

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ipreziv 20 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 20 mg azilsartan medoxomil (als kalium).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Witte tot bijna witte ronde tabletten, van 6,0 mm diameter, aan één zijde bedrukt met de letters “ASL” en aan de andere zijde “20”.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ipreziv is geïndiceerd voor de behandeling van essentiële hypertensie bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen aanvangsdosis bedraagt 40 mg eenmaal daags. Bij patiënten bij wie de bloeddruk niet voldoende onder controle is met een lagere dosis kan de dosis verhoogd worden tot een maximum van 80 mg eenmaal daags.

Het bijna-maximaal antihypertensief effect is binnen de 2 weken aanwezig, waarbij maximale effecten bereikt worden na 4 weken.

Als de bloeddruk met enkel Ipreziv onvoldoende onder controle is, kan de bloeddruk extra verlaagd worden wanneer Ipreziv toegediend wordt in combinatie met andere antihypertensiva, waaronder diuretica (zoals chloortalidon en hydrochloorthiazide) en calciumkanaalblokkers (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1).

Speciale populaties

Oudere personen (65 jaar en ouder)

Een aanpassing van de aanvangsdosis van Ipreziv is niet nodig bij oudere patiënten (zie rubriek 5.2), hoewel een aanvangsdosis van 20 mg overwogen kan worden bij patiënten van 75 jaar of ouder die het risico lopen op hypotensie.

Verminderde nierfunctie

Voorzichtigheid is geboden bij hypertensieve patiënten met een sterk verminderde nierfunctie of in de eindfase van een nierziekte, daar Ipreziv bij deze patiënten niet werd bestudeerd (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Azilsartan wordt door hemodialyse niet verwijderd van de systemische circulatie.

Patiënten met een licht of matig verminderde nierfunctie vereisen geen dosisaanpassing.

Verminderde leverfunctie

Ipreziv werd niet bestudeerd bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie en daarom is het gebruik ervan niet aanbevolen in deze patiëntengroep (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Gezien de beperkte opgedane ervaring in het gebruik van Ipreziv bij patiënten met een licht of matig verminderde leverfunctie, is nauwgezette controle aanbevolen en moet men een aanvangsdosis van 20 mg in overweging nemen (zie rubriek 5.2).

Intravasculaire volumedepletie

Bij patiënten met een mogelijke intravasculaire volumedepletie of zoutdepletie (bijv. patiënten die braken, diarree hebben of hoge doses diuretica nemen) dient Ipreziv onder strikt medisch toezicht gegeven te worden en kan een aanvangsdosis van 20 mg worden overwogen (zie rubriek 4.4).

Hartfalen

Voorzichtigheid is geboden bij hypertensieve patiënten met congestief hartfalen, daar Ipreziv bij deze patiënten niet werd bestudeerd (zie rubriek 4.4).

Negroïde populatie

De negroïde populatie vereist geen dosisaanpassing, hoewel kleinere reducties van de bloeddruk waargenomen werden in vergelijking met een niet-negroïde populatie (zie rubriek 5.1). Dit werd algemeen vastgesteld voor andere angiotensine II-receptor (AT_1) antagonisten en angiotensine-converterend-enzymremmers. Bijgevolg kunnen een dosisverhoging van Ipreziv en een combinatiebehandeling vaker nodig zijn om de bloeddruk bij negroïde patiënten onder controle te houden.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Ipreziv bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 0 tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld.

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Ipreziv is voor oraal gebruik en kan met of zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6).
- Het gelijktijdig gebruik van Ipreziv met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Geactiveerd renine-angiotensine-aldosteronsysteem

Bij patiënten wier vasculaire tonus en nierfunctie voornamelijk van de activiteit van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem afhankelijk zijn (bijv. patiënten met congestief hartfalen, ernstig verminderde nierfunctie of nierarteriostenose) is de behandeling met geneesmiddelen die dit systeem beïnvloeden, zoals angiotensine-converterende-enzymremmers en angiotensine-II-receptorantagonisten, geassocieerd met acute hypotensie, azotemie, oligurie of, in zeldzame gevallen, acuut nierfalen. De mogelijkheid van dergelijke effecten kan niet uitgesloten worden met Ipreziv.

Voorzichtigheid is geboden bij hypertensieve patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie, congestief hartfalen of nierarteriestenose, daar Ipreziv bij deze patiënten niet werd bestudeerd (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Bij patiënten met ischemische cardiomyopathie of ischemische cerebrovasculaire aandoeningen kan een excessieve bloeddruk daling tot een myocardinfarct of CVA leiden.

Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS)

Er is bewijs dat bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren het risico op hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) toeneemt. Dubbele blokkade van RAAS door het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren wordt daarom niet aanbevolen (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

Als behandeling met dubbele blokkade absoluut noodzakelijk wordt geacht, mag dit alleen onder supervisie van een specialist plaatsvinden en moeten de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk regelmatig worden gecontroleerd.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen niet gelijktijdig te worden ingenomen door patiënten met diabetische nefropathie.

Niertransplantatie

Er is momenteel geen ervaring met de toediening van Ipreziv bij patiënten die recent een niertransplantatie hebben ondergaan.

Verminderde leverfunctie

Ipreziv werd niet bestudeerd bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie en daarom is het gebruik ervan niet aanbevolen in deze patiëntengroep (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Hypotensie bij patiënten met volume- en/of zoutdepletie

Bij patiënten met een aanzienlijke volume- en/of zoutdepletie (bijv. patiënten die braken, diarree hebben of hoge doses diuretica nemen) zou na de instelling van een behandeling met Ipreziv symptomatische hypotensie kunnen optreden. Hypovolemie moet worden gecorrigeerd voordat Ipreziv wordt toegediend of de behandeling moet onder nauwlettend toezicht worden gestart en men kan een aanvangsdosis van 20 mg in overweging nemen.

Primair hyperaldosteronisme

Patiënten met primair hyperaldosteronisme zullen in de regel niet reageren op antihypertensiva die werken door remming van het renine-angiotensinesysteem. Daarom wordt het gebruik van Ipreziv niet aanbevolen bij deze patiënten.

Hyperkaliëmie

Op grond van ervaringen met het gebruik van andere geneesmiddelen die invloed hebben op het renine-angiotensine-aldosteronsysteem kan het gelijktijdig gebruik van Ipreziv met kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, kaliumbevattende zoutvervangingsmiddelen of andere geneesmiddelen die het kaliumgehalte kunnen verhogen (bijv. heparine) leiden tot verhogingen van het serumkalium bij hypertensieve patiënten (zie rubriek 4.5). Bij ouderen, bij patiënten met nierinsufficiëntie, bij diabetici en/of bij patiënten met onderliggende aandoeningen is het risico op hyperkaliëmie, wat fataal kan zijn, verhoogd. Kalium moet, indien nodig, gecontroleerd worden.

Aorta- en mitraalklepstenose, obstructieve hypertrofische cardiomyopathie

Extra voorzichtigheid moet worden betracht bij patiënten die lijden aan aorta- of mitraalklepstenose of aan hypertrofische obstructieve cardiomyopathie (HOCM).

Zwangerschap

Therapie met angiotensine II-receptorantagonisten moet niet gestart worden tijdens de zwangerschap. Patiënten die een zwangerschap plannen, moeten overgezet worden op een alternatieve

antihypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens de zwangerschap, tenzij het voortzetten van de angiotensine II-receptorantagonisttherapie noodzakelijk wordt geacht. Als zwangerschap wordt vastgesteld, dient de behandeling met angiotensine II-receptorantagonisten onmiddellijk te worden gestaakt, en moet, indien nodig, worden begonnen met een alternatieve therapie (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

Lithium

Zoals met andere angiotensine II-receptorantagonisten is de combinatie van lithium met Ipreziv niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen

Lithium

Reversibele stijging van de serumlithiumconcentraties en toxiciteit zijn waargenomen tijdens gelijktijdig gebruik van lithium en angiotensine-converterend-enzymremmers. Een gelijkaardig effect kan optreden met angiotensine II-receptorantagonisten. Omwille van een gebrek aan ervaring met gelijktijdig gebruik van azilsartan medoxomil en lithium is deze combinatie niet aanbevolen. Indien de combinatie nodig geacht wordt, wordt aangeraden de serumlithiumspiegels nauwlettend te controleren.

Pas op bij gelijktijdig gebruik

Niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), waaronder selectieve COX-2-remmers, acetylsalicylzuur > 3 g/dag) en niet-selectieve NSAID's

Wanneer angiotensine II-receptorantagonisten gelijktijdig toegediend worden met NSAID's (met name selectieve COX-2-remmers, acetylsalicylzuur (> 3 g/dag) en niet-selectieve NSAID's), kan het antihypertensief effect verminderd worden. Bovendien kan het gelijktijdig gebruik van angiotensine II-receptorantagonisten en NSAID's leiden tot een verhoogd risico op verslechtering van de nierfunctie en een verhoging van serumkalium. Patiënten moeten daarom voldoende gehydrateerd zijn en het monitoren van de nierfunctie bij aanvang van de behandeling is aanbevolen.

Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, kaliumbevattende zoutvervangingsmiddelen en andere bestanddelen die de kaliumspiegels kunnen verhogen

Het gelijktijdig gebruik van kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, kaliumbevattende zoutvervangingsmiddelen of andere geneesmiddelen (bijv. heparine) kan leiden tot een verhoging van de kaliumspiegels. Serumkalium moet, indien nodig, gecontroleerd worden (zie rubriek 4.4).

Aanvullende informatie

De gegevens uit klinische studies laten zien dat dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) bij het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten en aliskiren in verband wordt gebracht met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) in vergelijking met het gebruik van een enkel geneesmiddel dat op het RAAS werkt (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

Er zijn geen klinisch significante interacties waargenomen in studies over azilsartan medoxomil of over azilsartan gelijktijdig toegediend met amlodipine, antacida, chloortalidon, digoxine, fluconazol, glyburide, ketoconazol, metformine en warfarine.

Azilsartan medoxomil wordt snel gehydrolyseerd tot het actieve deel azilsartan door esterasen in het maagdarmkanaal en/of tijdens de absorptie van het geneesmiddel (zie rubriek 5.2). *In-vitro*-studies gaven aan dat interacties op basis van esterase-inhibitie onwaarschijnlijk zijn.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Het gebruik van angiotensine II-receptorantagonisten gedurende het eerste trimester van de zwangerschap wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Het gebruik van angiotensine II-receptorantagonisten is gecontra-indiceerd gedurende het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Ipreziv bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Er kunnen geen duidelijke conclusies getrokken worden uit resultaten van epidemiologisch onderzoek naar het risico van teratogene effecten als gevolg van blootstelling aan angiotensine-converterende-enzymremmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap; een kleine toename in het risico kan echter niet worden uitgesloten. Hoewel er geen gecontroleerde epidemiologische gegevens zijn over het risico van angiotensine II-receptorantagonisten kan het risico vergelijkbaar zijn bij deze klasse van geneesmiddelen. Patiënten die een zwangerschap plannen, moeten overgezet worden op een alternatieve antihypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens zwangerschap, tenzij het voortzetten van de angiotensine II-receptorantagonistetherapie noodzakelijk wordt geacht. Als zwangerschap wordt vastgesteld, dient de behandeling met angiotensine II-receptorantagonisten onmiddellijk te worden gestaakt, en moet, indien nodig, begonnen worden met een alternatieve therapie.

Het is bekend dat blootstelling aan angiotensine II-receptorantagonisten gedurende het tweede en derde trimester foetale toxiciteit (verslechterde nierfunctie, oligohydramnïe, achterstand in schedelverharding) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) kan induceren (zie ook rubriek 5.3).

Als blootstelling vanaf het tweede trimester van de zwangerschap heeft plaatsgevonden, wordt een echoscopie van de nierfunctie en de schedel aanbevolen.

Pasgeborenen van wie de moeder angiotensine II-receptorantagonisten heeft gebruikt, dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden op hypotensie (zie ook rubrieken 4.3 en 4.4).

Borstvoeding

Omdat er geen informatie beschikbaar is over het gebruik van Ipreziv bij het geven van borstvoeding, wordt Ipreziv niet aangeraden. Alternatieve behandelingen met beter bekende veiligheidsprofielen verdienen de voorkeur, vooral bij het geven van borstvoeding aan pasgeboren of prematuur geboren zuigelingen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de impact van Ipreziv op de vruchtbaarheid bij de mens. Niet-klinische studies hebben aangetoond dat azilsartan geen effect bleek te hebben op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid bij ratten (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Op grond van zijn farmacodynamische eigenschappen mag worden aangenomen dat azilsartan medoxomil een verwaarloosbare invloed heeft op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Echter, bij inname van elk anihypertensivum dient er rekening mee gehouden te worden dat duizeligheid of vermoeidheid af en toe kunnen optreden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van Ipreziv in doses van 20, 40 of 80 mg is beoordeeld in klinische studies bij patiënten die tot 56 weken lang behandeld werden. In deze klinische studies waren de met de behandeling geassocieerde bijwerkingen van Ipreziv grotendeels licht of matig, met een totale incidentie vergelijkbaar met die van placebo. De meest voorkomende bijwerking was duizeligheid. De incidentie van bijwerkingen met Ipreziv werd niet beïnvloed door geslacht, leeftijd of ras.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen op basis van samengevoegde gegevens (doses van 40 en 80 mg) worden hieronder vermeld volgens systeem/orgaanklasse en voorkeurstermen. De bijwerkingen worden gerangschikt volgens frequentie, aan de hand van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), met inbegrip van meldingen van geïsoleerde gevallen. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. Er werd in een placebogecontroleerde studie een vergelijkbare frequentie van de bijwerkingen gemeld voor de Ipreziv 20 mg dosis en voor de 40 en 80 mg doses.

