedelmällisyys

Tietoja Iprezivin vaikutuksesta ihmisten hedelmällisyyteen ei ole saatavilla. Nonkliinisissä atsilsartaanitutkimuksissa ei havaittu vaikutuksia uros- ja naarasrottien hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Farmakodynaamisten ominaisuuksiensa vuoksi atsilsartaanimedoksomiililla voidaan odottaa olevan vähäinen vaikutus ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. Verenpainelääkehoidon yhteydessä saattaa kuitenkin esiintyä toisinaan huimausta tai väsymystä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Iprezivin turvallisuutta on arvioitu kliinisissä tutkimuksissa potilailla, joita hoidettiin enintään 56 viikon ajan 20 mg:n, 40 mg:n tai 80 mg:n annoksilla. Näissä kliinisissä tutkimuksissa Iprezivin käyttöön liittyvät haittavaikutukset olivat enimmäkseen lieviä tai kohtalaisia, ja esiintymistiheys oli

yleensä samankaltainen kuin lumelääkkeellä. Yleisin haittavaikutus oli huimaus. Ikä, sukupuoli tai rotu eivät vaikuttaneet Iprezivin haittavaikutusten esiintyvyyteen.

Haittavaikutustaulukko

Yhdistettyihin tietoihin (40 mg:n ja 80 mg:n annokset) perustuvat haittavaikutukset on lueteltu alla elinjärjestelmän ja suositeltujen termien mukaisesti. Haittavaikutukset on esitetty niiden esiintymistiheyden mukaan seuraavan esitystavan mukaisesti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), mukaan lukien yksittäiset raportit. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Haittavaikutuksia raportoitiin lumekontrolloidussa tutkimuksessa yhtä yleisesti Iprezivin 20 mg:n annoksella kuin 40 mg:n ja 80 mg:n annoksilla.

| Elinjärjestelmä | Esiintymistiheys | Haittavaikutus |
|---|----------------------------------|--|
| Hermosto | Yleinen | Huimaus |
| Verisuonisto | Melko harvinainen | Hypotensio |
| Ruoansulatuselimistö | Yleinen Melko harvinainen | Ripuli Pahoinvointi |
| Iho ja ihonalainen kudος | Melko harvinainen Harvinainen | Ihottuma, kutina Angioedeema |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | Melko harvinainen | Lihasspasmit |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | Melko harvinainen | Uupuneisuus Perifeerinen edeema |
| Tutkimukset | Yleinen Melko harvinainen | Suurentunut veren kreatinikinaasipitoisuus Suurentunut veren kreatiniinipitoisuus Suurentunut veren virtsahappopitoisuus / Hyperurikemia |

Joidenkin haittavaikutusten kuvaus

Kun Ipreziv-tabletteja annettiin yhdessä klooritalidonin kanssa, veren suurentuneen kreatiniinipitoisuuden ja hypotension esiintymistiheys lisääntyi melko harvinaisesta yleiseen.

Kun Ipreziv-tabletteja annettiin yhdessä amlodipiinin kanssa, perifeerisen edeeman esiintymistiheys lisääntyi melko harvinaisesta yleiseen, mutta esiintyvyys oli vähäisempää kuin amlodipiinia yksinään käytettäessä.

Tutkimukset

Seerumin kreatiniinipitoisuus

Seerumin kreatiniinipitoisuuden suurenemisen ilmaantuvuus oli satunnaistetuissa lumekontrolloiduissa monoterapiatutkimuksissa Ipreziv-tablettien käytön yhteydessä samankaltaista kuin lumelääkkeillä. Kun Ipreziv-tabletteja annettiin yhdessä diureettien (kuten klooritalidonin) kanssa, kreatiniinipitoisuuden suurenemisen ilmaantuvuus lisääntyi, mikä oli yhdenmukainen havainto muiden angiotensiini II -reseptorin salpaajien ja angiotensiinia konvertoivan entsyymin estäjien kanssa. Ipreziv-tablettien ja diureettien yhteiskäytön aikana havaittuun seerumin kreatiniinipitoisuuden suurenemiseen liittyi suurempi verenpaineen aleneminen kuin yhtä lääkeainetta käytettäessä. Kreatiniinipitoisuuden suureneminen oli useissa tapauksissa ohimenevää tai se ei edennyt, kun potilaan hoitoa jatkettiin. Kun hoito keskeytettiin, suurin osa kohonneista arvoista, jotka eivät olleet pienentyneet hoidon aikana, korjautuivat ja useimpien tutkimuspotilaiden kreatiniinipitoisuus palautui lähtötilanteen tasolle tai lähelle sitä.

Virtsahappo

Keskimääräisten seerumin virtsahappopitoisuuksien pientä suurenemista on todettu Ipreziv-valmisteella (10,8 µmol/l) lumelääkkeeseen verrattuna (4,3 µmol/l).

