

VIÐAUKI I

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Ipreziv 20 mg töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 20 mg azilsartanmedoxomil (sem kalíum).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Tafla.

Hvítar til nærri því hvítar kringlóttar töflur, 6,0 mm í þvermál, með áleturummi „ASL“ á annarri hliðinni og „20“ á hinni hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Ipreziv er ætlað til meðferðar við háþrýstingi hjá fullorðnum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlagður upphafsskammtur er 40 mg einu sinni á sólarhring. Hjá sjúklingum sem ekki næst fullnægjandi stjórn á blóðþrýstingi með lægri skammti, má auka skammtinn í að hámarki 80 mg einu sinni á sólarhring.

Blóðþrýstingslækkandi verkun næst að mestu innan 2 vikna frá því meðferð hefst og hámarksverkun innan 4 vikna.

Ef ekki næst nægilega góð stjórn á blóðþrýstingi með Ipreziv einu sér er hægt að ná frekari lækkun á blóðþrýstingi með því að gefa Ipreziv ásamt öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum, þ.m.t. þvagræsilyfjum (eins og klórtalidóni og hýdróklórtíazíði) og kalsíumgangalokum (sjá kafla 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir (65 ára og eldri)

Ekki þarf að aðlaga upphafsskammt handa öldruðum sjúklingum (sjá kafla 5.2), þó íhuga megi 20 mg upphafsskammt hjá háöldruðum sjúklingum (≥ 75 ára), sem geta átt blóðþrýstingsfall á hættu.

Skert nýrnastarfsemi

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með háþrýsting og alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi og nýrnasjúkdóm á lokastigi þar sem engin reynsla er af notkun Ipreziv hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Blóðskilun fjarlægir ekki azilsartan úr blóðrásinni.

Ekki þarf að aðlaga skammta handa sjúklingum með væga eða miðlungi alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi.

Skert lifrarstarfsemi

Ipreziv hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi og því er notkun þess ekki ráðlögð hjá þessum hópi sjúklinga (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Þar sem reynsla af notkun Ipreziv hjá sjúklingum með væga til miðlungi alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi er takmörkuð er nákvæmt eftirlit ráðlagt og íhuga skal að gefa 20 mg sem upphafsskammt (sjá kafla 5.2).

Skert blóðrúmmál

Hjá sjúklingum sem hugsanlega eru með skert blóðrúmmál eða saltaskort (t.d. sjúklingar með uppköst, niðurgang eða sem taka stóra skammta af þvagræsilyfjum) skal hefja meðferð með Ipreziv undir nákvæmu eftirliti og íhuga má notkun 20 mg upphafsskammts (sjá kafla 4.4).

Hjartabilun

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með háþrýsting og hjartabilun þar sem engin reynsla er af notkun Ipreziv hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar af svörtum kynstofni

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum af svörtum kynstofni þó komið hafi í ljós að blóðþrýstingur lækkar minna hjá sjúklingum af svörtum kynstofni samanborið við sjúklinga sem ekki eru af svörtum kynstofni (sjá kafla 5.1). Þetta á almennt við um aðra angíótensín II (AT_1) viðtakablokka og ACE-hemla. Þar af leiðandi gæti oftari verið þörf á hækkun skammta af Ipreziv og samhliða meðferð til að ná stjórn á blóðþrýsting hjá sjúklingum af svörtum kynstofni.

Börn

Öryggi og verkun hjá börnum og unglíngum 0 til < 18 ára hafa ekki verið staðfest.

Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Ipreziv er til inntöku og má taka með eða án matar (sjá kafla 5.2).

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna.
- Annar og síðasti þriðjungur meðgöngu (sjá kafla 4.4 og 4.6).
- Ekki má nota Ipreziv samhliða lyfjum sem innihalda aliskiren hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi ($GFR < 60 \text{ ml/mín./1,73 m}^2$) (sjá kafla 4.5 og 5.1).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Virkað renín-angíótensín-aldósterónkerfi

Hjá sjúklingum þar sem æðaspenna (vascular tone) og nýrnastarfsemi er aðallega háð virkni renín-angíótensín-aldósterónkerfisins (t.d. sjúklingum með hjartabilun, alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi eða nýrnaslagæðarþrengsli), hefur meðferð með öðrum lyfjum, sem hafa áhrif á þetta kerfi, þ.m.t. ACE-hemlum og angíótensín II viðtakablokkum, verið tengd bráðri blóðþrýstingslækkun, blóðnituraukningu, þvaggþurrð eða mjög sjaldan bráðri nýrnabilun. Ekki er hægt að útiloka að Ipreziv geti hugsanlega valdið svipuðum áhrifum.

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með háþrýsting og alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi, hjartabilun eða nýrnaslagæðarþrengsli, þar sem engin reynsla er af notkun Ipreziv hjá þessum sjúklingum. (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Veruleg lækun blóðþrýstings hjá sjúklingum með hjartakvilla af völdum blóðþurrðar (ischaemic cardiopathy) eða æðasjúkdóms í heila vegna blóðþurrðar (ischaemic cerebrovascular disease) getur valdið hjartadrepi eða heilablóðfalli.

Tvöföld hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkerfinu (RAAS)

Vísbendingar eru um að samhliðanotkun ACE hemla, angíótensín II viðtakablokka eða aliskirens auki hættu á blóðþrýstingslækkun, blóðkalíumhækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun). Tvöföld hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkerfinu með samsettri meðferð með ACE hemlum, angíótensín II viðtakablokkum eða aliskireni er þess vegna ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5 og 5.1).

Ef meðferð sem tvöfaldar hömlun er talin bráðnaudsynleg skal hún einungis fara fram undir eftirliti sérfræðings og með tíðu eftirliti með nýrnastarfsemi, blóðsöltum og blóðþrýstingi.

Ekki skal nota ACE-hemla og angíótensín II viðtakablokka samhliða hjá sjúklingum með nýrnakvilla vegna sykursýki.

Nýrnaígræðsla

Engin reynsla er af notkun Ipreziv handa sjúklingum sem nýlega hafa gengist undir nýrnaígræðslu.

Skert lifrarstarfsemi

Ipreziv hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi og því er notkun lyfsins hjá þessum hópi sjúklinga ekki ráðlögð (sjá kafla 4.2 og 5.2)

Lágþrýstingur hjá sjúklingum með vökva- og/eða saltaskort

Hjá sjúklingum með greinilegan vökva- og/eða saltaskort (t.d. sjúklingum með uppköst, niðurgang eða sem taka inn stóra skammta af þvagræsilyfjum) getur lágþrýstingur með einkennum komið fram eftir að meðferð með Ipreziv er hafin. Leiðréttu skal vökvaþurrð áður en Ipreziv er gefið eða hefja meðferð undir nánu eftirliti læknis og íhuga má 20 mg upphafsskammt.

Frumkomið aldósterónheilkenni

Yfirleitt svara sjúklingar með frumkomið aldósterónheilkenni ekki blóðþrýstingslækkandi meðferð með lyfjum sem hindra renín-angíótensín-aldósterónkerfið. Því er notkun Ipreziv hjá þessum sjúklingum ekki ráðlögð.

Blóðkalíumhækkun

Samkvæmt reynslu af notkun annarra lyfja sem hafa áhrif á renín-angíótensín-aldósterónkerfið getur samhliða notkun Ipreziv og kalíumsparandi þvagræsilyfja, kalíumuppbótar, saltlíkis sem inniheldur kalíum eða annarra lyfja sem geta aukið kalíumbéttni (t.d. heparín), valdið hækkun á kalíum í sermi hjá sjúklingum með háþrýsting (sjá kafla 4.5). Hjá öldruðum, sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, sjúklingum með sykursýki og/eða sjúklingum með aðra samhliða sjúkdóma er aukin hættu á blóðkalíumhækkun, sem getur verið lífshættuleg. Mæla skal kalíum eftir því sem við á.

Ósæðar- og míturlokuþrengsli, hjartavöðvakvilli með útstreymishindrun (obstructive hypertrophic cardiomyopathy)

Gæta þarf sérstakrar varúðar hjá sjúklingum með ósæðar- eða míturlokuþrengsli eða hjartavöðvakvilla með útstreymishindrun.

Meðganga

Ekki skal hefja meðferð með angíótensín II viðtakablokkum á meðgöngu. Sjúklingar sem ráðgera að verða barnshafandi skulu skipta yfir í aðra blóðþrýstingslækkandi meðferð þar sem sýnt hefur verið fram á öryggi á meðgöngu, nema nauðsynlegt sé talið að halda áfram meðferð með angíótensín II viðtakablokkum. Þegar þungun hefur verið staðfest skal tafarlaust hætta meðferð með angíótensín II

viðtakablokkum og hefja meðferð með öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum ef það á við (sjá kafla 4.3 og 4.6).

Lítíum

Eins og við á um aðra angíótensín II viðtakablokka er ekki mælt með samhliða notkun lítíums og Ipreziv (sjá kafla 4.5)

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Samhliða notkun ekki ráðlögð

Lítíum

Greint hefur verið frá afturkræfum hækkunum á litíumþéttni í sermi og eiturverkunum við samhliða notkun lítíums og ACE-hemla. Svipuð áhrif geta komið fram vegna angíótensín II viðtakablokka. Vegna skorts á reynslu af samhliða notkun á azilsartanmedoxomils og lítíums er samhliða notkun þessara efna ekki ráðlögð. Ef nauðsynlegt er talið að nota þau samhliða er náið eftirliti með litíumþéttni í sermi ráðlagt.

Samhliða notkun sem krefst varúðar

Bólgueyðandi gigtarlyf (NSAIDs), þ.m.t. sértækir COX-2 hemlar, asetýlsalicýlsýra > 3 g/dag) og ósértæk bólgueyðandi gigtarlyf

Við samhliða notkun angíótensín II viðtakablokka og bólgueyðandi gigtarlyfja (t.d. sértækra COX-2 hemla, asetýlsalicýlsýru (> 3 g/dag) og ósértækra bólgueyðandi gigtarlyfja, geta blóðþrýstingslækkandi áhrif dvínað. Þar að auki getur samhliða notkun á angíótensín II viðtakablokkum og bólgueyðandi gigtarlyfjum valdið aukinni hættu á versnandi nýrnastarfsemi og hækkun á kalíum í sermi. Því eru viðeigandi vökvagjöf og eftirlit með nýrnastarfsemi við upphaf meðferðar ráðlögð.

Kalíumsparandi þvagræsilyf, kalíumuppbót, saltlíki sem inniheldur kalíum og önnur lyf sem geta hækkað kalíumþéttni í sermi

Samhliða notkun kalíumsparandi þvagræsilyfja, kalíumuppbótar, saltlíkis sem inniheldur kalíum, eða annarra lyfja (t.d. heparíns) getur hækkað kalíumþéttni. Mæla skal kalíum í sermi eftir því sem við á (sjá kafla 4.4).

Viðbótarupplýsingar

Upplýsingar úr klínískri rannsókn hafa sýnt að tvöföld hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkerfinu með samsettri meðferð með ACE hemlum, angíótensín II viðtakablokkum eða aliskireni tengist hærri tíðni aukaverkana eins og blóðþrýstingslækkun, blóðkalíumhækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun) samanborið við notkun á einu lyfi sem hamlar renín-angíótensín-aldósterónkerfinu (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

Engar klínískt mikilvægar milliverkanir hafa komið fram í rannsóknum á azilsartanmedoxomili eða azilsartani samhliða amlódipíni, sýrubindandi lyfjum, klórtalidóni, digoxíni, flúkónazóli, glýbúríði, ketókónazóli, metformíni og warfaríni.

Azilsartanmedoxomil er vatnsrofið hratt í virka hlutann azilsartan af esterösum í meltingarvegi og/eða meðan á frásogi stendur (kafla 5.2). *In vitro* rannsóknir benda til að milliverkanir vegna hindrunar esterasa séu ólíklegar.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Ekki er mælt með notkun á angíótensín II viðtakablokka á fyrsta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.4). Ekki má nota angíótensín II viðtakablokka á öðrum og þriðja þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Ipreziv á meðgöngu. Dýrarrannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Faraldsfræðileg gögn um hættuna á vansköpun af völdum ACE-hemla á fyrsta þriðjungi meðgöngu eru ekki fullnægjandi, hins vegar er ekki hægt að útiloka lítilla aukna áhættu. Engin faraldsfræðileg gögn eru til um áhættu við notkun angíótensín II viðtakablokka, en búast má við að hún sé svipuð fyrir þennan lyfjaflokk. Sjúklingar sem ráðgera að verða barnshafandi skulu skipta yfir í aðra blóðþrýstingslækkandi meðferð þar sem sýnt hefur verið fram á öryggi á meðgöngu, nema nauðsynlegt sé talið að halda áfram meðferð með angíótensín II viðtakablokkum. Þegar þungun hefur verið staðfest skal tafarlaust hætta meðferð með angíótensín II viðtakablokkum og hefja meðferð með öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum ef það á við.

Vitað er að notkun angíótensín II viðtakablokka á öðrum og þriðja þriðjungi meðgöngu hefur skaðleg áhrif á fóstur (skert starfsemi nýrna, legvatnsbrestur, skert beinmyndun höfuðkúpu) og skaðleg áhrif á nýbura (nýrnabilun, lágþrýstingur, blóðkalíumhækkun) (sjá kafla 5.3 Forklínískar upplýsingar).

Mælt er með ómskoðun nýrna og höfuðkúpu ef angíótensín II viðtakablokkar hafa verið notaðir frá öðrum þriðjungi meðgöngu.

Fylgjast skal vel með hvort lágþrýstingur komi fram hjá ungbörnum mæðra sem notað hafa angíótensín II viðtakablokka (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Brjóstagjöf

Þar sem engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Ipreziv meðan á brjóstagjöf stendur er ekki mælt með notkun Ipreziv hjá konum sem hafa barn á brjósti. Ákjósanlegra er að veita lyfjameðferð þar sem nánari upplýsingar liggja fyrir varðandi öryggi notkunar meðan á brjóstagjöf stendur, sérstaklega þegar um nýbura eða fyrirbura er að ræða.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif Ipreziv á frjósemi manna. Samkvæmt forklínískum rannsóknum virðist azilsartan hvorki hafa áhrif á frjósemi hjá karl- eða kvenrottum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Á grundvelli lyfhrifa azilsartanmedoxomils er búist við að það hafi óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Hins vegar skal við notkun allra blóðþrýstingslækkandi lyfja hafa í huga að stöku sinnum geta sundl og þreyta komið fram.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um aukaverkanir

Ipreziv í 20, 40 eða 80 mg skömmtun hefur verið rannsakað með tilliti til öryggis í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum við meðferð í allt að 56 vikur. Í þessum klínísku rannsóknum kom fram að aukaverkanir í tengslum við meðferð með Ipreziv voru að mestu vægar eða miðlungi alvarlegar, og heildartíðni var svipuð og við meðferð með lyfleysu. Algengasta aukaverkunin var sundl. Kyn, aldur eða kynstofn höfðu ekki áhrif á tíðni aukaverkana Ipreziv.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir byggðar á safni upplýsingar (40 og 80 mg skammtar) eru skráðar hér á eftir samkvæmt líffæraflokkum og völdum skilgreiningum (preferred terms). Þeim er raðað samkvæmt tíðni á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$, $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), þ.m.t. einstök tilvik. Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Greint var frá svipaðri tíðni aukaverkana vegna 20 mg skammts af Ipreziv og vegna 40 mg og 80 mg skammta í einni rannsókn með samanburði við lyfleysu.

Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkun
Taugakerfi	Algengar	Sundl
Æðar	Sjaldgæfar	Lágþrýstingur
Meltingarfæri	Algengar Sjaldgæfar	Niðurgangur Ógleði
Húð og undirhúð	Sjaldgæfar Mjög sjaldgæfar	Útbrot, kláði Ofsabjúgur
Stoðkerfi og stoðvefur	Sjaldgæfar	Vöðvakrampar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Sjaldgæfar	Þreyta Bjúgur í útlimum
Rannsóknaniðurstöður	Algengar Sjaldgæfar	Hækkun kreatíníní í blóði Hækkun kreatíníns í blóði Hækkun þvagsýru í blóði þvagsýrudreyri

Lýsing á völdum aukaverkunum

Þegar Ipreziv var gefið samhliða klórtalidóni jókst tíðni hækkunar á kreatíníni í blóði og lágþrýstings úr sjaldgæfum í algengar.

Þegar Ipreziv var gefið samhliða amlóðípíni hækkaði tíðni bjúgs í útlimum úr sjaldgæfum í algengar, en var lægri en hjá amlóðípíni einu sér.

Rannsóknaniðurstöður

Kreatínín í sermi

Tíðni hækkunar á kreatíníni í sermi í kjölfar meðferðar með Ipreziv var svipuð og með lyfleysu í slembuðum rannsóknum á einlyfjameðferð með samanburði við lyfleysu. Þegar Ipreziv var gefið samhliða þvagræsilyfjum, t.d. klórtalidóni, jókst tíðni hækkunar á kreatíníni, sem einnig á við um aðra angiótensín II viðtakablokka og ACE-hemla. Hækkunar á kreatíníni í sermi við gjöf Ipreziv samhliða þvagræsilyfjum var tengd meiri lækkunum á blóðþrýstingi en við gjöf eins lyfs. Margar af þessum hækkunum voru skammvinnar eða jukust ekki hjá einstaklingunum við áframhaldandi meðferð. Í flestum tilvikum voru þær hækkunar sem ekki höfðu gengið til baka meðan á meðferð stóð afturkræfar og kreatínínigildi hjá flestum einstaklingum náðu aftur upphafsgildum, alveg eða því sem næst.

Þvagsýra

Litlar meðalhækkunar á þvagsýru í sermi komu fram með Ipreziv (10,8 míkromól/l) samanborið við lyfleysu (4,3 míkromól/l).

Blóðrauði og blóðkornahlutfall

Væg lækkun á blóðrauða og blóðkornahlutfalli (meðallækkun um annars vegar u.þ.b. 3 g/l og hins vegar 1 rúmmálsprósentu) kom fram í rannsóknum á einlyfjameðferð með samanburði við lyfleysu. Þessi áhrif koma einnig fram með öðrum hemlum renín-angiótensín-aldósterónkerfisins.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Einkenni

Með hliðsjón af lyfjafræðilegum áhrifum lyfsins má gera ráð fyrir að helstu einkenni ofskömmtnunar séu lágþrýstingur með einkennum og sundl. Í klínískum samanburðarrannsóknum á heilbrigðum einstaklingum var Ipreziv gefið einu sinni á dag í allt að 320 mg skömmtnum í 7 daga og þoldist vel.

Meðferð

Ef lágþrýstingur með einkennum kemur fram skal hefja stuðningsmeðferð og fylgjast með lífsmörkum.

Ekki er hægt að fjarlægja azilsartan með himnuskiiljun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Angíótensín II blokkar, óblandaðir
ATC flokkur: C09CA09

Verkunarháttur og lyfhrif

Azilsartanmedoxomil er virkt forlyf til inntöku sem umbreytist hratt í virka efnið, azilsartan, sem hemur virkni angíótensíns II á sértækan hátt með því að hindra bindingu þess við AT₁ viðtaka í mörgum vefjum (sjá kafla 5.2). Angíótensín II er helsta þrýstingsvaldandi efnið í renín-angíótensín-aldósterónkerfinu og eru helstu áhrif þess aðasamdráttur, örvun nýmyndunar og losunar aldósteróns, hjartaörvun og endurupptaka natríums í nýrum.

Hindrun á AT₁ viðtaka kemur í veg fyrir neikvæða afturvirkni angíótensíns II á seytingu reníns, en afleidd aukning á renínvirkni í plasma og þéttni angíótensíns II koma ekki í veg fyrir blóðþrýstingslækkandi verkun azilsartans.

Háþrýstingur

Í sjö tvíblindum samanburðarrannsóknum var alls 5.941 sjúklingur rannsakaður (3.672 fengu Ipreziv, 801 fékk lyfleysu og 1.468 fengu virkt samanburðarlyf). 51% sjúklinganna voru karlmenn og 26% voru 65 ára eða eldri (5% ≥ 75 ára); 67% voru af hvítum kynstofni og 19% voru af svörtum kynstofni.

Ipreziv var borið saman við lyfleysu og virk samanburðarlyf í tveimur 6 vikna slembuðum, tvíblindum rannsóknum. Lækkunir á blóðþrýstingi samanborið við lyfleysu miðað við 24 klst. meðalblóðþrýsting samkvæmt mælingum á ferliþrýstingi (ambulatory blood pressure) og lægstu mælingum hjá lækni eru sýndar í töflunni hér fyrir neðan fyrir báðar rannsóknirnar. Þar að auki kom fram mun meiri lækkun á slagbilsþrýstingi við notkun 80 mg skammta af Ipreziv en við notkun hæstu samþykktu skammta af olmesartanmedoxomili og valsartani.

	Lyfleysa	Ipreziv 20 mg	Ipreziv 40 mg#	Ipreziv 80 mg#	OLM-M 40 mg#	Valsartan 320 mg#
Fyrsti endapunktur: 24-klukkustunda meðalslagbilsprýstingur: Meðalbreyting frá upphafsgildi (LS Mean Change) að viku 6 (mmHg)						
Rannsókn 1						
Breyting frá upphafsgildi	-1,4	-12,2 *	-13,5 *	-14,6 *†	-12,6	-
Rannsókn 2						
Breyting frá upphafsgildi	-0,3	-	-13,4 *	-14,5 *†	-12,0	-10,2
Helsti annar endapunktur: Mæling á slagbilsprýstingi hjá lækni: Meðalbreyting frá upphafsgildi (LS Mean Change) að viku 6 (mmHg) (LOCF)						
Rannsókn 1						
Breyting frá upphafsgildi	-2,1	-14,3 *	-14,5 *	-17,6 *	-14,9	-
Rannsókn 2						
Breyting frá upphafsgildi	-1,8	-	-16,4 *†	-16,7 *†	-13,2	-11,3

OLM-M = olmesartanmedoxomil, LS = aðferð minnstu fertalna (least squares), LOCF = síðustu athugun haldið áfram

* Marktækur munur miðað við lyfleysu við mörk 0,05 innan ramma þrepagreiningarinnar

† Marktækur munur miðað við samanburðarlyf við mörk 0,05 innan ramma þrepagreiningarinnar

Hámarksskammtur í rannsókn 2. Skammtar voru hækkaðar (force titrated) í viku 2, Ipreziv úr 20 í 40 mg og 40 í 80 mg, olmesartanmedoxomil úr 20 í 40 mg og valsartan úr 160 í 320 mg

Í þessum tveimur rannsóknum voru sundl, höfuðvefkur og blóðfituröskun (dyslipidemis) meðal klínískt mikilvægra og algengustu aukaverkana og var tíðni sundls 3,0% fyrir Ipreziv, 3,3% fyrir olmesartanmedoxomil og 1,8% fyrir valsartan, höfuðverks 4,8% fyrir Ipreziv, 5,5% fyrir olmesartanmedoxomil og 7,6% fyrir valsartan og blóðfituröskunar 3,5% fyrir Ipreziv, 2,4% fyrir olmesartanmedoxomil og 1,1% fyrir valsartan.

Í rannsóknum með virku samanburðarlyfi, annað hvort valsartani eða ramipríli, héldust blóðþrýstingslækkandi áhrif Ipreziv við langtímameðferð. Tíðni hósta var lægri með Ipreziv (1,2%) samanborið við ramipríl (8,2%).

Blóðþrýstingslækkandi áhrif Ipreziv komu fram á fyrstu 2 vikum skömmtunar og fullri virkni var náð eftir 4 vikur. Blóðþrýstingslækkandi áhrif Ipreziv héldust einnig þær 24 klst. sem liðu á milli skammta. Hlutföll hámarksáhrifa/hámarksáhrifa (trough-to-peak) fyrir slagbilsprýsting og þanbilsprýsting, leiðrétt miðað við lyfleysu, voru u.þ.b. 80% eða hærri.

Skyndileg hækkun blóðþrýstings (rebound hypertension) kom ekki fram eftir að meðferð með Ipreziv var hætt skyndilega eftir 6 mánaða meðferð.

Enginn heildarmunur á öryggi og verkun kom fram á milli aldraðra sjúklinga og yngri sjúklinga, en ekki er hægt að útiloka meira næmi fyrir blóðþrýstingslækkandi áhrifum hjá sumum öldruðum einstaklingum (sjá kafla 4.2). Eins og á við um aðra angíótensín II viðtakablokka og ACE-hemla voru blóðþrýstingslækkandi áhrif minni hjá sjúklingum af svörtum kynstofni (þýði sem yfirleitt er með lág reníngildi).

Gjöf Ipreziv 40 mg og 80 mg samhliða kalsíumgangaloka (amlódipíni) eða tíazíð þvagræsilyfi (klórtalidóni) leiddi til frekari lækkunar á blóðþrýstingi samanborið við önnur blóðþrýstingslækkandi lyf ein sér. Skammtaháðar aukaverkanir eins og sundl, lágþrýstingur og hækkun á kreatíníni í sermi voru tíðari við samhliða notkun þvagræsilyfja samanborið við Ipreziv eitt sér, á meðan blóðkalíumlækkun var sjaldgæfari samanborið við þvagræsilyf eitt sér.

Gagnleg áhrif Ipreziv hvað varðar dánartíðni, hjarta- og æðasjúkdóma og líffæraskemmdir eru enn ekki þekkt.

Áhrif á endurskautun í hjarta

Ítarleg QT/QTc rannsókn var gerð til að meta hvort Ipreziv geti lengt QT/QTc bilið hjá heilbrigðum einstaklingum. Engin merki voru um lengingu á QT/QTc við 320 mg skammt af Ipreziv.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Ipreziv hjá einum eða fleiri undirhópum barna með háþrýsting (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun hjá börnum).

Viðbótarupplýsingar

Í tveimur stórum slembiröðuðum samanburðarrannsóknum, ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) og VA NEPHRON D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) var samsett meðferð með ACE-hemli og angíótensín II viðtakablokka rannsökuð.

ONTARGET rannsóknin var gerð hjá sjúklingum með sögu um hjarta- og æðasjúkdóm eða sjúkdóm í heilaeðum, eða sykursýki af tegund 2 ásamt vísbendingum um skemmdir í marklíffæri.

VA NEPHRON D rannsóknin var gerð hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og nýrnakvilla vegna sykursýki.

Þessar rannsóknir sýndu engan marktækan ávinning af meðferð hvað varðar nýru og/eða hjarta- og æðakerfi eða dánartíðni en á hinn bóginn kom fram aukin hættu á blóðkalíumhækkun, bráðum nýrnaskaða og/eða lágþrýstingi samanborið við einlyfjameðferð. Vegna líkra lyfhrifa þessara lyfja eiga þessar niðurstöður einnig við aðra ACE hemla og angíótensín II viðtakablokka.

Þess vegna skal ekki nota ACE hemla og angíótensín II viðtakablokka samhliða hjá sjúklingum með nýrnakvilla vegna sykursýki.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) rannsóknin var hönnuð til að kanna ávinning af því að bæta aliskireni við hefðbundna meðferð með ACE hemli eða angíótensín II viðtakablokka hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og langvinnan nýrnasjúkdóm, hjarta- og æðasjúkdóm eða hvort tveggja. Rannsóknin var stöðvuð snemma vegna aukinnar hættu á aukaverkunum. Dauðsfall vegna hjarta- og æðasjúkdóms og heilablóðfall voru algengari hjá hópnum sem fékk aliskiren en hjá hópnum sem fékk lyfleysu og oftast var tilkynnt um aukaverkanir og þær alvarlegu aukaverkanir sem sérstaklega var fylgst með (blóðkalíumhækkun, lágþrýstingur og vanstarfsemi nýrna) hjá hópnum sem fékk aliskiren en hjá hópnum sem fékk lyfleysu.

5.2 Lyfjahvörf

Eftir inntöku er azilsartanmedoxomil vatnsrofið hratt í virka efnið azilsartan í meltingarveginum og/eða við frásog. Samkvæmt *in vitro* rannsóknum tekur karboxýmetýlenbútenólídasí þátt í vatnsrofinu í þörmum og lifur. Esterasar í plasma taka einnig þátt í vatnsrofi azilsartanmedoxomils í azilsartan

Frásög

Áætlað heildaraðgengi azilsartanmedoxomils eftir inntöku, miðað við plasmabéttni azilsartans er u.þ.b. 60%. Eftir inntöku azilsartanmedoxomils næst hámarksplasmabéttni (C_{max}) azilsartans innan 1,5 til 3 klukkustunda. Matur hefur ekki áhrif á aðgengi azilsartans (sjá kafla 4.2).

Dreifing

Dreifingarrúmmál azilsartans er u.þ.b. 16 lítrar. Azilsartan er í miklum mæli bundið plasmapróteinum (> 99%), einkum albúminu í sermi. Próteinbinding er stöðug við plasmabéttni azilsartans vel umfram það þéttibil sem fæst með ráðlögðum skömmtum.

Umbrot

Azilsartan umbrotnar í tvö meginumbrotsefni. Aðalumbrotsefnið í plasma er myndað með O-alkýlsviptingu, sem vísað er til sem umbrotsefni M-II, og hitt umbrotsefnið er myndað með karboxýlsviptingu og vísað til sem umbrotsefni M-I. Altæk útsetning fyrir aðalumbrotsefninu og hinu umbrotsefninu hjá mönnum var annars vegar 50% og hins vegar 1% af útsetningunni fyrir azilsartani. M-I og M-II stuðla ekki að líffræðilegri verkun Ipreziv. Umbrot azilsartan verða aðallega fyrir tilstilli CYP2C9.

Brotthvarf

Eftir inntöku skammts af ^{14}C -merktu azilsartanmedoxomili endurheimtist u.þ.b. 55% af geislavirkninni í hægðum og u.þ.b. 42% í þvagi, en 15% af skammtinum voru skilin út í þvagi sem azilsartan. Helmingunartími brotthvarfs fyrir azilsartan er u.þ.b. 11 klukkustundir og nýrnaúthreinsun er u.þ.b. 2,3 ml/mín. Stöðugri þéttni azilsartans er náð innan 5 daga og engin uppsöfnun í plasma á sér stað við endurtekna skammta einu sinni á dag.