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Duizeligheid
Bloedvataandoeningen	Soms	Hypotensie
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak Soms	Diarree Misselijkheid
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms Zelden	Huiduitslag, pruritus Angio-oedeem
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Soms	Spierspasmen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Soms	Vermoeidheid Perifeer oedeem
Onderzoeken	Vaak Soms	Verhoogde bloedwaarden van creatinefosfokinase Verhoogde bloedwaarden van creatinine Verhoogde bloedwaarden van urinezuur/hyperurikemie

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Wanneer Ipreziv toegediend werd in combinatie met chloortalidon namen de frequenties van creatininebloedwaarden toe en hypotensie trad niet meer soms, maar vaak op.

Wanneer Ipreziv toegediend werd in combinatie met amlodipine nam de frequentie van het perifeer oedeem toe van soms naar vaak, maar was deze lager dan bij een behandeling met alleen amlodipine.

Onderzoeken

Serumcreatinine

De incidentie van verhogingen in serumcreatinine na behandeling met Ipreziv was vergelijkbaar met placebo in gerandomiseerde placebogecontroleerde monotherapiestudies. Het gelijktijdig toedienen van Ipreziv met diuretica, zoals chloortalidon, resulteerde in een grotere incidentie van creatininstijgingen, hetgeen eveneens waargenomen wordt met andere angiotensine II-receptorantagonisten en angiotensine-converterend-enzymremmers. De serumcreatininstijgingen die genoteerd werden bij een behandeling met Ipreziv gecombineerd met een diureticum werden geassocieerd met een grotere bloeddruk daling, vergeleken met een behandeling met één enkel geneesmiddel. Vele van deze stijgingen waren kortstondig of niet-progressief bij voortgezet gebruik van de behandeling. Na stopzetting van de behandeling waren de meeste stijgingen die niet waren verdwenen tijdens de behandeling reversibel, waarbij de creatininespiegels van de meeste personen terugkeerden naar de uitgangswaarden of bijna-uitgangswaarden.

Urinezuur

Kleine gemiddelde verhogingen van urinezuur in serum werden opgemerkt na behandeling met Ipreziv (10,8 $\mu\text{mol/l}$) tegenover placebo (4,3 $\mu\text{mol/l}$).

Hemoglobine en hematocriet

Er werden kleine dalingen waargenomen in hemoglobine en hematocriet (gemiddelde dalingen van respectievelijk ongeveer 3 g/l en 1 volumeprocent) in placebogecontroleerde monotherapiestudies. Dit effect is ook waargenomen met andere remmers van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Symptomen

Op basis van farmacologische overwegingen zijn de meest waarschijnlijke symptomen van een overdosering naar verwachting symptomatische hypotensie en duizeligheid. Tijdens gecontroleerde klinische onderzoeken bij gezonde personen werden eenmaaldaagse doses tot 320 mg Ipreziv toegediend gedurende 7 dagen en goed verdragen.

Behandeling

Als symptomatische hypotensie optreedt, moet een ondersteunende behandeling ingesteld en vitale functies gecontroleerd worden.

Azilsartan wordt niet door dialyse verwijderd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: angiotensine-II-antagonisten, enkelvoudig
ATC-code: C09CA09

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Azilsartan medoxomil is een oraal werkzame prodrug die snel omgezet wordt in de werkzame stof azilsartan. Deze stof werkt op een selectieve manier de effecten tegen van angiotensine II door binding aan de AT_1 -receptor in verschillende weefsels te blokkeren (zie rubriek 5.2). Angiotensine II is de voornaamste vasopressor van het renine-angiotensinesysteem met effecten zoals vasoconstrictie, stimulering van synthese en afgifte van aldosteron, hartstimulering en renale reabsorptie van natrium.

Blokkade van de AT_1 -receptor remt de negatieve regulerende feedback van angiotensine II op de reninesecretie, maar de resulterende toenames van plasmarenineactiviteit en angiotensine II circulerende spiegels overstijgen het antihypertensief effect van azilsartan niet.

Essentiële hypertensie

In zeven dubbelblinde gecontroleerde studies werden in totaal 5941 patiënten (waarvan 3672 Ipreziv, 801 placebo en 1468 een actieve comparator toegediend kregen) beoordeeld. In totaal was 51% van de patiënten van het mannelijk geslacht en 26% was 65 jaar of ouder ($5\% \geq 75$ jaar); 67% was blank en 19% van het negroïde ras.

Ipreziv werd vergeleken met placebo en werkzame comparatoren in twee 6 weken durende gerandomiseerde, dubbelblinde studies. Bloeddrukdalingen in vergelijking met placebo, gebaseerd op 24-uurs-gemiddelde-bloeddruk gemeten door een ambulante bloeddrukmeting (ABPM) en dalbloeddrukmeting in de klinische praktijk (SBP) worden voor beide studies in onderstaande tabel getoond. Daarnaast leidde de 80 mg dosis van Ipreziv tot aanzienlijk grotere SBP-dalingen dan de hoogste goedgekeurde doses olmesartan medoxomil en valsartan.

	Placebo	Ipreziv 20 mg	Ipreziv 40 mg#	Ipreziv 80 mg#	OLM-M 40 mg#	Valsartan 320 mg#
Primair eindpunt: 24-uurs-gemiddelde SBP: LS gemiddelde verandering vanaf de Uitgangswaarde (UW) tot Week 6 (mm Hg)						
Studie 1						
Verandering t.o.v. UW	-1,4	-12,2 *	-13,5 *	-14,6 *†	-12,6	-
Studie 2						
Verandering t.o.v. UW	-0,3	-	-13,4 *	-14,5 *†	-12,0	-10,2
Belangrijkst secundair eindpunt: Klinische SBP: LS gemiddelde verandering vanaf de Uitgangswaarde (UW) tot Week 6 (mm Hg) (LOCF)						
Studie 1						
Verandering t.o.v. UW	-2,1	-14,3 *	-14,5 *	-17,6 *	-14,9	-
Studie 2						
Verandering t.o.v. UW	-1,8	-	-16,4 *†	-16,7 *†	-13,2	-11,3

OLM-M = olmesartan medoxomil, LS = "least squares", LOCF = "last observation carried forward"

* Significant verschil vs. placebo (grenswaarde 0,05) in het kader van de stapsgewijze analyse

† Significant verschil vs. comparator(en) (grenswaarde 0,05) in het kader van de stapsgewijze analyse

Maximum bereikte dosis in studie 2. De doses werden geforceerd getitreerd in Week 2 van 20 tot 40 mg en van 40 tot 80 mg voor Ipreziv, en respectievelijk van 20 tot 40 mg en van 160 tot 320 mg voor olmesartan medoxomil en valsartan.

In deze twee studies behoorden duizeligheid, hoofdpijn en dyslipidemie tot de klinisch belangrijke en meest voorkomende bijwerkingen. Bij Ipreziv, olmesartan medoxomil en valsartan werd duizeligheid gezien met een incidentie van respectievelijk 3,0%, 3,3% en 1,8%, hoofdpijn met een incidentie van 4,8%, 5,5% en 7,6% en dyslipidemie met een incidentie van 3,5%, 2,4% en 1,1%.

In studies met valsartan of ramipril als werkzame comparator bleef de bloeddrukdalende werking van Ipreziv behouden tijdens langetermijnbehandeling. Ipreziv vertoonde een lagere incidentie voor hoest (1,2%) dan ramipril (8,2%).

Het antihypertensieve effect van Ipreziv trad op binnen de eerste 2 weken na inname en het maximale effect werd bereikt na 4 weken. Het bloeddrukverlagend effect van Ipreziv hield eveneens aan tijdens het 24-uurs-doseringsinterval. De placebogecorrigeerde dal/piek-verhoudingen voor SBP en DBP bedroegen ongeveer 80% of meer.

Er werd geen rebound hypertensie waargenomen na het na 6 maanden abrupt afbreken van de behandeling met Ipreziv.

Er werden geen algemene verschillen waargenomen in veiligheid en doeltreffendheid tussen oudere patiënten en jongere patiënten, maar een grotere gevoeligheid voor bloeddrukverlagende effecten bij

sommige oudere patiënten kan niet uitgesloten worden (zie rubriek 4.2). Zoals met andere angiotensine II-receptorantagonisten en angiotensine-converterend-enzymremmers was het antihypertensieve effect lager in negroïde patiënten (doorgaans een populatie met een laag reninegehalte).

De gelijktijdige toediening van Ipreziv 40 en 80 mg met een calciumkanaalblokker (amlodipine) of een diureticum van het thiazide-type (chloortalidon) resulteerde in extra dalingen van de bloeddruk vergeleken met toedieningen met alleen het andere antihypertensivum. Dosisafhankelijke bijwerkingen met inbegrip van duizeligheid, hypotensie en serumcreatininestijgingen kwamen vaker voor in een gecombineerde behandeling met diuretica dan in een behandeling met alleen Ipreziv, terwijl hypokaliëmie minder vaak optrad in een behandeling met alleen een diureticum.

Momenteel zijn gunstige effecten van Ipreziv op de mortaliteit en de cardiovasculaire morbiditeit en doelorgaanbeschadiging niet bekend.

Effect op hartrepolarisatie

Er werd een diepgaande QT/QTc-studie gevoerd ter evaluatie van het vermogen van Ipreziv om het QT/QTc-interval bij gezonde personen te verlengen. Er was geen bewijs van een QT/QTc-verlenging bij een dosis van 320 mg Ipreziv.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelen Bureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met Ipreziv in één of meer subgroepen van pediatrische patiënten met hypertensie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Aanvullende informatie

In twee grote, gerandomiseerde, gecontroleerde trials (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) en VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) is het gebruik van de combinatie van een ACE-remmer met een angiotensine II-receptorantagonist onderzocht.

ONTARGET was een studie bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculair of cerebrovasculair lijden, of diabetes mellitus type 2 in combinatie met tekenen van eind-orgaanschade. VA NEPHRON D was een studie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en diabetische nefropathie.

In deze studies werd geen relevant positief effect op de nierfunctie en/of cardiovasculaire uitkomsten en de mortaliteit gevonden, terwijl een verhoogd risico op hyperkaliëmie, acute nierbeschadiging en/of hypotensie werd gezien in vergelijking met monotherapie. Gezien hun overeenkomstige farmacodynamische eigenschappen zijn deze uitkomsten ook relevant voor andere ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen daarom niet gelijktijdig te worden ingenomen bij patiënten met diabetische nefropathie.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) was een studie die was opgezet om het voordeel van de toevoeging van aliskiren aan de standaardbehandeling van een ACE-remmer of een angiotensine II-receptorantagonist te onderzoeken bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en chronisch nierlijden, cardiovasculair lijden of beide. De studie werd vroegtijdig beëindigd vanwege een verhoogd risico op negatieve uitkomsten. Cardiovasculaire mortaliteit en beroerte kwamen beide numeriek vaker voor in de aliskirengroep dan in de placebogroep, terwijl bijwerkingen en belangrijke ernstige bijwerkingen (hyperkaliëmie, hypotensie en renale disfunctie) vaker in de aliskirengroep werden gerapporteerd dan in de placebogroep.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na orale toediening wordt azilsartan medoxomil snel gehydrolyseerd tot de werkzame stof azilsartan in het maag-darmstelsel en/of tijdens de absorptie. Op basis van *in-vitro*-onderzoek wordt carboxymethylebutenolidase betrokken bij de hydrolyse in de darm en lever. Daarnaast zijn plasma-esterasen betrokken bij de hydrolyse van azilsartan medoxomil tot azilsartan.

Absorptie

De geschatte absolute orale biologische beschikbaarheid van azilsartan medoxomil op basis van de azilsartanconcentratie in plasma is ongeveer 60%. Na orale toediening van azilsartan medoxomil worden piekplasmaconcentraties (C_{max}) van azilsartan binnen 1,5-3 uur bereikt. Voedsel heeft geen invloed op de biologische beschikbaarheid van azilsartan (zie rubriek 4.2).

Distributie

Het verdelingsvolume van azilsartan is ongeveer 16 liter. Azilsartan is sterk aan plasma-eiwitten gebonden (> 99%), voornamelijk aan serumalbumine. Eiwitbinding is constant bij azilsartan plasmaconcentraties die ver boven het bereik liggen dat verkregen wordt met de aanbevolen doses.

Biotransformatie

Azilsartan wordt gemetaboliseerd tot twee primaire metabolieten. De belangrijkste metaboliet in plasma wordt gevormd door O-dealkylatie, eveneens metaboliet M-II genoemd, en de minder belangrijke metaboliet wordt gevormd door decarboxylatie, eveneens metaboliet M-I genoemd. Systemische blootstellingen aan de belangrijkste en minder belangrijke metabolieten bij de mens bedroegen respectievelijk ongeveer 50% en minder dan 1% voor azilsartan. M-I en M-II dragen niet bij tot de farmacologische activiteit van Ipreziv. Het belangrijkste enzym dat voor het azilsartan metabolisme verantwoordelijk is, is CYP2C9.