Hemoglobiini ja hematokriitti

Hemoglobiini- ja hematokriittiarvojen vähäistä alenemista (hemoglobiini aleni keskimäärin noin 3 g/l ja hematokriitti noin 1 tilavuusprosentin) havaittiin lumekontrolloiduissa monoterapiatutkimuksissa. Tämä vaikutus on havaittavissa myös muiden reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmää estävien lääkeaineiden käytön yhteydessä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta*.

4.9 Yliannostus

Oireet

Farmakologisten ominaisuuksien perusteella on todennäköistä, että yliannostus ilmenee lähinnä oireisena hypotensiona ja huimauksena. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa terveille tutkimushenkilöille annettiin enintään 320 mg:n annos Iprezivia kerran päivässä 7 päivän ajan, minkä tutkimushenkilöt sietivät hyvin.

Hoito

Jos oireista hypotensiota esiintyy, elintoimintoja tukeva hoito on aloitettava ja vitaalitoimintoja on seurattava.

Atsilsartaani ei poistu elimistöstä dialyysin avulla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Angiotensiini II -reseptorin salpaajat
ATC-koodi: C09CA09

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Atsilsartaanimedoksoomiili on suun kautta otettuna aktiivinen aihiolääke, joka muuntuu nopeasti aktiiviseksi lääkeaineeksi, atsilsartaaniksi. Atsilsartaani estää selektiivisesti angiotensiini II:n vaikutuksia, estämällä sen sitoutumisen AT₁-reseptoriin monissa kudoksissa (ks. kohta 5.2). Angiotensiini II on reniini-angiotensiinijärjestelmän tärkein verenpaineeseen vaikuttava aine, jonka vaikutuksia ovat verisuonten supistuminen, aldosteronin synteessin ja vapautumisen stimulointi, sydämen stimulointi ja natriumin takaisin imeytyminen munuaisissa.

AT₁-reseptorin salpaus estää reniinieritykseen kohdistuvan angiotensiini II:n negatiivisen palautevaikutuksen, mutta tästä aiheutuva plasman reniiniaktiivisuuden voimistuminen ja angiotensiini II -pitoisuuden suureneminen verenkierrossa eivät estä atsilsartaanin verenpainetta alentavaa tehoa.

Essentiaalinen hypertensio

Seitsemässä kontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa arvioitiin yhteensä 5941 potilasta (3672 sai Ipreziv-tabletteja, 801 sai lumelääkettä ja 1468 sai aktiivista vertailuvalmistetta). 51 % potilaista oli miehiä, 26 % oli 65-vuotiaita tai vanhempia (5 % oli ≥ 75-vuotiaita), 67 % oli valkoihoisia ja 19 % oli mustaihoisia.

Ipreziv-valmistetta verrattiin lumelääkkeeseen ja aktiiviverrokkeihin kahdessa 6 viikon kestoisessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa. 24 tunnin ambulatoriseen verenpainemittaukseen (ABPM) perustuva keskimääräinen verenpaineen lasku lumelääkkeeseen verrattuna ja kliininen verenpaine esitetään kummankin tutkimuksen osalta alla olevassa taulukossa. 80 mg:n Ipreziv-hoito alensi lisäksi systolista verenpainetta huomattavasti enemmän kuin olmesartaanimedoksoomiiliin ja valsartaanin suurimmat hyväksytyt annostukset.

| | Lume- lääke | Ipreziv 20 mg | Ipreziv 40 mg# | Ipreziv 80 mg# | OLM-M 40 mg# | Valsartan 320 mg# |
|--|----------------|------------------|-------------------|-------------------|-----------------|----------------------|
| Ensisijainen päätetapahtuma: | | | | | | |
| 24 tunnin keskimääräinen systolinen verenpaine: pienimmän neliösumman keskimääräinen muutos lähtötilanteesta viikkoon 6 (mm Hg) | | | | | | |
| Tutkimus 1 | | | | | | |
| Muutos lähtötilanteesta | -1,4 | -12,2 * | -13,5 * | -14,6 *† | -12,6 | - |
| Tutkimus 2 | | | | | | |
| Muutos lähtötilanteesta | -0,3 | - | -13,4 * | -14,5 *† | -12,0 | -10,2 |
| Toissijainen keskeinen päätetapahtuma: | | | | | | |
| Kliininen systolinen verenpaine: pienimmän neliösumman keskimääräinen muutos lähtötilanteesta viikkoon 6 (mm Hg) (LOCF) | | | | | | |
| Tutkimus 1 | | | | | | |
| Muutos lähtötilanteesta | -2,1 | -14,3 * | -14,5 * | -17,6 * | -14,9 | - |
| Tutkimus 2 | | | | | | |
| Muutos lähtötilanteesta | -1,8 | - | -16,4 *† | -16,7 *† | -13,2 | -11,3 |