Línulegt samband/ólínulegt samband

Útsetning í réttu hlutfalli við skammta var staðfest fyrir azilsartan þegar skammtar azilsartanmedoxomils, stakir eða endurteknir, voru á bilinu 20 mg til 320 mg.

Lyfjahlvörf hjá sérstökum sjúklingahópum

Börn

Lyfjahlvörf azilsartans hafa ekki verið rannsökuð hjá börnum yngri en 18 ára.

Aldraðir

Ekki er verulegur munur á lyfjahlvörfum azilsartans hjá ungum sjúklingum (á aldursbilinu 18-45 ára) og hjá öldruðum sjúklingum (á aldursbilinu 65-85 ára).

Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi jókst heildarútsetning (AUC) fyrir azilsartani um +30%, um +25% hjá sjúklingum með miðlungi alvarlega skerðingu og +95% hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu. Engin aukning (+5%) kom fram hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem voru í himnuskiljun. Engin klínísk reynsla er þó fyrir hendi hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi (sjá kafla 4.2). Ekki er hægt að fjarlægja azilsartan úr blóðrásinni með blóðskilun.

Skert lifrarstarfsemi

Þegar Ipreziv var gefið sjúklingum með væga (Child-Pugh A) eða miðlungi alvarlega (Child-Pugh B) skerðingu á lifrarstarfsemi í allt að 5 daga leiddi til svolíttillar hækkunar á útsetningu fyrir azilsartani (AUC hækkaði 1,3 til 1,6 sinnum (sjá kafla 4.2)). Ipreziv hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi.

Kyn

Ekki er verulegur munur á lyfjahlvörfum azilsartans hjá körlum og konum. Ekki er nauðsynlegt að aðlaga skammta eftir kyni.

Kynþáttur

Ekki er verulegur munur á lyfjahvörfum azilsartans hjá þýði hvítra og svartra. Ekki er nauðsynlegt að aðlaga skammta eftir kynþætti.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í forklínískum rannsóknum voru azilsartanmedoxomil og M-II, aðalumbrotsefnið í mönnum, rannsökuð með tilliti til eiturverkana eftir endurtekna skammta, eituráhrifa á æxlun, stökkbreytinga og krabbameinsvaldandi áhrifa.

Í rannsóknum á eituráhrifum eftir endurtekna skammta orsökuðu skammtar sem leiddu til sambærilegrar útsetningar og ráðlagðir skammtar, lækun á mælibreytum fyrir rauð blóðkorn, breytingar á nýrum og blóðaflfræði nýrna, sem og hækkun á kreatíníni í sermi hjá dýrum með eðlilegan blóðþrýsting. Þessi áhrif, sem komið var í veg fyrir með gjöf salts til inntöku, hafa ekki klíníska þýðingu við meðferð á háþrýstingi.

Hjá rottum og hundum kom fram aukin renín-virkni í plasma og ofstækkun/ofvöxtur á nálægum frumum við gaukulfrumur (juxtaglomerular cells). Þessar breytingar sem ACE-hemlar og aðrir angíótensín II hemlar valda einnig, virðast ekki hafa klíníska þýðingu.

Azilsartan og M-II fóru yfir fylgju og fundust í fósturum hjá rottum með fangt og voru skilin út í mjólk mjólkandi rotta. Í rannsóknum á eituráhrifum á æxlun komu ekki fram nein áhrif á frjósemi hjá karleða kvendýrum. Ekki eru nein merki um vansköpunarvaldandi áhrif en rannsóknir á dýrum gáfu til kynna hættu á mögulegum áhrifum á afkvæmi eftir fæðingu, t.d. nummi líkamspýngd, vægri seinkun á líkamsproska (seinkun á framtönnum, aðskilnaði úteyra, opnun augna) og aukinni dánartíðni.

Engin merki um stökkbreytingar og litningasundrandi verkun sem skipti máli komu fram í *in vitro* rannsóknum á azilsartani og M-II og engin merki um krabbameinsvaldandi áhrif hjá rottum og músum.

6. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Mannítól (E 421)
Fúmarsýra (E 297)
Natríumhýdroxíð
Hýdroxýprópýlsellulósi (E 463)
Natríumkroskarmellósi
Örkristallaður sellulósi (E 460)
Magnesíumsterat (E 572)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka. Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

6.5 Gerð íláts og innihald

Öskjur sem innihalda álpynnupakkingar með innbyggðu þurrkefni.

Pakkingastærðir:

Eitt þynnuspjald inniheldur annaðhvort 14 eða 15 töflur.

14, 28, 30, 56, 90 eða 98 töflur.

Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danmörku

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

7. desember 2011

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Ipreziv 40 mg töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 40 mg azilsartanmedoxomil (sem kalíum).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Tafla.

Hvítar til nærri því hvítar kringlóttar töflur, 7,6 mm í þvermál, með áleturummi „ASL“ á annarri hliðinni og „40“ á hinn hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Ipreziv er ætlað til meðferðar við háþrýstingi hjá fullorðnum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlagður upphafsskammtur er 40 mg einu sinni á sólarhring. Hjá sjúklingum sem ekki næst fullnægjandi stjórn á blóðþrýstingi með lægri skammti, má auka skammtinn í að hámarki 80 mg einu sinni á sólarhring.

Blóðþrýstingslækkandi verkun næst að mestu innan 2 vikna frá því meðferð hefst og hámarksverkun innan 4 vikna.

Ef ekki næst nægilega góð stjórn á blóðþrýstingi með Ipreziv einu sér er hægt að ná frekari lækkun á blóðþrýstingi með því að gefa Ipreziv ásamt öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum, þ.m.t. þvagræsilyfjum (eins og klórtalidóni og hýdróklórtíazíði) og kalsíumgangalokum (sjá kafla 4.3,4.4, 4.5 og 5.1).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir (65 ára og eldri)

Ekki þarf að aðlaga upphafsskammt handa öldruðum sjúklingum (sjá kafla 5.2), þó íhuga megi 20 mg upphafsskammt hjá háöldruðum sjúklingum (≥ 75 ára), sem geta átt blóðþrýstingsfall á hættu.

Skert nýrnastarfsemi

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með háþrýsting og alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi og nýrnasjúkdóm á lokastigi þar sem engin reynsla er af notkun Ipreziv hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Blóðskilun fjarlægir ekki azilsartan úr blóðrásinni.

Ekki þarf að aðlaga skammta handa sjúklingum með væga eða miðlungi alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi.

Skert lifrarstarfsemi

Ipreziv hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi og því er notkun þess ekki ráðlögð hjá þessum hópi sjúklinga (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Þar sem reynsla af notkun Ipreziv hjá sjúklingum með væga til miðlungi alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi er takmörkuð er nákvæmt eftirlit ráðlagt og íhuga skal að gefa 20 mg sem upphafsskammt (sjá kafla 5.2).

Skert blóðrúmmál

Hjá sjúklingum sem hugsanlega eru með skert blóðrúmmál eða saltaskort (t.d. sjúklingar með uppköst, niðurgang eða sem taka stóra skammta af þvagræsilyfjum) skal hefja meðferð með Ipreziv undir nákvæmu eftirliti og íhuga má notkun 20 mg upphafsskammts (sjá kafla 4.4).

Hjartabilun

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með háþrýsting og hjartabilun þar sem engin reynsla er af notkun Ipreziv hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar af svörtum kynstofni

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum af svörtum kynstofni þó komið hafi í ljós að blóðþrýstingur lækkar minna hjá sjúklingum af svörtum kynstofni samanborið við sjúklinga sem ekki eru af svörtum kynstofni (sjá kafla 5.1). Þetta á almennt við um aðra angíótensín II (AT₁) viðtakablokka og ACE-hemla. Þar af leiðandi gæti oftari verið þörf á hækkan skammta af Ipreziv og samhliða meðferð til að ná stjórn á blóðþrýsting hjá sjúklingum af svörtum kynstofni.

Börn

Öryggi og verkun hjá börnum og unglingum 0 til < 18 ára hafa ekki verið staðfest.

Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Ipreziv er til inntöku og má taka með eða án matar (sjá kafla 5.2).

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna.
- Annar og síðasti þriðjungur meðgöngu (sjá kafla 4.4 og 4.6).
- Ekki má nota Ipreziv samhliða lyfjum sem innihalda aliskiren hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR < 60 ml/mín./1,73 m²) (sjá kafla 4.5 og 5.1).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Virkað renín-angíótensín-aldósterónkerfi

Hjá sjúklingum þar sem æðaspenna (vascular tone) og nýrnastarfsemi er aðallega háð virkni renín-angíótensín-aldósterónkerfisins (t.d. sjúklingum með hjartabilun, alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi eða nýrnaslagæðarþengsli), hefur meðferð með öðrum lyfjum, sem hafa áhrif á þetta kerfi, þ.m.t. ACE-hemlum og angíótensín II viðtakablokkum, verið tengd bráðri blóðþrýstingslækkun, blóðnituraukningu, þvaggþurrð eða mjög sjaldan bráðri nýrnabilun. Ekki er hægt að útiloka að Ipreziv geti hugsanlega valdið svipuðum áhrifum.

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með háþrýsting og alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi, hjartabilun eða nýrnaslagæðarþrengsli, þar sem engin reynsla er af notkun Ipreziv hjá þessum sjúklingum. (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Veruleg lækun blóðþrýstings hjá sjúklingum með hjartakvilla af völdum blóðþurrðar (ischaemic cardiopathy) eða æðasjúkdóms í heila vegna blóðþurrðar (ischaemic cerebrovascular disease) getur valdið hjartadrepi eða heilablóðfalli.

Tvöföld hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkerfinu (RAAS)

Vísbendingar eru um að samhliðanotkun ACE hemla, angíótensín II viðtakablokka eða aliskirens auki hættu á blóðþrýstingslækkun, blóðkalíumhækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun). Tvöföld hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkerfinu með samsettri meðferð með ACE hemlum, angíótensín II viðtakablokkum eða aliskireni er þess vegna ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5 og 5.1).

Ef meðferð sem tvöfaldar hömlun er talin bráðnauðsynleg skal hún einungis fara fram undir eftirliti sérfræðings og með tíðu eftirliti með nýrnastarfsemi, blóðsöltum og blóðþrýstingi.

Ekki skal nota ACE-hemla og angíótensín II viðtakablokka samhliða hjá sjúklingum með nýrnakvilla vegna sykursýki.

Nýrnaígræðsla

Engin reynsla er af notkun Ipreziv handa sjúklingum sem nýlega hafa gengist undir nýrnaígræðslu.

Skert lifrarstarfsemi

Ipreziv hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi og því er notkun lyfsins hjá þessum hópi sjúklinga ekki ráðlögð (sjá kafla 4.2 og 5.2)

Lágþrýstingur hjá sjúklingum með vökva- og/eða saltaskort

Hjá sjúklingum með greinilegan vökva- og/eða saltaskort (t.d. sjúklingum með uppköst, niðurgang eða sem taka inn stóra skammta af þvagræsilyfjum) getur lágþrýstingur með einkennum komið fram eftir að meðferð með Ipreziv er hafin. Leiðréttu skal vökvaþurrð áður en Ipreziv er gefið eða hefja meðferð undir nánu eftirliti læknis og íhuga má 20 mg upphafsskammt.

Frumkomið aldósterónheilkenni

Yfirleitt svara sjúklingar með frumkomið aldósterónheilkenni ekki blóðþrýstingslækkandi meðferð með lyfjum sem hindra renín-angíótensín-aldósterónkerfið. Því er notkun Ipreziv hjá þessum sjúklingum ekki ráðlögð.

Blóðkalíumhækkun

Samkvæmt reynslu af notkun annarra lyfja sem hafa áhrif á renín-angíótensín-aldósterónkerfið getur samhliða notkun Ipreziv og kalíumsparandi þvagræsilyfja, kalíumuppbótar, saltlíkis sem inniheldur kalíum eða annarra lyfja sem geta aukið kalíumbéttni (t.d. heparín), valdið hækkun á kalíum í sermi hjá sjúklingum með háþrýsting (sjá kafla 4.5). Hjá öldruðum, sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, sjúklingum með sykursýki og/eða sjúklingum með aðra samhliða sjúkdóma er aukin hættu á blóðkalíumhækkun, sem getur verið lífshættuleg. Mæla skal kalíum eftir því sem við á.

Ósæðar- og míturlokubrengsli, hjartavöðvakvilli með útstreymishindrun (obstructive hypertrophic cardiomyopathy)

Gæta þarf sérstakrar varúðar hjá sjúklingum með ósæðar- eða míturlokubrengsli eða hjartavöðvakvilla með útstreymishindrun.

Meðganga

Ekki skal hefja meðferð með angíótensín II viðtakablokkum á meðgöngu. Sjúklingar sem ráðgera að verða barnshafandi skulu skipta yfir í aðra blóðþrýstingslækkandi meðferð þar sem sýnt hefur verið fram á öryggi á meðgöngu, nema nauðsynlegt sé talið að halda áfram meðferð með angíótensín II viðtakablokkum. Þegar þungun hefur verið staðfest skal tafarlaust hætta meðferð með angíótensín II

viðtakablokkum og hefja meðferð með öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum ef það á við (sjá kafla 4.3 og 4.6).

Lítíum

Eins og við á um aðra angíótensín II viðtakablokka er ekki mælt með samhliða notkun lítíums og Ipreziv (sjá kafla 4.5)

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Samhliða notkun ekki ráðlögð

Lítíum

Greint hefur verið frá afturkræfum hækkunum á litíumþéttni í sermi og eiturverkunum við samhliða notkun lítíums og ACE-hemla. Svipuð áhrif geta komið fram vegna angíótensín II viðtakablokka. Vegna skorts á reynslu af samhliða notkun á azilsartanmedoxomils og lítíums er samhliða notkun þessara efna ekki ráðlögð. Ef nauðsynlegt er talið að nota þau samhliða er náið eftirliti með litíumþéttni í sermi ráðlagt.

Samhliða notkun sem krefst varúðar

Bólgueyðandi gigtarlyf (NSAIDs), þ.m.t. sértækir COX-2 hemlar, asetýlsalicýlsýra > 3 g/dag) og ósértæk bólgueyðandi gigtarlyf

Við samhliða notkun angíótensín II viðtakablokka og bólgueyðandi gigtarlyfja (t.d. sértækra COX-2 hemla, asetýlsalicýlsýru (> 3 g/dag) og ósértækra bólgueyðandi gigtarlyfja, geta blóðþrýstingslækkandi áhrif dvínað. Þar að auki getur samhliða notkun á angíótensín II viðtakablokkum og bólgueyðandi gigtarlyfjum valdið aukinni hættu á versnandi nýrnastarfsemi og hækkun á kalíum í sermi. Því eru viðeigandi vökvagjöf og eftirlit með nýrnastarfsemi við upphaf meðferðar ráðlögð.