Uitscheiding

Na een orale dosis van ^{14}C -gelabeld azilsartan medoxomil werd ongeveer 55% radioactiviteit teruggevonden in de feces en ongeveer 42% in de urine, met 15% van de dosis uitgescheiden in de urine als azilsartan. De eliminatiehalfwaardetijd van azilsartan is ongeveer 11 uur en renale klaring is ongeveer 2,3 ml/min. Steady-state spiegels van azilsartan worden bereikt binnen 5 dagen en er is geen enkele accumulatie in het plasma met herhaalde eenmaaldaagse toediening.

Lineariteit/niet-lineariteit

Dosisproportionaliteit bij blootstelling werd voor azilsartan vastgesteld binnen het azilsartan medoxomil doseringsbereik van 20 mg tot 320 mg na enkelvoudige of meervoudige toediening.

Karakteristieken van specifieke patiëntengroepen

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van azilsartan werd niet onderzocht bij kinderen jonger dan 18 jaar.

Oudere personen

De farmacokinetiek van azilsartan verschilt niet aanzienlijk tussen jonge (tussen 18 en 45 jaar) en oudere patiënten (tussen 65 en 85 jaar).

Verminderde nierfunctie

Bij patiënten met een licht, matig en ernstig nierfunctieverlies was de volledige blootstelling aan azilsartan (AUC) verhoogd met 30%, 25% en 95%. Er werd geen verhoging (+5%) waargenomen bij patiënten in een eindfase van de nierziekte die gedialyseerd werden. Er werd echter geen klinische ervaring opgedaan bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie of in een eindfase van de nierziekte (zie rubriek 4.2). Hemodialyse verwijdert azilsartan niet uit de systemische circulatie.

Verminderde leverfunctie

Toediening van Ipreziv tot 5 dagen bij personen met een licht (Child-Pugh A) of matig (Child-Pugh B) verminderde leverfunctie resulteerde in een lichte verhoging van de blootstelling van azilsartan (AUC-verhoging van 1,3 tot 1,6-maal, zie rubriek 4.2). Er zijn geen onderzoeken verricht naar Ipreziv bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie.

Geslacht

De farmacokinetiek van azilsartan verschilt niet aanzienlijk tussen mannen en vrouwen. Er is geen dosisaanpassing nodig op basis van het geslacht.

Ras

De farmacokinetiek van azilsartan verschilt niet aanzienlijk tussen negroïde en blanke populaties. Er is geen dosisaanpassing nodig op basis van het ras.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In preklinische veiligheidsonderzoeken werden azilsartan medoxomil en M-II, de belangrijkste menselijke metaboliet, onderzocht op herhaalde dosistoxiciteit, reproductietoxiciteit, mutageniciteit en carcinogeniciteit.

In de herhaalde dosistoxiciteitstudies veroorzaakten doses die blootstelling produceerden vergelijkbaar met blootstelling in het klinisch therapeutische bereik, een afname in de parameters van de rode bloedcellen, veranderingen in de nieren en renale hemodynamiek, alsmede een toename van het serumkalium in normotensieve dieren. Deze effecten, die voorkómen werden door oraal extra zout toe te dienen, hebben geen klinische betekenis in de behandeling van hypertensie.

In ratten en honden werden een toename van de plasmarenineactiviteit en hypertrofie/hyperplasie van de renale juxtaglomerulaire cellen waargenomen. Deze veranderingen, ook een klasse-effect van angiotensine-converterend-enzymremmers en andere angiotensine II-receptorantagonisten, lijken geen klinische betekenis te hebben.

Azilsartan en M-II passeerden de placenta en werden teruggevonden in de foetussen van drachtige ratten en werden ook uitgescheiden in de melk van zogende ratten. In de reproductietoxiciteitstudies werd er geen effect waargenomen op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid. Er is geen bewijs voor een teratogeen effect, maar dierstudies hebben in beperkte mate schadelijke effecten op de postnatale ontwikkeling van nakomelingen laten zien zoals verminderd lichaamsgewicht, een lichte vertraging in de fysieke ontwikkeling (vertraagde snijtanderuptie, detachering van het oor, opening van de ogen) en hogere mortaliteit.

Azilsartan en M-II hebben geen mutageniciteit of relevante clastogene activiteit in *in-vitro*-studies aangetoond en geen aanwijzing voor carcinogeniciteit in ratten en muizen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol (E 421)
Fumaarzuur (E 297)
Natriumhydroxide
Hydroxypropylcellulose (E 463)
Croscarmellose natrium
Microkristallijne cellulose (E 460)
Magnesiumstearaat (E 572)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.
Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Dozen met aluminium blisterverpakkingen met geïntegreerd droogmiddel.

Verpakkingsgrootten:

Eén blisterverpakking bevat of 14 tabletten of 15 tabletten.

14, 28, 30, 56, 90 of 98 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Denemarken

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

7 december 2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ipreziv 40 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 40 mg azilsartan medoxomil (als kalium).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Witte tot bijna witte ronde tabletten, van 7,6 mm diameter, aan één zijde bedrukt met de letters “ASL” en aan de andere zijde “40”.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ipreziv is geïndiceerd voor de behandeling van essentiële hypertensie bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen aanvangsdosis bedraagt 40 mg eenmaal daags. Bij patiënten bij wie de bloeddruk niet voldoende onder controle is met een lagere dosis kan de dosis verhoogd worden tot een maximum van 80 mg eenmaal daags.

Het bijna-maximaal antihypertensief effect is binnen de 2 weken aanwezig, waarbij maximale effecten bereikt worden na 4 weken.

Als de bloeddruk met enkel Ipreziv onvoldoende onder controle is, kan de bloeddruk extra verlaagd worden wanneer Ipreziv toegediend wordt in combinatie met andere antihypertensiva, waaronder diuretica (zoals chloortalidon en hydrochloorthiazide) en calciumkanaalblokkers (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1).

Speciale populaties

Oudere personen (65 jaar en ouder)

Een aanpassing van de aanvangsdosis van Ipreziv is niet nodig bij oudere patiënten (zie rubriek 5.2), hoewel een aanvangsdosis van 20 mg overwogen kan worden bij patiënten van 75 jaar of ouder die het risico lopen op hypotensie.

Verminderde nierfunctie

Voorzichtigheid is geboden bij hypertensieve patiënten met een sterk verminderde nierfunctie of in de eindfase van een nierziekte, daar Ipreziv bij deze patiënten niet werd bestudeerd (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Azilsartan wordt door hemodialyse niet verwijderd van de systemische circulatie.

Patiënten met een licht of matig verminderde nierfunctie vereisen geen dosisaanpassing.

Verminderde leverfunctie

Ipreziv werd niet bestudeerd bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie en daarom is het gebruik ervan niet aanbevolen in deze patiëntengroep (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Gezien de beperkte opgedane ervaring in het gebruik van Ipreziv bij patiënten met een licht of matig verminderde leverfunctie, is nauwgezette controle aanbevolen en moet men een aanvangsdosis van 20 mg in overweging nemen (zie rubriek 5.2).

Intravasculaire volumedepletie

Bij patiënten met een mogelijke intravasculaire volumedepletie of zoutdepletie (bijv. patiënten die braken, diarree hebben of hoge doses diuretica nemen) dient Ipreziv onder strikt medisch toezicht gegeven te worden en kan een aanvangsdosis van 20 mg worden overwogen (zie rubriek 4.4).

Hartfalen

Voorzichtigheid is geboden bij hypertensieve patiënten met congestief hartfalen, daar Ipreziv bij deze patiënten niet werd bestudeerd (zie rubriek 4.4).

Negroïde populatie

De negroïde populatie vereist geen dosisaanpassing, hoewel kleinere reducties van de bloeddruk waargenomen werden in vergelijking met een niet-negroïde populatie (zie rubriek 5.1). Dit werd algemeen vastgesteld voor andere angiotensine II-receptor (AT_1) antagonisten en angiotensine-converterend-enzymremmers. Bijgevolg kunnen een dosisverhoging van Ipreziv en een combinatiebehandeling vaker nodig zijn om de bloeddruk bij negroïde patiënten onder controle te houden.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Ipreziv bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 0 tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld.

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Ipreziv is voor oraal gebruik en kan met of zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6).
- Het gelijktijdig gebruik van Ipreziv met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of een nierinsufficiëntie ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Geactiveerd renine-angiotensine-aldosteronsysteem

Bij patiënten wier vasculaire tonus en nierfunctie voornamelijk van de activiteit van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem afhankelijk zijn (bijv. patiënten met congestief hartfalen, ernstig verminderde nierfunctie of nierarteriostenose) is de behandeling met geneesmiddelen die dit systeem beïnvloeden, zoals angiotensine-converterende-enzymremmers en angiotensine II-receptorantagonisten, geassocieerd met acute hypotensie, azotemie, oligurie of, in zeldzame gevallen, acuut nierfalen. De mogelijkheid van dergelijke effecten kan niet uitgesloten worden met Ipreziv.

Voorzichtigheid is geboden bij hypertensieve patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie, congestief hartfalen of nierarteriële stenose, daar Ipreziv bij deze patiënten niet werd bestudeerd (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Bij patiënten met ischemische cardiomyopathie of ischemische cerebrovasculaire aandoeningen kan een excessieve bloeddrukdaling tot een myocardinfarct of CVA leiden.

Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteron systeem (RAAS)

Er is bewijs dat bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren het risico op hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) toeneemt. Dubbele blokkade van RAAS door het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren wordt daarom niet aanbevolen (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

Als behandeling met dubbele blokkade absoluut noodzakelijk wordt geacht, mag dit alleen onder supervisie van een specialist plaatsvinden en moeten de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk regelmatig worden gecontroleerd.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen niet gelijktijdig te worden ingenomen door patiënten met diabetische nefropathie.

Niertransplantatie

Er is momenteel geen ervaring met de toediening van Ipreziv bij patiënten die recent een niertransplantatie hebben ondergaan.

Verminderde leverfunctie

Ipreziv werd niet bestudeerd bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie en daarom is het gebruik ervan niet aanbevolen in deze patiëntengroep (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Hypotensie bij patiënten met volume- en/of zoutdepletie

Bij patiënten met een aanzienlijke volume- en/of zoutdepletie (bijv. patiënten die braken, diarree hebben of hoge doses diuretica nemen) zou na de instelling van een behandeling met Ipreziv symptomatische hypotensie kunnen optreden. Hypovolemie moet worden gecorrigeerd voordat Ipreziv wordt toegediend of de behandeling moet onder nauwlettend toezicht worden gestart en men kan een aanvangsdosis van 20 mg in overweging nemen.

Primair hyperaldosteronisme

Patiënten met primair hyperaldosteronisme zullen in de regel niet reageren op antihypertensiva die werken door remming van het renine-angiotensinesysteem. Daarom wordt het gebruik van Ipreziv niet aanbevolen bij deze patiënten.

Hyperkaliëmie

Op grond van ervaringen met het gebruik van andere geneesmiddelen die invloed hebben op het renine-angiotensine-aldosteronsysteem kan het gelijktijdig gebruik van Ipreziv met kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, kaliumbevattende zoutvervangingsmiddelen of andere geneesmiddelen die het kaliumgehalte kunnen verhogen (bijv. heparine) leiden tot verhogingen van het serumkalium bij hypertensieve patiënten (zie rubriek 4.5). Bij ouderen, bij patiënten met nierinsufficiëntie, bij diabetici en/of bij patiënten met onderliggende aandoeningen is het risico op hyperkaliëmie, wat fataal kan zijn, verhoogd. Kalium moet, indien nodig, gecontroleerd worden.

Aorta- en mitraalklepstenose, obstructieve hypertrofische cardiomyopathie

Extra voorzichtigheid moet worden betracht bij patiënten die lijden aan aorta- of mitraalklepstenose of aan hypertrofische obstructieve cardiomyopathie (HOCM).

Zwangerschap

Therapie met angiotensine II-receptorantagonisten moet niet gestart worden tijdens de zwangerschap. Patiënten die een zwangerschap plannen, moeten overgezet worden op een alternatieve

antihypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens de zwangerschap, tenzij het voortzetten van de angiotensine II-receptorantagonisttherapie noodzakelijk wordt geacht. Als zwangerschap wordt vastgesteld, dient de behandeling met angiotensine II-receptorantagonisten onmiddellijk te worden gestaakt, en moet, indien nodig, worden begonnen met een alternatieve therapie (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

Lithium

Zoals met andere angiotensine II-receptorantagonisten is de combinatie van lithium met Ipreziv niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen

Lithium

Reversibele stijging van de serumlithiumconcentraties en toxiciteit zijn waargenomen tijdens gelijktijdig gebruik van lithium en angiotensine-converterend-enzymremmers. Een gelijkaardig effect kan optreden met angiotensine II-receptorantagonisten. Omwille van een gebrek aan ervaring met gelijktijdig gebruik van azilsartan medoxomil en lithium is deze combinatie niet aanbevolen. Indien de combinatie nodig geacht wordt, wordt aangeraden de serumlithiumspiegels nauwlettend te controleren.

Pas op bij gelijktijdig gebruik

Niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), waaronder selectieve COX-2-remmers, acetylsalicylzuur > 3 g/dag) en niet-selectieve NSAID's

Wanneer angiotensine II-receptorantagonisten gelijktijdig toegediend worden met NSAID's (met name selectieve COX-2-remmers, acetylsalicylzuur (> 3 g/dag) en niet-selectieve NSAID's), kan het antihypertensief effect verminderd worden. Bovendien kan het gelijktijdig gebruik van angiotensine II-receptorantagonisten en NSAID's leiden tot een verhoogd risico op verslechtering van de nierfunctie en een verhoging van serumkalium. Patiënten moeten daarom voldoende gehydrateerd zijn en het monitoren van de nierfunctie bij aanvang van de behandeling is aanbevolen.

Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, kaliumbevattende zoutvervangingsmiddelen en andere bestanddelen die de kaliumspiegels kunnen verhogen

Het gelijktijdig gebruik van kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, kaliumbevattende zoutvervangingsmiddelen of andere geneesmiddelen (bijv. heparine) kan leiden tot een verhoging van de kaliumspiegels. Serumkalium moet, indien nodig, gecontroleerd worden (zie rubriek 4.4).

Aanvullende informatie

De gegevens uit klinische studies laten zien dat dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) bij het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten en aliskiren in verband wordt gebracht met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) in vergelijking met het gebruik van een enkel geneesmiddel dat op het RAAS werkt (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

Er zijn geen klinisch significante interacties waargenomen in studies over azilsartan medoxomil of over azilsartan gelijktijdig toegediend met amlodipine, antacida, chloortalidon, digoxine, fluconazol, glyburide, ketoconazol, metformine en warfarine.

Azilsartan medoxomil wordt snel gehydrolyseerd tot het actieve deel azilsartan door esterasen in het maagdarmkanaal en/of tijdens de absorptie van het geneesmiddel (zie rubriek 5.2). *In-vitro*-studies gaven aan dat interacties op basis van esterase-inhibitie onwaarschijnlijk zijn.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Het gebruik van angiotensine II-receptorantagonisten gedurende het eerste trimester van de zwangerschap wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Het gebruik van angiotensine II-receptorantagonisten is gecontra-indiceerd gedurende het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Ipreziv bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Er kunnen geen duidelijke conclusies getrokken worden uit resultaten van epidemiologisch onderzoek naar het risico van teratogene effecten als gevolg van blootstelling aan angiotensine-converterende-enzymremmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap; een kleine toename in het risico kan echter niet worden uitgesloten. Hoewel er geen gecontroleerde epidemiologische gegevens zijn over het risico van angiotensine II-receptorantagonisten kan het risico vergelijkbaar zijn bij deze klasse van geneesmiddelen. Patiënten die een zwangerschap plannen, moeten overgezet worden op een alternatieve antihypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens zwangerschap, tenzij het voortzetten van de angiotensine II-receptorantagonistetherapie noodzakelijk wordt geacht. Als zwangerschap wordt vastgesteld, dient de behandeling met angiotensine II-receptorantagonisten onmiddellijk te worden gestaakt, en moet, indien nodig, begonnen worden met een alternatieve therapie.

Het is bekend dat blootstelling aan angiotensine II-receptorantagonisten gedurende het tweede en derde trimester foetale toxiciteit (verslechterde nierfunctie, oligohydramniet, achterstand in schedelverharding) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) kan induceren (zie ook rubriek 5.3).

Als blootstelling vanaf het tweede trimester van de zwangerschap heeft plaatsgevonden, wordt een echoscopie van de nierfunctie en de schedel aanbevolen.

Pasgeborenen van wie de moeder angiotensine II-receptorantagonisten heeft gebruikt, dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden op hypotensie (zie ook rubrieken 4.3 en 4.4).

Borstvoeding

Omdat er geen informatie beschikbaar is over het gebruik van Ipreziv bij het geven van borstvoeding, wordt Ipreziv niet aangeraden. Alternatieve behandelingen met beter bekende veiligheidsprofielen verdienen de voorkeur, vooral bij het geven van borstvoeding aan pasgeboren of prematuur geboren zuigelingen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de impact van Ipreziv op de vruchtbaarheid bij de mens. Niet-klinische studies hebben aangetoond dat azilsartan geen effect bleek te hebben op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid bij ratten (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Op grond van zijn farmacodynamische eigenschappen mag worden aangenomen dat azilsartan medoxomil een verwaarloosbare invloed heeft op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Echter, bij inname van elk anihypertensivum dient er rekening mee gehouden te worden dat duizeligheid of vermoeidheid af en toe kunnen optreden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van Ipreziv in doses van 20, 40 of 80 mg is beoordeeld in klinische studies bij patiënten die tot 56 weken lang behandeld werden. In deze klinische studies waren de met de behandeling geassocieerde bijwerkingen van Ipreziv grotendeels licht of matig, met een totale incidentie vergelijkbaar met die van placebo. De meest voorkomende bijwerking was duizeligheid. De incidentie van bijwerkingen met Ipreziv werd niet beïnvloed door geslacht, leeftijd of ras.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen op basis van samengevoegde gegevens (doses van 40 en 80 mg) worden hieronder vermeld volgens systeem/orgaanklasse en voorkeurstermen. De bijwerkingen worden gerangschikt volgens frequentie, aan de hand van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), met inbegrip van meldingen van geïsoleerde gevallen. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. Er werd in een placebogecontroleerde studie een vergelijkbare frequentie van de bijwerkingen gemeld voor de Ipreziv 20 mg dosis en voor de 40 en 80 mg doses.

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Duizeligheid
Bloedvataandoeningen	Soms	Hypotensie
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak Soms	Diarree Misselijkheid
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms Zelden	Huiduitslag, pruritus Angio-oedeem
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Soms	Spierspasmen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Soms	Vermoeidheid Perifeer oedeem
Onderzoeken	Vaak Soms	Verhoogde bloedwaarden van creatinefosfokinase Verhoogde bloedwaarden van creatinine Verhoogde bloedwaarden van urinezuur/hyperurikemie

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Wanneer Ipreziv toegediend werd in combinatie met chloortalidon namen de frequenties van creatininebloedwaarden toe en hypotensie trad niet meer soms, maar vaak op.

Wanneer Ipreziv toegediend werd in combinatie met amlodipine nam de frequentie van het perifeer oedeem toe van soms naar vaak, maar was deze lager dan bij een behandeling met alleen amlodipine.

Onderzoeken

Serumcreatinine

De incidentie van verhogingen in serumcreatinine na behandeling met Ipreziv was vergelijkbaar met placebo in gerandomiseerde placebogecontroleerde monotherapiestudies. Het gelijktijdig toedienen van Ipreziv met diuretica, zoals chloortalidon, resulteerde in een grotere incidentie van creatininstijgingen, hetgeen eveneens waargenomen wordt met andere angiotensine II-receptorantagonisten en angiotensine-converterend-enzymremmers. De serumcreatininstijgingen die genoteerd werden bij een behandeling met Ipreziv gecombineerd met een diureticum werden geassocieerd met een grotere bloeddrukdaling, vergeleken met een behandeling met één enkel geneesmiddel. Vele van deze stijgingen waren kortstondig of niet-progressief bij voortgezet gebruik van de behandeling. Na stopzetting van de behandeling waren de meeste stijgingen die niet waren verdwenen tijdens de behandeling reversibel, waarbij de creatininespiegels van de meeste personen terugkeerden naar de uitgangswaarden of bijna-uitgangswaarden.

Urinezuur

Kleine gemiddelde verhogingen van urinezuur in serum werden opgemerkt na behandeling met Ipreziv (10,8 $\mu\text{mol/l}$) tegenover placebo (4,3 $\mu\text{mol/l}$).

Hemoglobine en hematocriet

Er werden kleine dalingen waargenomen in hemoglobine en hematocriet (gemiddelde dalingen van respectievelijk ongeveer 3 g/l en 1 volumeprocent) in placebogecontroleerde monotherapiestudies. Dit effect is ook waargenomen met andere remmers van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Symptomen

Op basis van farmacologische overwegingen zijn de meest waarschijnlijke symptomen van een overdosering naar verwachting symptomatische hypotensie en duizeligheid. Tijdens gecontroleerde klinische onderzoeken bij gezonde personen werden eenmaaldaagse doses tot 320 mg Ipreziv toegediend gedurende 7 dagen en goed verdragen.

Behandeling

Als symptomatische hypotensie optreedt, moet een ondersteunende behandeling ingesteld en vitale functies gecontroleerd worden.

Azilsartan wordt niet door dialyse verwijderd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: angiotensine-II-antagonisten, enkelvoudig
ATC-code: C09CA09

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Azilsartan medoxomil is een oraal werkzame prodrug die snel omgezet wordt in de werkzame stof azilsartan. Deze stof werkt op een selectieve manier de effecten tegen van angiotensine II door binding aan de AT_1 -receptor in verschillende weefsels te blokkeren (zie rubriek 5.2). Angiotensine II is de voornaamste vasopressor van het renine-angiotensinesysteem met effecten zoals vasoconstrictie, stimulering van synthese en afgifte van aldosteron, hartstimulering en renale reabsorptie van natrium.

Blokkade van de AT_1 -receptor remt de negatieve regulerende feedback van angiotensine II op de reninesecretie, maar de resulterende toenames van plasmarenineactiviteit en angiotensine II circulerende spiegels overstijgen het antihypertensief effect van azilsartan niet.

Essentiële hypertensie

In zeven dubbelblinde gecontroleerde studies werden in totaal 5941 patiënten (waarvan 3672 Ipreziv, 801 placebo en 1468 een actieve comparator toegediend kregen) beoordeeld. In totaal was 51% van de patiënten van het mannelijk geslacht en 26% was 65 jaar of ouder ($5\% \geq 75$ jaar); 67% was blank en 19% van het negroïde ras.

Ipreziv werd vergeleken met placebo en werkzame comparatoren in twee 6 weken durende gerandomiseerde, dubbelblinde studies. Bloeddrukdalingen in vergelijking met placebo, gebaseerd op 24-uurs-gemiddelde-bloeddruk gemeten door een ambulante bloeddrukmeting (ABPM) en dalbloeddrukmeting in de klinische praktijk (SBP) worden voor beide studies in onderstaande tabel getoond. Daarnaast leidde de 80 mg dosis van Ipreziv tot aanzienlijk grotere SBP-dalingen dan de hoogste goedgekeurde doses olmesartan medoxomil en valsartan.

	Placebo	Ipreziv 20 mg	Ipreziv 40 mg#	Ipreziv 80 mg#	OLM-M 40 mg#	Valsartan 320 mg#
Primair eindpunt: 24-uurs-gemiddelde SBP: LS gemiddelde verandering vanaf de Uitgangswaarde (UW) tot Week 6 (mm Hg)						
Studie 1						
Verandering t.o.v. UW	-1,4	-12,2 *	-13,5 *	-14,6 *†	-12,6	-
Studie 2						
Verandering t.o.v. UW	-0,3	-	-13,4 *	-14,5 *†	-12,0	-10,2
Belangrijkst secundair eindpunt: Klinische SBP: LS gemiddelde verandering vanaf de Uitgangswaarde (UW) tot Week 6 (mm Hg) (LOCF)						
Studie 1						
Verandering t.o.v. UW	-2,1	-14,3 *	-14,5 *	-17,6 *	-14,9	-
Studie 2						
Verandering t.o.v. UW	-1,8	-	-16,4 *†	-16,7 *†	-13,2	-11,3

OLM-M = olmesartan medoxomil, LS = “least squares”, LOCF = “last observation carried forward”

* Significant verschil vs. placebo (grenswaarde 0,05) in het kader van de stapsgewijze analyse

† Significant verschil vs. comparator(en) (grenswaarde 0,05) in het kader van de stapsgewijze analyse

Maximum bereikte dosis in studie 2. De doses werden geforceerd getitreerd in Week 2 van 20 tot 40 mg en van 40 tot 80 mg voor Ipreziv, en respectievelijk van 20 tot 40 mg en van 160 tot 320 mg voor olmesartan medoxomil en valsartan.

In deze twee studies behoorden duizeligheid, hoofdpijn en dyslipidemie tot de klinisch belangrijke en meest voorkomende bijwerkingen. Bij Ipreziv, olmesartan medoxomil en valsartan werd duizeligheid gezien met een incidentie van respectievelijk 3,0%, 3,3% en 1,8%, hoofdpijn met een incidentie van 4,8%, 5,5% en 7,6% en dyslipidemie met een incidentie van 3,5%, 2,4% en 1,1%.

In studies met valsartan of ramipril als werkzame comparator bleef de bloeddrukdalende werking van Ipreziv behouden tijdens langetermijnbehandeling. Ipreziv vertoonde een lagere incidentie voor hoest (1,2%) dan ramipril (8,2%).

Het antihypertensieve effect van Ipreziv trad op binnen de eerste 2 weken na inname en het maximale effect werd bereikt na 4 weken. Het bloeddrukverlagend effect van Ipreziv hield eveneens aan tijdens het 24 uren-doseringsinterval. De placebogecorrigeerde dal/piek-verhoudingen voor SBP en DBP bedroegen ongeveer 80% of meer.

Er werd geen rebound hypertensie waargenomen na het na 6 maanden abrupt afbreken van de behandeling met Ipreziv.

Er werden geen algemene verschillen waargenomen in veiligheid en doeltreffendheid tussen oudere patiënten en jongere patiënten, maar een grotere gevoeligheid voor bloeddrukverlagende effecten bij

sommige oudere patiënten kan niet uitgesloten worden (zie rubriek 4.2). Zoals met andere angiotensine II-receptorantagonisten en angiotensine-converterend-enzymremmers was het antihypertensieve effect lager in negroïde patiënten (doorgaans een populatie met een laag reninegehalte).