OLM-M = olmesartaanimedoksoomiili, LOCF = viimeinen havainnointi

* Merkitsevä ero verrattuna lumelääkkeeseen portaittaisen analyysin tasolla 0,05

† Merkitsevä ero verrattuna vertailuvalmisteseen/-valmistisiin portaittaisen analyysin tasolla 0,05

Tutkimuksessa 2 saavutettu suurin annostus. Ipreziv-annokset titrattiin viikolla 2 pakotetusti 20 mg:sta 40 mg:aan ja 40 mg:sta 80 mg:iin, ja olmesartaanimedoksoomiiliannokset vastaavasti 20 mg:sta 40 mg:aan ja valsartaaniannokset 160 mg:sta 320 mg:aan

Näissä kahdessa tutkimuksessa kliinisesti merkityksellisiä ja yleisimpiä haittavaikutuksia olivat huimaus, päänsärky ja dyslipidemia. Huimauksen esiintyvyys oli Ipreziv-hoidossa 3,0 %, olmesartaanimedoksoomiilihoidossa 3,3 % ja valsartaanihoidossa 1,8 %. Päänsäryn esiintyvyys oli Ipreziv-hoidossa 4,8 %, olmesartaanimedoksoomiilihoidossa 5,5 % ja valsartaanihoidossa 7,6 %. Dyslipidemian esiintyvyys oli Ipreziv-hoidossa 3,5 %, olmesartaanimedoksoomiilihoidossa 2,4 % ja valsartaanihoidossa 1,1 %.

Joko valsartaanilla tai ramipriililla aktiiviverrokkeina tehdyissä tutkimuksissa Ipreziv-valmisteen verenpainetta alentava teho säilyi pitkäkestoisessa hoidossa. Yskän esiintyvyys oli Ipreziv-hoitoa saaneilla vähäisempää (1,2 %) verrattuna ramipriiliin (8,2 %).

Iprezivin verenpainetta alentava vaikutus oli havaittavissa kahden ensimmäisen hoitoviikon aikana, suurin verenpaineen aleneminen saavutettiin neljänteen hoitoviikkoon mennessä. Iprezivin verenpainetta alentava vaikutus säilyi myös annosten välisen 24 tunnin ajan. Systoliseen ja diastoliseen verenpaineeseen kohdistuvan lumekorjatun suurimman ja pienimmän vaikutuksen suhde (trough-to-peak ratios) oli noin 80 % tai enemmän.

Hoidon lopettamisen jälkeistä verenpaineen äkillistä ja huomattavaa nousua ei havaittu 6 kuukauden Ipreziv-hoidon jälkeen.

Lääkkeen turvallisuudessa tai tehossa ei havaittu eroja iäkkäiden ja nuorempien potilaiden välillä, mutta joidenkin iäkkäämpien yksilöiden suurempaa herkkyyttä verenpaineen alenemisen vaikutuksille

ei voida sulkea pois (ks. kohta 4.2). Muiden angiotensiini II -reseptorin salpaajien ja angiotensiinia konvertoivan entsyymin estäjien tavoin verenpainetta alentava vaikutus oli heikompi mustaihoisilla potilailla (joilla esiintyy useammin pieniä reniinipitoisuuksia).

40 mg:n ja 80 mg:n Ipreziv-tablettien käyttö samanaikaisesti kalsiumkanavan salpaajan (amlodipiinin) tai tiatsidityyppisen diureetin (klooritalidonin) kanssa alensi verenpainetta edelleen verrattuna näistä toisen verenpainelääkkeen käyttöön yksinään. Annosriippuvaiset haittavaikutukset, kuten huimaus, hypotensio ja seerumin kreatiinipitoisuuden suureneminen olivat yleisempiä yhdistelmäkäytössä diureettien kanssa kuin käytettäessä Iprezivia yksinään, kun taas hypokalemiaa esiintyi vähemmän kuin käytettäessä diureetteja yksinään.

Iprezivin myönteisiä vaikutuksia kuolleisuuteen ja kardiovaskulaariseen sairastuvuuteen ei toistaiseksi tiedetä.

Vaikutus sydämen repolarisaatioon

Iprezivin QT/QTc-aikaa pidentävän vaikutuksen todennäköisyyttä selvitettiin kattavassa QT/QTc-tutkimuksessa terveillä koehenkilöillä. Tutkimuksessa ei todettu viitteitä QT/QTc-ajan pidentymisestä Ipreziv-tablettien 320 mg:n annoksen käytön yhteydessä.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Ipreziv-tablettien käytöstä yhden tai useamman hypertensiota sairastavan pediatrisen potilasryhmän hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Muut tiedot

Kahdessa suuressa satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] ja VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) tutkittiin ACE:n estäjän ja angiotensiini II -reseptorin salpaajan samanaikaista käyttöä.