Kalíumsparandi þvagræsilyf, kalíumuppbót, saltkís sem inniheldur kalíum og önnur lyf sem geta hækkað kalíumþéttni í sermi

Samhliða notkun kalíumsparandi þvagræsilyfja, kalíumuppbótar, saltkís sem inniheldur kalíum, eða annarra lyfja (t.d. heparíns) getur hækkað kalíumþéttni. Mæla skal kalíum í sermi eftir því sem við á (sjá kafla 4.4).

Viðbótarupplýsingar

Upplýsingar úr klínískri rannsókn hafa sýnt að tvöföld hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkerfinu með samsettri meðferð með ACE hemlum, angíótensín II viðtakablokkum eða aliskireni tengist hærri tíðni aukaverkana eins og blóðþrýstingslækkun, blóðkalíumhækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun) samanborið við notkun á einu lyfi sem hamlar renín-angíótensín-aldósterónkerfinu (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

Engar klínískt mikilvægar milliverkanir hafa komið fram í rannsóknum á azilsartanmedoxomili eða azilsartani samhliða amlódipíni, sýrubindandi lyfjum, klórtalidóni, digoxíni, flúkónazóli, glýbúríði, ketókónazóli, metformíni og warfaríni.

Azilsartanmedoxomil er vatnsrofið hratt í virka hlutann azilsartan af esterösum í meltingarvegi og/eða meðan á frásogi stendur (kafla 5.2). *In vitro* rannsóknir benda til að milliverkanir vegna hindrunar esterasa séu ólíklegar.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Ekki er mælt með notkun á angíótensín II viðtakablokka á fyrsta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.4). Ekki má nota angíótensín II viðtakablokka á öðrum og þriðja þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Ipreziv á meðgöngu. Dýraránnsóknir hafa sýnt eitruverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Faraldsfræðileg gögn um hættuna á vansköpun af völdum ACE-hemla á fyrsta þriðjungi meðgöngu eru ekki fullnægjandi, hins vegar er ekki hægt að útiloka lítilla aukna áhættu. Engin faraldsfræðileg gögn eru til um áhættu við notkun angíótensín II viðtakablokka, en búast má við að hún sé svipuð fyrir þennan lyfjaflokk. Sjúklingar sem ráðgera að verða barnshafandi skulu skipta yfir í aðra blóðþrýstingslækkandi meðferð þar sem sýnt hefur verið fram á öryggi á meðgöngu, nema nauðsynlegt sé talið að halda áfram meðferð með angíótensín II viðtakablokkum. Þegar þungun hefur verið staðfest skal tafarlaust hætta meðferð með angíótensín II viðtakablokkum og hefja meðferð með öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum ef það á við.

Vitað er að notkun angíótensín II viðtakablokka á öðrum og þriðja þriðjungi meðgöngu hefur skaðleg áhrif á fóstur (skert starfsemi nýrna, legvatnsbrestur, skert beinmyndun höfuðkúpu) og skaðleg áhrif á nýbura (nýrnabilun, lágþrýstingur, blóðkalíumhækkun) (sjá kafla 5.3 Forklínískar upplýsingar).

Mælt er með ómskoðun nýrna og höfuðkúpu ef angíótensín II viðtakablokkar hafa verið notaðir frá öðrum þriðjungi meðgöngu.

Fylgjast skal vel með hvort lágþrýstingur komi fram hjá ungbörnum mæðra sem notað hafa angíótensín II viðtakablokka (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Brjóstagjöf

Þar sem engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Ipreziv meðan á brjóstagjöf stendur er ekki mælt með notkun Ipreziv hjá konum sem hafa barn á brjósti. Ákjósanlegra er að veita lyfjameðferð þar sem nánari upplýsingar liggja fyrir varðandi öryggi notkunar meðan á brjóstagjöf stendur, sérstaklega þegar um nýbura eða fyrirbura er að ræða.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif Ipreziv á frjósemi manna. Samkvæmt forklínískum rannsóknum virðist ázilsartan hvorki hafa áhrif á frjósemi hjá karl- eða kvenrottum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Á grundvelli lyfhrifa azilsartanmedoxomils er búist við að það hafi óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Hins vegar skal við notkun allra blóðþrýstingslækkandi lyfja hafa í huga að stöku sinnum geta sundl og þreyta komið fram.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um aukaverkanir

Ipreziv í 20, 40 eða 80 mg skömmtun hefur verið rannsakað með tilliti til öryggis í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum við meðferð í allt að 56 vikur. Í þessum klínísku rannsóknum kom fram að aukaverkanir í tengslum við meðferð með Ipreziv voru að mestu vægar eða miðlungi alvarlegar, og heildartíðni var svipuð og við meðferð með lyfleysu. Algengasta aukaverkunin var sundl. Kyn, aldur eða kynstofn höfðu ekki áhrif á tíðni aukaverkana Ipreziv.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir byggðar á safni upplýsingar (40 og 80 mg skammtar) eru skráðar hér á eftir samkvæmt líffæraflokkum og völdum skilgreiningum (preferred terms). Þeim er raðað samkvæmt tíðni á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$, $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), þ.m.t. einstök tilvik. Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Greint var frá svipaðri tíðni aukaverkana vegna 20 mg skammts af Ipreziv og vegna 40 mg og 80 mg skammta í einni rannsókn með samanburði við lyfleysu.

Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkun
Taugakerfi	Algengar	Sundl
Æðar	Sjaldgæfar	Lágþrýstingur
Meltingarfæri	Algengar Sjaldgæfar	Niðurgangur Ógleði
Húð og undirhúð	Sjaldgæfar Mjög sjaldgæfar	Útbrot, kláði Ofsabjúgur
Stoðkerfi og stoðvefur	Sjaldgæfar	Vöðvakrampar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Sjaldgæfar	Þreyta Bjúgur í útlimum
Rannsóknaniðurstöður	Algengar Sjaldgæfar	Hækkun kreatíníní í blóði Hækkun kreatíníns í blóði Hækkun þvagsýru í blóði Þvagsýrudreyri

Lýsing á völdum aukaverkunum

Þegar Ipreziv var gefið samhliða klórtalidóni jókst tíðni hækkunar á kreatíníni í blóði og lágþrýstings úr sjaldgæfum í algengar.

Þegar Ipreziv var gefið samhliða amlóðipíni hækkaði tíðni bjúgs í útlimum úr sjaldgæfum í algengar, en var lægri en hjá amlóðipíni einu sér.

Rannsóknaniðurstöður

Kreatínín í sermi

Tíðni hækkunar á kreatíníni í sermi í kjölfar meðferðar með Ipreziv var svipuð og með lyfleysu í slembuðum rannsóknum á einlyfjameðferð með samanburði við lyfleysu. Þegar Ipreziv var gefið samhliða þvagræsilyfjum, t.d. klórtalidóni, jókst tíðni hækkunar á kreatíníni, sem einnig á við um aðra angiótensín II viðtakablokka og ACE-hemla. Hækkunar á kreatíníni í sermi við gjöf Ipreziv samhliða þvagræsilyfjum var tengd meiri lækkunum á blóðþrýstingi en við gjöf eins lyfs. Margar af þessum hækkunum voru skammvinnar eða jukust ekki hjá einstaklingunum við áframhaldandi meðferð. Í flestum tilvikum voru þær hækkunar sem ekki höfðu gengið til baka meðan á meðferð stóð afturkræfar og kreatínínigildi hjá flestum einstaklingum náðu aftur upphafsgildum, alveg eða því sem næst.

Þvagsýra

Litlar meðalhækkunar á þvagsýru í sermi komu fram með Ipreziv (10,8 míkromól/l) samanborið við lyfleysu (4,3 míkromól/l).

Blóðrauði og blóðkornahlutfall

Væg lækkun á blóðrauða og blóðkornahlutfalli (meðallækkun um annars vegar u.þ.b. 3 g/l og hins vegar 1 rúmmálsprósentu) kom fram í rannsóknum á einlyfjameðferð með samanburði við lyfleysu. Þessi áhrif koma einnig fram með öðrum hemlum renín-angiótensín-aldósterónkerfisins.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Einkenni

Með hliðsjón af lyfjafræðilegum áhrifum lyfsins má gera ráð fyrir að helstu einkenni ofskömmtnunar séu lágþrýstingur með einkennum og sundl. Í klínískum samanburðarrannsóknum á heilbrigðum einstaklingum var Ipreziv gefið einu sinni á dag í allt að 320 mg skömmtnum í 7 daga og þoldist vel.

Meðferð

Ef lágþrýstingur með einkennum kemur fram skal hefja stuðningsmeðferð og fylgjast með lífsmörkum.

Ekki er hægt að fjarlægja azilsartan með himnuskiljun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Angíótensín II blokkar, óblandaðir
ATC flokkur: C09CA09

Verkunarháttur og lyfhrif

Azilsartanmedoxomil er virkt forlyf til inntöku sem umbreytist hratt í virka efnið, azilsartan, sem hemur virkni angíótensíns II á sértækan hátt með því að hindra bindingu þess við AT₁ viðtaka í mörgum vefjum (sjá kafla 5.2). Angíótensín II er helsta þrýstingsvaldandi efnið í renín-angíótensín-aldósterónkerfinu og eru helstu áhrif þess aðsamdráttur, örvun nýmyndunar og losunar aldósteróns, hjartaörvun og endurupptaka natríums í nýrum.

Hindrun á AT₁ viðtaka kemur í veg fyrir neikvæða afturvirkni angíótensíns II á seytingu reníns, en afleidd aukning á renínvirkni í plasma og þéttni angíótensíns II koma ekki í veg fyrir blóðþrýstingslækkandi verkun azilsartans.

Háþrýstingur

Í sjö tvíblindum samanburðarrannsóknum var alls 5.941 sjúklingur rannsakaður (3.672 fengu Ipreziv, 801 fékk lyfleysu og 1.468 fengu virkt samanburðarlyf). 51% sjúklinganna voru karlmenn og 26% voru 65 ára eða eldri (5% ≥ 75 ára); 67% voru af hvítum kynstofni og 19% voru af svörtum kynstofni.

Ipreziv var borið saman við lyfleysu og virk samanburðarlyf í tveimur 6 vikna slembuðum, tvíblindum rannsóknum. Lækkunir á blóðþrýstingi samanborið við lyfleysu miðað við 24 klst. meðalblóðþrýsting samkvæmt mælingum á ferliþrýstingi (ambulatory blood pressure) og lægstu mælingum hjá lækni eru sýndar í töflunni hér fyrir neðan fyrir báðar rannsóknirnar. Þar að auki kom fram mun meiri lækkun á slagbilsþrýstingi við notkun 80 mg skammta af Ipreziv en við notkun hæstu samþykktu skammta af olmesartanmedoxomili og valsartani.

	Lyfleysa	Ipreziv 20 mg	Ipreziv 40 mg#	Ipreziv 80 mg#	OLM-M 40 mg#	Valsartan 320 mg#
Fyrsti endapunktur: 24-klukkustunda meðalslagbilsprýstingur: Meðalbreyting frá upphafsgildi (LS Mean Change) að viku 6 (mmHg)						
Rannsókn 1						
Breyting frá upphafsgildi	-1,4	-12,2 *	-13,5 *	-14,6 *†	-12,6	-
Rannsókn 2						
Breyting frá upphafsgildi	-0,3	-	-13,4 *	-14,5 *†	-12,0	-10,2
Helsti annar endapunktur: Mæling á slagbilsprýstingi hjá lækni: Meðalbreyting frá upphafsgildi (LS Mean Change) að viku 6 (mmHg) (LOCF)						
Rannsókn 1						
Breyting frá upphafsgildi	-2,1	-14,3 *	-14,5 *	-17,6 *	-14,9	-
Rannsókn 2						
Breyting frá upphafsgildi	-1,8	-	-16,4 *†	-16,7 *†	-13,2	-11,3

OLM-M = olmesartanmedoxomil, LS = aðferð minnstu fertalna (least squares), LOCF = síðustu athugun haldið áfram

* Marktækur munur miðað við lyfleysu við mörk 0,05 innan ramma þrepagreiningarinnar

† Marktækur munur miðað við samanburðarlyf við mörk 0,05 innan ramma þrepagreiningarinnar

Hámarksskammtur í rannsókn 2. Skammtar voru hækkaðar (force titrated) í viku 2, Ipreziv úr 20 í 40 mg og 40 í 80 mg, olmesartanmedoxomil úr 20 í 40 mg og valsartan úr 160 í 320 mg

Í þessum tveimur rannsóknum voru sundl, höfuðvefkur og blóðfituröskun (dyslipidemis) meðal klínískt mikilvægra og algengustu aukaverkana og var tíðni sundls 3,0% fyrir Ipreziv, 3,3% fyrir olmesartanmedoxomil og 1,8% fyrir valsartan, höfuðverks 4,8% fyrir Ipreziv, 5,5% fyrir olmesartanmedoxomil og 7,6% fyrir valsartan og blóðfituröskunar 3,5% fyrir Ipreziv, 2,4% fyrir olmesartanmedoxomil og 1,1% fyrir valsartan.

Í rannsóknum með virku samanburðarlyfi, annað hvort valsartani eða ramipríli, héldust blóðþrýstingslækkandi áhrif Ipreziv við langtíma meðferð. Tíðni hósta var lægri með Ipreziv (1,2%) samanborið við ramipríl (8,2%).

Blóðþrýstingslækkandi áhrif Ipreziv komu fram á fyrstu 2 vikum skömmtunar og fullri virkni var náð eftir 4 vikur. Blóðþrýstingslækkandi áhrif Ipreziv héldust einnig þær 24 klst. sem liðu á milli skammta. Hlutföll hámarksáhrifa/hámarksáhrifa (trough-to-peak) fyrir slagbilsprýsting og þanbilsprýsting, leiðrétt miðað við lyfleysu, voru u.þ.b. 80% eða hærri.

Skyndileg hækkun blóðþrýstings (rebound hypertension) kom ekki fram eftir að meðferð með Ipreziv var hætt skyndilega eftir 6 mánaða meðferð.

Enginn heildarmunur á öryggi og verkun kom fram á milli aldraðra sjúklinga og yngri sjúklinga, en ekki er hægt að útiloka meira næmi fyrir blóðþrýstingslækkandi áhrifum hjá sumum öldruðum einstaklingum (sjá kafla 4.2). Eins og á við um aðra angíótensín II viðtakablokka og ACE-hemla voru blóðþrýstingslækkandi áhrif minni hjá sjúklingum af svörtum kynstofni (þýði sem yfirleitt er með lág reníngildi).

Gjöf Ipreziv 40 mg og 80 mg samhliða kalsíumgangaloka (amlódipíni) eða tíazíð þvagræsilyfi (klórtalidóni) leiddi til frekari lækkunar á blóðþrýstingi samanborið við önnur blóðþrýstingslækkandi lyf ein sér. Skammtaháðar aukaverkanir eins og sundl, lágþrýstingur og hækkun á kreatíníni í sermi voru tíðari við samhliða notkun þvagræsilyfja samanborið við Ipreziv eitt sér, á meðan blóðkalíumlækkun var sjaldgæfari samanborið við þvagræsilyf eitt sér.

Gagnleg áhrif Ipreziv hvað varðar dánartíðni, hjarta- og æðasjúkdóma og líffæraskemmdir eru enn ekki þekkt.