De gelijktijdige toediening van Ipreziv 40 en 80 mg met een calciumkanaalblokker (amlodipine) of een diureticum van het thiazide-type (chloortalidon) resulteerde in extra dalingen van de bloeddruk vergeleken met toedieningen met alleen het andere antihypertensivum. Dosisafhankelijke bijwerkingen met inbegrip van duizeligheid, hypotensie en serumcreatininestijgingen kwamen vaker voor in een gecombineerde behandeling met diuretica dan in een behandeling met alleen Ipreziv, terwijl hypokaliëmie minder vaak optrad in een behandeling met alleen een diureticum.

Momenteel zijn gunstige effecten van Ipreziv op de mortaliteit en de cardiovasculaire morbiditeit en doelorgaanbeschadiging niet bekend.

Effect op hartrepolarisatie

Er werd een diepgaande QT/QTc-studie gevoerd ter evaluatie van het vermogen van Ipreziv om het QT/QTc-interval bij gezonde personen te verlengen. Er was geen bewijs van een QT/QTc-verlenging bij een dosis van 320 mg Ipreziv.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelen Bureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met Ipreziv in één of meer subgroepen van pediatrische patiënten met hypertensie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Aanvullende informatie

In twee grote, gerandomiseerde, gecontroleerde trials (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) en VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) is het gebruik van de combinatie van een ACE-remmer met een angiotensine II-receptorantagonist onderzocht.

ONTARGET was een studie bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculair of cerebrovasculair lijden, of diabetes mellitus type 2 in combinatie met tekenen van eind-orgaanschade. VA NEPHRON D was een studie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en diabetische nefropathie.

In deze studies werd geen relevant positief effect op de nierfunctie en/of cardiovasculaire uitkomsten en de mortaliteit gevonden, terwijl een verhoogd risico op hyperkaliëmie, acute nierbeschadiging en/of hypotensie werd gezien in vergelijking met monotherapie. Gezien hun overeenkomstige farmacodynamische eigenschappen zijn deze uitkomsten ook relevant voor andere ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen daarom niet gelijktijdig te worden ingenomen bij patiënten met diabetische nefropathie.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) was een studie die was opgezet om het voordeel van de toevoeging van aliskiren aan de standaardbehandeling van een ACE-remmer of een angiotensine II-receptorantagonist te onderzoeken bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en chronisch nierlijden, cardiovasculair lijden of beide. De studie werd vroegtijdig beëindigd vanwege een verhoogd risico op negatieve uitkomsten. Cardiovasculaire mortaliteit en beroerte kwamen beide numeriek vaker voor in de aliskirengroep dan in de placebogroep, terwijl bijwerkingen en belangrijke ernstige bijwerkingen (hyperkaliëmie, hypotensie en renale disfunctie) vaker in de aliskirengroep werden gerapporteerd dan in de placebogroep.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na orale toediening wordt azilsartan medoxomil snel gehydrolyseerd tot de werkzame stof azilsartan in het maag-darmstelsel en/of tijdens de absorptie. Op basis van *in-vitro*-onderzoek wordt carboxymethylebutenolidase betrokken bij de hydrolyse in de darm en lever. Daarnaast zijn plasma-esterasen betrokken bij de hydrolyse van azilsartan medoxomil tot azilsartan.

Absorptie

De geschatte absolute orale biologische beschikbaarheid van azilsartan medoxomil op basis van de azilsartanconcentratie in plasma is ongeveer 60%. Na orale toediening van azilsartan medoxomil worden piekplasmaconcentraties (C_{max}) van azilsartan binnen 1,5-3 uur bereikt. Voedsel heeft geen invloed op de biologische beschikbaarheid van azilsartan (zie rubriek 4.2).

Distributie

Het verdelingsvolume van azilsartan is ongeveer 16 liter. Azilsartan is sterk aan plasma-eiwitten gebonden (> 99%), voornamelijk aan serumalbumine. Eiwitbinding is constant bij azilsartan plasmaconcentraties die ver boven het bereik liggen dat verkregen wordt met de aanbevolen doses.

Biotransformatie

Azilsartan wordt gemetaboliseerd tot twee primaire metabolieten. De belangrijkste metaboliet in plasma wordt gevormd door O-dealkylatie, eveneens metaboliet M-II genoemd en de minder belangrijke metaboliet wordt gevormd door decarboxylatie, eveneens metaboliet M-I genoemd. Systemische blootstellingen aan de belangrijkste en minder belangrijke metabolieten bij de mens bedroegen respectievelijk ongeveer 50% en minder dan 1% voor azilsartan. M-I en M-II dragen niet bij tot de farmacologische activiteit van Ipreziv. Het belangrijkste enzym dat voor het azilsartan metabolisme verantwoordelijk is, is CYP2C9.

Uitscheiding

Na een orale dosis van ^{14}C -gelabeld azilsartan medoxomil werd ongeveer 55% radioactiviteit teruggevonden in de feces en ongeveer 42% in de urine, met 15% van de dosis uitgescheiden in de urine als azilsartan. De eliminatiehalfwaardetijd van azilsartan is ongeveer 11 uur en renale klaring is ongeveer 2,3 ml/min. Steady-state spiegels van azilsartan worden bereikt binnen 5 dagen en er is geen enkele accumulatie in het plasma met herhaalde eenmaaldaagse toediening.

Lineariteit/niet-lineariteit

Dosisproportionaliteit bij blootstelling werd voor azilsartan vastgesteld binnen het azilsartan medoxomil doseringsbereik van 20 mg tot 320 mg na enkelvoudige of meervoudige toediening.

Karakteristieken van specifieke patiëntengroepen

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van azilsartan werd niet onderzocht bij kinderen jonger dan 18 jaar.

Oudere personen

De farmacokinetiek van azilsartan verschilt niet aanzienlijk tussen jonge (tussen 18 en 45 jaar) en oudere patiënten (tussen 65 en 85 jaar).

Verminderde nierfunctie

Bij patiënten met een licht, matig en ernstig nierfunctieverlies was de volledige blootstelling aan azilsartan (AUC) verhoogd met 30%, 25% en 95%. Er werd geen verhoging (+5%) waargenomen bij patiënten in een eindfase van de nierziekte die gedialyseerd werden. Er werd echter geen klinische ervaring opgedaan bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie of in een eindfase van de nierziekte (zie rubriek 4.2). Hemodialyse verwijdert azilsartan niet uit de systemische circulatie.

Verminderde leverfunctie

Toediening van Ipreziv tot 5 dagen bij personen met een licht (Child-Pugh A) of matig (Child-Pugh B) verminderde leverfunctie resulteerde in een lichte verhoging van de blootstelling van azilsartan

(AUC-verhoging van 1,3 tot 1,6-maal, zie rubriek 4.2). Er zijn geen onderzoeken verricht naar Ipreziv bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie.

Geslacht

De farmacokinetiek van azilsartan verschilt niet aanzienlijk tussen mannen en vrouwen. Er is geen dosisaanpassing nodig op basis van het geslacht.

Ras

De farmacokinetiek van azilsartan verschilt niet aanzienlijk tussen negroïde en blanke populaties. Er is geen dosisaanpassing nodig op basis van het ras.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In preklinische veiligheidsonderzoeken werden azilsartan medoxomil en M-II, de belangrijkste menselijke metaboliet, onderzocht op herhaalde dosistoxiciteit, reproductietoxiciteit, mutageniciteit en carcinogeniciteit.

In de herhaalde dosistoxiciteitstudies veroorzaakten doses die blootstelling produceerden vergelijkbaar met blootstelling in het klinisch therapeutische bereik, een afname in de parameters van de rode bloedcellen, veranderingen in de nieren en renale hemodynamiek, alsmede een toename van het serumkalium in normotensieve dieren. Deze effecten, die voorkómen werden door oraal extra zout toe te dienen, hebben geen klinische betekenis in de behandeling van hypertensie.

In ratten en honden werden een toename van de plasmarenineactiviteit en hypertrofie/hyperplasie van de renale juxtaglomerulaire cellen waargenomen. Deze veranderingen, ook een klasse-effect van angiotensine-converterend-enzymremmers en andere angiotensine II-receptorantagonisten, lijken geen klinische betekenis te hebben.

Azilsartan en M-II passeerden de placenta en werden teruggevonden in de foetussen van drachtige ratten en werden ook uitgescheiden in de melk van zogende ratten. In de reproductietoxiciteitstudies werd er geen effect waargenomen op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid. Er is geen bewijs voor een teratogeen effect, maar dierstudies hebben in beperkte mate schadelijke effecten op de postnatale ontwikkeling van nakomelingen laten zien zoals verminderd lichaamsgewicht, een lichte vertraging in de fysieke ontwikkeling (vertraagde snijtanderuptie, detachering van het oor, opening van de ogen) en hogere mortaliteit.

Azilsartan en M-II hebben geen mutageniciteit of relevante clastogene activiteit in *in-vitro*-studies aangetoond en geen aanwijzing voor carcinogeniciteit in ratten en muizen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol (E 421)
Fumaarzuur (E 297)
Natriumhydroxide
Hydroxypropylcellulose (E 463)
Croscarmellose natrium
Microkristallijne cellulose (E 460)
Magnesiumstearaat (E 572)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.
Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Dozen met aluminium blisterverpakkingen met geïntegreerd droogmiddel.

Verpakkingsgrootten:

Eén blisterverpakking bevat of 14 tabletten of 15 tabletten.

14, 28, 30, 56, 90 of 98 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Denemarken

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

7 december 2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ipreziv 80 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 80 mg azilsartan medoxomil (als kalium).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Witte tot bijna witte ronde tabletten, van 9,6 mm diameter, aan één zijde bedrukt met de letters “ASL” en aan de andere zijde “80”.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ipreziv is geïndiceerd voor de behandeling van essentiële hypertensie bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen aanvangsdosis bedraagt 40 mg eenmaal daags. Bij patiënten bij wie de bloeddruk niet voldoende onder controle is met een lagere dosis kan de dosis verhoogd worden tot een maximum van 80 mg eenmaal daags.

Het bijna-maximaal antihypertensief effect is binnen de 2 weken aanwezig, waarbij maximale effecten bereikt worden na 4 weken.

Als de bloeddruk met enkel Ipreziv onvoldoende onder controle is, kan de bloeddruk extra verlaagd worden wanneer Ipreziv toegediend wordt in combinatie met andere antihypertensiva, waaronder diuretica (zoals chloortalidon en hydrochloorthiazide) en calciumkanaalblokkers (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1).

Speciale populaties

Oudere personen (65 jaar en ouder)

Een aanpassing van de aanvangsdosis van Ipreziv is niet nodig bij oudere patiënten (zie rubriek 5.2), hoewel een aanvangsdosis van 20 mg overwogen kan worden bij patiënten van 75 jaar of ouder die het risico lopen op hypotensie.

Verminderde nierfunctie

Voorzichtigheid is geboden bij hypertensieve patiënten met een sterk verminderde nierfunctie of in de eindfase van een nierziekte, daar Ipreziv bij deze patiënten niet werd bestudeerd (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Azilsartan wordt door hemodialyse niet verwijderd van de systemische circulatie.

Patiënten met een licht of matig verminderde nierfunctie vereisen geen dosisaanpassing.

Verminderde leverfunctie

Ipreziv werd niet bestudeerd bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie en daarom is het gebruik ervan niet aanbevolen in deze patiëntengroep (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Gezien de beperkte opgedane ervaring in het gebruik van Ipreziv bij patiënten met een licht of matig verminderde leverfunctie, is nauwgezette controle aanbevolen en moet men een aanvangsdosis van 20 mg in overweging nemen (zie rubriek 5.2).

Intravasculaire volumedepletie

Bij patiënten met een mogelijke intravasculaire volumedepletie of zoutdepletie (bijv. patiënten die braken, diarree hebben of hoge doses diuretica nemen) dient Ipreziv onder strikt medisch toezicht gegeven te worden en kan een aanvangsdosis van 20 mg worden overwogen (zie rubriek 4.4).

Hartfalen

Voorzichtigheid is geboden bij hypertensieve patiënten met congestief hartfalen, daar Ipreziv bij deze patiënten niet werd bestudeerd (zie rubriek 4.4).

Negroïde populatie

De negroïde populatie vereist geen dosisaanpassing, hoewel kleinere reducties van de bloeddruk waargenomen werden in vergelijking met een niet-negroïde populatie (zie rubriek 5.1). Dit werd algemeen vastgesteld voor andere angiotensine II-receptor (AT_1) antagonisten en angiotensine-converterend-enzymremmers. Bijgevolg kunnen een dosisverhoging van Ipreziv en een combinatiebehandeling vaker nodig zijn om de bloeddruk bij negroïde patiënten onder controle te houden.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Ipreziv bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 0 tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld.

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Ipreziv is voor oraal gebruik en kan met of zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6).
- Het gelijktijdig gebruik van Ipreziv met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of een nierinsufficiëntie ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Geactiveerd renine-angiotensine-aldosteronsysteem

Bij patiënten wier vasculaire tonus en nierfunctie voornamelijk van de activiteit van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem afhankelijk zijn (bijv. patiënten met congestief hartfalen, ernstig verminderde nierfunctie of nierarteriostenose) is de behandeling met geneesmiddelen die dit systeem beïnvloeden, zoals angiotensine-converterend-enzymremmers en angiotensine II-receptorantagonisten, geassocieerd met acute hypotensie, azotemie, oligurie of, in zeldzame gevallen, acuut nierfalen. De mogelijkheid van dergelijke effecten kan niet uitgesloten worden met Ipreziv.