ONTARGET-tutkimuksessa potilailla oli aiemmin ollut kardiovaskulaarisia tai serebrovaskulaarisia sairauksia tai tyyppin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyyppin 2 diabetes ja diabeettinen nefropatia.

Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin tai kardiovaskulaarisiin lopputapahtumiin ja kuolleisuuteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riskin havaittiin kasvavan verrattuna monoterapiaan. Nämä tulokset soveltuvat myös muihin ACE:n estäjiin ja angiotensiini II -reseptorin salpaajiin, ottaen huomioon niiden samankaltaiset farmakodynaamiset ominaisuudet.

Sen vuoksi potilaiden, joilla on diabeettinen nefropatia, ei pidä käyttää ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia samanaikaisesti.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) -tutkimuksessa testattiin saavutettavaa hyötyä aliskireenin lisäämisestä vakiohoitoon, jossa käytetään ACE:n estäjää tai angiotensiini II -reseptorin salpaajaa potilaille, joilla on sekä tyyppin 2 diabetes että krooninen munuaissairaus, kardiovaskulaarinen sairaus, tai molemmat. Tutkimus päätettiin aikaisin haittavaikutusten lisääntyneen riskin vuoksi. Kardiovaskulaariset kuolemat ja aivohalvaukset olivat lukumääräisesti yleisempiä aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä ja haittavaikutuksia sekä vakavia haittavaikutuksia (hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta) raportoitiin useammin aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä.

5.2 Farmakokinetiikka

Suun kautta otettu atsilsartaanimedoksomiili hydrolysoituu ruoansulatuskanavassa ja/tai imeytymisen aikana nopeasti vaikuttavaksi aineeksi, atsilsartaaniksi. *In vitro* tutkimusten perusteella karboksimeetyleenibutenolidaasi osallistuu suolistossa ja maksassa tapahtuvaan hydrolyysiin. Myös

plasman esteraasit osallistuvat prosessiin, jossa atsilsartaanimedoksomiili hydrolysoituu atsilsartaaniksi.

Imeytyminen

Atsilsartaanimedoksomiilin arvioitu absoluuttinen oraalinen biologinen hyötyosuus on plasman atsilsartaanipitoisuuksien perusteella noin 60 %. Kun atsilsartaanimedoksomiilia otetaan suun kautta, huippupitoisuus (C_{\max}) plasmassa saavutetaan 1,5–3 tunnin kuluessa tablettien ottamisesta. Ruoka ei vaikuta atsilsartaanin biologiseen hyötyosuuteen (ks. kohta 4.2).

Jakautuminen

Atsilsartaanin jakautumistilavuus on noin 16 litraa. Atsilsartaani sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin (> 99 %), lähinnä seerumin albumiiniin. Proteiineihin sitoutuminen on tasaista, kun atsilsartaanipitoisuudet plasmassa ovat selvästi suositusannoksilla saavutetun tason yläpuolella.

Biotransformaatio

Atsilsartaani metaboloituu kahdeksi pääasialliseksi metaboliitiksi. Tärkein metaboliitti plasmassa muodostuu *O*-dealkylaation kautta, ja tästä metaboliitista käytetään nimitystä M-II. Vähäisempi metaboliitti, M-I, muodostuu dekarboksylaation kautta. Systeeminen altistus pääasialliselle ja vähäisemmälle metaboliitille oli ihmisellä noin 50 %, ja alle 1 % altistuksesta atsilsartaanille. Metaboliitit M-I ja M-II eivät vaikuta Iprezivin farmakologiseen aktiivisuuteen. Atsilsartaanin metaboliasta vastaava pääasiallinen entsyymi on CYP2C9.

Eliminaatio

Suun kautta annetun ^{14}C -merkityn atsilsartaanimedoksomiilin radioaktiivisuudesta noin 55 % oli havaittavissa ulosteessa ja noin 42 % virtsassa. 15 % virtsaan erittyneestä määrästä esiintyi atsilsartaanina. Atsilsartaanin eliminaation puoliintumisaika on noin 11 tuntia ja munuaispuhdistuma on noin 2,3 ml/min. Atsilsartaanin vakaan tilan pitoisuudet saavutetaan 5 päivän kuluessa eikä kumuloitumista plasmassa ole havaittavissa kerran päivässä toistuvassa annossa.

Lineaarisuus/nonlineaarisuus

Altistuksen atsilsartaanille todettiin olevan suhteessa annokseen atsilsartaanimedoksomiilin annosalueella 20 mg - 320 mg kerta-annoksena tai toistuvina annoksina annettuna.

Eriyispotilasryhmät

Pediatriset potilaat

Atsilsartaanin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu alle 18-vuotiailla lapsilla.

Ikäkkäät henkilöt

Atsilsartaanin farmakokinetiikassa ei ole merkittäviä eroja nuorten (18-45-vuotiaiden) ja ikäkkäiden (65-85-vuotiaiden) potilaiden välillä.