Áhrif á endurskautun í hjarta

Ítarleg QT/QTc rannsókn var gerð til að meta hvort Ipreziv geti lengt QT/QTc bilið hjá heilbrigðum einstaklingum. Engin merki voru um lengingu á QT/QTc við 320 mg skammt af Ipreziv.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Ipreziv hjá einum eða fleiri undirhópum barna með háþrýsting (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun hjá börnum).

Viðbótarupplýsingar

Í tveimur stórum slembiröðuðum samanburðarrannsóknum, ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) og VA NEPHRON D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) var samsett meðferð með ACE-hemli og angíótensín II viðtakablokka rannsökuð.

ONTARGET rannsóknin var gerð hjá sjúklingum með sögu um hjarta- og æðasjúkdóm eða sjúkdóm í heilaeðum, eða sykursýki af tegund 2 ásamt vísbendingum um skemmdir í marklíffæri.

VA NEPHRON D rannsóknin var gerð hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og nýrnakvilla vegna sykursýki.

Þessar rannsóknir sýndu engan marktækan ávinning af meðferð hvað varðar nýru og/eða hjarta- og æðakerfi eða dánartíðni en á hinn bóginn kom fram aukin hættu á blóðkalíumhækkun, bráðum nýrnaskaða og/eða lágþrýstingi samanborið við einlyfjameðferð.

Vegna líkra lyfhrifa þessara lyfja eiga þessar niðurstöður einnig við aðra ACE hemla og angíótensín II viðtakablokka.

Þess vegna skal ekki nota ACE hemla og angíótensín II viðtakablokka samhliða hjá sjúklingum með nýrnakvilla vegna sykursýki.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) rannsóknin var hönnuð til að kanna ávinning af því að bæta aliskireni við hefðbundna meðferð með ACE hemli eða angíótensín II viðtakablokka hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og langvinnan nýrnasjúkdóm, hjarta- og æðasjúkdóm eða hvort tveggja. Rannsóknin var stöðvuð snemma vegna aukinnar hættu á aukaverkunum. Dauðsfall vegna hjarta- og æðasjúkdóms og heilablóðfall voru algengari hjá hópnum sem fékk aliskiren en hjá hópnum sem fékk lyfleysu og oftast var tilkynnt um aukaverkanir og þær alvarlegu aukaverkanir sem sérstaklega var fylgst með (blóðkalíumhækkun, lágþrýstingur og vanstarfsemi nýrna) hjá hópnum sem fékk aliskiren en hjá hópnum sem fékk lyfleysu.

5.2 Lyfjahvörf

Eftir inntöku er azilsartanmedoxomil vatnsrofið hratt í virka efnið azilsartan í meltingarveginum og/eða við frásog. Samkvæmt *in vitro* rannsóknum tekur karboxýmetýlenbútenólídasí þátt í vatnsrofinu í þörmum og lifur. Esterasar í plasma taka einnig þátt í vatnsrofi azilsartanmedoxomils í azilsartan

Frásog

Áætlað heildaraðgengi azilsartanmedoxomils eftir inntöku, miðað við plasmabéttni azilsartans er u.þ.b. 60%. Eftir inntöku azilsartanmedoxomils næst hámarksplasmabéttni (C_{max}) azilsartans innan 1,5 til 3 klukkustunda. Matur hefur ekki áhrif á aðgengi azilsartans (sjá kafla 4.2).

Dreifing

Dreifingarrúmmál azilsartans er u.þ.b. 16 lítrar. Azilsartan er í miklum mæli bundið plasmapróteinum (> 99%), einkum albúminu í sermi. Próteinbinding er stöðug við plasmabéttni azilsartans vel umfram það þéttibil sem fæst með ráðlögðum skömmtum.

Umbrot

Azilsartan umbrotnar í tvö meginumbrotsefni. Aðalumbrotsefnið í plasma er myndað með O-alkýlsviptingu, sem vísað er til sem umbrotsefni M-II, og hitt umbrotsefnið er myndað með karboxýlsviptingu og vísað til sem umbrotsefni M-I. Altæk útsetning fyrir aðalumbrotsefninu og hinu umbrotsefninu hjá mönnum var annars vegar 50% og hins vegar 1% af útsetningunni fyrir azilsartani. M-I og M-II stuðla ekki að líffræðilegri verkun Ipreziv. Umbrot azilsartan verða aðallega fyrir tilstilli CYP2C9.

Brotthvarf

Eftir inntöku skammts af ^{14}C -merktu azilsartanmedoxomili endurheimtist u.þ.b. 55% af geislavirkninni í hægðum og u.þ.b. 42% í þvagi, en 15% af skammtinum voru skilin út í þvagi sem azilsartan. Helmingunartími brotthvarfs fyrir azilsartan er u.þ.b. 11 klukkustundir og nýrnaúthreinsun er u.þ.b. 2,3 ml/mín. Stöðugri þéttni azilsartans er náð innan 5 daga og engin uppsöfnun í plasma á sér stað við endurtekna skammta einu sinni á dag.

Línulegt samband/ólínulegt samband

Útsetning í réttu hlutfalli við skammta var staðfest fyrir azilsartan þegar skammtar azilsartanmedoxomils, stakir eða endurteknir, voru á bilinu 20 mg til 320 mg.

Lyfjahlvörf hjá sérstökum sjúklingahópum

Börn

Lyfjahlvörf azilsartans hafa ekki verið rannsökuð hjá börnum yngri en 18 ára.

Aldraðir

Ekki er verulegur munur á lyfjahlvörfum azilsartans hjá ungum sjúklingum (á aldursbilinu 18-45 ára) og hjá öldruðum sjúklingum (á aldursbilinu 65-85 ára).

Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi jókst heildarútsetning (AUC) fyrir azilsartani um +30%, um +25% hjá sjúklingum með miðlungi alvarlega skerðingu og +95% hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu. Engin aukning (+5%) kom fram hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem voru í himnuskiljun. Engin klínísk reynsla er þó fyrir hendi hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi (sjá kafla 4.2). Ekki er hægt að fjarlægja azilsartan úr blóðrásinni með blóðskilun.

Skert lifrarstarfsemi

Þegar Ipreziv var gefið sjúklingum með væga (Child-Pugh A) eða miðlungi alvarlega (Child-Pugh B) skerðingu á lifrarstarfsemi í allt að 5 daga leiddi til svolíttillar hækkunar á útsetningu fyrir azilsartani (AUC hækkaði 1,3 til 1,6 sinnum (sjá kafla 4.2)). Ipreziv hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi.

Kyn

Ekki er verulegur munur á lyfjahlvörfum azilsartans hjá körlum og konum. Ekki er nauðsynlegt að aðlaga skammta eftir kyni.

Kynþáttur

Ekki er verulegur munur á lyfjahvörfum azilsartans hjá þýði hvítra og svartra. Ekki er nauðsynlegt að aðlaga skammta eftir kynþætti.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í forklínískum rannsóknum voru azilsartanmedoxomil og M-II, aðalumbrotsefnið í mönnum, rannsökuð með tilliti til eiturverkana eftir endurtekna skammta, eituráhrifa á æxlun, stökkbreytinga og krabbameinsvaldandi áhrifa.

Í rannsóknum á eituráhrifum eftir endurtekna skammta orsökuðu skammtar sem leiddu til sambærilegrar útsetningar og ráðlagðir skammtar, lækun á mælibreytum fyrir rauð blóðkorn, breytingar á nýrum og blóðaflfræði nýrna, sem og hækkun á kreatíníni í sermi hjá dýrum með eðlilegan blóðþrýsting. Þessi áhrif, sem komið var í veg fyrir með gjöf salts til inntöku, hafa ekki klínísku þýðingu við meðferð á háþrýstingi.

Hjá rottum og hundum kom fram aukin renín-virkni í plasma og ofstækkun/ofvöxtur á nálægum frumum við gaukulfrumur (juxtaglomerular cells). Þessar breytingar sem ACE-hemlar og aðrir angíótensín II hemlar valda einnig, virðast ekki hafa klínísku þýðingu.

Azilsartan og M-II fóru yfir fylgju og fundust í fósturum hjá rottum með fangt og voru skilin út í mjólk mjólkandi rotta. Í rannsóknum á eituráhrifum á æxlun komu ekki fram nein áhrif á frjósemi hjá karleða kvendýrum. Ekki eru nein merki um vansköpunarvaldandi áhrif en rannsóknir á dýrum gáfu til kynna hættu á mögulegum áhrifum á afkvæmi eftir fæðingu, t.d. nummi líkamspýngd, vægri seinkun á líkamsproska (seinkun á framtönnum, aðskilnaði úteyra, opnun augna) og aukinni dánartíðni.

Engin merki um stökkbreytingar og litningasundurandi verkun sem skipti máli komu fram í *in vitro* rannsóknum á azilsartani og M-II og engin merki um krabbameinsvaldandi áhrif hjá rottum og músum.

6. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Mannitól (E 421)
Fúmarsýra (E 297)
Natríumhýdroxíð
Hýdroxýprópýlsellulósi (E 463)
Natríumkroskarmellósi
Örkristallaður sellulósi (E 460)
Magnesíumsterat (E 572)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka. Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

6.5 Gerð íláts og innihald

Öskjur sem innihalda álpynnupakkingar með innbyggðu þurrkefni.

Pakkingastærðir:

Eitt þynnuspjald inniheldur annaðhvort 14 eða 15 töflur.

14, 28, 30, 56, 90 eða 98 töflur.

Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danmörku

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

7. desember 2011

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Ipreziv 80 mg töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 80 mg azilsartanmedoxomil (sem kalíum).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Tafla.

Hvítar til nærri því hvítar kringlóttar töflur, 9,6 mm í þvermál, með áleturummi „ASL“ á annarri hliðinni og „80“ á hinn hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Ipreziv er ætlað til meðferðar við háþrýstingi hjá fullorðnum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlagður upphafsskammtur er 40 mg einu sinni á sólarhring. Hjá sjúklingum sem ekki næst fullnægjandi stjórn á blóðþrýstingi með lægri skammti, má auka skammtinn í að hámarki 80 mg einu sinni á sólarhring.

Blóðþrýstingslækkandi verkun næst að mestu innan 2 vikna frá því meðferð hefst og hámarksverkun innan 4 vikna.

Ef ekki næst nægilega góð stjórn á blóðþrýstingi með Ipreziv einu sér er hægt að ná frekari lækkun á blóðþrýstingi með því að gefa Ipreziv ásamt öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum, þ.m.t. þvagræsilyfjum (eins og klórtalidóni og hýdróklórtíazíði) og kalsíumgangalokum (sjá kafla 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir (65 ára og eldri)

Ekki þarf að aðlaga upphafsskammt handa öldruðum sjúklingum (sjá kafla 5.2), þó íhuga megi 20 mg upphafsskammt hjá háöldruðum sjúklingum (≥ 75 ára), sem geta átt blóðþrýstingsfall á hættu.

Skert nýrnastarfsemi

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með háþrýsting og alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi og nýrnasjúkdóm á lokastigi þar sem engin reynsla er af notkun Ipreziv hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Blóðskilun fjarlægir ekki azilsartan úr blóðrásinni.

Ekki þarf að aðlaga skammta handa sjúklingum með væga eða miðlungi alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi.

Skert lifrarstarfsemi

Ipreziv hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi og því er notkun þess ekki ráðlögð hjá þessum hópi sjúklinga (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Þar sem reynsla af notkun Ipreziv hjá sjúklingum með væga til miðlungi alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi er takmörkuð er nákvæmt eftirlit ráðlagt og íhuga skal að gefa 20 mg sem upphafsskammt (sjá kafla 5.2).

Skert blóðrúmmál

Hjá sjúklingum sem hugsanlega eru með skert blóðrúmmál eða saltaskort (t.d. sjúklingar með uppköst, niðurgang eða sem taka stóra skammta af þvagræsilyfjum) skal hefja meðferð með Ipreziv undir nákvæmu eftirliti og íhuga má notkun 20 mg upphafsskammts (sjá kafla 4.4).

Hjartabilun

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með háþrýsting og hjartabilun þar sem engin reynsla er af notkun Ipreziv hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar af svörtum kynstofni

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum af svörtum kynstofni þó komið hafi í ljós að blóðþrýstingur lækkar minna hjá sjúklingum af svörtum kynstofni samanborið við sjúklinga sem ekki eru af svörtum kynstofni (sjá kafla 5.1). Þetta á almennt við um aðra angíótensín II (AT₁) viðtakablokka og ACE-hemla. Þar af leiðandi gæti oftari verið þörf á hækkan skammta af Ipreziv og samhliða meðferð til að ná stjórn á blóðþrýsting hjá sjúklingum af svörtum kynstofni.

Börn

Öryggi og verkun hjá börnum og unglíngum 0 til < 18 ára hafa ekki verið staðfest.

Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Ipreziv er til inntöku og má taka með eða án matar (sjá kafla 5.2).

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna.
- Annar og síðasti þriðjungur meðgöngu (sjá kafla 4.4 og 4.6).
- Ekki má nota Ipreziv samhliða lyfjum sem innihalda aliskiren hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR < 60 ml/mín./1,73 m²) (sjá kafla 4.5 og 5.1).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Virkað renín-angíótensín-aldósterónkerfi

Hjá sjúklingum þar sem æðaspenna (vascular tone) og nýrnastarfsemi er aðallega háð virkni renín-angíótensín-aldósterónkerfisins (t.d. sjúklingum með hjartabilun, alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi eða nýrnaslagæðarþrengsli), hefur meðferð með öðrum lyfjum, sem hafa áhrif á þetta kerfi, þ.m.t. ACE-hemlum og angíótensín II viðtakablokkum, verið tengd bráðri blóðþrýstingslækkun, blóðnituraukningu, þvaggþurrð eða mjög sjaldan bráðri nýrnabilun. Ekki er hægt að útiloka að Ipreziv geti hugsanlega valdið svipuðum áhrifum.

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með háþrýsting og alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi, hjartabilun eða nýrnaslagæðarþrengsli, þar sem engin reynsla er af notkun Ipreziv hjá þessum sjúklingum. (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Veruleg lækun blóðþrýstings hjá sjúklingum með hjartakvilla af völdum blóðþurrðar (ischaemic cardiopathy) eða æðasjúkdóms í heila vegna blóðþurrðar (ischaemic cerebrovascular disease) getur valdið hjartadrepi eða heilablóðfalli.

Tvöföld hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkerfinu (RAAS)

Vísbendingar eru um að samhliðanotkun ACE hemla, angíótensín II viðtakablokka eða aliskirens auki hættu á blóðþrýstingslækkun, blóðkalíumhækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun). Tvöföld hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkerfinu með samsettri meðferð með ACE hemlum, angíótensín II viðtakablokkum eða aliskireni er þess vegna ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5 og 5.1).

Ef meðferð sem tvöfaldar hömlun er talin bráðnaðsynleg skal hún einungis fara fram undir eftirliti sérfræðings og með tíðu eftirliti með nýrnastarfsemi, blóðsöltum og blóðþrýstingi.

Ekki skal nota ACE-hemla og angíótensín II viðtakablokka samhliða hjá sjúklingum með nýrnakvilla vegna sykursýki.