Voorzichtigheid is geboden bij hypertensieve patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie, congestief hartfalen of nierarteriestenose, daar Ipreziv bij deze patiënten niet werd bestudeerd (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Bij patiënten met ischemische cardiomyopathie of ischemische cerebrovasculaire aandoeningen kan een excessieve bloeddruk daling tot een myocardinfarct of CVA leiden.

Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteron systeem (RAAS)

Er is bewijs dat bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren het risico op hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) toeneemt. Dubbele blokkade van RAAS door het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren wordt daarom niet aanbevolen (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

Als behandeling met dubbele blokkade absoluut noodzakelijk wordt geacht, mag dit alleen onder supervisie van een specialist plaatsvinden en moeten de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk regelmatig worden gecontroleerd.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen niet gelijktijdig te worden ingenomen door patiënten met diabetische nefropathie.

Niertransplantatie

Er is momenteel geen ervaring met de toediening van Ipreziv bij patiënten die recent een niertransplantatie hebben ondergaan.

Verminderde leverfunctie

Ipreziv werd niet bestudeerd bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie en daarom is het gebruik ervan niet aanbevolen in deze patiëntengroep (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Hypotensie bij patiënten met volume- en/of zoutdepletie

Bij patiënten met een aanzienlijke volume- en/of zoutdepletie (bijv. patiënten die braken, diarree hebben of hoge doses diuretica nemen) zou na de instelling van een behandeling met Ipreziv symptomatische hypotensie kunnen optreden. Hypovolemie moet worden gecorrigeerd voordat Ipreziv wordt toegediend of de behandeling moet onder nauwlettend toezicht worden gestart en men moet een aanvangsdosis van 20 mg in overweging nemen.

Primair hyperaldosteronisme

Patiënten met primair hyperaldosteronisme zullen in de regel niet reageren op antihypertensiva die werken door remming van het renine-angiotensinesysteem. Daarom wordt het gebruik van Ipreziv niet aanbevolen bij deze patiënten.

Hyperkaliëmie

Op grond van ervaringen met het gebruik van andere geneesmiddelen die invloed hebben op het renine-angiotensine-aldosteronsysteem kan het gelijktijdig gebruik van Ipreziv met kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, kaliumbevattende zoutvervangingsmiddelen of andere geneesmiddelen die het kaliumgehalte kunnen verhogen (bijv. heparine) leiden tot verhogingen van het serumkalium bij hypertensieve patiënten (zie rubriek 4.5). Bij ouderen, bij patiënten met nierinsufficiëntie, bij diabetici en/of bij patiënten met onderliggende aandoeningen is het risico op hyperkaliëmie, wat fataal kan zijn, verhoogd. Kalium moet, indien nodig, gecontroleerd worden.

Aorta- en mitraalklepstenose, obstructieve hypertrofische cardiomyopathie

Extra voorzichtigheid moet worden betracht bij patiënten die lijden aan aorta- of mitraalklepstenose of aan hypertrofische obstructieve cardiomyopathie (HOCM).

Zwangerschap

Therapie met angiotensine II-receptorantagonisten moet niet gestart worden tijdens de zwangerschap. Patiënten die een zwangerschap plannen, moeten overgezet worden op een alternatieve

antihypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens de zwangerschap, tenzij het voortzetten van de angiotensine II-receptorantagonisttherapie noodzakelijk wordt geacht. Als zwangerschap wordt vastgesteld, dient de behandeling met angiotensine II-receptorantagonisten onmiddellijk te worden gestaakt, en moet, indien nodig, worden begonnen met een alternatieve therapie (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

Lithium

Zoals met andere angiotensine II-receptorantagonisten is de combinatie van lithium met Ipreziv niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen

Lithium

Reversibele stijging van de serumlithiumconcentraties en toxiciteit zijn waargenomen tijdens gelijktijdig gebruik van lithium en angiotensine-converterend-enzymremmers. Een gelijkaardig effect kan optreden met angiotensine II-receptorantagonisten. Omwille van een gebrek aan ervaring met gelijktijdig gebruik van azilsartan medoxomil en lithium is deze combinatie niet aanbevolen. Indien de combinatie nodig geacht wordt, wordt aangeraden de serumlithiumspiegels nauwlettend te controleren.

Pas op bij gelijktijdig gebruik

Niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), waaronder selectieve COX-2-remmers, acetylsalicylzuur > 3 g/dag) en niet-selectieve NSAID's

Wanneer angiotensine II-receptorantagonisten gelijktijdig toegediend worden met NSAID's (met name selectieve COX-2-remmers, acetylsalicylzuur (> 3 g/dag) en niet-selectieve NSAID's), kan het antihypertensief effect verminderd worden. Bovendien kan het gelijktijdig gebruik van angiotensine II-receptorantagonisten en NSAID's leiden tot een verhoogd risico op verslechtering van de nierfunctie en een verhoging van serumkalium. Patiënten moeten daarom voldoende gehydrateerd zijn en het monitoren van de nierfunctie bij aanvang van de behandeling is aanbevolen.

Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, kaliumbevattende zoutvervangingsmiddelen en andere bestanddelen die de kaliumspiegels kunnen verhogen

Het gelijktijdig gebruik van kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, kaliumbevattende zoutvervangingsmiddelen of andere geneesmiddelen (bijv. heparine) kan leiden tot een verhoging van de kaliumspiegels. Serumkalium moet, indien nodig, gecontroleerd worden (zie rubriek 4.4).

Aanvullende informatie

De gegevens uit klinische studies laten zien dat dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) bij het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten en aliskiren in verband wordt gebracht met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) in vergelijking met het gebruik van een enkel geneesmiddel dat op het RAAS werkt (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

Er zijn geen klinisch significante interacties waargenomen in studies over azilsartan medoxomil of over azilsartan gelijktijdig toegediend met amlodipine, antacida, chloortalidon, digoxine, fluconazol, glyburide, ketoconazol, metformine en warfarine.

Azilsartan medoxomil wordt snel gehydrolyseerd tot het actieve deel azilsartan door esterasen in het maagdarmkanaal en/of tijdens de absorptie van het geneesmiddel (zie rubriek 5.2). *In-vitro*-studies gaven aan dat interacties op basis van esterase-inhibitie onwaarschijnlijk zijn.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Het gebruik van angiotensine II-receptorantagonisten gedurende het eerste trimester van de zwangerschap wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Het gebruik van angiotensine II-receptorantagonisten is gecontra-indiceerd gedurende het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Ipreziv bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Er kunnen geen duidelijke conclusies getrokken worden uit resultaten van epidemiologisch onderzoek naar het risico van teratogene effecten als gevolg van blootstelling aan angiotensine-converterende-enzymremmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap; een kleine toename in het risico kan echter niet worden uitgesloten. Hoewel er geen gecontroleerde epidemiologische gegevens zijn over het risico van angiotensine II-receptorantagonisten kan het risico vergelijkbaar zijn bij deze klasse van geneesmiddelen. Patiënten die een zwangerschap plannen, moeten overgezet worden op een alternatieve antihypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens zwangerschap, tenzij het voortzetten van de angiotensine II-receptorantagonistentherapie noodzakelijk wordt geacht. Als zwangerschap wordt vastgesteld, dient de behandeling met angiotensine II-receptorantagonisten onmiddellijk te worden gestaakt, en moet, indien nodig, begonnen worden met een alternatieve therapie.

Het is bekend dat blootstelling aan angiotensine II-receptorantagonisten gedurende het tweede en derde trimester foetale toxiciteit (verslechterde nierfunctie, oligohydramnïe, achterstand in schedelverharding) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) kan induceren (zie ook rubriek 5.3).

Als blootstelling vanaf het tweede trimester van de zwangerschap heeft plaatsgevonden, wordt een echoscopie van de nierfunctie en de schedel aanbevolen.

Pasgeborenen van wie de moeder angiotensine II-receptorantagonisten heeft gebruikt, dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden op hypotensie (zie ook rubrieken 4.3 en 4.4).

Borstvoeding

Omdat er geen informatie beschikbaar is over het gebruik van Ipreziv bij het geven van borstvoeding, wordt Ipreziv niet aangeraden. Alternatieve behandelingen met beter bekende veiligheidsprofielen verdienen de voorkeur, vooral bij het geven van borstvoeding aan pasgeboren of prematuur geboren zuigelingen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de impact van Ipreziv op de vruchtbaarheid bij de mens. Niet-klinische studies hebben aangetoond dat azilsartan geen effectbleek te hebben op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid bij ratten (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Op grond van zijn farmacodynamische eigenschappen mag worden aangenomen dat azilsartan medoxomil een verwaarloosbare invloed heeft op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Echter, bij inname van elk anihypertensivum dient er rekening mee gehouden te worden dat duizeligheid of vermoeidheid af en toe kunnen optreden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van Ipreziv in doses van 20, 40 of 80 mg is beoordeeld in klinische studies bij patiënten die tot 56 weken lang behandeld werden. In deze klinische studies waren de met de behandeling geassocieerde bijwerkingen van Ipreziv grotendeels licht of matig, met een totale incidentie vergelijkbaar met die van placebo. De meest voorkomende bijwerking was duizeligheid. De incidentie van bijwerkingen met Ipreziv werd niet beïnvloed door geslacht, leeftijd of ras.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen op basis van samengevoegde gegevens (doses van 40 en 80 mg) worden hieronder vermeld volgens systeem/orgaanklasse en voorkeurstermen. De bijwerkingen worden gerangschikt volgens frequentie, aan de hand van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), met inbegrip van meldingen van geïsoleerde gevallen. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. Er werd in een placebogecontroleerde studie een vergelijkbare frequentie van de bijwerkingen gemeld voor de Ipreziv 20 mg dosis en voor de 40 en 80 mg doses.

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Duizeligheid
Bloedvataandoeningen	Soms	Hypotensie
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak Soms	Diarree Misselijkheid
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms Zelden	Huiduitslag, pruritus Angio-oedeem
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Soms	Spierspasmen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Soms	Vermoeidheid Perifeer oedeem
Onderzoeken	Vaak Soms	Verhoogde bloedwaarden van creatinefosfokinase Verhoogde bloedwaarden van creatinine Verhoogde bloedwaarden van urinezuur/hyperurikemie

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Wanneer Ipreziv toegediend werd in combinatie met chloortalidon namen de frequenties van creatininebloedwaarden toe en hypotensie trad niet meer soms, maar vaak op.

Wanneer Ipreziv toegediend werd in combinatie met amlodipine nam de frequentie van het perifeer oedeem toe van soms naar vaak, maar was deze lager dan bij een behandeling met alleen amlodipine.

Onderzoeken

Serumcreatinine

De incidentie van verhogingen in serumcreatinine na behandeling met Ipreziv was vergelijkbaar met placebo in gerandomiseerde placebogecontroleerde monotherapiestudies. Het gelijktijdig toedienen van Ipreziv met diuretica, zoals chloortalidon, resulteerde in een grotere incidentie van creatininstijgingen, hetgeen eveneens waargenomen wordt met andere angiotensine II-receptorantagonisten en angiotensine-converterend-enzymremmers. De serumcreatininstijgingen die genoteerd werden bij een behandeling met Ipreziv gecombineerd met een diureticum werden geassocieerd met een grotere bloeddrukdaling, vergeleken met een behandeling met één enkel geneesmiddel. Vele van deze stijgingen waren kortstondig of niet-progressief bij voortgezet gebruik van de behandeling. Na stopzetting van de behandeling waren de meeste stijgingen die niet waren verdwenen tijdens de behandeling reversibel, waarbij de creatininespiegels van de meeste personen terugkeerden naar de uitgangswaarden of bijna-uitgangswaarden.

Urinezuur

Kleine gemiddelde verhogingen van urinezuur in serum werden opgemerkt na behandeling met Ipreziv (10,8 $\mu\text{mol/l}$) tegenover placebo (4,3 $\mu\text{mol/l}$).

Hemoglobine en hematocriet

Er werden kleine dalingen waargenomen in hemoglobine en hematocriet (gemiddelde dalingen van respectievelijk ongeveer 3 g/l en 1 volumeprocent) in placebogecontroleerde monotherapiestudies. Dit effect is ook waargenomen met andere remmers van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Symptomen

Op basis van farmacologische overwegingen zijn de meest waarschijnlijke symptomen van een overdosering naar verwachting symptomatische hypotensie en duizeligheid. Tijdens gecontroleerde klinische onderzoeken bij gezonde personen werden eenmaaldaagse doses tot 320 mg Ipreziv toegediend gedurende 7 dagen en goed verdragen.

Behandeling

Als symptomatische hypotensie optreedt, moet een ondersteunende behandeling ingesteld en vitale functiesgecontroleerd worden.

Azilsartan wordt niet door dialyse verwijderd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: angiotensine-II-antagonisten, enkelvoudig
ATC-code: C09CA09

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Azilsartan medoxomil is een oraal werkzame prodrug die snel omgezet wordt in de werkzame stof azilsartan. Deze stof werkt op een selectieve manier de effecten tegen van angiotensine II door binding aan de AT_1 -receptor in verschillende weefsels te blokkeren (zie rubriek 5.2). Angiotensine II is de voornaamste vasopressor van het renine-angiotensinesysteem met effecten zoals vasoconstrictie, stimulering van synthese en afgifte van aldosteron, hartstimulering en renale reabsorptie van natrium.

Blokkade van de AT_1 -receptor remt de negatieve regulerende feedback van angiotensine II op de reninesecretie, maar de resulterende toenames van plasmarenineactiviteit en angiotensine II circulerende spiegels overstijgen het antihypertensief effect van azilsartan niet.