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää, keskivaikeaa ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden kokonaisaltistus (AUC) atsilsartaanille suureni +30 % (lievä vajaatoiminta), +25 % (keskivaikea vajaatoiminta) ja +95 % (vaikea vajaatoiminta). Loppuvaiheen munuaissairautta sairastavilla dialyysihoitoa saavilla potilailla ei havaittu AUC-arvon suurenemista (+5 %). Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa tai loppuvaiheen munuaissairautta sairastavien potilaiden hoidosta ei kuitenkaan ole kliinistä kokemusta (ks. kohta 4.2). Atsilsartaani ei poistu systeemisestä verenkierrosta hemodialyysin avulla.

Maksan vajaatoiminta

Kun Iprezivia annettiin enintään 5 päivän ajan lievää (Child-Pugh A) tai keskivaikeaa (Child-Pugh B) maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille, altistus atsilsartaanille suureni vain vähän (AUC-arvo nousi 1,3 – 1,6-kertaisesti (ks. kohta 4.2). Iprezivia ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Sukupuoli

Atsilsartaanin farmakokinetiikassa ei ole merkittäviä eroja miesten ja naisten välillä. Annosta ei tarvitse muuttaa sukupuolen perusteella.

Rotu

Atsilsartaanin farmakokinetiikassa ei ole merkittäviä eroja mustaihoisen ja valkoihoisen väestön välillä. Annosta ei tarvitse muuttaa rodun perusteella.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Atsilsartaanimedoksoomia ja ihmisellä esiintyvää pääasiallista metaboliittia, M-II, tutkittiin prekliinisissä turvallisuustutkimuksissa toistuvan altistuksen aiheuttaman toksisuuden, reproduktiotoksisuuden, mutageenisuuden ja karsinogeenisuuden selvittämiseksi.

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta selvittäneissä tutkimuksissa annokset, joista aiheutui kliiniseen terapeuttiseen annosalueeseen verrattavissa oleva altistus, aiheuttivat normotensivisille eläimille punasoluarvojen pienenemistä, muutoksia munuaisissa ja munuaisten hemodynaamiikassa sekä kaliumpitoisuuden suurenemista seerumissa. Nämä vaikutukset voitiin estää suun kautta annetulla keittosuolaliuoksella eikä niillä ole kliinistä merkitystä hypertension hoidossa.

Rotilla ja koirilla todettiin plasman reniiniaktiivisuuden lisääntymistä sekä munuaisten jukstaglomerulaarisolujen hypertrofiaa/hyperplasiaa. Nämä muutokset ovat myös angiotensiinia konvertoivan entsyymin estäjien ja muiden angiotensiini II -reseptorin salpaajien luokkavaikutus eikä niillä vaikuta olevan kliinistä merkitystä.

Atsilsartaani ja M-II läpäisivät istukan ja niitä havaittiin tiineiden rottien sikiöissä ja niitä erittyi imettävien rottien maitoon. Reproduktiotoksisuustutkimuksissa ei todettu vaikutuksia uroksen tai naaraan hedelmällisyyteen. Teratogeenisuudesta ei ole näyttöä, mutta eläinkokeet viittasivat poikasten postnataaliseen kehitykseen kohdistuviin haitallisiin vaikutuksiin, kuten alhaiseen ruumiinpainoon, hieman hidastuneeseen fyysiseen kehitykseen (viivästynyt hampaiden puhkeaminen, korvakäytävien aukeaminen, silmien avautuminen) ja suurempaan kuolleisuuteen.

Atsilsartaanilla ja M-II:lla ei esiintynyt rotilla ja hiirillä viitteitä mutageenisuudesta tai olennaista klastogeenista aktiivisuutta tutkimuksissa *in vitro* eikä viitteitä karsinogeenisuudesta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli (E 421)
Fumaarihappo (E 297)
Natriumhydroksidi
Hydroksiopropyyiliselluloosa (E 463)
Kroskarmelloosinatrium
Mikrokiteinen selluloosa (E 460)
Magnesiumstearaatti (E 572)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.
Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Kartonkirasiassa alumiiniläpipainopakkaus, jossa kuivausainetta.

Pakkauskoot:

Yksi läpipainopakkaus sisältää joko 14 tai 15 tablettia.