Nýrnaígræðsla

Engin reynsla er af notkun Ipreziv handa sjúklingum sem nýlega hafa gengist undir nýrnaígræðslu.

Skert lifrarstarfsemi

Ipreziv hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi og því er notkun lyfsins hjá þessum hópi sjúklinga ekki ráðlögð (sjá kafla 4.2 og 5.2)

Lágþrýstingur hjá sjúklingum með vökva- og/eða saltaskort

Hjá sjúklingum með greinilegan vökva- og/eða saltaskort (t.d. sjúklingum með uppköst, niðurgang eða sem taka inn stóra skammta af þvagræsilyfjum) getur lágþrýstingur með einkennum komið fram eftir að meðferð með Ipreziv er hafin. Leiðréttu skal vökvaþurrð áður en Ipreziv er gefið eða hefja meðferð undir nánu eftirliti læknis og íhuga má 20 mg upphafsskammt.

Frumkomið aldósterónheilkenni

Yfirleitt svara sjúklingar með frumkomið aldósterónheilkenni ekki blóðþrýstingslækkandi meðferð með lyfjum sem hindra renín-angíótensín-aldósterónkerfið. Því er notkun Ipreziv hjá þessum sjúklingum ekki ráðlögð.

Blóðkalíumhækkun

Samkvæmt reynslu af notkun annarra lyfja sem hafa áhrif á renín-angíótensín-aldósterónkerfið getur samhliða notkun Ipreziv og kalíumsparandi þvagræsilyfja, kalíumuppbótar, saltlíkis sem inniheldur kalíum eða annarra lyfja sem geta aukið kalíumbéttni (t.d. heparín), valdið hækkun á kalíum í sermi hjá sjúklingum með háþrýsting (sjá kafla 4.5). Hjá öldruðum, sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, sjúklingum með sykursýki og/eða sjúklingum með aðra samhliða sjúkdóma er aukin hættu á blóðkalíumhækkun, sem getur verið lífshættuleg. Mæla skal kalíum eftir því sem við á.

Ósæðar- og míturlokubrengsli, hjartavöðvakvilli með útstreymishindrun (obstructive hypertrophic cardiomyopathy)

Gæta þarf sérstakrar varúðar hjá sjúklingum með ósæðar- eða míturlokubrengsli eða hjartavöðvakvilla með útstreymishindrun.

Meðganga

Ekki skal hefja meðferð með angíótensín II viðtakablokkum á meðgöngu. Sjúklingar sem ráðgera að verða barnshafandi skulu skipta yfir í aðra blóðþrýstingslækkandi meðferð þar sem sýnt hefur verið fram á öryggi á meðgöngu, nema nauðsynlegt sé talið að halda áfram meðferð með angíótensín II viðtakablokkum. Þegar þungun hefur verið staðfest skal tafarlaust hætta meðferð með angíótensín II

viðtakablokkum og hefja meðferð með öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum ef það á við (sjá kafla 4.3 og 4.6).

Lítíum

Eins og við á um aðra angíótensín II viðtakablokka er ekki mælt með samhliða notkun lítíums og Ipreziv (sjá kafla 4.5)

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Samhliða notkun ekki ráðlögð

Lítíum

Greint hefur verið frá afturkræfum hækkunum á litíumþéttni í sermi og eiturverkunum við samhliða notkun lítíums og ACE-hemla. Svipuð áhrif geta komið fram vegna angíótensín II viðtakablokka. Vegna skorts á reynslu af samhliða notkun á azilsartanmedoxomils og lítíums er samhliða notkun þessara efna ekki ráðlögð. Ef nauðsynlegt er talið að nota þau samhliða er náið eftirliti með litíumþéttni í sermi ráðlagt.

Samhliða notkun sem krefst varúðar

Bólgueyðandi gigtarlyf (NSAIDs), þ.m.t. sértækir COX-2 hemlar, asetýlsalicýlsýra > 3 g/dag) og ósértæk bólgueyðandi gigtarlyf

Við samhliða notkun angíótensín II viðtakablokka og bólgueyðandi gigtarlyfja (t.d. sértækra COX-2 hemla, asetýlsalicýlsýru (> 3 g/dag) og ósértækra bólgueyðandi gigtarlyfja, geta blóðþrýstingslækkandi áhrif dvínað. Þar að auki getur samhliða notkun á angíótensín II viðtakablokkum og bólgueyðandi gigtarlyfjum valdið aukinni hættu á versnandi nýrnastarfsemi og hækkun á kalíum í sermi. Því eru viðeigandi vökvagjöf og eftirlit með nýrnastarfsemi við upphaf meðferðar ráðlögð.

Kalíumsparandi þvagræsilyf, kalíumuppbót, saltlíki sem inniheldur kalíum og önnur lyf sem geta hækkað kalíumþéttni í sermi

Samhliða notkun kalíumsparandi þvagræsilyfja, kalíumuppbótar, saltlíkis sem inniheldur kalíum, eða annarra lyfja (t.d. heparíns) getur hækkað kalíumþéttni. Mæla skal kalíum í sermi eftir því sem við á (sjá kafla 4.4).

Viðbótarupplýsingar

Upplýsingar úr klínískri rannsókn hafa sýnt að tvöföld hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkerfinu með samsettri meðferð með ACE hemlum, angíótensín II viðtakablokkum eða aliskireni tengist hærri tíðni aukaverkana eins og blóðþrýstingslækkun, blóðkalíumhækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun) samanborið við notkun á einu lyfi sem hamlar renín-angíótensín-aldósterónkerfinu (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

Engar klínískt mikilvægar milliverkanir hafa komið fram í rannsóknum á azilsartanmedoxomili eða azilsartani samhliða amlódipíni, sýrubindandi lyfjum, klórtalidóni, digoxíni, flúkónazóli, glýbúríði, ketókónazóli, metformíni og warfaríni.

Azilsartanmedoxomil er vatnsrofið hratt í virka hlutann azilsartan af esterösum í meltingarvegi og/eða meðan á frásogi stendur (kafla 5.2). *In vitro* rannsóknir benda til að milliverkanir vegna hindrunar esterasa séu ólíklegar.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Ekki er mælt með notkun á angíótensín II viðtakablokka á fyrsta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.4). Ekki má nota angíótensín II viðtakablokka á öðrum og þriðja þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Ipreziv á meðgöngu. Dýrarrannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Faraldsfræðileg gögn um hættuna á vansköpun af völdum ACE-hemla á fyrsta þriðjungi meðgöngu eru ekki fullnægjandi, hins vegar er ekki hægt að útiloka lítilla aukna áhættu. Engin faraldsfræðileg gögn eru til um áhættu við notkun angíótensín II viðtakablokka, en búast má við að hún sé svipuð fyrir þennan lyfjaflokk. Sjúklingar sem ráðgera að verða barnshafandi skulu skipta yfir í aðra blóðþrýstingslækkandi meðferð þar sem sýnt hefur verið fram á öryggi á meðgöngu, nema nauðsynlegt sé talið að halda áfram meðferð með angíótensín II viðtakablokkum. Þegar þungun hefur verið staðfest skal tafarlaust hætta meðferð með angíótensín II viðtakablokkum og hefja meðferð með öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum ef það á við.

Vitað er að notkun angíótensín II viðtakablokka á öðrum og þriðja þriðjungi meðgöngu hefur skaðleg áhrif á fóstur (skert starfsemi nýrna, legvatnsbrestur, skert beinmyndun höfuðkúpu) og skaðleg áhrif á nýbura (nýrnabilun, lágþrýstingur, blóðkalíumhækkun) (sjá kafla 5.3 Forklínískar upplýsingar).

Mælt er með ómskoðun nýrna og höfuðkúpu ef angíótensín II viðtakablokkar hafa verið notaðir frá öðrum þriðjungi meðgöngu.

Fylgjast skal vel með hvort lágþrýstingur komi fram hjá ungbörnum mæðra sem notað hafa angíótensín II viðtakablokka (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Brjóstagjöf

Þar sem engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Ipreziv meðan á brjóstagjöf stendur er ekki mælt með notkun Ipreziv hjá konum sem hafa barn á brjósti. Ákjósanlegra er að veita lyfjameðferð þar sem nánari upplýsingar liggja fyrir varðandi öryggi notkunar meðan á brjóstagjöf stendur, sérstaklega þegar um nýbura eða fyrirbura er að ræða.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif Ipreziv á frjósemi manna. Samkvæmt forklínískum rannsóknum virðist ázilsartan hvorki hafa áhrif á frjósemi hjá karl- eða kvenrottum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Á grundvelli lyfhrifa azilsartanmedoxomils er búist við að það hafi óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Hins vegar skal við notkun allra blóðþrýstingslækkandi lyfja hafa í huga að stöku sinnum geta sundl og þreyta komið fram.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um aukaverkanir

Ipreziv í 20, 40 eða 80 mg skömmtun hefur verið rannsakað með tilliti til öryggis í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum við meðferð í allt að 56 vikur. Í þessum klínísku rannsóknum kom fram að aukaverkanir í tengslum við meðferð með Ipreziv voru að mestu vægar eða miðlungi alvarlegar, og heildartíðni var svipuð og við meðferð með lyfleysu. Algengasta aukaverkunin var sundl. Kyn, aldur eða kynstofn höfðu ekki áhrif á tíðni aukaverkana Ipreziv.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir byggðar á safni upplýsingar (40 og 80 mg skammtar) eru skráðar hér á eftir samkvæmt líffæraflokkum og völdum skilgreiningum (preferred terms). Þeim er raðað samkvæmt tíðni á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$, $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), þ.m.t. einstök tilvik. Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Greint var frá svipaðri tíðni aukaverkana vegna 20 mg skammts af Ipreziv og vegna 40 mg og 80 mg skammta í einni rannsókn með samanburði við lyfleysu.

Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkun
Taugakerfi	Algengar	Sundl
Æðar	Sjaldgæfar	Lágþrýstingur
Meltingarfæri	Algengar Sjaldgæfar	Niðurgangur Ógleði
Húð og undirhúð	Sjaldgæfar Mjög sjaldgæfar	Útbrot, kláði Ofsabjúgur
Stoðkerfi og stoðvefur	Sjaldgæfar	Vöðvakrampar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Sjaldgæfar	Þreyta Bjúgur í útlimum
Rannsóknaniðurstöður	Algengar Sjaldgæfar	Hækkun kreatíníní í blóði Hækkun kreatíníns í blóði Hækkun þvagsýru í blóði Þvagsýrudreyri

Lýsing á völdum aukaverkunum

Þegar Ipreziv var gefið samhliða klórtalidóni jókst tíðni hækkunar á kreatíníni í blóði og lágþrýstings úr sjaldgæfum í algengar.

Þegar Ipreziv var gefið samhliða amlóðípíni hækkaði tíðni bjúgs í útlimum úr sjaldgæfum í algengar, en var lægri en hjá amlóðípíni einu sér.

Rannsóknaniðurstöður

Kreatínín í sermi

Tíðni hækkunar á kreatíníni í sermi í kjölfar meðferðar með Ipreziv var svipuð og með lyfleysu í slembuðum rannsóknum á einlyfjameðferð með samanburði við lyfleysu. Þegar Ipreziv var gefið samhliða þvagræsilyfjum, t.d. klórtalidóni, jókst tíðni hækkunar á kreatíníni, sem einnig á við um aðra angiótensín II viðtakablokka og ACE-hemla. Hækkunar á kreatíníni í sermi við gjöf Ipreziv samhliða þvagræsilyfjum var tengd meiri lækkunum á blóðþrýstingi en við gjöf eins lyfs. Margar af þessum hækkunum voru skammvinnar eða jukust ekki hjá einstaklingunum við áframhaldandi meðferð. Í flestum tilvikum voru þær hækkunar sem ekki höfðu gengið til baka meðan á meðferð stóð afturkræfar og kreatínínildi hjá flestum einstaklingum náðu aftur upphafsgildum, alveg eða því sem næst.

Þvagsýra

Litlar meðalhækkunar á þvagsýru í sermi komu fram með Ipreziv (10,8 míkromól/l) samanborið við lyfleysu (4,3 míkromól/l).

Blóðrauði og blóðkornahlutfall

Væg lækkun á blóðrauða og blóðkornahlutfalli (meðallækkun um annars vegar u.þ.b. 3 g/l og hins vegar 1 rúmmálsprósentu) kom fram í rannsóknum á einlyfjameðferð með samanburði við lyfleysu. Þessi áhrif koma einnig fram með öðrum hemlum renín-angiótensín-aldósterónkerfisins.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Einkenni

Með hliðsjón af lyfjafræðilegum áhrifum lyfsins má gera ráð fyrir að helstu einkenni ofskömmtnunar séu lágþrýstingur með einkennum og sundl. Í klínískum samanburðarrannsóknum á heilbrigðum einstaklingum var Ipreziv gefið einu sinni á dag í allt að 320 mg skömmtnum í 7 daga og þoldist vel.

Meðferð

Ef lágþrýstingur með einkennum kemur fram skal hefja stuðningsmeðferð og fylgjast með lífsmörkum.

Ekki er hægt að fjarlægja azilsartan með himnuskiljun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Angíótensín II blokkar, óblandaðir
ATC flokkur: C09CA09

Verkunarháttur og lyfhrif

Azilsartanmedoxomil er virkt forlyf til inntöku sem umbreytist hratt í virka efnið, azilsartan, sem hemur virkni angíótensíns II á sértækan hátt með því að hindra bindingu þess við AT₁ viðtaka í mörgum vefjum (sjá kafla 5.2). Angíótensín II er helsta þrýstingsvaldandi efnið í renín-angíótensín-aldósterónkerfinu og eru helstu áhrif þess aðsamdráttur, örvun nýmyndunar og losunar aldósteróns, hjartaörvun og endurupptaka natríums í nýrum.

Hindrun á AT₁ viðtaka kemur í veg fyrir neikvæða afturvirkni angíótensíns II á seytingu reníns, en afleidd aukning á renínvirkni í plasma og þéttni angíótensíns II koma ekki í veg fyrir blóðþrýstingslækkandi verkun azilsartans.

Háþrýstingur

Í sjö tvíblindum samanburðarrannsóknum var alls 5.941 sjúklingur rannsakaður (3.672 fengu Ipreziv, 801 fékk lyfleysu og 1.468 fengu virkt samanburðarlyf). 51% sjúklinganna voru karlmenn og 26% voru 65 ára eða eldri (5% ≥ 75 ára); 67% voru af hvítum kynstofni og 19% voru af svörtum kynstofni.

Ipreziv var borið saman við lyfleysu og virk samanburðarlyf í tveimur 6 vikna slembuðum, tvíblindum rannsóknum. Lækkunir á blóðþrýstingi samanborið við lyfleysu miðað við 24 klst. meðalblóðþrýsting samkvæmt mælingum á ferliþrýstingi (ambulatory blood pressure) og lægstu mælingum hjá lækni eru sýndar í töflunni hér fyrir neðan fyrir báðar rannsóknirnar. Þar að auki kom fram mun meiri lækkun á slagbilsþrýstingi við notkun 80 mg skammta af Ipreziv en við notkun hæstu samþykktu skammta af olmesartanmedoxomili og valsartani.