Essentiële hypertensie

In zeven dubbelblinde gecontroleerde studies werden in totaal 5941 patiënten (waarvan 3672 Ipreziv, 801 placebo en 1468 een actieve comparator toegediend kregen) beoordeeld. In totaal was 51% van de patiënten van het mannelijk geslacht en 26% was 65 jaar of ouder ($5\% \geq 75$ jaar); 67% was blank en 19% van het negroïde ras.

Ipreziv werd vergeleken met placebo en werkzame comparatoren in twee 6 weken durende gerandomiseerde, dubbelblinde studies. Bloeddrukdalingen in vergelijking met placebo, gebaseerd op 24-uurs-gemiddelde-bloeddruk gemeten door een ambulante bloeddrukmeting (ABPM) en dalbloeddrukmeting in de klinische praktijk (SBP) worden voor beide studies in onderstaande tabel getoond. Daarnaast leidde de 80 mg dosis van Ipreziv tot aanzienlijk grotere SBP-dalingen dan de hoogste goedgekeurde doses olmesartan medoxomil en valsartan.

	Placebo	Ipreziv 20 mg	Ipreziv 40 mg#	Ipreziv 80 mg#	OLM-M 40 mg#	Valsartan 320 mg#
Primair eindpunt: 24-uurs-gemiddelde SBP: LS gemiddelde verandering vanaf de Uitgangswaarde (UW) tot Week 6 (mm Hg)						
Studie 1						
Verandering t.o.v. UW	-1,4	-12,2 *	-13,5 *	-14,6 *†	-12,6	-
Studie 2						
Verandering t.o.v. UW	-0,3	-	-13,4 *	-14,5 *†	-12,0	-10,2
Belangrijkst secundair eindpunt: Klinische SBP: LS gemiddelde verandering vanaf de Uitgangswaarde (UW) tot Week 6 (mm Hg) (LOCF)						
Studie 1						
Verandering t.o.v. UW	-2,1	-14,3 *	-14,5 *	-17,6 *	-14,9	-
Studie 2						
Verandering t.o.v. UW	-1,8	-	-16,4 *†	-16,7 *†	-13,2	-11,3

OLM-M = olmesartan medoxomil, LS = "least squares", LOCF = "last observation carried forward"

* Significant verschil vs. placebo (grenswaarde 0,05) in het kader van de stapsgewijze analyse

† Significant verschil vs. comparator(en) (grenswaarde 0,05) in het kader van de stapsgewijze analyse

Maximum bereikte dosis in studie 2. De doses werden geforceerd getitreerd in Week 2 van 20 tot 40 mg en van 40 tot 80 mg voor Ipreziv, en respectievelijk van 20 tot 40 mg en van 160 tot 320 mg voor olmesartan medoxomil en valsartan.

In deze twee studies behoorden duizeligheid, hoofdpijn en dyslipidemie tot de klinisch belangrijke en meest voorkomende bijwerkingen. Bij respectievelijk Ipreziv, olmesartan medoxomil en valsartan werd duizeligheid gezien met een incidentie van respectievelijk 3,0%, 3,3% en 1,8%, hoofdpijn met een incidentie van 4,8%, 5,5% en 7,6% en dyslipidemie met een incidentie van 3,5%, 2,4% en 1,1%.

In studies met valsartan of ramipril als werkzame comparator bleef de bloeddrukdalende werking van Ipreziv behouden tijdens langetermijnbehandeling. Ipreziv vertoonde een lagere incidentie voor hoest (1,2%) dan ramipril (8,2%).

Het antihypertensieve effect van Ipreziv trad op binnen de eerste 2 weken na inname en het maximale effect werd bereikt na 4 weken. Het bloeddrukverlagend effect van Ipreziv hield eveneens aan tijdens het 24 uren-doseringsinterval. De placebogecorrigeerde dal/peik-verhoudingen voor SBP en DBP bedroegen ongeveer 80% of meer.

Er werd geen rebound hypertensie waargenomen na het na 6 maanden abrupt afbreken van de behandeling met Ipreziv.

Er werden geen algemene verschillen waargenomen in veiligheid en doeltreffendheid tussen oudere patiënten en jongere patiënten, maar een grotere gevoeligheid voor bloeddrukverlagende effecten bij

sommige oudere patiënten kan niet uitgesloten worden (zie rubriek 4.2). Zoals met andere angiotensine II-receptorantagonisten en angiotensine-converterend-enzymremmers was het antihypertensieve effect lager in negroïde patiënten (doorgaans een populatie met een laag reninegehalte).

De gelijktijdige toediening van Ipreziv 40 en 80 mg met een calciumkanaalblokker (amlodipine) of een diureticum van het thiazide-type (chloortalidon) resulteerde in extra dalingen van de bloeddruk vergeleken met toedieningen met alleen het andere antihypertensivum. Dosisafhankelijke bijwerkingen met inbegrip van duizeligheid, hypotensie en serumcreatininestijgingen kwamen vaker voor in een gecombineerde behandeling met diuretica dan in een behandeling met alleen Ipreziv, terwijl hypokaliëmie minder vaak optrad in een behandeling met alleen een diureticum.

Momenteel zijn gunstige effecten van Ipreziv op de mortaliteit en de cardiovasculaire morbiditeit en doelorgaanbeschadiging niet bekend.

Effect op hartrepolarisatie

Er werd een diepgaande QT/QTc-studie gevoerd ter evaluatie van het vermogen van Ipreziv om het QT/QTc-interval bij gezonde personen te verlengen. Er was geen bewijs van een QT/QTc-verlenging bij een dosis van 320 mg Ipreziv.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelen Bureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met Ipreziv in één of meer subgroepen van pediatrische patiënten met hypertensie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Aanvullende informatie

In twee grote, gerandomiseerde, gecontroleerde trials (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) en VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) is het gebruik van de combinatie van een ACE-remmer met een angiotensine II-receptorantagonist onderzocht.

ONTARGET was een studie bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculair of cerebrovasculair lijden, of diabetes mellitus type 2 in combinatie met tekenen van eind-orgaanschade. VA NEPHRON D was een studie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en diabetische nefropathie.

In deze studies werd geen relevant positief effect op de nierfunctie en/of cardiovasculaire uitkomsten en de mortaliteit gevonden, terwijl een verhoogd risico op hyperkaliëmie, acute nierbeschadiging en/of hypotensie werd gezien in vergelijking met monotherapie. Gezien hun overeenkomstige farmacodynamische eigenschappen zijn deze uitkomsten ook relevant voor andere ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen daarom niet gelijktijdig te worden ingenomen bij patiënten met diabetische nefropathie.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) was een studie die was opgezet om het voordeel van de toevoeging van aliskiren aan de standaardbehandeling van een ACE-remmer of een angiotensine II-receptorantagonist te onderzoeken bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en chronisch nierlijden, cardiovasculair lijden of beide. De studie werd vroegtijdig beëindigd vanwege een verhoogd risico op negatieve uitkomsten. Cardiovasculaire mortaliteit en beroerte kwamen beide numeriek vaker voor in de aliskirengroep dan in de placebogroep, terwijl bijwerkingen en belangrijke ernstige bijwerkingen (hyperkaliëmie, hypotensie en renale disfunctie) vaker in de aliskirengroep werden gerapporteerd dan in de placebogroep.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na orale toediening wordt azilsartan medoxomil snel gehydrolyseerd tot de werkzame stof azilsartan in het maag-darmstelsel en/of tijdens de absorptie. Op basis van *in-vitro*-onderzoek wordt carboxymethylebutenolidase betrokken bij de hydrolyse in de darm en lever. Daarnaast zijn plasma-esterasen betrokken bij de hydrolyse van azilsartan medoxomil tot azilsartan.

Absorptie

De geschatte absolute orale biologische beschikbaarheid van azilsartan medoxomil op basis van de azilsartanconcentratie in plasma is ongeveer 60%. Na orale toediening van azilsartan medoxomil worden piekplasmaconcentraties (C_{max}) van azilsartan binnen 1,5-3 uur bereikt. Voedsel heeft geen invloed op de biologische beschikbaarheid van azilsartan (zie rubriek 4.2).

Distributie

Het verdelingsvolume van azilsartan is ongeveer 16 liter. Azilsartan is sterk aan plasma-eiwitten gebonden (> 99%), voornamelijk aan serumalbumine. Eiwitbinding is constant bij azilsartan plasmaconcentraties die ver boven het bereik liggen dat verkregen wordt met de aanbevolen doses.

Biotransformatie

Azilsartan wordt gemetaboliseerd tot twee primaire metabolieten. De belangrijkste metaboliet in plasma wordt gevormd door O-dealkylatie, eveneens metaboliet M-II genoemd, en de minder belangrijke metaboliet wordt gevormd door decarboxylatie, eveneens metaboliet M-I genoemd. Systemische blootstellingen aan de belangrijkste en minder belangrijke metabolieten bij de mens bedroegen respectievelijk ongeveer 50% en minder dan 1% voor azilsartan. M-I en M-II dragen niet bij tot de farmacologische activiteit van Ipreziv. Het belangrijkste enzym dat voor het azilsartan metabolisme verantwoordelijk is, is CYP2C9.

Uitscheiding

Na een orale dosis van ^{14}C -gelabeld azilsartan medoxomil werd ongeveer 55% radioactiviteit teruggevonden in de feces en ongeveer 42% in de urine, met 15% van de dosis uitgescheiden in de urine als azilsartan. De eliminatiehalfwaardetijd van azilsartan is ongeveer 11 uur en renale klaring is ongeveer 2,3 ml/min. Steady-state spiegels van azilsartan worden bereikt binnen 5 dagen en er is geen enkele accumulatie in het plasma met herhaalde eenmaaldaagse toediening.

Lineariteit/niet-lineariteit

Dosisproportionaliteit bij blootstelling werd voor azilsartan vastgesteld binnen het azilsartan medoxomil doseringsbereik van 20 mg tot 320 mg na enkelvoudige of meervoudige toediening.

Karakteristieken van specifieke patiëntengroepen

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van azilsartan werd niet onderzocht bij kinderen jonger dan 18 jaar.

Oudere personen

De farmacokinetiek van azilsartan verschilt niet aanzienlijk tussen jonge (tussen 18 en 45 jaar) en oudere patiënten (tussen 65 en 85 jaar).

Verminderde nierfunctie

Bij patiënten met een licht, matig en ernstig nierfunctieverlies was de volledige blootstelling aan azilsartan (AUC) verhoogd met 30%, 25% en 95%. Er werd geen verhoging (+5%) waargenomen bij patiënten in een eindfase van de nierziekte die gedialyseerd werden. Er werd echter geen klinische ervaring opgedaan bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie of in een eindfase van de nierziekte (zie rubriek 4.2). Hemodialyse verwijdert azilsartan niet uit de systemische circulatie.

Verminderde leverfunctie

Toediening van Ipreziv tot 5 dagen bij personen met een licht (Child-Pugh A) of matig (Child-Pugh B) verminderde leverfunctie resulteerde in een lichte verhoging van de blootstelling van azilsartan (AUC-verhoging van 1,3 tot 1,6-maal, zie rubriek 4.2). Er zijn geen onderzoeken verricht naar Ipreziv bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie.

Geslacht

De farmacokinetiek van azilsartan verschilt niet aanzienlijk tussen mannen en vrouwen. Er is geen dosisaanpassing nodig op basis van het geslacht.

Ras

De farmacokinetiek van azilsartan verschilt niet aanzienlijk tussen negroïde en blanke populaties. Er is geen dosisaanpassing nodig op basis van het ras.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In preklinische veiligheidsonderzoeken werden azilsartan medoxomil en M-II, de belangrijkste menselijke metaboliet, onderzocht op herhaalde dosistoxiciteit, reproductietoxiciteit, mutageniciteit en carcinogeniciteit.

In de herhaalde dosistoxiciteitstudies veroorzaakten doses die blootstelling produceerden vergelijkbaar met blootstelling in het klinisch therapeutische bereik, een afname in de parameters van de rode bloedcellen, veranderingen in de nieren en renale hemodynamiek, alsmede een toename van het serumkalium in normotensieve dieren. Deze effecten, die voorkómen werden door oraal extra zout toe te dienen, hebben geen klinische betekenis in de behandeling van hypertensie.

In ratten en honden werden een toename van de plasmarenineactiviteit en hypertrofie/hyperplasie van de renale juxtaglomerulaire cellen waargenomen. Deze veranderingen, ook een klasse-effect van angiotensine-converterend-enzymremmers en andere angiotensine II-receptorantagonisten, lijken geen klinische betekenis te hebben.

Azilsartan en M-II passeerden de placenta en werden teruggevonden in de foetussen van drachtige ratten en werden ook uitgescheiden in de melk van zogende ratten. In de reproductietoxiciteitstudies werd er geen effect waargenomen op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid. Er is geen bewijs voor een teratogeen effect, maar dierstudies hebben in beperkte mate schadelijke effecten op de postnatale ontwikkeling van nakomelingen laten zien zoals verminderd lichaamsgewicht, een lichte vertraging in de fysieke ontwikkeling (vertraagde snijtanderuptie, detachering van het oor, opening van de ogen) en hogere mortaliteit.

Azilsartan en M-II hebben geen mutageniciteit of relevante clastogene activiteit in *in-vitro*-studies aangetoond en geen aanwijzing voor carcinogeniciteit in ratten en muizen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol (E 421)
Fumaarzuur (E 297)
Natriumhydroxide
Hydroxypropylcellulose (E 463)
Croscarmellose natrium
Microkristallijne cellulose (E 460)
Magnesiumstearaat (E 572)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.
Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Dozen met aluminium blisterverpakkingen met geïntegreerd droogmiddel.