14, 28, 30, 56, 90 tai 98 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

7. joulukuuta 2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta

<http://www.ema.europa.eu>

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TEHOKASTA JA TURVALLISTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA (VASTAAVAT) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi ja osoite

Takeda Ireland Ltd.
Bray Business Park
Kilruddery
Co Wicklow
Irlanti

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Myyntiluvan haltijan on toimitettava tätä valmistetta koskevat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on esitetty unionin viitepäivien luettelossa (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportaalissa.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Kartonkirasia

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ipreziv 20 mg tabletit
atsilsartaanimedoksomiili

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 20 mg atsilsartaanimedoksomiilia (kaliumsuolana).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 tablettia
28 tablettia
30 tablettia
56 tablettia
90 tablettia
98 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Tanska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Ipreziv 20 mg

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Läpipainopakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ipreziv 20 mg tabletit
atsilsartaanimedoksiili

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Takeda Logo

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Erä

5. MUUTA

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Kartonkirasia

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ipreziv 40 mg tabletit
atsilsartaanimedoksomiili

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 40 mg atsilsartaanimedoksomiilia (kaliumsuolana).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 tablettia
28 tablettia
30 tablettia
56 tablettia
90 tablettia
98 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Tanska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Ipreziv 40 mg

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Läpipainopakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ipreziv 40 mg tabletit
atsilsartaanimedoksomiili

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Takeda Logo

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Erä

5. MUUTA

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Kartonkirasia

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ipreziv 80 mg tabletit
atsilsartaanimedoksomiili

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 80 mg atsilsartaanimedoksomiilia (kaliumsuolana).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 tablettia
28 tablettia
30 tablettia
56 tablettia
90 tablettia
98 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Tanska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Ipreziv 80 mg

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Läpipainopakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ipreziv 80 mg tabletit
atsilsartaanimedoksomiili

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Takeda Logo

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Erä

5. MUUTA

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

B. PAKKAUSSELOSTE

PAKKAUSSELOSTE

IPREZIV 20 MG TABLETIT

IPREZIV 40 MG TABLETIT

IPREZIV 80 MG TABLETIT

atsilsartaanimedoksomiili

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamista haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Ipreziv on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Ipreziv-tabletteja
3. Miten Ipreziv-tabletteja otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Ipreziv-tablettien säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. MITÄ IPREZIV ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Ipreziv-tabletit sisältävät vaikuttavana aineena atsilsartaanimedoksomiilia, joka kuuluu angiotensiini II -reseptorin salpaajiksi kutsuttujen lääkeaineiden ryhmään. Angiotensiini II on aine, jota esiintyy elimistössä luontaisesti ja joka aiheuttaa verisuonten supistumista, jolloin verenpaine nousee. Ipreziv estää tämän vaikutuksen siten, että verisuonet rentoutuvat, jolloin verenpaine alenee.

Tätä lääkettä käytetään aikuisille (yli 18-vuotiaille) korkean verenpaineen (essentiaalisen hypertension) hoitoon.

2. MITÄ SINUN ON TIEDETTÄVÄ, ENNEN KUIN OTAT IPREZIV-TABLETTEJA

ÄLÄ ota Ipreziv-tabletteja

- jos olet **allerginen** (yliherkkä) atsilsartaanimedoksomiilille tai Ipreziv-tablettien jollekin muulle aineelle (ks. kohta 6).
- jos olet **ollut raskaana yli 3 kuukautta**. (On myös parempi välttää Ipreziv-valmisteen käyttöä alkuraskauden aikana – ks. kohta Raskaus).
- jos sinulla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ja sinua hoidetaan verenpainetta alentavalla lääkkeellä, joka sisältää aliskireeniä.

Varoitukset ja varotoimet

Ennen kuin aloitat Ipreziv-tablettien käytön tai jos jo käytät niitä, kerro lääkärille:

- jos sinulla on munuaisten toimintahäiriöitä
- jos saat dialyysihoitoa tai sinulle on äskettäin tehty munuaissiirto
- jos sinulla on vaikea maksasairaus
- jos sinulla on sydänongelmia (sydämen vajaatoiminta, äskettäinen sydäninfarkti mukaan lukien)

- jos sinulla on joskus ollut aivohalvaus
- jos sinulla on matala verenpaine tai huimausta tai outo epätodellinen olo
- jos sinulla on oksentelua, sinulla on äskettäin ollut voimakasta oksentelua tai jos sinulla on ripuli
- jos veresi kaliumpitoisuus on suurentunut
- jos sinulla on primaariseksi hyperaldosteronismiksi kutsuttu lisämunuaissairaus
- jos sinulle on kerrottu, että sinulla on sydämen läppien ahtauma (aortta- tai mitraaliläpän stenoosi) tai että sydänlihaksesi on paksuuntunut poikkeavasti (hypertrofis-obstruktiivinen kardiomyopatia)
- jos otat mitä tahansa seuraavista korkean verenpaineen hoitoon käytetyistä lääkkeistä:
 - o ACE:n estäjä (esimerkiksi enalapriili, lisinopriili, ramipriili), erityisesti, jos sinulla on diabetekseen liittyviä munuaisongelmia
 - o aliskireeni.

Lääkärisi saattaa tarkistaa munuaistesi toiminnan, verenpaineen ja veresi elektrolyyttien (esim. kaliumin) määrän säännöllisesti.

Katso myös kohdassa "Älä ota Ipreziv" olevat tiedot.