	Lyfleysa	Ipreziv 20 mg	Ipreziv 40 mg#	Ipreziv 80 mg#	OLM-M 40 mg#	Valsartan 320 mg#
Fyrsti endapunktur: 24-klukkustunda meðalslagbilsprýstingur: Meðalbreyting frá upphafsgildi (LS Mean Change) að viku 6 (mmHg)						
Rannsókn 1						
Breyting frá upphafsgildi	-1,4	-12,2 *	-13,5 *	-14,6 *†	-12,6	-
Rannsókn 2						
Breyting frá upphafsgildi	-0,3	-	-13,4 *	-14,5 *†	-12,0	-10,2
Helsti annar endapunktur: Mæling á slagbilsprýstingi hjá lækni: Meðalbreyting frá upphafsgildi (LS Mean Change) að viku 6 (mmHg) (LOCF)						
Rannsókn 1						
Breyting frá upphafsgildi	-2,1	-14,3 *	-14,5 *	-17,6 *	-14,9	-
Rannsókn 2						
Breyting frá upphafsgildi	-1,8	-	-16,4 *†	-16,7 *†	-13,2	-11,3

OLM-M = olmesartanmedoxomil, LS = aðferð minnstu fertalna (least squares), LOCF = síðustu athugun haldið áfram

* Marktækur munur miðað við lyfleysu við mörk 0,05 innan ramma þrepagreiningarinnar

† Marktækur munur miðað við samanburðarlyf við mörk 0,05 innan ramma þrepagreiningarinnar

Hámarksskammtur í rannsókn 2. Skammtar voru hækkaðar (force titrated) í viku 2, Ipreziv úr 20 í 40 mg og 40 í 80 mg, olmesartanmedoxomil úr 20 í 40 mg og valsartan úr 160 í 320 mg

Í þessum tveimur rannsóknum voru sundl, höfuðvefkur og blóðfituröskun (dyslipidemis) meðal klínískt mikilvægra og algengustu aukaverkana og var tíðni sundls 3,0% fyrir Ipreziv, 3,3% fyrir olmesartanmedoxomil og 1,8% fyrir valsartan, höfuðverks 4,8% fyrir Ipreziv, 5,5% fyrir olmesartanmedoxomil og 7,6% fyrir valsartan og blóðfituröskunar 3,5% fyrir Ipreziv, 2,4% fyrir olmesartanmedoxomil og 1,1% fyrir valsartan.

Í rannsóknum með virku samanburðarlyfi, annað hvort valsartani eða ramipríli, héldust blóðþrýstingslækkandi áhrif Ipreziv við langtímameðferð. Tíðni hósta var lægri með Ipreziv (1,2%) samanborið við ramipríl (8,2%).

Blóðþrýstingslækkandi áhrif Ipreziv komu fram á fyrstu 2 vikum skömmtunar og fullri virkni var náð eftir 4 vikur. Blóðþrýstingslækkandi áhrif Ipreziv héldust einnig þær 24 klst. sem liðu á milli skammta. Hlutföll hámarksáhrifa/hámarksáhrifa (trough-to-peak) fyrir slagbilsprýsting og þanbilsprýsting, leiðrétt miðað við lyfleysu, voru u.þ.b. 80% eða hærri.

Skyndileg hækkun blóðþrýstings (rebound hypertension) kom ekki fram eftir að meðferð með Ipreziv var hætt skyndilega eftir 6 mánaða meðferð.

Enginn heildarmunur á öryggi og verkun kom fram á milli aldraðra sjúklinga og yngri sjúklinga, en ekki er hægt að útiloka meira næmi fyrir blóðþrýstingslækkandi áhrifum hjá sumum öldruðum einstaklingum (sjá kafla 4.2). Eins og á við um aðra angíótensín II viðtakablokka og ACE-hemla voru blóðþrýstingslækkandi áhrif minni hjá sjúklingum af svörtum kynstofni (þýði sem yfirleitt er með lág reníngildi).

Gjöf Ipreziv 40 mg og 80 mg samhliða kalsíumgangaloka (amlódipíni) eða tíazíð þvagræsilyfi (klórtalidóni) leiddi til frekari lækkunar á blóðþrýstingi samanborið við önnur blóðþrýstingslækkandi lyf ein sér. Skammtaháðar aukaverkanir eins og sundl, lágþrýstingur og hækkun á kreatíníni í sermi voru tíðari við samhliða notkun þvagræsilyfja samanborið við Ipreziv eitt sér, á meðan blóðkalíumlækkun var sjaldgæfari samanborið við þvagræsilyf eitt sér.

Gagnleg áhrif Ipreziv hvað varðar dánartíðni, hjarta- og æðasjúkdóma og líffæraskemmdir eru enn ekki þekkt.

Áhrif á endurskaun í hjarta

Ítarleg QT/QTc rannsókn var gerð til að meta hvort Ipreziv geti lengt QT/QTc bilið hjá heilbrigðum einstaklingum. Engin merki voru um lengingu á QT/QTc við 320 mg skammt af Ipreziv.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Ipreziv hjá einum eða fleiri undirhópum barna með háþrýsting (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun hjá börnum).

Viðbótarupplýsingar

Í tveimur stórum slembiröðuðum samanburðarrannsóknum, ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) og VA NEPHRON D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) var samsett meðferð með ACE-hemli og angíótensín II viðtakablokka rannsökuð.

ONTARGET rannsóknin var gerð hjá sjúklingum með sögu um hjarta- og æðasjúkdóm eða sjúkdóm í heilaeðum, eða sykursýki af tegund 2 ásamt vísbendingum um skemmdir í marklíffæri.

VA NEPHRON D rannsóknin var gerð hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og nýrnakvilla vegna sykursýki.

Þessar rannsóknir sýndu engan marktækan ávinning af meðferð hvað varðar nýru og/eða hjarta- og æðakerfi eða dánartíðni en á hinn bóginn kom fram aukin hættu á blóðkalíumhækkun, bráðum nýrnaskaða og/eða lágþrýstingi samanborið við einlyfjameðferð.

Vegna líkra lyfhrifa þessara lyfja eiga þessar niðurstöður einnig við aðra ACE hemla og angíótensín II viðtakablokka.

Þess vegna skal ekki nota ACE hemla og angíótensín II viðtakablokka samhliða hjá sjúklingum með nýrnakvilla vegna sykursýki.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) rannsóknin var hönnuð til að kanna ávinning af því að bæta aliskireni við hefðbundna meðferð með ACE hemli eða angíótensín II viðtakablokka hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og langvinnan nýrnasjúkdóm, hjarta- og æðasjúkdóm eða hvort tveggja. Rannsóknin var stöðvuð snemma vegna aukinnar hættu á aukaverkunum. Dauðsfall vegna hjarta- og æðasjúkdóms og heilablóðfall voru algengari hjá hópnum sem fékk aliskiren en hjá hópnum sem fékk lyfleysu og oftast var tilkynnt um aukaverkanir og þær alvarlegu aukaverkanir sem sérstaklega var fylgst með (blóðkalíumhækkun, lágþrýstingur og vanstarfsemi nýrna) hjá hópnum sem fékk aliskiren en hjá hópnum sem fékk lyfleysu.

5.2 Lyfjahvörf

Eftir inntöku er azilsartanmedoxomil vatnsrofið hratt í virka efnið azilsartan í meltingarveginum og/eða við frásog. Samkvæmt *in vitro* rannsóknum tekur karboxýmetýlenbútenólídasí þátt í vatnsrofinu í þörmum og lifur. Esterasar í plasma taka einnig þátt í vatnsrofi azilsartanmedoxomils í azilsartan

Frásog

Áætlað heildaraðgengi azilsartanmedoxomils eftir inntöku, miðað við plasmabéttni azilsartans er u.þ.b. 60%. Eftir inntöku azilsartanmedoxomils næst hámarksplasmabéttni (C_{max}) azilsartans innan 1,5 til 3 klukkustunda. Matur hefur ekki áhrif á aðgengi azilsartans (sjá kafla 4.2).

Dreifing

Dreifingarrúmmál azilsartans er u.þ.b. 16 lítrar. Azilsartan er í miklum mæli bundið plasmapróteinum (> 99%), einkum albúminu í sermi. Próteinbinding er stöðug við plasmabéttni azilsartans vel umfram það þéttibil sem fæst með ráðlögðum skömmtum.

Umbrot

Azilsartan umbrotnar í tvö meginumbrotsefni. Aðalumbrotsefnið í plasma er myndað með O-alkýlsviptingu, sem vísað er til sem umbrotsefni M-II, og hitt umbrotsefnið er myndað með karboxýlsviptingu og vísað til sem umbrotsefni M-I. Altæk útsetning fyrir aðalumbrotsefninu og hinu umbrotsefninu hjá mönnum var annars vegar 50% og hins vegar 1% af útsetningunni fyrir azilsartani. M-I og M-II stuðla ekki að líffræðilegri verkun Ipreziv. Umbrot azilsartan verða aðallega fyrir tilstilli CYP2C9.

Brotthvarf

Eftir inntöku skammts af ^{14}C -merktu azilsartanmedoxomili endurheimtist u.þ.b. 55% af geislavirkninni í hægðum og u.þ.b. 42% í þvagi, en 15% af skammtinum voru skilin út í þvagi sem azilsartan. Helmingunartími brotthvarfs fyrir azilsartan er u.þ.b. 11 klukkustundir og nýrnaúthreinsun er u.þ.b. 2,3 ml/mín. Stöðugri þéttni azilsartans er náð innan 5 daga og engin uppsöfnun í plasma á sér stað við endurtekna skammta einu sinni á dag.

Línulegt samband/ólínulegt samband

Útsetning í réttu hlutfalli við skammta var staðfest fyrir azilsartan þegar skammtar azilsartanmedoxomils, stakir eða endurteknir, voru á bilinu 20 mg til 320 mg.

Lyfjahlvörf hjá sérstökum sjúklingahópum

Börn

Lyfjahlvörf azilsartans hafa ekki verið rannsökuð hjá börnum yngri en 18 ára.

Aldraðir

Ekki er verulegur munur á lyfjahlvörfum azilsartans hjá ungum sjúklingum (á aldursbilinu 18-45 ára) og hjá öldruðum sjúklingum (á aldursbilinu 65-85 ára).

Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi jókst heildarútsetning (AUC) fyrir azilsartani um +30%, um +25% hjá sjúklingum með miðlungi alvarlega skerðingu og +95% hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu. Engin aukning (+5%) kom fram hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem voru í himnuskiljun. Engin klínísk reynsla er þó fyrir hendi hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi (sjá kafla 4.2). Ekki er hægt að fjarlægja azilsartan úr blóðrásinni með blóðskilun.

Skert lifrarstarfsemi

Þegar Ipreziv var gefið sjúklingum með væga (Child-Pugh A) eða miðlungi alvarlega (Child-Pugh B) skerðingu á lifrarstarfsemi í allt að 5 daga leiddi til svolíttillar hækkunar á útsetningu fyrir azilsartani (AUC hækkaði 1,3 til 1,6 sinnum (sjá kafla 4.2)). Ipreziv hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi.

Kyn

Ekki er verulegur munur á lyfjahlvörfum azilsartans hjá körlum og konum. Ekki er nauðsynlegt að aðlaga skammta eftir kyni.

Kynþáttur

Ekki er verulegur munur á lyfjahvörfum azilsartans hjá þýði hvítra og svartra. Ekki er nauðsynlegt að aðlaga skammta eftir kynþætti.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í forklínískum rannsóknum voru azilsartanmedoxomil og M-II, aðalumbrotsefnið í mönnum, rannsökuð með tilliti til eiturverkana eftir endurtekna skammta, eituráhrifa á æxlun, stökkbreytinga og krabbameinsvaldandi áhrifa.

Í rannsóknum á eituráhrifum eftir endurtekna skammta orsökuðu skammtar sem leiddu til sambærilegrar útsetningar og ráðlagðir skammtar, lækkun á mælibreytum fyrir rauð blóðkorn, breytingar á nýrum og blóðaflfræði nýrna, sem og hækkun á kreatíníni í sermi hjá dýrum með eðlilegan blóðþrýsting. Þessi áhrif, sem komið var í veg fyrir með gjöf salts til inntöku, hafa ekki klínísku þýðingu við meðferð á háþrýstingi.

Hjá rottum og hundum kom fram aukin renín-virkni í plasma og ofstækkun/ofvöxtur á nálægum frumum við gaukulfrumur (juxtaglomerular cells). Þessar breytingar sem ACE-hemlar og aðrir angíótensín II hemlar valda einnig, virðast ekki hafa klínísku þýðingu.

Azilsartan og M-II fóru yfir fylgju og fundust í fósturum hjá rottum með fangt og voru skilin út í mjólk mjólkandi rotta. Í rannsóknum á eituráhrifum á æxlun komu ekki fram nein áhrif á frjósemi hjá karleða kvendýrum. Ekki eru nein merki um vansköpunarvaldandi áhrif en rannsóknir á dýrum gáfu til kynna hættu á mögulegum áhrifum á afkvæmi eftir fæðingu, t.d. nummi líkamspýngd, vægri seinkun á líkamsproska (seinkun á framtönnum, aðskilnaði úteyra, opnun augna) og aukinni dánartíðni.

Engin merki um stökkbreytingar og litningasundrandi verkun sem skipti máli komu fram í *in vitro* rannsóknum á azilsartani og M-II og engin merki um krabbameinsvaldandi áhrif hjá rottum og músum.

6. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Mannitól (E 421)
Fúmarsýra (E 297)
Natríumhýdroxíð
Hýdroxýprópýlsellulósi (E 463)
Natríumkroskarmellósi
Örkristallaður sellulósi (E 460)
Magnesíumsterat (E 572)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka. Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

6.5 Gerð íláts og innihald

Öskjur sem innihalda álpynnupakkingar með innbyggðu þurrkefni.

Pakkingastærðir:

Eitt þynnuspjald inniheldur annaðhvort 14 eða 15 töflur.

14, 28, 30, 56, 90 eða 98 töflur.

Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danmörku

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

7. desember 2011

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMPYKKT
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VÐ NOTKUN LYFSINS

Lyfið er ekki tengdur með markaðsleyfi

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Takeda Ireland Ltd.
Bray Business Park
Kilruddery
Co Wicklow
Írland

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Markaðsleyfishafi skal leggja fram samantektir um öryggi lyfsins í samræmi við skilyrði sem koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD-lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83 og er birtur í vefgátt fyrir evrópsk lyf.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISÉDILL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

A. ÁLETRANIR

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Askja

1. HEITI LYFS

Ipreziv 20 mg töflur
azilsartanmedoxomil

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 20 mg azilsartanmedoxomil (sem kalíum)

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 töflur
28 töflur
30 töflur
56 töflur
90 töflur
98 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danmörku

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lotunr.

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Ipreziv 20 mg

LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

Þynna

1. HEITI LYFS

Ipreziv 20 mg töflur
azilsartanmedoxomil

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Takeda kennimerki

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Askja

1. HEITI LYFS

Ipreziv 40 mg töflur
azilsartanmedoxomil

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 40 mg azilsartanmedoxomil (sem kalíum)

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 töflur
28 töflur
30 töflur
56 töflur
90 töflur
98 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danmörku

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lotunr.