Verpakkingsgrootten:

Eén blisterverpakking bevat of 14 tabletten of 15 tabletten.

14, 28,30, 56, 90 of 98 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Denemarken

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

7 december 2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Takeda Ireland Ltd.
Bray Business Park
Kilruddery
Co Wicklow
Ierland

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

• Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)

De vergunninghouder dient voor dit geneesmiddel periodieke veiligheidsverslagen in, overeenkomstig de vereisten zoals uiteengezet in de lijst van uniale referentiedata en indieningsfrequenties voor periodieke veiligheidsverslagen (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107 quater, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG. Deze lijst is gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• Risk Management Plan (RMP - risicobeheerplan)

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een RMP-update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**Doos****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Ipreziv 20 mg tabletten
azilsartan medoxomil

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 20 mg azilsartan medoxomil (als kalium).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

14 tabletten
28 tabletten
30 tabletten
56 tabletten
90 tabletten
98 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T GEHOUDEN TE WORDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Denemarken

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Ipreziv 20 mg

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Blisterverpakking

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ipreziv 20 mg tabletten
azilsartan medoxomil

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Takeda Logo

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**Doos****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Ipreziv 40 mg tabletten
azilsartan medoxomil

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 40 mg azilsartan medoxomil (als kalium).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

14 tabletten
28 tabletten
30 tabletten
56 tabletten
90 tabletten
98 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Denemarken

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Ipreziv 40 mg

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Blisterverpakking

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ipreziv 40 mg tabletten
azilsartan medoxomil

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Takeda Logo

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**Doos****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Ipreziv 80 mg tabletten
azilsartan medoxomil

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 80 mg azilsartan medoxomil (als kalium).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

14 tabletten
28 tabletten
30 tabletten
56 tabletten
90 tabletten
98 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TEGEHOUDEN TE WORDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Denemarken

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Ipreziv 80 mg

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Blisterverpakking

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ipreziv 80 mg tabletten
azilsartan medoxomil

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Takeda Logo

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

IPREZIV 20 MG TABLETTEN

IPREZIV 40 MG TABLETTEN

IPREZIV 80 MG TABLETTEN

azilsartan medoxomil

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u .

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter:

1. Wat is Ipreziv en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Ipreziv en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Ipreziv bevat het werkzaam bestanddeel azilsartan medoxomil en behoort tot een geneesmiddelenklasse die bekend is als angiotensine II-receptorantagonisten (AIIRA's). Angiotensine II is een stof die in het lichaam op natuurlijke wijze wordt gemaakt en waardoor de bloedvaten zich vernauwen. Dit heeft een stijging van de bloeddruk tot gevolg. Ipreziv verhindert dit effect waardoor de bloedvaten ontspannen en de bloeddruk daalt.

Dit geneesmiddel wordt gebruikt bij de behandeling van hoge bloeddruk (essentiële hypertensie) bij volwassen patiënten (ouder dan 18 jaar).

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent **allergisch** voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- **U bent langer dan 3 maanden zwanger.** (Het is ook beter om het gebruik van Ipreziv te vermijden in het begin van de zwangerschap - zie de rubriek zwangerschap).
- U heeft diabetes of een nierfunctiestoornis en u wordt behandeld met een bloeddrukverlagend geneesmiddel dat **aliskiren** bevat.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt indien u:

- lijdt aan nierproblemen
- aan de dialyse bent of kort geleden een niertransplantatie heeft gehad
- lijdt aan een ernstige leverziekte

- lijdt aan hartproblemen (met inbegrip van hartfalen, recent hartaanval)
- ooit een beroerte heeft gehad
- een lage bloeddruk heeft of zich duizelig of licht in het hoofd voelt
- braakt, recent ernstig gebraakt heeft of indien u diarree heeft
- indien u verhoogde kaliumspiegels in uw bloed heeft
- lijdt aan een bijnierafwijking, genaamd primair hyperaldosteronisme
- verteld werd dat u een vernauwing van uw hartkleppen heeft (genaamd "aortaklepstenose of mitraalklepstenose") of dat de dikte van uw hartspier abnormaal is toegenomen (genaamd "obstructieve hypertropische cardiomyopathie").
- een van de volgende geneesmiddelen voor de behandeling van hoge bloeddruk inneemt:
 - o een "ACE-remmer" (bijvoorbeeld enalapril, lisinopril, ramipril), in het bijzonder als u diabetes-gerelateerde nierproblemen heeft
 - o aliskiren.

Uw arts zal mogelijk uw nierfunctie, bloeddruk en het aantal elektrolyten (bv. kalium) in uw bloed controleren.

Zie ook de informatie in rubriek "Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?".

Vertel uw arts als u denkt dat u zwanger bent (of als u zwanger wilt worden). Het gebruik van Ipreziv wordt niet aanbevolen tijdens het begin van de zwangerschap en dient NIET te worden gebruikt als u langer dan 3 maanden zwanger bent, omdat het ernstige nadelige effecten voor uw baby kan hebben bij gebruik vanaf die periode (zie de rubriek zwangerschap).

Zoals met alle andere angiotensine II-receptorantagonisten kan azilsartan minder effectief zijn in het verlagen van de bloeddruk bij negroïde patiënten.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Er is geen ervaring met de toediening van Ipreziv bij kinderen of adolescenten jonger dan 18 jaar. Daarom dient Ipreziv niet te worden toegediend aan kinderen of adolescenten.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Ipreziv nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft.

Ipreziv kan de werking van sommige andere geneesmiddelen beïnvloeden en sommige geneesmiddelen kunnen de werking van Ipreziv beïnvloeden.

Vertel uw arts indien u één van de volgende geneesmiddelen neemt, in het bijzonder:

- Lithium (geneesmiddel voor mentale gezondheidsproblemen)
- Niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) zoals ibuprofen, diclofenac of celecoxib (geneesmiddelen om pijn en ontstekingen te verminderen)
- Aspirine (acetylsalicycliczuur) indien u meer dan 3 g per dag neemt (geneesmiddel om pijn en ontstekingen te verminderen)
- Geneesmiddelen die het kaliumgehalte in het bloed kunnen verhogen, zoals kaliumsupplementen, kaliumsparende geneesmiddelen (bepaalde 'plaspillen') of kaliumbevattende zoutvervangingsmiddelen
- Heparine (bloedverdunner)
- Diuretica (plaspillen)
- Aliskiren of andere geneesmiddelen om uw bloeddruk te verlagen (angiotensine-converterende enzymremmers of angiotensine-II-receptorblokkers, zoals enalapril, lisinopril, ramipril of valsartan, telmisartan, irbesartan).

Uw arts kan uw dosis aanpassen en/of andere voorzorgsmaatregelen nemen:

Als u een ACE-remmer of aliskiren inneemt (zie ook de informatie in de rubrieken “Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?” en “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?”)

Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Normaalgesproken zal uw arts u adviseren te stoppen met het gebruik van Ipreziv voordat u zwanger bent of zodra u weet dat u zwanger bent en uw arts zal u adviseren een ander geneesmiddel te gebruiken in plaats van Ipreziv.

Ipreziv wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens het begin van de zwangerschap en dient NIET te worden gebruikt bij een zwangerschapsduur van langer dan 3 maanden, omdat het ernstige nadelige effecten voor uw baby kan hebben bij gebruik na de derde zwangerschapsmaand.

Borstvoeding

Vertel uw arts als u borstvoeding geeft of op het punt staat te beginnen met het geven van borstvoeding. Ipreziv wordt niet aanbevolen voor moeders die borstvoeding geven en uw arts kan kiezen voor een andere behandeling als u borstvoeding wenst te geven, vooral als uw baby pas is geboren of te vroeg is geboren.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Ipreziv zal waarschijnlijk geen invloed hebben op uw rijvaardigheid of uw vermogen om machines te bedienen. Sommige mensen kunnen echter last krijgen van vermoeidheid of duizeligheid wanneer zij Ipreziv gebruiken. Als u hier last van heeft, bestuur dan geen voertuig en bedien geen werktuigen of machines.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit middel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. Het is belangrijk om Ipreziv elke dag in te blijven nemen.

Ipreziv is voor oraal gebruik. Neem de tablet in met veel water.

U kunt Ipreziv innemen met of zonder eten.

- De normale aanvangsdosis bedraagt 40 mg eenmaal daags. Uw arts kan deze dosis verhogen tot maximaal 80 mg eenmaal daags, afhankelijk van het effect op uw bloeddruk.
- Voor patiënten zoals veel oudere patiënten (75 jaar en ouder) kan uw arts een lagere aanvangsdosis van 20 mg eenmaal daags aanbevelen.
- Indien u lijdt aan een lichte tot matig ernstige leverziekte kan uw arts u een lagere aanvangsdosis van 20 mg eenmaal daags aanbevelen.
- Voor patiënten die kort geleden lichaamsvloeistoffen verloren hebben, bijv. door braken of diarree of door het gebruik van plaspillen, kan de arts een lagere aanvangsdosis van 20 mg eenmaal daags aanbevelen.
- Indien u lijdt aan andere bijkomende ziektes zoals ernstige nierziekte of hartfalen zal uw arts beslissen welke dosis voor u het best is om de behandeling mee te starten.

Binnen 2 weken behandeling zal een bloeddrukdaling meetbaar zijn; het volledige effect van de ingestelde dosis zal na 4 weken worden bereikt.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u te veel tabletten inneemt of als iemand anders uw geneesmiddel inneemt, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts. U kunt zich zwak of duizelig voelen indien u meer Ipreziv neemt dan u zou mogen.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Ga gewoon door met de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Als u stopt met het innemen van Ipreziv kan uw bloeddruk opnieuw toenemen. Stop daarom niet met het innemen van Ipreziv zonder eerst uw arts te raadplegen over alternatieve behandelingsopties.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

STOP met het innemen van Ipreziv en zoek onmiddellijk medische hulp indien één van de volgende allergische reacties zich bij u voordoen (deze komen zelden voor, bij minder dan 1 op 1000 patiënten):

- Ademhalings- of slikmoeilijkheden, of opzwellen van het gezicht, de lippen, de tong en/of de keel (angio-oedeem)
- Jeuk op de huid met bulten.

Andere mogelijke bijwerkingen zijn:

Vaak voorkomende bijwerkingen die bij minder dan 1 op de 10 patiënten optreden:

- Duizeligheid
- Diarree
- Verhoogde bloedwaarden van creatininefosfokinase (een indicator van spierbeschadiging).

Soms voorkomende bijwerkingen die bij minder dan 1 op de 100 patiënten optreden:

- Lage bloeddruk waardoor u zich zwak of duizelig kunt voelen
- Vermoeid gevoel
- Zwelling van de handen, de enkels of de voeten (perifeer oedeem)
- Huiduitslag en jeuk
- Misselijkheid
- Spierspasmen
- Verhoogde bloedwaarden van serumcreatinine (een indicator van de nierfunctie)
- Verhoogde bloedwaarden van urinezuur (een indicator van de nierfunctie).

Zelden voorkomende bijwerkingen die bij minder dan 1 op de 1000 patiënten optreden:

- Veranderingen in bloedtestresultaten waaronder verlaagde eiwitpiegels in rode bloedcellen (hemoglobine).

Bij het innemen van Ipreziv met chloortalidon (een plaspil) werden hogere waarden van bepaalde chemische stoffen in het bloed (zoals creatinine), die indicatoren zijn voor de nierfunctie, vaak waargenomen (bij minder dan 1 op de 10 patiënten), en een lage bloeddruk trad eveneens vaak op.

Het opzwellen van de handen, enkels of voeten komt vaker voor (bij minder dan 1 op de 10 patiënten) wanneer Ipreziv ingenomen wordt met amlodipine (een calciumkanaalblokker ter behandeling van hypertensie) dan wanneer Ipreziv alleen wordt ingenomen (minder dan 1 op de 100 patiënten). De frequentie van deze bijwerking is het grootst wanneer amlodipine alleen wordt ingenomen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit middel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaar Ipreziv in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht. Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De **werkzame stof in dit middel** is azilsartan medoxomil (als kalium) in 20 mg, 40 mg of 80 mg.
- De **andere stoffen in dit middel** zijn mannitol, fumaarzuur, natriumhydroxide, hydroxypropylcellulose, croscarmellose natrium, microkristallijne cellulose en magnesiumstearaat.

Hoe ziet Ipreziv eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Ipreziv zijn witte ronde tabletten, aan één zijde bedrukt met de letters “ASL” en aan de andere zijde met “20”, “40” of “80”.

Ipreziv wordt geleverd in blisterverpakkingen. Iedere blisterverpakking bevat of 14 tabletten of 15 tabletten en zit in een doos met:

- 14, 28, 30, 56, 90 of 98 tabletten voor 20 mg tabletten
- 14, 28, 30, 56, 90 of 98 tabletten voor 40 mg tabletten
- 14, 28, 30, 56, 90 of 98 tabletten voor 80 mg tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Fabrikant:

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: 0800 825 3325

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

Takeda Farmacéutica España
Tel: +34 93 184 5730

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

Takeda Italia Farmaceutici SpA
Tel: +39 06 5026 01

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Takeda Italia Farmaceutici SpA
Tel: +39 06 5026 01

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Deze bijsluiter is goedgekeurd in {MM/JJJJ}

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees
Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Geneesmiddel niet langer geregistreerd