Kerro lääkärillesi, jos arvelet olevasi raskaana tai saatat tulla raskaaksi. Ipreziv-valmistetta ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa. Raskauden ensimmäisen kolmen kuukauden jälkeen käytettynä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi (ks. kohta Raskaus).

Muiden angiotensiini II -reseptorin salpaajien tavoin myös atšilsartaanimedoksomiilin verenpainetta alentava vaikutus saattaa olla heikompi mustaihoisilla potilailla.

Lapset ja nuoret

Ipreziv-tablettien käytöstä lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille ei ole kokemusta, joten Ipreziv-tabletteja ei saa antaa lapsille tai nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Ipreziv

Kerro lääkäriille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Ipreziv saattaa vaikuttaa joidenkin muiden lääkkeiden toimintaan ja jotkut muut lääkkeet saattavat vaikuttaa Iprezivin toimintaan.

Sinun on kerrottava lääkäriille erityisesti, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- litium (mielenterveyslääke)
- tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet), kuten ibuprofeeni, diklofenaakki tai selekoksibi (kipua ja tulehdusta lievittäviä lääkkeitä)
- aspiriini (asetyyilisalisyylihappo), jos otat sitä yli 3 g päivässä (kipua ja tulehdusta lievittävä lääke)
- veren kaliumpitoisuutta suurentavia lääkkeitä, joita ovat kaliumlisät, kaliumia säästävät lääkkeet (tietyt nesteenoistolääkkeet) tai kaliumia sisältävät suolan korvikkeet
- hepariini (verenohennuslääke)
- nesteenoistolääkkeet (diureetit)
- aliskireeniä tai muita verenpainetta alentavia lääkkeitä (angiotensiinikonvertaasin estäjiä tai angiotensiini II -reseptorin salpaajia, kuten enalapriiliä, lisinopriiliä, ramipriiliä tai valsartaania, telmisartaania, irbesartaania).

Lääkärisi on ehkä muutettava annostustasi ja/tai ryhdyttävä muihin varotoimenpiteisiin:

Jos otat ACE:n estäjää tai aliskireeniä (katso myös tiedot kohdista "Älä ota Ipreziv " ja "Varoitukset ja varotoimet")

Raskaus ja imetys

Raskaus

Kerro lääkärille, jos arvelet olevasi raskaana tai saatat tulla raskaaksi. Yleensä lääkäri tuolloin neuvoo sinua lopettamaan Ipreziv-valmisteen käytön ennen raskautta tai heti kun tiedät olevasi raskaana ja neuvoo käyttämään toista lääkettä Ipreziv-valmisteen sijasta. Ipreziv-valmistetta ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa ja sitä ei saa käyttää raskauden kolmen ensimmäisen kuukauden jälkeen, sillä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi, jos sitä käytetään kolmannen raskauskuukauden jälkeen.

Imetys

Kerro lääkärille jos imetät tai aiot aloittaa imetyksen. Ipreziv-valmisteen käyttöä ei suositella imettäville äideille ja lääkäri voi valita sinulle toisen hoidon, jos haluat imettää, etenkin jos lapsesi on vastasyntynyt tai on syntynyt keskosena.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Ipreziv-valmiste ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. Joillakin potilailla saattaa kuitenkin esiintyä väsymystä tai huimausta Iprezivin käytön aikana. Jos sinulla esiintyy tällaista, älä aja äläkä käytä mitään työvälineitä tai koneita.

3. MITEN IPREZIV-TABLETTEJA OTETAAN

Ota Ipreziv-tabletteja juuri sen verran kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista annostusohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma. On tärkeää, että Ipreziv-tabletteja otetaan joka päivä. Ipreziv otetaan suun kautta. Niele tabletti runsaan vesimäärän kanssa. Ipreziv voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan.

- Tavanomainen aloitusannos on 40 mg kerran päivässä. Lääkäri saattaa suurentaa annoksen enintään 80 mg:aan kerran päivässä, verenpaineessa todetusta vaikutuksesta riippuen.
- Hyvin iäkkäille potilaille (75-vuotiaille ja sitä vanhemmille) lääkäri saattaa suositella pienempää 20 mg:n aloitusannosta kerran päivässä otettuna.
- Jos sinulla on lievä tai keskivaikea maksasairaus, lääkäri saattaa suositella pienempää 20 mg:n aloitusannosta kerran päivässä otettuna.
- Jos potilaalla on esimerkiksi oksentelun, ripulin tai nesteenpoistolääkkeiden aiheuttama nestevaje, lääkäri saattaa suositella pienempää 20 mg:n aloitusannosta kerran päivässä otettuna.
- Jos sinulla on muita samanaikaisia sairauksia, kuten vaikea munuaissairaus tai sydämen vajaatoiminta, lääkärin määrää sinulle sopivan aloitusannoksen.