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Ipreziv 40 mg

LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

Þynna

1. HEITI LYFS

Ipreziv 40 mg töflur
azilsartanmedoxomil

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Takeda kennimerki

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Askja

1. HEITI LYFS

Ipreziv 80 mg töflur
azilsartanmedoxomil

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 80 mg azilsartanmedoxomil (sem kalíum)

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 töflur
28 töflur
30 töflur
56 töflur
90 töflur
98 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danmörku

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lotunr.

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Ipreziv 80 mg

LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

Þynna

1. HEITI LYFS

Ipreziv 80 mg töflur
azilsartanmedoxomil

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Takeda kennimerki

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

B. FYLGISEÐILL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

FYLGISEÐILL: UPPLÝSINGAR FYRIR NOTANDA LYFSINS

IPREZIV 20 MG TÖFLUR

IPREZIV 40 MG TÖFLUR

IPREZIV 80 MG TÖFLUR

azilsartanmedoxomil

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Ipreziv og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að taka Ipreziv
3. Hvernig taka á Ipreziv
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Ipreziv
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. UPPLÝSINGAR UM IPREZIV OG VIÐ HVERJU ÞAÐ ER NOTAÐ

Ipreziv inniheldur virkt efni sem kallast azilsartanmedoxomil og tilheyrir flokki lyfja sem kölluð eru angíótensín II viðtakablokkar. Angíótensín II er efni sem er náttúrulega til staðar í líkamanum og veldur því að æðar þrengjast og þækkar því blóðþrýsting. Ipreziv hindrar þessi áhrif þannig að það slaknar á æðum sem hjálpar til við að lækka blóðþrýstinginn.

Lyfið er notað til meðferðar við háþrýsting hjá fullorðnum sjúklingum (18 ára og eldri).

2. ÁÐUR EN BYRJAÐ ER AÐ TAKA IPREZIV

EKKI má nota Ipreziv ef þú

- ert með **ofnæmi** fyrir azilsartanmedoxomili eða einhverju öðru innihaldsefni Ipreziv (sjá kafla 6).
- ert **eftir þriðja mánuð meðgöngu**. (Einnig er betra er að forðast notkun Ipreziv snemma á meðgöngu - sjá kaflann um meðgöngu).
- ert með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi og ert á meðferð með blóðþrýstingslækkandi lyfi sem inniheldur **aliskiren**.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitaðu ráða hjá lækninum áður en Ipreziv er notað ef þú:

- ert með nýrnavandamál
- ert í himnuskilun eða hefur nýlega gengist undir nýrnaígræðslu
- ert með alvarlegan lifrarsjúkdóm
- ert með hjartasjúkdóm (þ.m.t. hjartabilun, hefur nýlega fengið hjartaáfall)

- hefur einhvern tíma fengið heilablóðfall
- hefur lágan blóðþrýsting eða finnur fyrir sundli eða svima
- ert með eða hefur nýlega fengið mikil uppköst eða ert með niðurgang
- ert með hækkaða þéttni kalíums í blóði
- ert með nýrnaheittusjúkdóm sem kallast frumkomið aldósterónheilkenni
- hefur fengið að vita að þú sért með þrengsli í hjartalokum (kallað „ósæðar- eða míturlokuprengsli“) eða að þykkt hjartavöðvans hafi aukist óeðlilega (kallast „ofvaxtarhjartavöðvakvilli með útstreymishindrun“).
- notar eitthvert af eftirtöldum lyfjum sem notuð eru til að meðhöndla háan blóðþrýsting:
 - o ACE hemil (til dæmis enalapríl, lisinopríl, ramipríl) sérstaklega ef þú ert með nýrnakvilla sem tengjast sykursýki.
 - o aliskiren

Hugsanlegt er að lækurinn rannsaki nýrnastarfsemi, mæli blóðþrýsting og magn blóðsalta (t.d. kalíums) með reglulegu millibili.

Sjá einnig upplýsingar í kaflanum „Ekki má nota Ipreziv“.

Láttu lækurinn vita ef þig grunar að þú sért (eða gætir orðið) barnshafandi. Ekki er mælt með notkun Ipreziv snemma á meðgöngu og það má alls EKKI taka þegar liðnir eru meira en 3 mánuðir af meðgöngunni þar sem notkun lyfsins á þeim tíma getur haft alvarlegar afleiðingar fyrir barnið.

Eins og á við um aðra angíótensín II viðtakablokka getur azilsartanmedoxomil haft minni blóðþrýstingslækkandi áhrif hjá sjúklingum af svörtum kynstofni.

Börn og unglingar

Engin reynsla er af notkun Ipreziv hjá börnum og unglingum undir 18 ára aldri. Því skal ekki gefa börnum eða unglingum Ipreziv.

Notkun annarra lyfja samhliða Ipreziv

Látið lækurinn eða lyfjafræðing vita um önnur lyf sem eru notuð eða hafa nýlega verið notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils.

Ipreziv getur haft áhrif á verkun annarra lyfja og sum lyf geta haft áhrif á verkun Ipreziv.

Það er sérstaklega mikilvægt að þú látir lækurinn vita ef þú tekur eitthvert eftirfarandi lyfja:

- Litíum (geðlyf)
- Bólguæyðandi lyf sem ekki eru sterar, eins og íbúprófen, díklófenak eða celecoxib (verkjastillandi og bólguæyðandi lyf)
- Aspirín (asetýlsalicýlsýra) ef tekið er meira en 3 g á dag (verkjastillandi og bólguæyðandi lyf)
- Lyf sem auka magn kalíums í blóði, þ.m.t. kalíumuppbót, kalíumsparandi lyf (vissar „vatnslosandi töflur“) eða saltlíki sem inniheldur kalíum
- Heparín (blóðþynnandi lyf)
- Þvagræsilyf (vatnslosandi töflur)
- Aliskiren eða önnur lyf sem lækka blóðþrýstinginn (ACE-hemil eða angíótensín II viðtakablokka svo sem enalapríl, lísínopríl, ramipríl eða valsartan, telmísartan, írbesartan).

Vera má að lækurinn þurfi að breyta skömmtum þessara lyfja og/eða gera aðrar varúðarráðstafanir: Ef þú notar ACE hemil eða aliskiren (sjá einnig upplýsingar undir „Ekki má nota Ipreziv“ og „Varnaðarorð og varúðarreglur“).

Meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Láttu lækurinn vita ef þig grunar að þú sért (eða gætir orðið) barnshafandi. Lækurinn mun yfirleitt mæla með því að þú hættir að taka Ipreziv áður en þú verður þunguð eða um leið og þú veist að þú sért þunguð og ráðleggur þér að taka annað lyf í stað Ipreziv.

Ekki er mælt með notkun Ipreziv snemma á meðgöngu og það má alls EKKI taka þegar liðnir eru meira en 3 mánuðir af meðgöngunni þar sem notkun lyfsins á þeim tíma getur haft alvarlegar afleiðingar fyrir barnið.

Brjóstagjöf

Segðu læknum frá því ef þú ert með barn á brjósti eða ert að hefja brjóstagjöf. Ekki er mælt með notkun Ipreziv hjá mæðrum sem eru með börn á brjósti og lækningin gæti valdið aðra meðferð fyrir þig ef þú vilt hafa barn á brjósti, einkum ef barnið er nýfætt eða hefur fæðst fyrir tímann.

Akstur og notkun véla

Ólíklegt er að Ipreziv hafi áhrif á akstur og notkun véla. Hinsvegar gætu einhverjir fundið fyrir þreytu eða sundli þegar þeir taka Ipreziv og ef þú finnur fyrir slíkum einkennum skalt þú hvorki aka né nota tæki eða vélar.

3. HVERNIG TAKA Á IPREZIV

Takið lyfið alltaf eins og lækningin hefur sagt til um. Ef þú ert ekki viss um hvernig á að nota lyfið leitaðu þá upplýsinga hjá lækningunni eða lyfjafræðingi. Mikilvægt er að taka Ipreziv á hverjum degi. Ipreziv er til inntöku. Taktu töfluna með miklu af vatni. Hægt er að taka Ipreziv með eða án matar.

- Venjulegur upphafsskammtur er 40 mg einu sinni á dag. Lækningin gæti aukið skammtinn í að hámarki 80 mg einu sinni á dag eftir því hvernig blóðþrýstingur bregst við.
- Hjá háöldruðum sjúklingum (75 ára og eldri) gæti lækningin ráðlagt lægri upphafsskammt eða 20 mg einu sinni á dag.
- Ef þú ert með vægan eða miðlungi alvarlegan lifratsjúkdóm gæti lækningin mælt með lægri upphafsskammti, 20 mg á dag.
- Hjá sjúklingum sem nýlega hafa misst mikinn líkamsvökva, t.d. vegna uppkasta eða niðurgangs, eða vegna inntöku vatnslosandi taflna, gæti lækningin ráðlagt lægri upphafsskammt eða 20 mg einu sinni á dag.
- Ef þú ert með aðra samhliða sjúkdóma svo sem alvarlegan nýrnasjúkdóm eða hjartabilun mun lækningin ákveða hvaða upphafsskammtur á best við.

Lækkun á blóðþrýstingi verður mælanleg innan 2 vikna frá því meðferð er hafin og full áhrif af skammtinum koma fram á 4 vikum.

Ef stærri skammtur af Ipreziv en mælt er fyrir um er tekinn

Hafðu strax samband við lækni ef þú tekur of margar töflur, eða ef einhver annar tekur lyfin þín. Þú gætir fundið fyrir svima eða sundli ef þú tekur stærri skammt en mælt er fyrir um.

Ef gleymist að taka Ipreziv

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka. Taktu einfaldlega næsta skammt á venjulegum tíma.

Ef hætt er að taka Ipreziv

Ef hætt er að taka Ipreziv getur blóðþrýstingurinn hækkað á ný. Því skalt þú ekki hætta að taka Ipreziv án þess að hafa fyrst samband við lækni um aðra meðferðarmöguleika.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. HUGSANLEGAR AUKAVERKANIR

Eins og við á um öll lyf getur Ipreziv valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

HÆTTU að taka Ipreziv og leitaðu strax læknishjálpar ef þú finnur fyrir einhverjum af eftirfarandi ofnæmisviðbrögðum, sem koma mjög sjaldan fyrir (innan við 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- Öndunarerfiðleikar eða kyngingarerfiðleikar, eða þroti í andliti, vörum, tungu og/eða hálsi (ofsabjúgur)
- Kláði í húð með upphleypum hnútum.

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir:

Algengar aukaverkanir sem koma fyrir hjá innan við 1 af hverjum 10 einstaklingum:

- Sundl
- Niðurgangur
- Aukning á kreatínfosfókínasa í blóði (vísbending um vöðvaskemmd).

Sjaldgæfar aukaverkanir sem koma fyrir hjá innan við 1 af hverjum 100 einstaklingum:

- Lágþrýstingur, sem getur valdið yfirliði eða sundli
- Þreyta
- Þroti á höndum, ökklum eða fótum (bjúgur í útlimum)
- Húðútbrot og kláði
- Ógleði
- Vöðvakrampar
- Aukning á kreatíníni í blóði (mælikvarði fyrir nýrnastarfsemi)
- Aukning á þvagsýru í blóði (mælikvarði fyrir nýrnastarfsemi)

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir sem koma fyrir hjá innan við 1 af hverjum 1.000 einstaklingum:

- Breytingar á niðurstöðum blóðþrófa, þ.m.t. lækkun próteins í rauðum blóðkornum (blóðrauða).

Þegar Ipreziv er tekið með klórtalidóni (vatnslosandi töflu), er algengt að hærri þéttni vissra efna í blóði (svo sem kreatíníns) sem eru mælikvarðar fyrir nýrnastarfsemi komi fram (hjá innan við 1 af hverjum 10 notendum) og lágur blóðþrýstingur er einnig algengur.

Þroti á höndum, ökklum eða fótum er algengari (hjá innan við 1 af hverjum 10 notendum) þegar Ipreziv er tekið með amlóðipíni (kalsíumhemill til meðferðar við lágþrýstingi) en þegar Ipreziv er tekið eitt og sér (hjá innan við 1 af hverjum 100 notendum). Tíðnin er hæst þegar amlóðipín er tekið eitt og sér.

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita ef vart verður aukaverkana sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi** sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. HVERNIG GEYMA Á IPREZIV

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota Ipreziv eftir fyrningardagsetninguna sem tilgreind er á öskjunni og á þynnunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka. Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

Ekki má fleygja lyfjum í skólplagnir eða heimilissorp. Leitið ráða hjá lyfjafræðingi um hvernig heppilegast er að losna við lyf sem ekki þarf að nota lengur. Þetta er gert til þess að vernda umhverfið.

6. PAKKNINGAR OG AÐRAR UPPLÝSINGAR

Ipreziv inniheldur

- Virka **innihaldsefnið** er azilsartanmedoxomil (sem kalíum) 20 mg, 40 mg eða 80 mg
- Önnur **innihaldsefni** eru mannítól, fúmarsýra, natríumhýdroxíð, hýdroxýprópýlsellulósi, natríumkroskarmellósi, örkristallaður sellulósi og magnesíumstearat.

Lýsing á útliti Ipreziv og pakkningastærðir

Ipreziv eru hvítar kringlóttar töflur merktar „ASL“ á annarri hliðinni og „20“, „40“ eða „80“ á hinni. Ipreziv kemur í þynnupakkningum og hverri þynnu með annaðhvort 14 eða 15 töflum er pakkað í öskjur sem innihalda:

- 14, 28, 30, 56, 90 eða 98 töflur fyrir 20 mg töflur
- 14, 28, 30, 56, 90 eða 98 töflur fyrir 40 mg töflur
- 14, 28, 30, 56, 90 eða 98 töflur fyrir 80 mg töflur

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi:

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

Framleiðandi:

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

Ef óskað er frekari upplýsinga um lyfið, vinsamlegast hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað:

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium

Tél/Tel: +32 2 464 06 11

takeda-belgium@takeda.com

Lietuva

Takeda Global R & D Centre (Europe)

Tel: +44 (0) 203 116 8000

България

Takeda Global R & D Centre (Europe)

Tél/Tel: +44 (0) 203 116 8000

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium

Tél/Tel: +32 2 464 06 11

takeda-belgium@takeda.com

Česká republika

Takeda Global R & D Centre (Europe)

Tél/Tel: +44 (0) 203 116 8000

Magyarország

Takeda Global R & D Centre (Europe)

Tél/Tel: +44 (0) 203 116 8000

Danmark

Takeda Pharmaceuticals Nordics AB

Tlf: +46 (0) 8 5861 3380

Malta

Takeda Italia Farmaceutici SpA

Tel: +39 06 5026 01

Deutschland

Takeda GmbH

Tel: 0800 825 3325

Nederland

Takeda Nederland bv

Tel: +31 (0) 23 566 8777

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

Takeda Farmacéutica España
Tel: +34 93 184 5730

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

Takeda Italia Farmaceutici SpA
Tel: +39 06 5026 01

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.