Verenpaineen lasku voidaan havaita 2 viikon kuluessa hoidon aloittamisesta ja täysi teho saavutetaan 4 viikon kuluessa.

Jos otat enemmän Ipreziv-tabletteja kuin sinun pitäisi

Jos otat liian monta tablettia tai jos joku muu ottaa lääkettäsi, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin. Jos otat lääkettä enemmän kuin sinun pitäisi, sinulla saattaa esiintyä heikotusta tai huimausta.

Jos unohtat ottaa Ipreziv-tabletteja

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen. Ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan.

Jos lopetat Ipreziv-tablettien käytön

Jos lopetat Ipreziv-tablettien ottamisen, verenpaineesi saattaa nousta uudelleen. Älä siis lopeta Iprezivin käyttöä ennen kuin olet keskustellut lääkärin kanssa muista hoitovaihtoehdoista.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, Ipreziv-tabletitkin voivat aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

LOPETA Ipreziv-tablettien ottaminen ja hakeudu heti lääkäriin, jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista allergisista reaktioista, joita esiintyy harvoin (harvemmin kuin 1 potilaalla 1000:sta):

- hengitys- tai nielemisvaikeuksia tai kasvojen, huulten, kielen ja/tai kurkun turvotusta (angioedeema)
- ihon kutinaa, johon liittyy koholla olevia kyhmyjä iholla.

Muita mahdollisia haittavaikutuksia ovat:

Yleiset haittavaikutukset, joita esiintyy harvemmin kuin 1 potilaalla 10:stä:

- huimaus
- ripuli
- suurentunut veren kreatiinikinaasipitoisuus (viittaa lihasvaurioon).

Melko harvinaiset haittavaikutukset, joita esiintyy harvemmin kuin 1 potilaalla 100:sta:

- matala verenpaine, joka saattaa aiheuttaa heikotusta tai huimausta
- väsymyksen tunne
- käsien, nilkkojen tai jalkaterien turvotus (perifeerinen edeema)
- ihottuma ja kutina
- pahoinvointi
- lihaskouristukset
- suurentunut kreatiniinipitoisuus veren seerumissa (munuaisten toimintaa ilmaiseva arvo)
- suurentunut veren virtsahappopitoisuus (munuaisten toimintaa ilmaiseva arvo).

Harvinaiset haittavaikutukset, joita esiintyy harvemmin kuin 1 potilaalla 1000:sta:

- verikoetulosten muutokset, kuten valkuaisaineen (hemoglobiinin) määrän väheneminen veren punasoluissa.

Kun Iprezivia käytetään yhdessä klooritalidonin (nesteenoistolääke) kanssa, munuaisten toimintaa ilmaisevien tiettyjen kemiallisten aineiden (kuten kreatiniinin) määrän lisääntymistä veressä havaitaan yleisesti (harvemmin kuin 1 potilaalla 10:stä), matala verenpaine on myös yleistä.

Käsien, nilkkojen tai jalkaterien turvotus on yleisempää (harvemmin kuin 1 potilaalla 10:stä), kun Ipreziv-tabletteja otetaan yhdessä amlodipiinin (hypertension hoitoon käytetty kalsiuminestäjä) kanssa kuin jos Iprezivia käytetään yksinään (harvemmin kuin 1 potilaalla 100:sta). Tämän vaikutuksen esiintymistiheys on suurin silloin, kun amlodipiinia käytetään yksinään.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta*. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. IPREZIV-TABLETTIEN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä Ipreziv-tabletteja ulkopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt.viim.) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä Ipreziv-tabletit alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle. Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. PAKKAUKSEN SISÄLTÖ JA MUUTA TIETOA

Mitä Ipreziv sisältää

- **Vaikuttava aine** on joko 20 mg, 40 mg tai 80 mg atsilsartaanimedoksomiilia (kaliumsuolana)
- **Muut aineet** ovat mannitoli, fumaarihappo, natriumhydroksidi, hydroksiopropyyliselluloosa, kroskarmelloosinatrium, mikrokiteinen selluloosa ja magnesiumstearaatti.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Ipreziv-tabletit ovat valkoisia, pyöreitä tabletteja, joiden toiselle puolelle on kaiverrettu ”ASL” ja vastakkaiselle puolelle joko ”20”, ”40” tai ”80”.

Tabletit on pakattu läpipainopakkauksiin ja jokaisessa läpipainopakkauksessa on joko 14 tai 15 tablettia kartonkirasiaan pakattuna:

- 20 mg:n tabletteja: 14, 28, 30, 56, 90 tai 98 tablettia
- 40 mg:n tabletteja: 14, 28, 30, 56, 90 tai 98 tablettia
- 80 mg:n tabletteja: 14, 28, 30, 56, 90 tai 98 tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija:

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

Valmistaja:

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Slovenska 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

Tämä pakkausseloste on hyväksytty viimeksi {KK/VVVV}

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu>